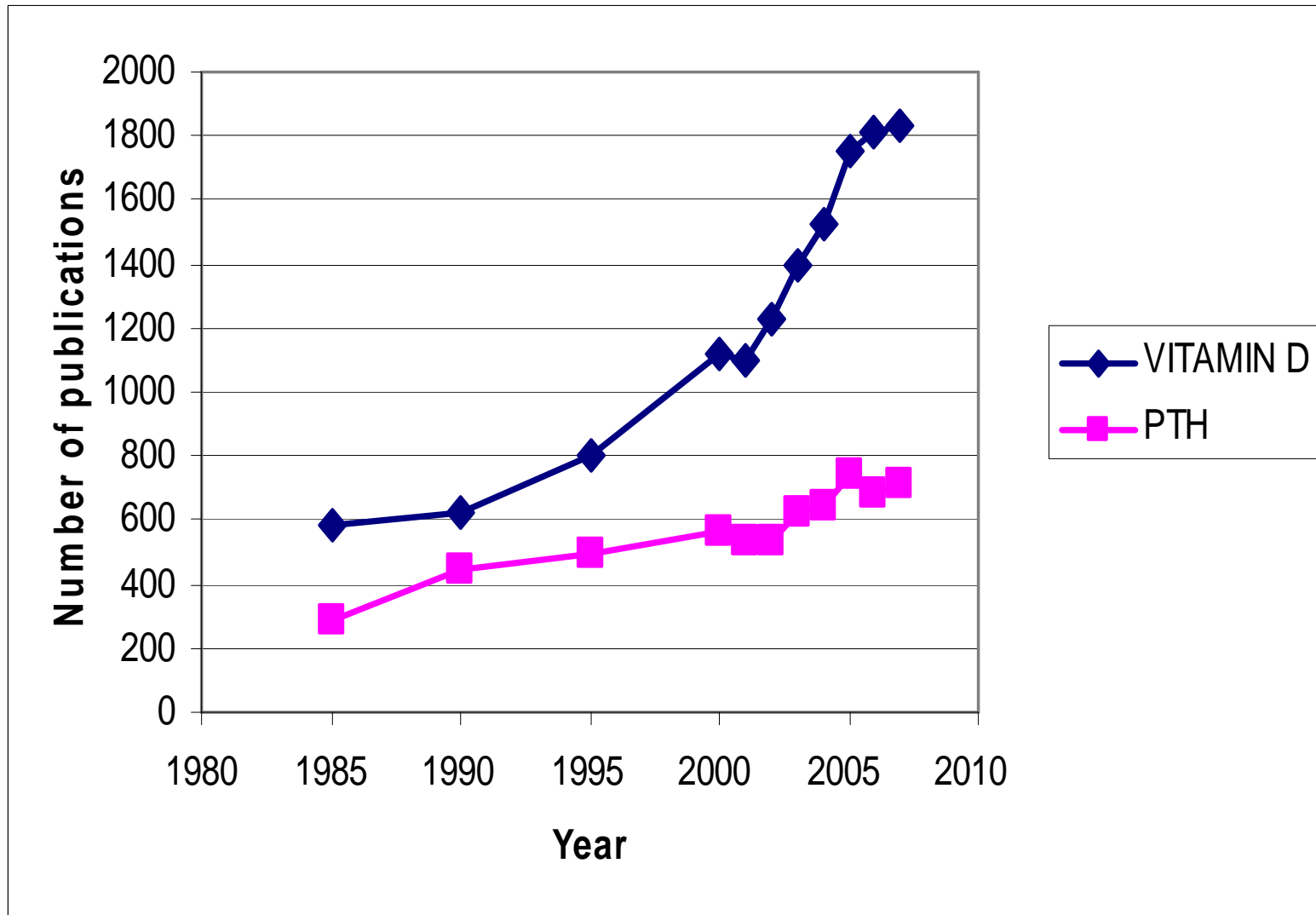


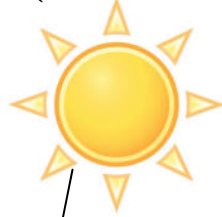
An increase in the number of published papers (PubMed) concerning vitamin D was observed in the past 10 years.



Peu de sources alimentaires



UVB (290-315 nm)



Médicaments

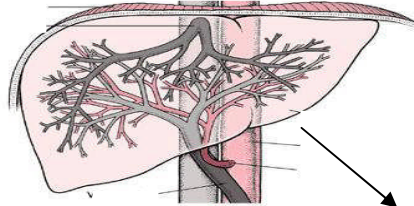


Pre-vitamine D3

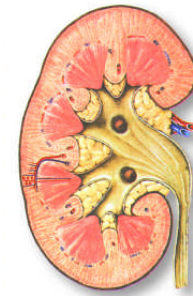
Vitamine D3
(cholecalciferol)

Vitamine D2
(ergocalciferol)

Foie



25OH D
(D2 ou D3)

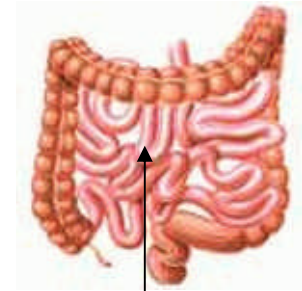


1,25OH₂D
ou
Calcitriol
(D2 ou D3)

