

## **Pourquoi avez-vous besoin de plus de vitamine D. De beaucoup plus ?**

**par William B. Grant, Ph.D.**

(OMNS, 16 septembre 2011) La vitamine D s'est imposée comme le nutriment de la décennie. De nombreuses études ont constaté des bienfaits pour près de 100 types d'états de santé. Ces avantages pour la santé comprennent la réduction du risque de maladies osseuses, de nombreux types de cancer, de maladies cardiovasculaires (MCV), de diabète sucré, de maladies infectieuses bactériennes et virales, et de maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques [1], de conditions neurologiques telles que le dysfonctionnement cognitif [2] et l'amélioration des performances sportives et physiques [3].

### **Soleil, Peau, Coups de Soleil et Protection Solaire**

La source principale de vitamine D pour la plupart des gens est la lumière solaire ultraviolet-B (UVB). La pigmentation de la peau s'est adaptée à l'endroit où vit une population pendant un millier d'années ou plus, car ceux qui ont une peau trop foncée ou trop claire ne survivent pas aussi bien que ceux dont la peau est correctement pigmentée [4]. Une peau foncée protège contre les effets néfastes des UV, mais empêche également les UVB de pénétrer suffisamment profondément dans la peau pour produire de la vitamine D à partir du 7-déhydrocholestérol. Les personnes ayant une peau claire peuvent produire de la vitamine D plus rapidement, mais sont plus sujettes aux mélanomes et autres cancers de la peau. Les écrans solaires bloquent les UVB et limitent ainsi la production de vitamine D. Si les écrans solaires sont utiles pour réduire le risque de coups de soleil, ils ne bloquent pas les rayons UV à ondes longues (UVA) aussi bien que les UVB. Les UVA sont liés au risque de mélanome. Le port d'un écran solaire lorsqu'il n'y a pas de risque de brûlure peut en fait augmenter le risque de mélanome [5].

### **Compréhension de la recherche sur la vitamine D**

La production de vitamine D étant la principale source de vitamine D, les études écologiques et d'observation ont été très utiles pour démêler les effets de la vitamine D sur la santé. Il existe deux types d'études écologiques, basées sur des variations géographiques et temporelles (dans le temps). Dans les études géographiques, les populations sont définies géographiquement et la moyenne des résultats sanitaires et des facteurs de modification des risques est calculée pour chaque unité géographique. Des analyses statistiques sont ensuite utilisées pour déterminer l'importance relative de chaque facteur. Le premier article établissant un lien entre les UVB et la vitamine D et la réduction du risque de cancer du colon a été publié en 1980 [6]. Ce lien a

maintenant été étendu à environ 15 types de cancer aux États-Unis en ce qui concerne les doses moyennes d'UVB solaires à midi en juillet. Les doses d'UVB solaires en juillet sont les plus élevées dans le sud-ouest et les plus faibles dans le nord-est [8]. Les taux de mortalité sont généralement les plus faibles dans le sud-ouest et les plus élevés dans le nord-est [9]. Des résultats similaires ont été obtenus en Australie, en Chine, en France, au Japon, en Russie, en Espagne et dans le monde entier [10].

Dans les études temporelles, on recherche les variations saisonnières des résultats de santé. Un bon exemple d'effet saisonnier lié aux doses d'UVB solaires et à la vitamine D est la grippe, qui atteint son point culminant en hiver [11].

Les études d'observation sont généralement de trois types : cas-témoin, cohorte et transversale. Dans les études cas-témoins, les personnes diagnostiquées avec une maladie ont un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] ou un apport oral en vitamine D déterminé à ce moment et sont comparées statistiquement avec d'autres personnes ayant des caractéristiques similaires mais ne souffrant pas de cette maladie. Dans les études de cohorte, les personnes sont inscrites à l'étude et l'indice de vitamine D est déterminé à ce moment-là. La cohorte est suivie pendant un certain nombre d'années et les personnes qui développent une maladie spécifique sont comparées statistiquement avec des témoins appariés qui ne l'ont pas fait. Le principal problème des études de cohortes est que la valeur unique de l'indice de vitamine D peut ne pas correspondre à la période de la vie de l'individu où la vitamine D a eu le plus d'impact sur l'évolution de la maladie. Les études transversales sont essentiellement des instantanés d'une population et examinent divers facteurs en relation avec la prévalence des conditions de santé. Comme la biochimie peut être affectée par l'état de santé, ces études fournissent des informations moins fiables sur le rôle des UVB et de la vitamine D sur l'évolution de la santé.

