

# Pourquoi et quand prescrire de la vitamine D après la ménopause ?

F. TRÉMOLLIÈRES  
(Toulouse)

## Résumé

*La vitamine D doit être considérée comme une pro-hormone compte tenu de son métabolisme et de son action systémique dans la régulation de l'homéostasie calcique. La carence vitaminique D est responsable du rachitisme chez l'enfant et de l'ostéomalacie chez l'adulte, et un déficit prolongé contribue au risque d'ostéoporose. Différentes études et méta-analyses ont montré que l'administration de vitamine D en association au calcium est associée à une réduction significative de l'ordre de 15-20 % du risque de fracture non vertébrale et de fracture de hanche. Néanmoins, cet effet n'a été montré que chez le sujet âgé de plus de 65 ans et notamment dans les situations de carence en vitamine D responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire.*

*La vitamine D exerce également une action locale via la conversion du 25 hydroxy-vitamine D (25OHD) en 1,25di(OH)-vitamine D au niveau de pratiquement tous les*

Centre de ménopause - Hôpital Paule de Viguier - TSA 70034 - 330 avenue de Grande-Bretagne - 31059 Toulouse cedex 9

Correspondance : tremollieres.f@chu-toulouse.fr

*tissus de l'organisme. De nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'un déficit en vitamine D était associé à une plus grande fréquence de différentes maladies chroniques parmi lesquelles les pathologies cardio-vasculaires, des pathologies auto-immunes et certains cancers. Néanmoins, le lien de causalité n'est pas démontré et aucun essai randomisé n'est disponible permettant de confirmer le bénéfice éventuel de la vitamine D dans la prévention de ces différentes pathologies.*

*Le dosage de la vitamine D (25OHD) est avant tout préconisé dans les situations cliniques au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25OHD (de l'ordre de 30-40 ng/ml) pour une prise en charge adaptée. C'est essentiellement le cas des sujets présentant une ostéoporose ou un risque élevé de chute ou les conditions cliniques susceptibles d'avoir un retentissement osseux délétère. Dans les autres situations, en particulier chez les sujets de plus de 65 ans, la prise systématique de 800 UI/j de vitamine D (ou 100 000 UI tous les 3 mois) a été proposée sans dosage préalable. Néanmoins, une prise systématique ne peut actuellement se justifier que par la forte prévalence des situations d'insuffisance et de carence en vitamine D des populations vieillissantes. Le bénéfice réel d'une telle supplémentation en dehors de la prévention des fractures non vertébrales et du risque de chute n'est pas étayé avec certitude.*

*Mots clés : vitamine D, 25hydroxy-vitamine D, 1alpha-hydroxylase, ostéoporose, fracture de hanche, chute, ménopause*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussignée, Florence Trémollières, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui joue un rôle majeur dans le métabolisme phospho-calcique et osseux [1]. Jusqu'à la fin des années 1960, elle est avant tout considérée comme la vitamine permettant de prévenir le rachitisme et l'ostéomalacie. Elle est actuellement considérée comme une pro-hormone, c'est-à-dire comme le précurseur d'une hormone rénale, le 1,25 dihydroxy-vitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) dont le rôle princeps, du fait de ses effets sur le tube digestif, le rein et l'os, est de réguler l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux. Plus récemment, le rôle de la vitamine D s'est considérablement élargi avec des effets dans la régulation de la différenciation et de la prolifération de nombreux types cellulaires et comme un modulateur des défenses immunitaires de l'organisme [2]. À côté de ses effets systémiques, elle exerce ainsi des effets de type auto/paracrine sur pratiquement tous les tissus de l'organisme, et on estime à plus de 200 le nombre de gènes qui sont régulés par la vitamine D.

Elle est de plus, depuis plusieurs années, à l'origine d'un regain d'intérêt du fait des relations épidémiologiques retrouvées entre de faibles concentrations de 25-hydroxy-vitamine D (25OHD) et l'augmentation de risque de différentes pathologies telles la sclérose en plaque (SEP), le diabète de type 1, les cancers du sein ou du colon ou les pathologies cardiovasculaires. Ces résultats apparaissent de plus confortés par une relation écologique, déjà rapportée, entre la latitude et donc le statut vitaminique D des populations et la prévalence de ces mêmes pathologies, en particulier pour la SEP, le diabète de type 1 ou le cancer du sein.