24,25OH₂D

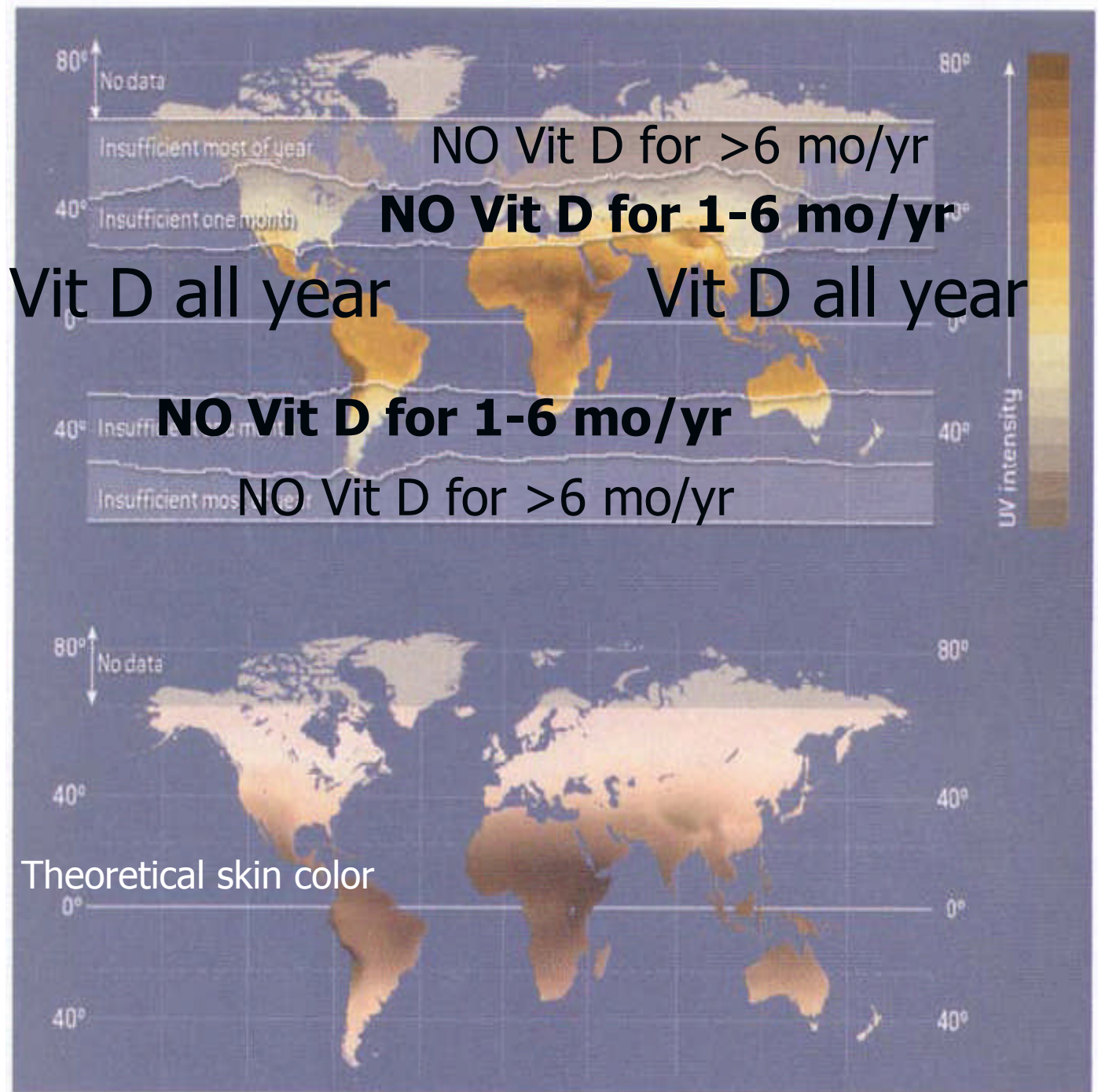
+
PTH,
hypoPO₄,
apports calciques ↓
IGF 1

-
HyperPO₄;
FGF 23
apports calciques ↑
1,25OH₂D



Number of Months that UVB from sunshine cannot produce vitamin D₃ in skin

- Adapt according to :
- age
 - skin colour
 - and/or use of sunscreen
 - altitude
 - ...



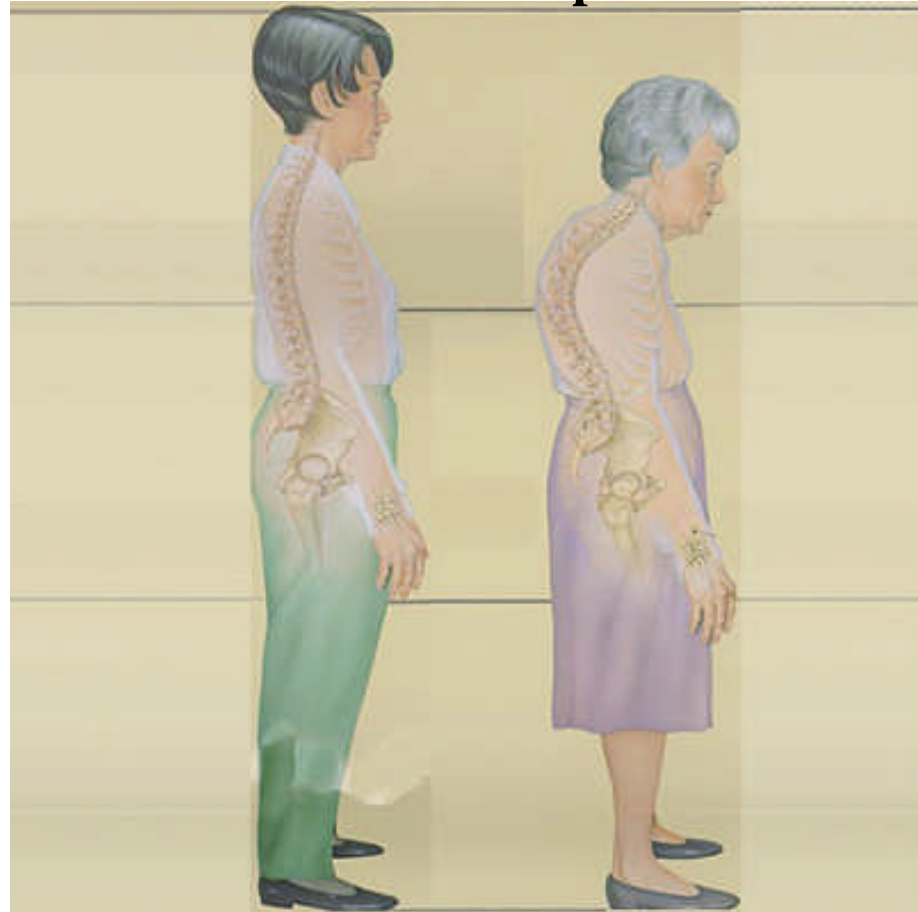
Le rôle le mieux connu de la vitamine D concerne le métabolisme phospho-calcique et osseux:

- Stimulation de l'absorption intestinale de Ca et de P (stimule TRPV6, NPT2b, calbindin 9k, Ca/ATPase)
- L'optimisation du « produit phospho-calcique » favorise ainsi la minéralisation osseuse et la croissance
 - Stimule résorption osseuse via production RANKL par l'ostéoblaste
- Exerce « retro-contrôle » sur la sécrétion de PTH

Un déficit sévère en vitamine D peut être responsable d'un rachitisme (ostéomalacie chez l'adulte)



Un déficit moins profond peut favoriser l'ostéoporose

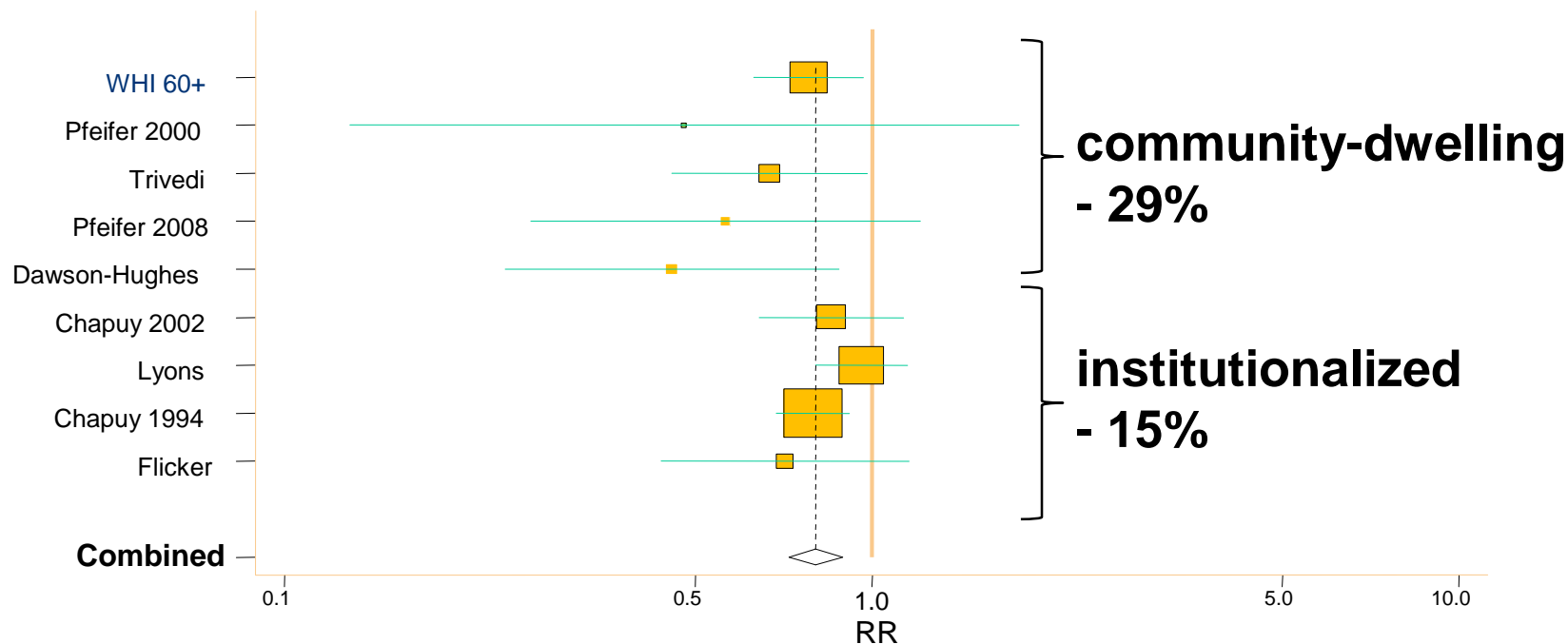


**Vitamin D status and response to treatment
in post-menopausal osteoporosis
Adami S et al. Osteoporos Int 2009; 20: 239-244**

