Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique

Flash info médicament

VITAMINE D3: substitution

Laurie Guebey

MAJ 03.2023

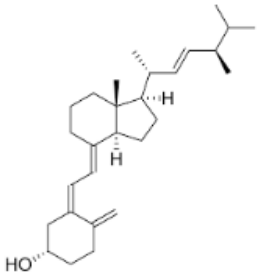
Vitamine D3

Biosynthèse **cutanée 80%**
(UVB)

- Ensoleillement
- Saison
- Latitude
- Pigmentation cutanée

Vitamine

liposoluble



Source exogène 10-20%

UVB

7-déhydrocholestérol
(pro-vitamine D3)

Nourriture*

Vitamine D2

Vitamine D3
= cholécalciférol (inactive)

25-hydroxylase

25-hydroxy-vitamine D3 (inactive)
= calcidiol
(forme circulante)

Phosphate plasm élevé
FGF23

1-alpha hydroxylase

1.25 OH Vitamine D3
(forme active)

Phosphate plasm. bas
PTH

INTESTINS
Augmentation de
l'absorption du Calcium
et du Phosphate

PARATHYROIDE
Diminution de la PTH

REIN
Augmentation de la
réabsorption du Calcium
et du Phosphate

OS
Stimulation des ostéoblastes
Différentiation des préostéoclastes
en ostéoclastes

1. Tonson la Tour et al, le point sur la vitamine D, paediatrica, vol.23 No.4, 2012
2. St Arnaud R Demay MB, Vitamin D biology. Elsevier Science: London 2003; 193–215.
3. UpToDate: Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment (consulté 03.2023); UpToDate: Overview of Vitamin D (consulté le 03.2023)

Carence en vitamine D

Apport recommandé (OFSP)
- 400 UI nourrisson
- 600 UI adulte
- 800 UI >70ans

- 50% chez les personnes âgées en bonne santé
- 80% chez les seniors très âgés avec des ATCD de fractures de hanche
- 60 % des Suisses avec des taux < 75 nmol/L durant la période hivernale

→ **Taux cible souhaité** pour les adultes > 65 ans (minimiser le risque de chutes et de fractures): **75 nmol/l (30 ng/ml)**

TABLEAU 1 Consensus actuel en termes de statut de vitamine D chez l'adulte

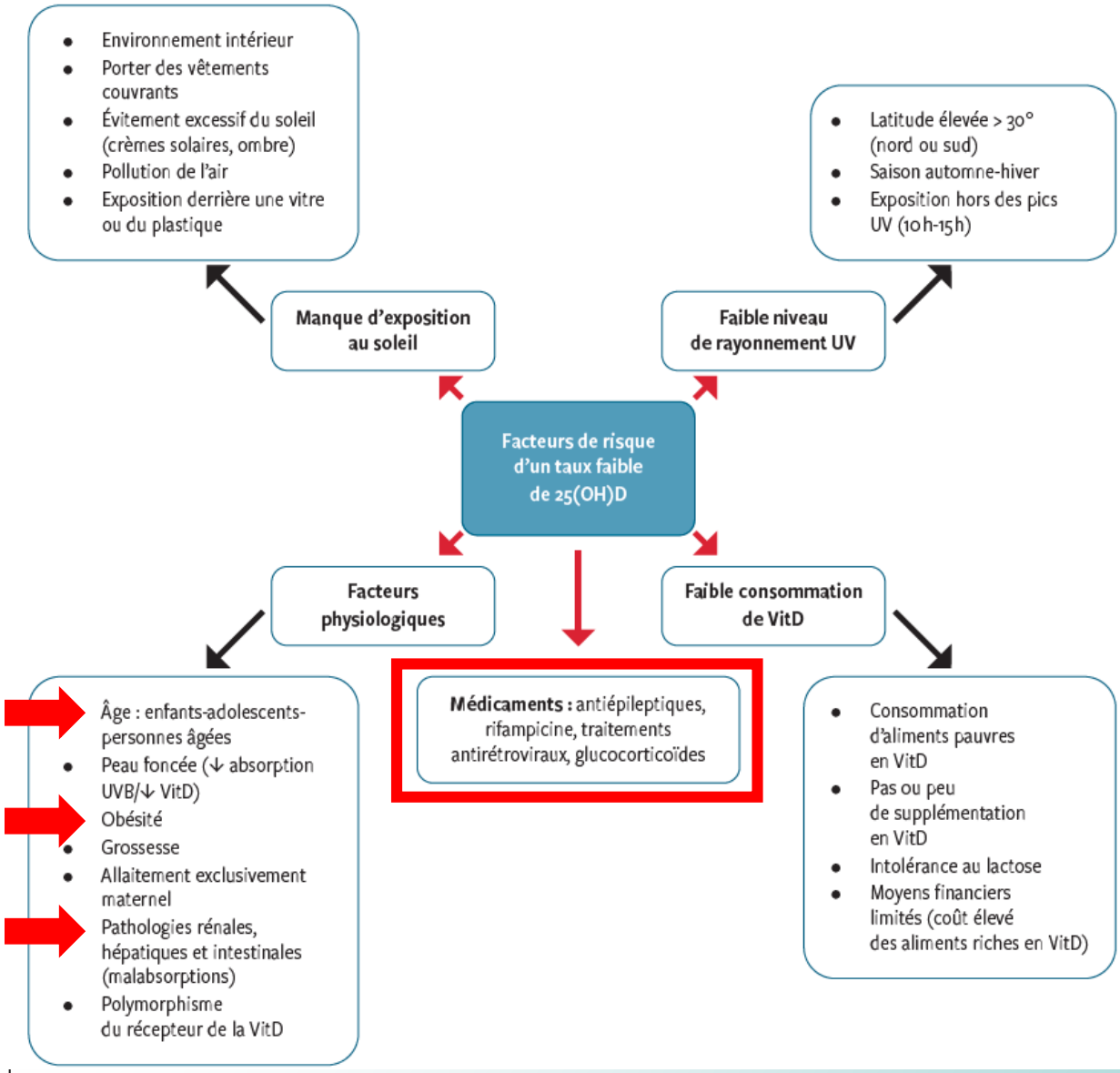
25(OH)D: 25-hydroxyvitamine D.