Néanmoins, à ce jour aucun essai d'intervention n'a permis d'étayer formellement le rôle de la vitamine D dans la prévention de ces différentes pathologies. Seul à ce jour, un effet positif dans la prévention des fractures non vertébrales, en particulier chez le sujet âgé de plus de 65 ans et dans celle du risque de chute, est démontré par des études répondant à la méthodologie basée sur la preuve.

Le but de cet article est ainsi de reprendre ces différentes données de manière à définir une conduite à tenir en termes de prescription de la vitamine D chez la femme ménopausée.

## I. MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

La vitamine D peut être d'origine alimentaire (ergocalciférol ou vitamine D<sub>2</sub> d'origine végétale et cholécalciférol ou vitamine D<sub>3</sub> d'origine animale) ou endogène, secondaire à l'exposition solaire. Sous

l'influence du rayonnement UV (longueur d'onde de 290-315 nm), le cholestérol présent dans le derme est transformé en 7-déhydrocholestérol qui est une pro-vitamine D3. Celle-ci sera métabolisée en pré-, puis en vitamine D3 [1]. Quelle que soit son origine (alimentaire ou endogène), la vitamine D n'est pas biologiquement active. Elle doit être considérée comme une pro-hormone et est transportée dans le sang par une protéine de liaison (*vitamin D binding protein*).

Son métabolisme périphérique est caractérisé par 2 mécanismes d'hydroxylation, en 25 au niveau hépatique pour donner la 25-hydroxy-vitamine D (25OHD), puis en 1 au niveau rénal pour donner la 1,25 di-hydroxyvitamine D (1,25diOHD). La 25OHD est la forme de stockage de la vitamine D et représente le biomarqueur du statut vitaminique D d'un individu.

Néanmoins, seule la 1,25diOHD est biologiquement active au niveau des tissus cibles. Elle a un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie calcique, en agissant à la fois sur les parathyroïdes, le rein et l'intestin. Elle maintient des taux de calcium physiologique en augmentant l'absorption intestinale du calcium et en agissant directement sur l'os, via une action sur le récepteur à la vitamine D (VDR) qui est un récepteur nucléaire qui appartient à la grande famille des récepteurs aux hormones stéroïdiennes et qui est exprimé par l'ostéoblaste. Via ce VDR, la 1,25diOHD stimule, par l'activation du système RANK/RANK Ligand, l'ostéoclastogénèse et favorise la libération du calcium et du phosphore. Les principaux régulateurs de la 1-alpha hydroxylase qui est l'enzyme clé au niveau rénal de la synthèse du 1,25diOHD sont la PTH, l'hypophosphorémie et le FGF23.

À côté de ses effets endocrines, la vitamine D a la capacité d'exercer une action de type auto/paracrine au niveau de pratiquement tous les tissus de l'organisme. En effet, la plupart des cellules expriment le gène de la 1-alpha hydroxylase permettant une synthèse *in situ* au niveau de chaque tissu de 1,25diOHD à partir de stocks circulants de 25OHD. Au niveau cellulaire, le 1,25diOHD va se fixer au récepteur de la vitamine D (VDR) à l'origine des effets génomiques de la vitamine D. Elle exercerait également des effets non génomiques par sa liaison à un VDR membranaire et peut-être également à d'autres récepteurs de la membrane cellulaire. La régulation de la transcription génique est spécifique à chaque cellule.

## II. QUELS SONT LES APPORTS RECOMMANDÉS EN VITAMINE D ?

En France, les apports nutritionnels conseillés en vitamine D par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) figurent dans le tableau 1, tandis que les apports conseillés par l'Institute of Medicine des États-Unis sont de 600 UI/j tout au long de la vie, sauf chez les enfants de 9 à 13 ans et chez les sujets âgés de plus de 70 ans où ils sont de 800 UI/j. Ce même institut évalue les apports maximum acceptables à 4 000 UI/j chez l'adulte, confirmant ainsi l'importante marge de sécurité existant lors de l'utilisation thérapeutique de la vitamine D.