Le rôle de la vitamine D dans les maladies cardiovasculaires et le diabète sucré de type 2 a été largement étudié à l'aide d'études de cohorte. Une réduction significative du risque de MCV et de l'incidence du diabète sucré a été signalée dans un certain nombre d'études au cours des trois dernières années [12].

Les responsables de la politique de santé aiment que les essais contrôlés randomisés (ECR) fassent état de bénéfices pour la santé avec des effets négatifs limités. Les ECR sont certainement appropriés pour les médicaments pharmaceutiques qui, par définition, sont des substances artificielles avec lesquelles le corps humain n'a aucune expérience. Les ECR sur la vitamine D sont problématiques pour plusieurs raisons. D'une part, de nombreux ECR n'utilisent que 400 UI/jour de vitamine D3, ce qui est bien inférieur aux 10 000 UI/jour qui peuvent être produites par une exposition du

corps entier au soleil de midi en été, ou aux 1 500 UI/jour d'une exposition occasionnelle au soleil en été [13]. D'autre part, il existe des sources de vitamine D par voie orale et par UVB, de sorte que la quantité prise dans l'étude est en concurrence avec les autres sources. Il y a une variation individuelle considérable dans le sérum 25(OH)D pour un apport donné de vitamine D par voie orale [14]. Malheureusement, les niveaux de sérum 25(OH)D ne sont généralement pas mesurés dans les ECR sur la vitamine D par voie orale.

Néanmoins, plusieurs ECR sur la vitamine D ont révélé des avantages importants pour la santé, au-delà de la prévention des chutes et des fractures[15], notamment pour le cancer [16],[17] la grippe et les rhumes [18], la grippe de type A [19] et la pneumonie [20].

### **Bienfaits importants de la Vitamine D**

Les preuves du rôle bénéfique des UVB et de la vitamine D pour un grand nombre d'états de santé ont récemment été publiées sur le site web du Conseil de la vitamine D : <http://www.vitamindcouncil.org/health-conditions/>

En plus d'un aperçu de la littérature, le site web comprend également une fonction permettant de consulter un grand nombre de titres sur chaque condition à partir de [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) .

On dispose actuellement d'informations suffisantes provenant d'études d'observation, étayées par des études écologiques et des ECR, pour déterminer les relations entre les taux sériques de 25(OH)D et les taux d'incidence du cancer du sein et du cancer colorectal [21], des MCV [22] et de la grippe [23]. Le risque diminue rapidement en cas de faible augmentation du 25(OH)D pour ceux dont les valeurs initiales sont inférieures à 10 ng/ml (25 nmol/L), puis diminue plus lentement pour atteindre des niveaux supérieurs à 40 ng/ml (100 nmol/L). Ces relations ont été utilisées pour estimer l'évolution des taux de mortalité et de l'espérance de vie si les taux sériques moyens de 25(OH)D dans la population étaient portés des niveaux actuels de 20-25 ng/ml (50-63 nmol/L) à 45 ng/ml (113 nmol/L). Pour les États-Unis, on a estimé que 400 000 décès/an pourraient être retardés [24], ce qui représente environ 15 % de tous les décès/an. Pour le monde entier, il a été estimé que la réduction des taux de mortalité, toutes causes confondues, correspondrait à une augmentation de l'espérance de vie de deux ans[22].

Les mécanismes par lesquels la vitamine D réduit le risque de maladie sont largement compris. Pour le cancer, ils comprennent les effets sur la différenciation et la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et les métastases[25]. Pour les maladies infectieuses, ils comprennent l'induction de la cathélicidine et des défenses [26] et le

déplacement de la production de cytokines de la cytokine pro-inflammatoire T-helper 1 (Th1) à la cytokine Th2. Pour les maladies cardio-vasculaires, elles peuvent inclure la réduction de la pression sanguine et le maintien du calcium dans les os et les dents et hors des tissus vasculaires [28]. Pour le diabète sucré de type 2, elles peuvent inclure l'amélioration de la sensibilité à l'insuline [29].

