



# Les mises au point de l'IFN

Janvier 2008

N° 1

Michèle Garabédian

Inserm U 561

Hôpital Saint-Vincent-de-Paul

75014 Paris

ISSN : 1969-4059

**ifn**  
Institut  
Français  
pour la Nutrition

## Les besoins en vitamine D

Les besoins en vitamine D sont encore plus difficiles à définir que pour les autres nutriments, et ceci pour deux raisons :

- contrairement aux autres vitamines, les réserves en vitamine D dépendent en majorité de sa production endogène dans les couches profondes de l'épiderme, et ne peuvent donc pas être déduites des apports alimentaires mesurés dans une population bien portante ;

- la vitamine D a maintenant une grande diversité de fonctions reconnues, lesquelles débordent largement ses effets classiques sur l'absorption du calcium et du phosphore et sur la minéralisation osseuse. Parmi ces «nouvelles» fonctions, les plus remarquables concernent les processus de prolifération/différenciation cellulaire, principalement ses effets anti-tumoraux et anti-cancéreux, et les fonctions immunitaires, principalement ses effets immuno-suppresseurs.

### I. Besoins en vitamine D et apport nutritionnels conseillés

Jusqu'à récemment, les besoins en vitamine D étaient estimés à partir des quantités de vitamine D nécessaires pour corriger les signes cliniques, biologiques et radiologiques d'une carence en vitamine D (1,2). Sur cette base, un besoin moyen de 10-15 microgrammes/jour a été proposé pour un sujet mis en condition de non production endogène, c'est-à-dire non exposé à la lumière solaire aux heures (10 heures-15 heures) et pendant les mois (mai à septembre) où l'intensité du rayonnement ultraviolet efficace pour la synthèse cutanée est la plus élevée (1). Pour un sujet normalement exposé à la lumière solaire, on estime que 50 à 75 % des réserves sont fournis par la production cutanée, d'où les apports nutritionnels conseillés en France de 5 microgrammes/jour chez l'adulte (2). Ces ANC sont plus élevés chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 3 ans pour tenir compte à la fois de l'accroissement des besoins pendant la croissance pré- et post-natale et d'une plus faible exposition solaire dans ces populations (2). Ils sont également plus élevés chez les personnes âgées, en raison d'un certain degré de résistance à la vitamine D et de la faible exposition solaire chez ces personnes (2).



Institut Français pour la Nutrition

## II. Besoins en vitamine D et valeurs circulantes de 25-hydroxyvitamine D

La vitamine D, absorbée dans l'intestin ou produite dans la peau, n'agit qu'après avoir été transformée dans le foie en sa «forme de réserve», la 25-hydroxyvitamine D, puis, principalement dans le rein, en sa «forme active» la 1,25-dihydroxyvitamine D (1).

Depuis plus de 30 ans, et de façon consensuelle, les valeurs circulantes de 25-hydroxyvitamine D sont considérées comme étant le reflet le moins infidèle des réserves en vitamine D, celles-ci étant peu accessibles car localisées principalement dans le tissu adipeux, le foie et le muscle (1,3). Jusqu'à il y a environ une dizaine d'années les valeurs circulantes de 25-hydroxyvitamine D, et donc les réserves en vitamine D, étaient jugées « satisfaisantes » si elles se situaient dans la zone trouvée dans une population en bonne santé (moyenne  $\pm$  1 ou 2 déviations standard). L'exposition solaire influençant les réserves en vitamine D, les valeurs «satisfaisantes» de 25-hydroxyvitamine D différaient donc selon que le prélèvement de sang avait été fait en été-automne ou en hiver-printemps.

Plus récemment, la notion de «valeur normale» a été remplacée par celle de « seuil optimal » des valeurs circulantes de 25-hydroxyvitamine D. Il a fallu dès lors définir quels effets de la vitamine D allaient être pris en compte pour la définition d'un tel seuil optimal.