*Tableau 1 - Apports nutritionnels conseillés en vitamine D pour la population française selon l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) ;*

*[www.afssa.fr/Documents/ANC-Ft-TableauVitD.pdf](http://www.afssa.fr/Documents/ANC-Ft-TableauVitD.pdf)*

Tranche d'âge	Apports conseillés en UI/j
Enfants 1-3 ans	400
Enfants 4-12 ans	200
Adolescents 13-19 ans	200
Adultes	200
Personnes âgées	400
Femmes enceintes et allaitantes	400

Cependant, pour beaucoup d'auteurs, ces apports conseillés sont loin de couvrir les besoins en vitamine D de la majorité des sujets et des apports quotidiens de l'ordre de 800 à 1 000 UI sont souvent proposés [3].

La vitamine D est contenue dans certains aliments tels que les œufs et certains poissons. Mais les apports quotidiens alimentaires sont habituellement faibles, ne couvrant qu'une fraction des besoins (10-15 % environ). Ainsi, la majorité des besoins quotidiens sont dépendants de la synthèse cutanée sous l'influence du rayonnement solaire. Or, celle-ci est influencée par de très nombreux paramètres, physiologiques (âge, couleur de la peau, activité physique extérieure), climatiques (latitude, saison) et culturels (habillement, exposition au soleil, application d'écrans solaires).

Ces nombreux facteurs d'influence expliquent que plus de 50 % de la population générale, sur tous les continents et dans tous les pays, soient en situation d'insuffisance ou de carence.

### III. STATUT VITAMINIQUE D

Le taux de 25OHD circulante est le reflet de l'imprégnation vitaminique D. Le diagnostic d'insuffisance en vitamine D est fait à partir de la mesure de la 25OHD dans le sérum/plasma et non de la 1,25diOHD dont le dosage doit être réservé à quelques situations très particulières (recherche d'une étiologie à une hypercalcémie associée à une PTH basse, diagnostic différentiel des rachitismes vitamino-résistants...).

Les taux recommandés de 25OHD permettant d'assurer les fonctions physiologiques restent largement débattus. La plupart des sociétés savantes recommandent un taux minimum de 30 ng/ml (75 nmole/L) [1, 3, 4], bien qu'il n'y ait pas de consensus totalement établi [5]. Cette valeur a été déduite d'études biologiques montrant une augmentation des concentrations sériques de PTH lorsque les taux de 25OHD sont inférieurs à 30 ng/ml, ou au contraire une diminution de l'absorption intestinale du calcium avec un effet plateau au-delà de ce seuil. Il faut néanmoins noter que dans toutes ces études, il existe une très grande dispersion des valeurs individuelles de 25OHD en deçà desquelles la PTH s'élève.

Il est important par ailleurs de rappeler, comme précisé ci-dessus, les grandes variations des taux de 25OHD en fonction du niveau d'exposition solaire avec des variations saisonnières (plus élevé en fin d'été qu'en fin d'hiver), dont l'impact physiologique n'est pas connu.

Enfin, même si ces 2 dernières années ont vu une amélioration de la qualité des méthodes de dosages, il en existe un grand nombre avec une absence de standardisation d'une méthode à l'autre (qui doit conduire à suivre un patient de préférence avec la même technique de dosage) et des valeurs de référence différentes selon chaque méthode de dosage.

Actuellement, la carence en vitamine D est définie comme des taux de 25OHD < 10 ng/ml et on parlera d'insuffisance vitaminique D pour des valeurs de 25OHD comprises, pour certains auteurs, entre 10 et 30 ng/ml et pour d'autres lorsqu'elles sont inférieures à 20 ng/ml (Tableau 2).