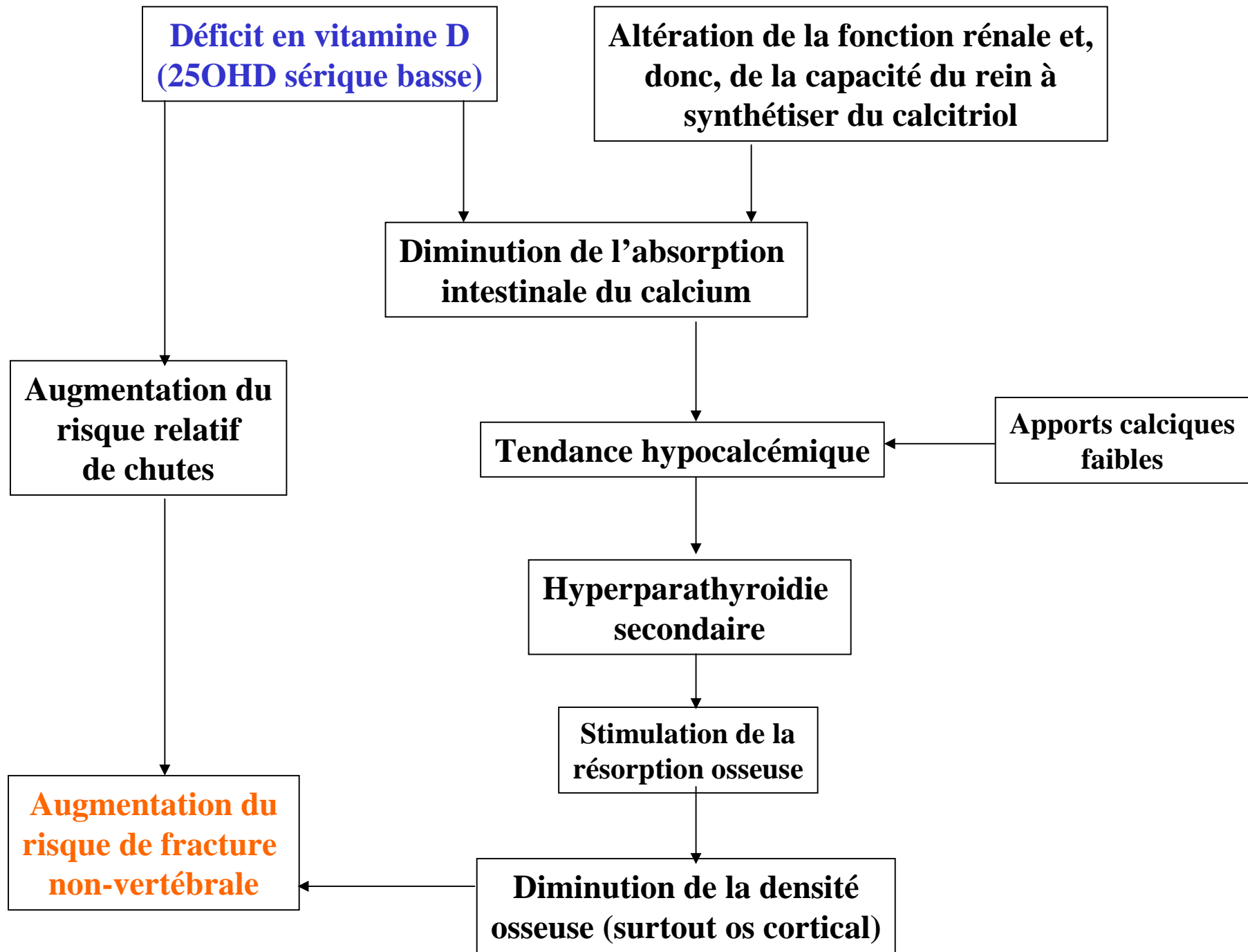
Trials with higher received dose

- **Dose: 482 to 770 IU per day**
- **20% reduction of non-vertebral fractures (n = 33,265 from 9 trials)**
- **18% reduction of hip fractures (n = 31,872 from 5 trials)**

Non-vertebral fracture reduction



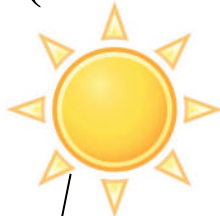
Pooled RR all = 0.80 (95% CI; 0.72 – 0.89)



Peu de sources alimentaires



UVB (290-315 nm)



Médicaments

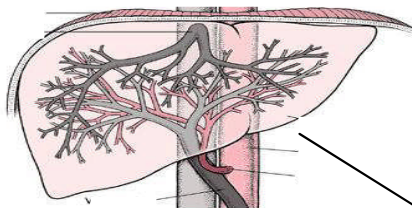


Pre-vitamine D3

Vitamine D3
(cholecalciferol)

Vitamine D2
(ergocalciferol)

Foie



Rein

25OH D
(D2 ou D3)

Muscle, cellules endothéliales vasculaires, macrophages, lymphocytes T et B, prostate, cerveau, cellules beta pancréas, adipocytes, nombreuses cellules tumorales ...

CYP27B1

25OH D → 1,25OH2D

VDR

Noyau

1,25OH2D

(TyrK; Ca⁺⁺...)

Actions endocrines

MMARS-VDR?

**Les effets de la vitamine D dépendent
probablement de certains profils génétiques**

(polymorphismes/haplotypes)

-VDR

-CYP27B1 (1-alpha-hydroxylase)

-DBP

...