Valeur de 25(OH)D	Interprétation
> 325 nmol (> 150 ng/ml)	Intoxication
> 250 nmol (> 100 ng/ml)	Excès
50-75 nmol (20-30 ng/ml)	Adéquat
30-50 nmol (12-20 ng/ml)	Carence
< 25 nmol (10 ng/ml)	Carence grave

→ **Ne prend pas en compte variabilité inter et intra-individuelles et la grande variabilité saisonnière !**

1. *O. Kherad, C.E. Aubert, La vitamine D face à l'«evidence based medicine» Prim Hosp Care | 2023;23(3):73–74*
2. *Despland, C., et al. Carence en vitamine D et immunité sous-optimale : un défi en période de Covid, Rev Med Suisse, Vol. 7, no. 753, 2021, pp. 1711–1716.*

Facteurs de risques de carence



Actualités

Prim Hosp Care | 2023;23(3):73–74 | 10.4414/phc-f.2023.10502

Une synthèse des connaissances actuelles

La vitamine D face à l'«evidence based medicine»

La vitamine D est souvent surconsommée, malgré une évidence croissante d'absence de bénéfice clinique de la substitution en l'absence de situations spécifiques.

Omar Kherad[a], Carole E. Aubert[b]

[a] Hôpital de la Tour, Université de Genève, Genève; [b] Clinique de médecine interne générale, Hôpital de l'Île, et Institut de médecine de famille, Université de Berne, Berne

Carence en vitamine D et immunité sous-optimale : un défi en période de Covid

CAMILLE DESPLAND [a], MORGANE GILLIAND [b] et CORINNE SCHAUB [c]

Rev Med Suisse 2021; 17: 1711-6

1. *O. Kherad, C.E. Aubert, La vitamine D face à l'«evidence based medicine» Prim Hosp Care | 2023;23(3):73–74*
2. *Despland, C., et al. Carence en vitamine D et immunité sous-optimale : un défi en période de Covid, Rev Med Suisse, Vol. 7, no. 753, 2021, pp. 1711–1716.*

Vitamine D et bénéfices extra osseux ?

- Actuellement pas d'évidence d'un bénéfice d'une supplémentation en vitamine D dans les cancers ou en cas de diabète de type II dans les revues systématiques et méta-analyses. (1)
- Corrélation entre carences en vitamine D au début de vie sembleraient prédisposer le système immunitaire pour le développement d'une maladie auto-immune ou allergie. (3-4)
- Association entre Carence en vitamine D et Covid-19: impossible de conclure que le déficit en vitamine D est un facteur de risque du Covid-19.