Tableau 2 - Valeurs seuils du taux de 25 hydroxyvitamine D

25 OH vitamine D	ng/mL	nmol/L
Carence	< 10	< 25
Insuffisance	10-30	25-75
Hypervitaminose	> 150	> 375

### III.1. Quand faut-il prévoir un dosage de la vitamine D ?

Le dosage de 25OHD est recommandé dans toutes les situations cliniques où il est utile d'obtenir un taux optimal de 25OHD pour une prise en charge adaptée [6]. En effet, sachant que le dosage du taux de 25OHD est le seul moyen de connaître le statut vitaminique D d'un individu et que la dose de vitamine D nécessaire pour normaliser ce taux dépend en partie du taux lui-même, il est utile de connaître le taux de 25OHD pour définir le protocole thérapeutique.

Ainsi, le dosage de la 25OHD est-il recommandé chez les sujets à risque d'insuffisance ou de carence en vitamine D, tels que les sujets âgés s'exposant peu au soleil, les sujets chuteurs ou porteurs d'une ostéoporose primitive ou secondaire, les sujets atteints d'une affection chronique susceptible d'avoir un retentissement osseux (rhumatismes inflammatoires, pathologies digestives...).

### III.2. Comment corriger une insuffisance ou une carence vitaminique D ?

La vitamine D sera prescrite aux sujets chez lesquels une insuffisance ou une carence aura été mise en évidence par le dosage sérique de la 25OHD. L'efficacité comparée de la vitamine D2 (ergocalciférol) et de la vitamine D3 (cholécalfiférol) semble identique lorsque l'administration est quotidienne [3]. Par contre, dans le cas d'une administration intermittente, la vitamine D3 doit être préférée car elle assure un taux circulant stable de 25OHD sur une plus longue période que la vitamine D2.

**L'objectif du traitement est, dans un premier temps, de normaliser le taux de 25OHD puis, dans un second temps, de maintenir ce taux dans la norme.**

Selon les recommandations de la littérature [6], le schéma de la supplémentation initiale est fonction du taux de 25OHD :

- si  $25\text{OHD} < 10 \text{ ng/ml}$  : 100 000 UI tous les 15 jours à 4 reprises,
- si  $10 \text{ ng/ml} \leq 25\text{OHD} < 20 \text{ ng/ml}$  : 100 000 UI tous les 15 jours à 3 reprises,
- si  $20 \text{ ng/ml} \leq 25\text{OHD} < 30 \text{ ng/ml}$  : 100 000 UI tous les 15 jours à 2 reprises.

Un contrôle du taux sérique de 25OHD est recommandé 3 mois environ après la première prise afin de vérifier sa normalisation. Il est conseillé de prescrire ensuite une supplémentation régulière en vitamine D3, soit à dose quotidienne de 800 à 1 000 UI, soit sous une forme intermittente (par exemple 100 000 UI tous les 2 ou 3 mois). La surveillance des taux de 25OHD n'est pas nécessaire si l'observance est satisfaisante.

#### IV. EFFET OSSEUX DE LA VITAMINE D CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE

##### IV.1. Effet de la vitamine D sur la perte osseuse post-ménopausique

Une méta-analyse de 23 essais ( $n = 41\ 419$ ) a montré que l'apport en vitamine D entraînait une réduction de la perte osseuse à la hanche de 0,54 % et au rachis lombaire de 1,19 % [7]. Les études sont cependant extrêmement hétérogènes avec différentes modalités d'administration de vitamine D à des doses différentes. Dans tous les cas, même s'il existe un effet modeste sur la densité osseuse, ce dernier explique mal un effet anti-fracturaire de la vitamine D.

##### IV.2. Effet de la vitamine D sur la réduction du risque de fracture

L'efficacité anti-fracturaire a fait l'objet de nombreuses études et plusieurs méta-analyses ont été publiées au cours de ces dernières années. Il faut néanmoins prendre en compte l'hétérogénéité des études et les difficultés fréquentes à distinguer les effets du calcium de ceux de la vitamine D.