**Les principaux effets
« non-classiques » de la
vitamine D concernent :**

Le muscle

-Tableau de faiblesse/douleur musculaire généralisée dans l'ostéomalacie

-Nombreuses études observationnelles montrant une relation entre déficit en vitamine D et faiblesse musculaire/sarcopénie chez le sujet âgé

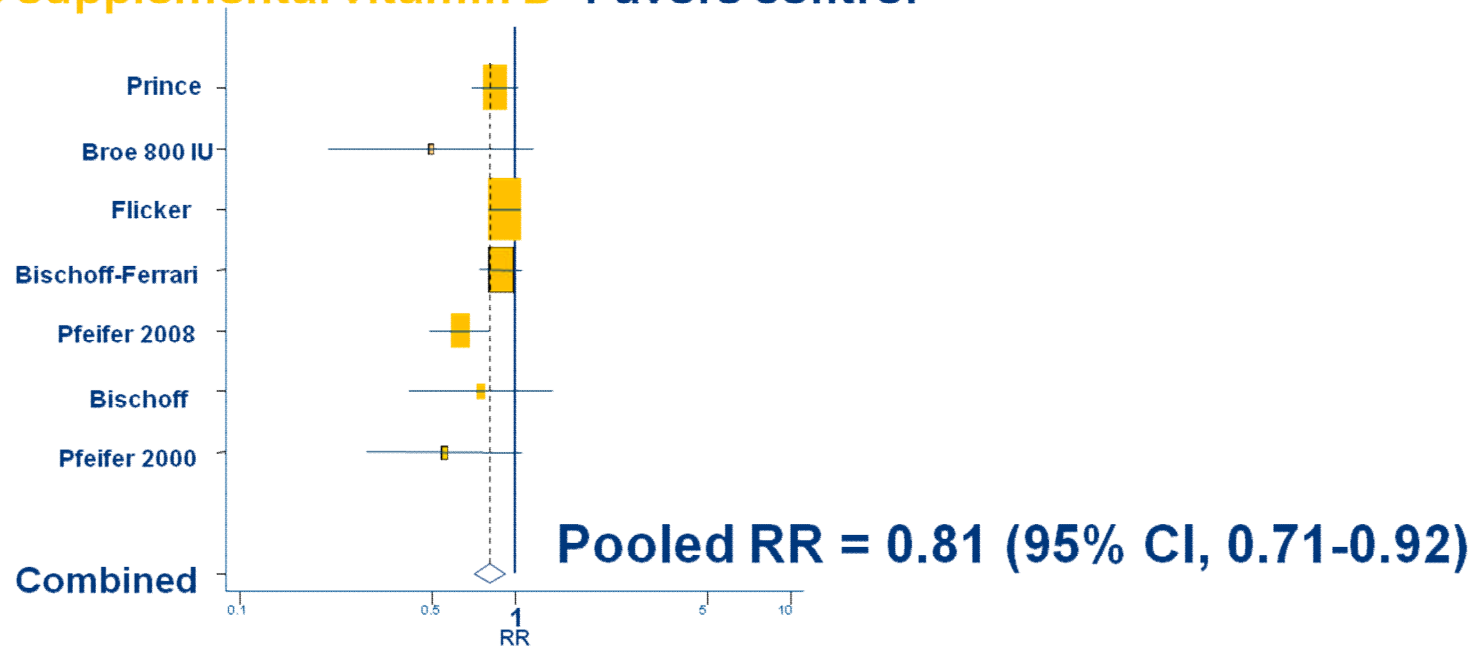
(par ex : Visser et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88 : 5766-72).

-La vitamine D augmente le flux de calcium dans la cellule musculaire et stimule la croissance des fibres musculaires de type2

Effects according to vitamin D dose

- High dose: 700 IU - 1000 IU per day
19% reduction of relative risk of a fall (n = 1921 from 7 trials)

Favors supplemental vitamin D Favors control



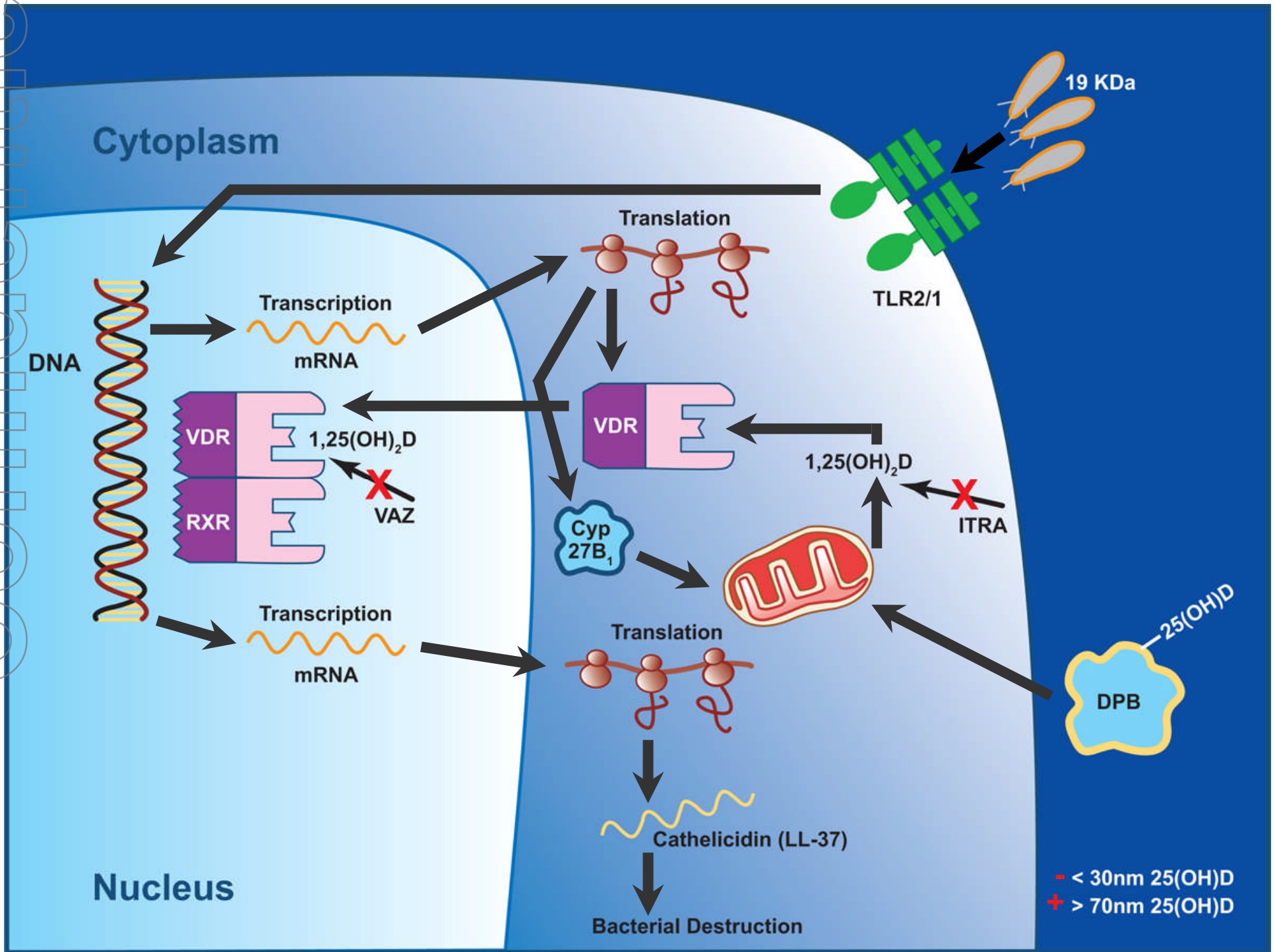
- **Low dose: 200 IU - 600 IU per day**
pooled RR = 1.10 (95% CI, 0.89-1.35) (n = 505 from 2 trials)