- Vitamine D au cœur de multiples mécanismes physiologiques et immunologiques impliqués dans les maladies osseuses, métaboliques, autoimmunes et infectieuses.
- **Actuellement, grande hétérogénéité des études et leurs multiples biais méthodologiques → manque d'évidence pour établir un lien entre carence en vitamine D et maladies extraosseuses.**

1. *Mirhosseini N, Vatanparast H, et al. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. J Endocr Soc 2018;2:687-709*
2. *Bjelakovic G,, et al. . Vitamin D Supplementation for Prevention of Mortality in Adults. Cochrane Database Syst Rev 2014*
3. *Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. . Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. Endocr Rev 2019;40:1109-51*
4. *Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. BMJ. 2022 Jan;376:e066452*

Vitamine D et bénéfices osseux

- Indications à la substitution (en pratique):

Rachitisme
Ostéomalacie
Ostéoporose
Insuffisance rénale chronique avancée +/- avec hyperparathyroïdisme
Insuffisance hépatocellulaire (discuté)
Syndrome de malabsorption (ex. Crohn, rectocolite hémorragique)
Certains traitements médicamenteux (cortisone, biphosphonates)
Enfant jusqu'à l'âge de 3 ans
Femme enceinte et allaitante
Personnes âgées ≥65 ans institutionnalisées avec risque de chutes

Recommandation d'une supplémentation en vitamine D (800-1000 IU/j) chez ≥65 ans admise en pratique pour réduire le risque de fractures et de chutes (faible coût et faible toxicité de ces traitements) (1)

mais…

Récentes méta-analyses (2-6) : absence de bénéfice sur la réduction du risque de fractures ou de chutes **chez les personnes âgées en bonne santé vivant en communauté**

1. *American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. J Am Geriatr Soc. 2014 Jan;62(1):147–52*
2. *Cameron ID, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep;9(9)*
3. ***Kahwati LC, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures (…) Services Task Force. JAMA. 2018 Apr;319(15):1600–12.***
4. ***Bolland MJ, et al. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Nov;6(11):847–58.***
5. *Yao P, Bennett D, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019 Dec;2(12)*
6. *Chakhtoura M, et al. Vitamin D Supplementation and Fractures in Adults: A Systematic Umbrella Review of Meta-Analyses of Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Feb;107(3):882–98.*

Quand réaliser un dosage ?

- **Non systématique** et **non nécessaire chez l'adulte sain** sans facteur de risque pour la prophylaxie de la carence[1-2]

smartermedicine
Choosing Wisely Switzerland
ambulatory care

4 **Ne pas mesurer la vitamine D 25(OH) par habitude pour les personnes ne présentant pas de facteurs de risques pour une carence en vitamine D.**

Il est très rarement utile de mesurer la vitamine D 25(OH), car le résultat influence peu la procédure recommandée.

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Canada Medical Association

US endocrine society

- **Dosage UNIQUEMENT en cas de facteurs de risque:[3]**

- 25-(OH)-VitD
- But: détecter carence sévère <25 nmol/L et obtenir valeur optimale >75 nmol/l
- Cout du taux: 53.-

Pour éviter les pratiques inappropriées:

➡ **Ne pas faire un dosage sans raisonnement clinique en conséquence[4]**

- **Maladies métaboliques osseuses**
- **Fractures sur traumatisme mineur**
- **Personnes âgées et fragiles +/- chutes**
- **Néphropathies chroniques**
- **Insuffisance hépatique**
- **Syndrome de malabsorption (dont chirurgie bariatrique)**
- **Patients obèses**
- **Patients HIV**
- **Contrôle après supplémentation pour carence**

1. Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Rapport d''évaluation. HAS. 2013. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation
2. Flyer_smarter_medicine_ambulante_AIM_f_30.3.2021_def.pdf (smartermedicine.ch)
3. **Essig S, Merlo C, Reich O, Trottmann M. Potentially inappropriate testing for vitamin D deficiency: a cross-sectional study in Switzerland. BMC Health Serv Res. 2020 Nov;20(1):109**
4. Amstutz, V., Favrat, et al. (2011), Vitamine D': actualités et recommandations, 'Rev Med Suisse , -3, no. 319, 2332–2338

Comment supplémenter ?