Dans une 1<sup>re</sup> méta-analyse de la Cochrane en 2005 [8], la vitamine D seule *versus* placebo ou la vitamine D associée au calcium *versus* calcium ne réduisait pas le risque de fracture. À l'inverse lorsque l'on comparait l'association de 700 à 800 UI de vitamine D à 1 000 mg de calcium *versus* placebo, il existait une réduction significative de 20 % du risque de fracture de hanche (RR = 0,80 ; IC 95 % 0,68-0,96) et de 13 % des fractures non vertébrales (FNV) (RR = 0,87 ; IC 95 % 0,78-0,97). Cette méta-analyse de la Cochrane a été actualisée en 2009 [9]. Quarante-cinq essais ont été inclus. Comme déjà rapporté, l'administration de vitamine D seule ne réduisait pas le risque de fracture de hanche (9 essais, 24 749 participants, RR = 1,15, IC 95 % 0,99-1,33), de fracture de vertèbre (5 essais, 9 138 participants, RR = 0,90, IC 95 % 0,42-1,92) ou de tout type de fracture (10 essais, 25 016 participants, RR = 1,01, IC 95 % 0,93-1,09).

Dans la méta-analyse de Bischoff-Ferrari [10] (5 essais thérapeutiques sur les fractures de hanche, 7 essais sur les FNV, soit 9 820 sujets), la supplémentation en vitamine D (700 à 800 UI/j) réduisait significativement le risque de fracture de hanche de 26 % (RR = 0,74 ; IC 95 % 0,61-0,88) et de FNV de 23 % (RR = 0,77 IC 95 % 0,68-0,87) comparativement au calcium seul ou au placebo. Aucun bénéfice n'était observé avec la vitamine D 400 UI. Le même auteur a actualisé en 2009 [11] cette 1<sup>re</sup> méta-analyse en incluant 8 essais portant sur l'effet de la vitamine D sur les fractures de hanche (n = 40 886) et 12 essais randomisés sur les FNV (n = 42 279). La supplémentation en vitamine D était associée à une réduction significative du risque de FNV de 20 %. Il existait un effet dose-dépendant avec une réduction significative du risque de fracture pour un taux de 25OHD d'au moins 30 ng/ml, ce qui correspondait à des apports moyens journaliers de vitamine D3 compris entre 482 à 770 UI.

Dans une étude de prévention secondaire après fracture de hanche (étude RECORD), l'association calcium + vitamine D à la posologie de 800 unités n'a rapporté aucun effet anti-fracturaire en comparaison au calcium seul ou à la vitamine D seule ou au placebo. Il faut cependant noter que l'observance était particulièrement faible avec une persistance à 2 ans de 54 %, les patientes âgées en moyenne de 77 ans n'étant pas particulièrement carencées (taux de 25OHD = 15,2 ng/ml) [12]. Dans la méta-analyse de Tang *et al.*, l'apport de 800 unités de vitamine D associé à 1 200 mg de calcium réduisait le risque de fracture de 24 % si l'observance au traitement est supérieure à 80 % [7].

*L'ensemble de ces études montre donc qu'il existe un effet anti-fracturaire de la vitamine D à condition que des concentrations supérieures à 30 ng/ml de*

*25OHD soient obtenues. Cet effet est surtout démontré dans des populations relativement âgées, de plus de 65 ans. Le bénéfice anti-fracturaire de la vitamine D en particulier vis-à-vis de la fracture de hanche est surtout le fait de patients carencés avec hyperparathyroïdie secondaire. La question de l'intérêt de la vitamine D en prévention des fractures chez les femmes plus jeunes ne présentant qu'un déficit modéré en vitamine D sans hyperparathyroïdie secondaire est loin d'être démontré.*

### **IV.3. Effet de la vitamine D sur les fonctions musculaires et le risque de chute**

Les effets musculaires liés à la vitamine D sont liés à la présence de récepteurs à la vitamine D (VDR) dans les cellules musculaires, sur lesquels la 1,25(OH)<sub>2</sub> D peut avoir un effet à la fois génomique (augmentation de la surface des fibres musculaires de type 2) mais également un effet non génomique (augmentation de la disponibilité du calcium cytosolique). La principale conséquence d'un déficit de la fonction musculaire est l'augmentation du risque de chute.