Le système immunitaire

La vitamine D stimule l'immunité « innée » :
intérêt pour certaines infections ?

stimule la production par les macrophage de la cathélicidine
(Liu PT et al Science 2006 ; 311 : 1770-1773)

Inhibe l'immunité « acquise »
Protection pour les maladies auto-immunes ?



What went wrong with sanatoriums?



Figure 1. Incidence of reported cold/flu symptoms according to season.

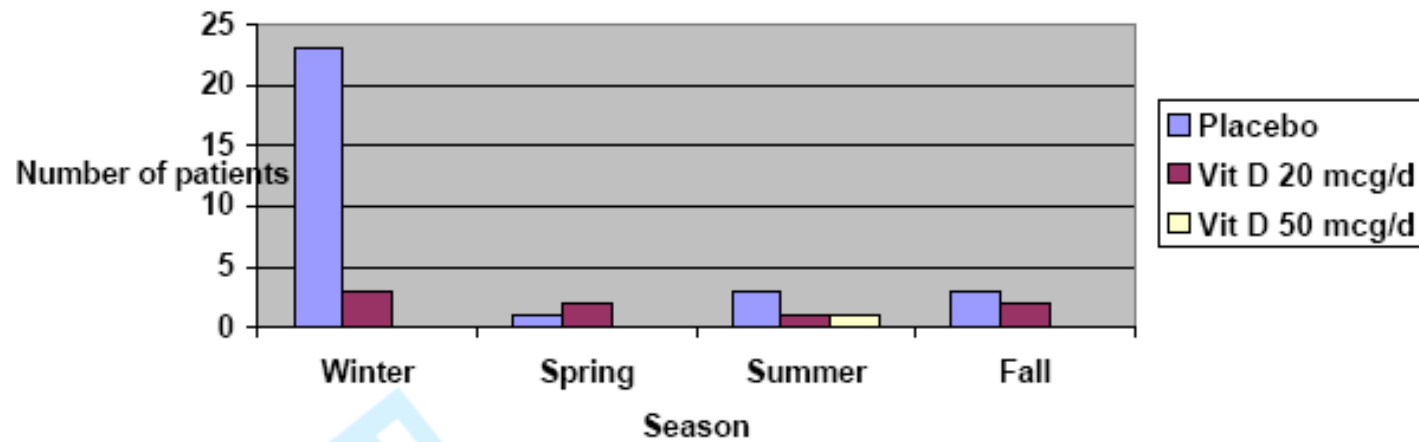


Figure 1. Incidence of reported cold/flu symptoms according to season. The placebo group reported more cold/flu symptoms in the winter. Only one subject had cold/flu symptoms while taking high doses of vitamin D (50 mcg/d).

Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren

Urashima M et al. Am J Clin Nutr 2010; 91: 1255-1260;

Vitamin D3 (1200UI/J) versus placebo

Groupe D3 : 18/167 cas (10.8%)

Groupe placebo : 31/167 cas (18.6%)

P=0.04

RR =0.58 (0.34-0.99)

Chez ceux avec asthme prévalente, moins de crise d'asthme dans le groupe D3 que dans le groupe placebo

P=0.006; RR = 0.17 (0.0-0.73)

**Abu-Mouch SM et al. The beneficial effect of vitamin D with
combined Peg Interferon and Ribavirin for chronic HCV infection
Congrès mondial hépatologie Boston nov 2009**

27 patients vitamin D (1000-4000UI/J)

31 « contrôles »

à 12 semaines

Charge virale = 0 (RT-PCR) :

26/27 groupe vitamine D

15/31 groupe contrôle

($p < 0.001$)

**Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Platz A, Orav E,
Stähelin H, Willett W, Can U, Egli A, Mueller N, Looser S
Bretscher B, Minder E, Vergopoulos A, Theiler R**

**Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy
on complications after hip fracture
Arch Intern Med 2010; 170:813-820**