## III. Quel seuil «optimal» de 25-hydroxyvitamine D et quels apports de vitamine D pour assurer et maintenir une homéostasie phospho-calcique et une minéralisation osseuse satisfaisantes ?

Les multiples dosages de 25-hydroxyvitamine D effectués depuis plus de 30 ans chez des nouveau-nés, nourrissons et enfants présentant des signes cliniques de rachitisme carentiel (déformations squelettiques et/ou signes neurologiques résultant d'une hypocalcémie) montrent l'association de ces signes avec des valeurs de 25-hydroxyvitamine D inférieures à 10-12 ng/ml, soit 25-30 nmol/l (1,3). Et il est largement admis que des doses minimales de 10-15 microgrammes/jour de vitamine D suffisent à corriger ces signes de carence.

De telles études n'ont pas pu être menées chez l'adulte, l'hypocalcémie et les altérations osseuses liées à une carence en vitamine D étant exceptionnellement observées dans cette tranche d'âge.

En revanche, une fraction non négligeable de personnes âgées, le plus souvent en institution, présente des signes radiologiques et biologiques d'ostéomalacie carentielle. Dans ces populations, comme chez l'enfant, les formes sévères de carence sont observées avec des valeurs de 25-hydroxyvitamine D inférieures à 10-12 ng/ml, soit 25-30 nmol/l (3). Mais de nombreuses études d'association suggèrent un risque de fracture et d'aggravation de la perte osseuse chez les femmes de plus de 55 ans et les hommes de plus de 65 ans ayant des valeurs de 25-hydroxyvitamine D inférieures à 20-32 ng/ml (50 à 80 nmol/l) (3,4). De plus, plusieurs études d'intervention randomisée contre placebo suggèrent que l'apport optimal de vitamine D permettant de réduire ce risque est de 20-25 microgrammes/jour, donc bien supérieur aux ANC actuels, et bien supérieurs à ce qu'apporte l'alimentation courante en France.

## IV. Quel seuil «optimal» de 25-hydroxyvitamine D et quels apports de vitamine D pour réduire le risque de survenue de maladies auto-immunes ?

Quelques études d'association suggèrent un lien entre niveaux de 25-hydroxyvitamine D, apports de vitamine D et risque moindre de développer une maladie auto-immune, telle que sclérose multiple, arthrite rhumatoïde, diabète auto-immun (1). Les études actuellement les plus convaincantes concernent l'association entre apport de vitamine D chez le nourrisson et risque de survenue d'un diabète de type I chez l'enfant et l'adulte jeune (5).

D'après leurs auteurs, un tel risque diminue si le nourrisson reçoit au moins 2 000 unités/jour de vitamine D (50 microgrammes/jour - apports médicamenteux + apport par les laits enrichis) pendant la première année de vie.

Si tel est le cas, ce risque devrait être réduit chez l'enfant français. En effet, bien que les besoins en vitamine D aient été estimés à 10 microgrammes/jour chez le nourrisson, des doses plus élevées ont été recommandées en France dès 1963 (6) : 1 000 à 1 500 unités par jour (soit 25 à 37.5 microgrammes par jour) et même 2 500 unités par jour chez les enfants à peau très pigmentée (62,5 microgrammes par jour). Dans notre expérience, l'apport moyen de 1 000 unités/jour est associé à des valeurs de 25-hydroxyvitamine D de  $31 \pm 13$  ng/ml ( $77 \pm 32$  nmol/l).

## V. Quel seuil «optimal» de 25-hydroxyvitamine D et quels apports de vitamine D pour réduire le risque de survenue de cancer?

C'est cette fonction de la vitamine D qui retient actuellement le maximum d'attention. En effet, des études d'association nord-américaines suggèrent un moindre risque de survenue ou de récurrence de cancer (côlon principalement, mais aussi sein et prostate) chez les sujets ayant des valeurs de 25-hydroxyvitamine D supérieures à 20 ng/ml (50 nmol/l) et chez ceux ayant des apports de vitamine D au moins égaux à 5-12 microgrammes/jour (7). Cependant, il semble prématuré de préconiser une augmentation des apports en vitamine D pour l'ensemble de la population. En effet, de telles associations n'ont pas été observées en France (8). De plus, ces propositions n'ont pas encore été étayées par des études d'intervention, et il reste beaucoup de questions non résolues avant d'envisager une étude prospective d'intervention à grande échelle : quel apport de vitamine D, pour quelle population (ethnie, groupe d'âge, pré- ou post-ménopause, ...), pendant quelle durée, (9).