Dans une étude transversale, chez 4 100 patients ambulatoires âgés de plus de 60 ans recrutés à partir de la population NHANES III, une diminution de la fonction musculaire (vitesse de déplacement et capacité à se lever d'un fauteuil sans l'aide des mains) était retrouvée chez les sujets avec un taux sérique de vitamine D inférieur à 40 ng/ml [13].

De même, chez 986 femmes ambulatoires de 75 ans en moyenne, le risque de FNV à 3 ans était plus élevé chez les femmes qui avaient un taux de 25OHD < 20 ng/ml (RR = 2,04 ; IC 95 % 1,04-4,04) ; ces sujets avaient un taux de parathormone plus élevé (+ 37 % ; p < 0,001), un temps d'activités extérieures réduit, une force du quadriceps diminuée et des tests d'équilibre perturbés [14].

L'injection de 600 000 unités de vitamine D chez 139 sujets âgés de plus de 65 ans, chuteurs, avec un taux de vitamine D bas (< 12 ng/ml) était associée à une amélioration significative à 6 mois des tests d'équilibre et du temps de réaction par rapport au placebo, bien qu'aucun effet sur la force musculaire n'ait été observé [15]. De même, un essai randomisé chez 272 sujets (77 ± 4 ans) a montré que la prise de 1 000 mg de calcium en association à de la vitamine D réduisait significativement le risque de la première chute de 27 % comparativement au calcium seul à 12 mois (RR = 0,73, IC 95 % 0,54-0,96). Cette réduction du risque de chute était significativement associée à une amélioration de la force musculaire mesurée au quadriceps (+ 8 %),

une diminution de l'instabilité posturale de 28 % et une diminution du temps d'exécution du *Get-up and Go test* (- 11 %) [16].

Une réduction de risque de chute associée à la prise de vitamine D a été confirmée par une méta-analyse réalisée à partir de 6 études rassemblant 1 237 patientes, le risque étant diminué de 22 % (17). La réactualisation de cette méta-analyse par les mêmes auteurs, incluant 9 essais sur les effets de la supplémentation en vitamine D sur le risque de chutes, montre que des doses élevées de vitamine D (700 à 1 000 UI/j) sont associées à une réduction significative du risque de chutes de 19 % (IC 95 % 0,71-0,92). Quand le taux de 25OHD est > 24 ng/ml, la réduction du risque de chute est de 23 % (IC 95 % 0,65-0,90) [18].

En prévention secondaire, dans un essai randomisé contre placebo évaluant l'intérêt d'une supplémentation par vitamine D3 sur la réduction du risque de chutes et de réhospitalisations chez 173 sujets venant de présenter une fracture de hanche, le traitement par vitamine D3 à la posologie de 2 000 UI/j *versus* 800 UI/j ne réduisait pas de manière significative le risque de chute (RR = 28 % ; IC 95 % - 4 ; - 68 %) (critère principal) mais était associé à une diminution de 39 % des ré-hospitalisations (IC 95 % - 1 ; - 62) (critère secondaire) [19].

À l'inverse, dans un essai randomisé contre placebo évaluant l'effet de la supplémentation par une ampoule annuelle de cholécalférol (500 000 UI) administrée à l'automne ou en hiver pendant 3 à 5 ans à 2 256 femmes âgées de plus de 70 ans, à risque de fracture, une augmentation du risque de fracture a été observée dans le groupe recevant de la vitamine D (RR = 1,26 ; IC 95 %, 1,00-1,59 ; p = 0,047) comparativement au placebo. Le risque de chute était significativement augmenté chez les sujets recevant de la vitamine D comparativement au placebo (RR = 1,15 ; IC 95 1,02-1,30 ; p = 0,03). Cette augmentation du risque de chute était multipliée par 1,31 dans les 3 premiers mois suivant la prise de vitamine D (IC 95 % 1,12-1,54, p = 0,02), mais était non significative dans les 9 mois qui suivaient [20].

Cette étude dont les résultats apparaissent opposés à toutes les études précédentes a conduit à émettre plusieurs hypothèses explicatives :

- administration d'une dose annuelle sans relais par une supplémentation continue sur l'année ;
- effet stimulant d'une ampoule annuelle sur l'amélioration des capacités physiques, réduction de la douleur.