Chez patient présentant des facteurs de risque:

1**. Selon le taux: prévoir un traitement d'attaque**[1-3]

Taux 25-(OH)-Vit D	Résultat	Traitement d'attaque[1-3]
Carence grave	< 25 nmol/l (<10ng/ml)	4 prises de 100 000UI espacées de 15 jours
Carence	25-50 nmol/l (10 à 20 ng/ml)	3 prises de 100 000UI espacées de 15 jours ou 50.000 UI/semaine pendant 8 semaines [4-5]
Taux normal	> 50 nmol/l (>20 ng/ml)	2 prises de 100 000UI espacées de 15 jours ou 50.000 UI/semaine pendant 4 semaines [4-5]

SUIVI

- Un contrôle du taux: **3-4 mois** environ après la fin du traitement d'attaque et juste avant la prise suivante s'il s'agit de prises espacées.
- **Taux de 75 nmol/L:** taux cible en gériatrie pour minimiser les risques de chutes et de fracture

2. Traitement d'entretien **avec 800 UI/j avec suivi 1x/an**

1. Despland, C., et al. Carence en vitamine D et immunité sous-optimale : un défi en période de Covid. Rev Med Suisse. 2021; 7 (753): 1711–1716
2. Lamy O. Aubry-Rozier B. Aspects thérapeutiques de la vitamine D: quels taux cibler avec quels traitements? Rev Med Suisse 2012; 8; 2066-71
3. Rouillon V, Dubourg G, Gauvain, et al. Vitamin D insufficiency'a0: Evaluation of an oral standardized supplementation using 100 000 IU vials of cholecalciferol, depending on initial serum level of 25OH vitamin D. Joint Bone Spine 2012;79:399-402.
4. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. Nutrients 2013;5:111-48
5. JC. Souberbiellea, C. Cormier, La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques, Revue du Rhumatisme, 86 (2019) 448-452.

Comment supplémenter?

- Préférer la voie orale (au cours des repas) journalière
- Doses > 4000 UI/j associées avec une ↑ du risque de chute chez les patients avec ostéoporose [1]
- Concept du «less is more» ? Doses journalières > 2000 UI pas plus efficaces (↓ DMO et par conséquent ↑ risque de chutes ? [2-3.]
- $T_{1/2}$ vie longue: 3 à 6 semaines
- Administration **quotidienne, hebdomadaire** ou **mensuelle** d'une dose équivalente entraîne une ↑ quasi identique du taux: [4-5]

800UI/jour = 5600UI/semaine = 24 000UI/mois = 100 000UI/4mois

→ S'il est généralement recommandé que les apports en VitD soient assurés de façon quotidienne durant toute l'année, une supplémentation intermittente est toutefois possible

Une administration de 500 000UI de vitamine D ↗ risque de chutes et de fractures.

1. *Reid IR, Bolland MJ. Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It? Nutrients 2020;12:1011.*
2. *Lauren A. Burt et al. Effect of High-Doses vitamine D supplmentation on volumetric bone density and bone strength. JAMA, 2019 (322)-8*
3. *Chakhtoura M, Bacha DS, Gharios C, Ajjour S, Assaad M, Jabbour Y, et al. Vitamin D Supplementation and Fractures in Adults: A Systematic Umbrella Review of Meta-Analyses of Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Feb;107(3):882–98.*
4. *Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients, Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R, J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3430.].*
5. *Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes Bet al. A. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2016 Feb;176(2):175-83.*

Prescription vitamine D3 en pratique

Code couleur: En liste PHEL

- Viférol® D3 sol 100 000 UI/ml

En ambulatoire:

→ Nombreuses limitations de remboursement des solutions buvables à 25 000 UI (selon dosage et selon âge)

→ Pas de remboursement des dosages à 100 000 UI !

- Dibase gttes 10'000 UI/ml: prise journalière (800UI =4 gttes)

En ambulatoire: évaluer l'adhésion médicamenteuse !

Alternative

1. Envisager **Vitamine D3® Spirig caps 800 UI** (pratique si semainier): LS
2. Maintenir une administration intermittente avec la limite du **remboursement non garanti !**

Vitamine D3 sur le marché

			800 UI / jour	
Liquides / Gouttes	**Base**	**UI/goutte**	**Posologie**	**Coût / jour [CHF]**
DIBASE gouttes 10'000UI/ml	Huile d'olive[1]	200 UI	4 gouttes	0.07
VI-DE 3 gouttes 4500 UI/ml	Alcool[1]	100 UI	8 gouttes	0.08
Luvit D3 (prévention)	Coco et huile de palme[1]	400 UI/0.1 ml	0.2ml (2x0.1ml*)	0.08
Vitamine D3 Streuli 4000UI/ml (thérapie) 30 ml		400 UI/0.1 ml	0.2ml (1x0.2ml**)	0,08
Vitamine D3 Streuli 4'000UI/ml (prophylaxie) 10 ml			0.2ml (2x0.1ml*)	0.11
Vitamine D3 Spirig 2'740 UI/ml		67 UI	12 gouttes	0.08
Luvit D3 (traitement)		400 UI/0.1 ml	0.2ml (1x0.2ml*)	0.11

Comprimés	**Dosage [UI]**	**Posologie**	**Coût / jour [CHF]**
Vitamine D3 Spirig cps	800 UI	1 caps/j	0.08

→ Toujours prescrire en unité
→ Différents types de compte-goutte
→ Cout annuel en prophylaxie 800UI/j: 20 à 30.-

1. *Données des fabricants*
2. *Compendium.ch. Compendium suisse des médicaments. 2023; https://compendium.ch/.*

Association avec le calcium?