**Vitamine D3 : 800 UI/J versus 2000 UI/J pendant 1 an
(+ 1 g de calcium dans les 2 groupes)**

Pas de différence dans le nombre de chutes entre les 2 groupes

**Moins de ré-hospitalisations dans le groupe 2000 UI vs 800 UI
(-55% en analyse multivariée, CI : -79%,-2%)**

car

moins de complication post chute (-60% ;CI : -80%,3%)

moins d'infections (-90%; CI: -99%, -13%)

Le risque de cancers

- Forte relation entre fréquence de différents cancers et latitude ou ensoleillement
 - Nombreuses études observationnelles montrant une relation entre déficit en vitamine D et RR de certains cancers (nombreux cancers mais surtout colo-rectal et sein). Attention toutefois car une étude suggère une « courbe en U » pour la relation vitamine D/cancer de la prostate (RR augmenté pour les taux faibles mais aussi pour les taux forts de 25OHD).
 - De très nombreuses études expérimentales montrent que le calcitriol stimule l'apoptose et la différenciation de cellules tumorales mais aussi inhibe leur prolifération et l'angiogénèse....
 - Une grande étude d'intervention (400 UI/J +1g de calcium versus placebo) ne retrouve pas d'effet sur le risque de cancer colo-rectal et du sein chez des femmes ménopausées (*Wactawski-Wende J et al. N Engl J Med 2006; 354 : 684-696*)
 - Une étude plus « petite » (1100 UI VTD3 +1500 mg de calcium) chez des femmes ménopausées montre un RR de cancer (tous cancers) de 0.40 ($p < 0.001$) dans le groupe VTD versus un groupe placebo (*Lappe JM. Am J Clin Nutr 2007 ; 85 : 1586-91*)

Diverses voies de recherche en cours d'exploration

Le système cardio-vasculaire

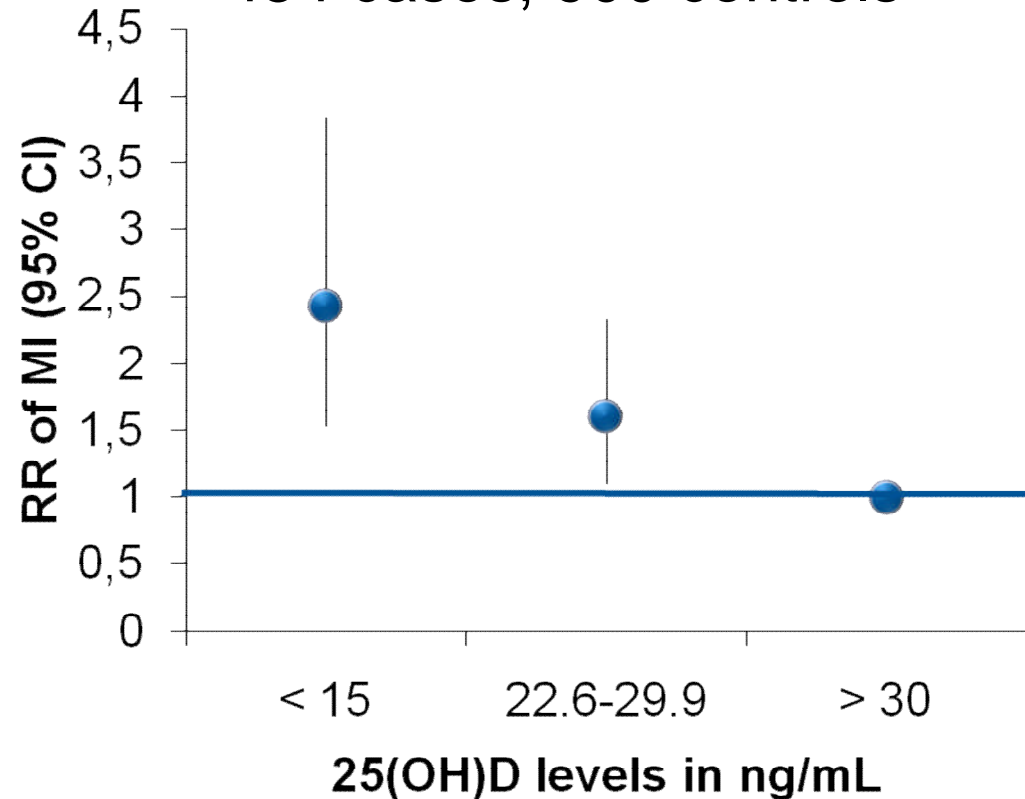
**Le VDR et la 1-alpha-hydroxylase sont présents
dans les cardiomyocytes,
les fibroblastes cardiaques,
les cellules endothéliales vasculaires...**