Ces résultats ont ainsi conduit à préconiser une utilisation prudente des fortes doses de vitamine D (500 000 ou 600 000 UI, une à deux fois par an) chez le sujet âgé. On lui préférera une administration journalière ou mieux mensuelle, voire trimestrielle en privilégiant de plus faibles posologies.

*Au total, les études sur les relations entre vitamine D et risque de chute étayaient l'effet bénéfique de la supplémentation chez le sujet âgé avec une réduction du risque de chute de l'ordre de 20 %. Comme pour la prévention du risque de FNV, cet effet est essentiellement retrouvé chez les sujets âgés carencés en vitamine D, souvent dans un contexte d'hyperparathyroïdie secondaire. Les facteurs explicatifs restent putatifs puisqu'il n'existe pas d'amélioration objective de la force musculaire. Il est possible que l'effet passe par une amélioration de l'équilibre postural. À l'inverse, des données récentes suggèrent qu'une prise isolée de fortes doses de vitamine D pourrait avoir chez le sujet âgé peu carencé un effet opposé avec une augmentation du risque de chute et de fracture.*

## V. EFFETS EXTRA-OSSEUX DE LA VITAMINE D CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE

La possibilité d'effets extra-osseux de la vitamine D résulte du mode d'action de la vitamine D qui est caractérisé par l'expression au niveau de pratiquement toutes les cellules et tissus de l'organisme du récepteur à la vitamine D (VDR) et de la 1 $\alpha$ -hydroxylase qui permet, à partir des stocks circulants de 25OHD, la synthèse *in situ* de 1,25diOHD qui est le métabolite biologiquement actif de la vitamine D.

De très nombreux travaux épidémiologiques ont retrouvé une relation écologique entre les taux de 25OHD (abaissés), la latitude (élevés) et l'augmentation du risque de pathologies aussi variées que le diabète de type 1, la sclérose en plaque, le cancer du sein ou les maladies cardiovasculaires pour ne citer que les maladies les plus fréquemment étudiées [2]. Une méta-analyse de 18 essais randomisés incluant 57 311 sujets avait également montré que la supplémentation vitaminique D était associée à une diminution significative de la mortalité globale par rapport aux contrôles (RR = 0,93 ; IC 95 %, 0,77-0,96) [21].

La plupart de ces effets sont sous-tendus par une plausibilité biologique ainsi que par de très nombreuses études expérimentales *in vitro*, comme chez l'animal. Néanmoins la relation de causalité reste à démontrer et ces effets « non classiques » de la vitamine D font

actuellement l'objet de débats souvent passionnés en l'absence d'essais d'intervention formels. Il n'est pas possible ici de reprendre la totalité de ces études et le lecteur peut être renvoyé aux articles de synthèse issus des différentes conférences de consensus internationales publiés récemment [22].

## Bibliographie

- [1] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- [2] Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678S-88S.
- [3] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP *et al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- [4] Souberbielle JC, Body JJ, Lappe J *et al.* Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews* 2010;9:709-15.
- [5] Rosen CJ, Gallagher JC. The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for North America: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density. *J Clin Densitom* 2011 Apr-Jun;14(2):79-84.
- [6] Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B *et al.* Pour le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO). La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *Press Med* 2011.
- [7] Tang BMP, Eslick GD, Nowson C *et al.* Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
- [8] Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD *et al.* Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD000227.
- [9] Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD000227.
- [10] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB *et al.* Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
- [11] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB *et al.* Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61.
- [12] Grant AM *et al.* Oral vitamin D3 and

calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomized Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.

[13] Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ *et al.* Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > 60y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:752-8.

[14] Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of elderly women. *Osteoporos Int* 2005;16:1425-31.

[15] Dhesi J, Jackson SHD, Bearne LM *et al.* Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and ageing* 2004;33:589-95.

[16] Pfeifer M, Begerow B, Minne HW *et al.* Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009;20:315-22.

[17] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC *et al.* Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA* 2004;16:1999-2006.

[18] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b3692.

[19] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B *et al.* Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:813-20.

[20] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ *et al.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.

[21] Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.

[22] Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM *et al.* Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews* 2010;9:709-15.