### En conclusion

Les données récentes sur les effets de la vitamine D ont fait reconsidérer le bien-fondé des estimations sur les besoins et apports conseillés en vitamine D. Elles donnent des arguments supplémentaires en faveur des stratégies de prévention du rachitisme chez le nourrisson, mises en place en France depuis 1963. Elles obligent à réévaluer à la hausse les apports recommandés chez les personnes âgées. Elles suggèrent qu'un apport plus élevé de vitamine D pourrait réduire le risque de cancer du côlon et du sein chez l'adulte, mais restent insuffisantes pour modifier les recommandations actuelles, et ceci d'autant plus que les données sur les doses potentiellement délétères de cette vitamine restent trop parcellaires.

| Effet recherché                                | Femme enceinte | Nourrisson | Enfant adolescent | Adulte   | Personnes âgées |
|--|----------------|------------|-------------------|----------|-----------------|
| Seuil de 25-(OH)D (ng/ml)                      |                |            |                   |          |                 |
| Métabolisme calcique et minéralisation osseuse | 10-12          | 10-12      | 10-12             | 10-12    | 20-32           |
| Effet immunosuppresseur                        | ?              | 25-30      | ?                 | ?        | ?               |
| Effet «anti-cancéreux»                         | ?              | ?          | ?                 | 20 (?)   | 20 (?)          |
| Apport de vitamine D (microgramme/jour)        |                |            |                   |          |                 |
| Métabolisme calcique et minéralisation osseuse | 10             | 10-15      | 5                 | 5        | 20-25           |
| Effet immunosuppresseur                        | ?              | 25-50      | ?                 | ?        | ?               |
| Effet «anti-cancéreux»                         | ?              | ?          | ?                 | 5-12 (?) | ?               |

Tableau I : Seuil minimal souhaitable de 25-hydroxyvitamine D sérique et apports de vitamine D pour des personnes ayant une exposition solaire habituelle

## Bibliographie

1. Holick MF, Garabédian, M. Vitamin D: Photobiology, Metabolism, Mechanism of action, and Clinical Applications in Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (6th edition). The American Society for Bone and Mineral Research, Washington, 2006, pp 106-114.
2. Martin A. Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française (3<sup>e</sup> édition). Tec et Doc, Paris, 2001, pp 229-236.
3. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D measurements. J Bone Miner Res 2007 ; 22:1668-1671.
4. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporosis Int 2005 ; 16 :713-716.
5. Harris SS. Vitamin D in type I diabetes prevention. J Nutr 2005;135: 323-325.
6. Circulaires de la Direction générale de la Santé du 21 Février 1963 et du 6 Janvier 1971.
7. Cui Y, Rohan TE. Vitamin D, Calcium and breast cancer risk : a review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006 ; 15 : 1427-1437.
8. Kesse E, Boutron-Ruault MC, Norat T, Riboli E, Clavel-Chapelon F, E3N Group. Dietary calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and the risk of colorectal adenoma and cancer among French women of the E3N-EPIC prospective study. Int J Cancer 2005 ; 20 : 137-44.
9. Davies CD, Hartmuller V, Freedman M, Hartge P, Picciano MF, Swanson CA, Milner JA. Vitamin D and cancer : current dilemmas and future needs. Nutrition Rev 2007 ; 65 : S71-S74.

**Michèle Garabédian est docteur en médecine, docteur ès Sciences, directeur de recherche CNRS, responsable de l'équipe « vitamine D, os et développement» au sein de l'unité Inserm U561 à l'Hôpital St Vincent de Paul.**