25(OH)D levels & 10-year risk of myocardial infarction

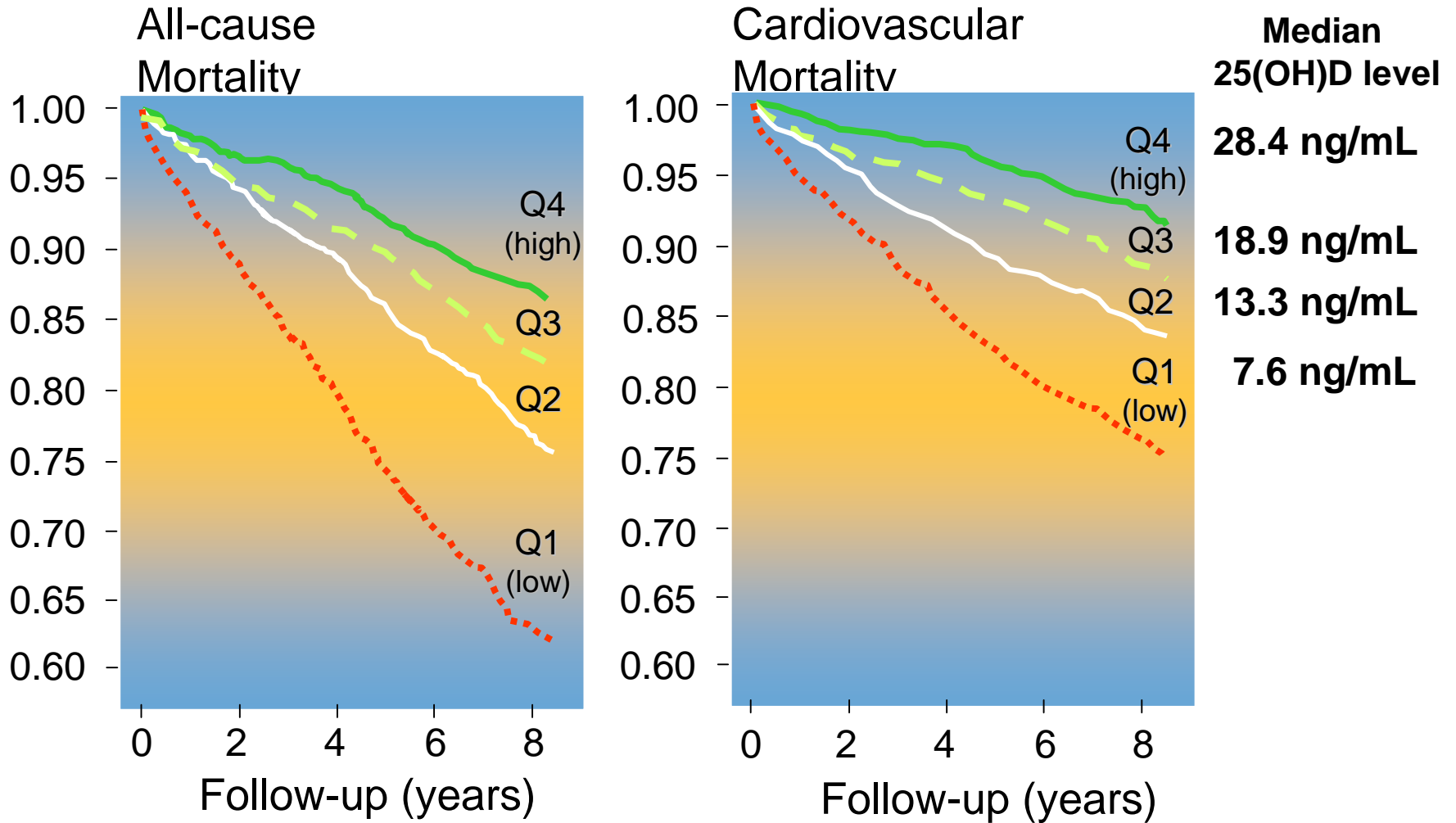
Prospective, nested case-control study

454 cases, 900 controls

- 18,225 men in Health Professionals Follow-up Study
- aged 40-75
- free of diagnosed CV disease at blood collection



25(OH)D levels & all-cause and cardiovascular mortality



Le système cardio-vasculaire

Le VDR et la 1-alpha-hydroxylase sont présents dans les cardiomyocytes, les fibroblastes cardiaques, les cellules endothéliales vasculaires...Plusieurs études observationnelles prospectives récentes retrouvent une relation entre concentrations basses de 25OHD et événement cardio-vasculaires majeurs. L'association persiste après multiples ajustements (BMI, âge, tabac, CRP...)

Parmi les explications=> effets de la vitamine D sur :

- contrôle de la sécrétion et de la résistance à l'insuline (*Pittas A. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2017*)**
- contrôle de l'inflammation (*Schleithoff Am J Clin Nutr 2006; 83:754*)**
- prévention des calcifications vasculaires (*Zittermann A. Curr Opin Lipidol 2007; 18:41*)**
- contrôle de l'hyperparathyroïdie (*très nombreux articles*)**
- Contrôle de l'HTA (*Pilz S et al . Nature Reviews Cardiology 2009; 6:621-630*)**

Pas d'études d'intervention montrant une réduction des événements ou de la mortalité cardio-vasculaire, mais plusieurs essais montrant une modification favorable de paramètres intermédiaires (cytokines, MMPs, insuline, HTA, PTH...)

Autres effets potentiels de la vitamine D

-Grossesse (moyennement pertinent en gériatrie !!?)

- Progression de l'insuffisance rénale chronique

-« Cognitif »

...

Effets de la vitamine D : conclusions générales

- L'insuffisance en vitamine D augmente le risque relatif de chutes et de fractures périphériques chez le sujet âgé, et probablement de nombreuses autres maladies ou anomalies
- Une supplémentation par vitamine D (800UI/J au moins) et calcium réduit le risque relatif de fractures périphériques et de chutes chez le sujet âgé. De nombreuses données suggèrent qu'il faut « plus »
(Attention aux fortes doses « espacées ». Cf Sanders JAMA 12 mai 2010)
- Les effets « non-classiques » de la vitamine D (en dehors de la prévention des chutes) sont surtout documentés par des études observationnelles (pas de relation de causalité!!) et « mécanistiques » mais encore par peu d'études d'intervention
- Des grands essais randomisés utilisant des doses de VTD (beaucoup) plus fortes que les ANC sont nécessaires



**Merci pour
votre attention**