- Bénéfice d'une co-administration [1] pour éviter les fractures et chutes.

Si une supplémentation est envisagée chez des patients à risque: préférer l'association de calcium et vitamine D

- Mesurer les apports calciques par l'alimentation
- Si apport calcique alimentaire est insuffisant (patients âgées/dénutris): supplémentation calcique per os sans excéder le l'apport total journalier recommandé

Femmes	Hommes
1000 mg/j 19-50 ans 1200 mg/j > 50 ans	1000 mg/j ≤ 70 ans 1200 mg > 70 ans

→ En gériatrie, association avec le calcium semblerait plus efficace

1. Yao P, Bennett D, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019 Dec;2(12)
Heike A. Bischoff-Ferrari Ha et al. Supplémentation en vitamine D dans la pratique, Forum Med Suisse, 2014; 14(50):949-953
https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment
Furger P. Guidelines de médecine interne générale, Surf, 2019

Conclusion

- Pas de bénéfice extra-osseux validé de la supplémentation
- Dosage sanguin souvent inapproprié, non systématique

→ Supplémentation bénéficie à une partie de la population: trop souvent dosée et prescrite dans la population saine

- 800 UI/jour en prophylaxie chez patients > 65 ans avec facteurs de risque admis en pratique par les experts

→ Une prescription **sans dosage** (sauf exception) **et associée au calcium** chez les personnes **à risque** semble être une **stratégie cout-efficace**

- Etre attentif aux patients à risque de carence: dosage recommandé et supplémentation selon le taux
- Perspectives ? Futurs travaux doivent être réalisés pour comprendre l'impact du déficit en vitamine D sur la santé

1. Cohort Study to Evaluate the Effect of Vitamin D, Magnesium, and Vitamin B(12) in Combination on Progression to Severe Outcomes in Older Patients With Coronavirus (COVID-19). Nutrition 2020;79-80: 11101

MERCI de votre attention!

Pharmacie des Hôpitaux
de l'Est Lémanique

Assistance pharmaceutique : 058 773 **42 14**

Calcium et alimentation

Tableau 3. Contenus calciques

Aliments riches en calcium (portion contenant environ 250 mg de calcium)

- 2 dl de lait
- 180 g de yaourt
- 30 g de fromage à pâte dure (tranche ayant environ la taille d'un feutre Stabilo Boss)
- 60 g de fromage à pâte molle (2 Stabilos)
- 200-250 g de fromage blanc
- 2 cuillères à soupe de lait en poudre

Autres sources de calcium (portion contenant environ 100 mg de calcium)

- 100 g de brocoli
- 100 g de légumineuses (poids sec)
- 300 g de pain à la farine complète
- 40 g d'amandes ou 100 g de noix
- 2,5 dl d'eau minérale riche en calcium

Tableau 4. Contenus calciques de certaines eaux minérales courantes

Eau minérale	Contenu calcique mg/l
Eptinger	555
Hépar	555
Contrex	486
Valser	436
Badoit et San Pellegrino	200
Perrier	155
Vichy, Henniez, Aproz, Evian	80-120
Robinet	65

Sommer, J. et al. Enseigner les recommandations pour la pratique : l'ostéoporose. Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1070-7

IRC et supplémentation

- Dès le stade 3: 2 objectifs principaux
  - Maintenir la phosphatémie (<1.45mmol/L) et la calcémie dans les normes de labo (réduire les apports alimentaires et utiliser des chélateurs (adapté à chaque patient)
  - Freiner l'hyperparathyroidie secondaire: stabiliser la PTH (si entre 2-9x la norme supérieure du labo) (<500ng/mL)

- Corriger l'hyperPh, hypoCa et déficit en 25OHVitD3

  - 1ère intention: Vit D native (25OHVitD) (Uvedose®; vi-Dé3®)
  - 2ème intention: si PTH continue de monter: remplacer VitD native par active (1.25OHVitD ou calcitriol) (calcitriol Salmon®)