## **Les recommandations actuelles du gouvernement sont trop basses**

Malgré le nombre important et croissant de preuves scientifiques que la vitamine D a de nombreux avantages pour la santé, l'Institut américain de médecine a publié un rapport en novembre 2010 affirmant que les preuves n'étaient solides que pour les effets sur les os[30],[31] La raison donnée était le manque d'essais contrôlés randomisés convaincants sur d'autres conditions de santé. Celui sur le cancer montrant une réduction de 77% du risque d'incidence de tous les cancers entre la fin de la première et de la quatrième année a porté sur 1100 UI/jour de vitamine D plus 1450 mg/jour de calcium[16]. En outre, le comité de l'IOM a indiqué que les études d'observation faisant état d'une relation en forme de U entre l'incidence de la maladie et le taux sérique de 25(OH)D étaient une raison de s'inquiéter des doses plus élevées de vitamine D. Toutefois, ces études ont utilisé une seule valeur de 25(OH)D sérique à partir du moment de l'inscription, suivie de périodes de suivi pouvant aller jusqu'à 17 ans. Deux études ont rapporté que le signe de la corrélation entre l'évolution de la maladie et le taux sérique de 25(OH)D passe de négatif à positif après sept à quinze ans[32],[33]. Ainsi, les relations en forme de U ne sont pas fiables et ne devraient pas être utilisées comme base pour des décisions politiques, d'autant plus que le Comité a refusé de prendre en compte les résultats largement bénéfiques des études d'observation.

## **De combien de Vitamine D supplémentaires, avons-nous besoin ?**

Le comité de l'OIM a fixé l'apport recommandé en vitamine D à 600 UI/jour pour les moins de 70 ans et à 800 UI/jour pour les plus de 70 ans, et a déclaré que 20 ng/ml (50 nmol/L) était un niveau adéquat. Le consensus scientifique est que l'apport oral doit être de 1000 à 5000 UI/jour de vitamine D avec un objectif de 30-40 ng/ml (75-100 nmol/L)[34]. La communauté des chercheurs en vitamine D a répondu au rapport de l'IOM sur la vitamine D par plus de 60 lettres et articles dans des revues à comité de lecture soulignant l'absurdité et l'illogisme du rapport de l'IOM. L'Endocrine Society a publié un article recommandant 1500-2000 UI/jour et 30 ng/ml[36]. Pendant ce temps, les membres du Comité de l'IOM ont publié des articles dans des revues spécialisées pour promouvoir leur rapport.

*(William Grant, PhD, est le directeur du Sunlight, Nutrition, and Health Research Center (SUNARC) à San Francisco, Californie. [www.sunarc.org](http://www.sunarc.org) . L'auteur reçoit des fonds de la Fondation UV, du Sunlight Research Forum, de Bio-Tech-Pharmaceutical, du Vitamin D Council et de la Société de la vitamine D du Canada).*

## **Références:**

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
2. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Melzer D. Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66(1):59-65.
3. Cannell JJ, Hollis BW, Sorenson MB, Taft TN, Anderson JJ. Athletic performance and vitamin D. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(5):1102-10.
4. Jablonski NG, Chaplin G. Colloquium paper: human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107 Suppl 2:8962-8.
5. Gorham ED, Mohr SB, Garland CF, Chaplin G, Garland FC. Do sunscreens increase risk of melanoma in populations residing at higher latitudes? *Ann Epidemiol.* 2007;17(12):956-63.
6. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol.* 1980;9(3):227-31.
7. Grant WB, Garland CF. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res.* 2006;26(4A):2687-99.
8. Leffell DJ and Brash DE: Sunlight and skin cancer. *Sci Am.* 275(1): 52-53, 56-59, 1996. [http://toms.gsfc.nasa.gov/ery\\_uv/dna\\_exp.gif](http://toms.gsfc.nasa.gov/ery_uv/dna_exp.gif) (accessed March 9, 2011).
9. Devesa SS, Grauman DJ, Blot WJ, Pennello GA, Hoover RN, Fraumeni JF Jr: Atlas of Cancer Mortality in the United States, 1950-1994. NIH Publication No. 99-4564, 1999. <http://ratecalc.cancer.gov/ratecalc/>
10. Grant WB, Mohr SB. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol.* 2009;19(7):446-54.
11. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF, Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129-40.

12. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, Clarke A, Franco OH. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010;65(3):225-36.
13. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):860-8.
14. Garland CF, French CB, Baggerly LL, Heaney RP. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res* 2011;31:617-22.
15. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):551-61.
16. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1586-91.
17. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr*. 2011 Aug 31. [Epub ahead of print]
18. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. 2007;135(7):1095-6; author reply 1097-8.
19. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255-60.
20. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, Bruce J, Zulf Mughal M, Chandramohan D, Walraven G. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health*. 2010;15(10):1148-55.
21. Grant WB. Relation between prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D level and incidence of breast, colorectal, and other cancers. *J Photochem Photobiol B*, 2010;101:130-136.
22. Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. *Eur J Clin Nutr*, 2011;65:1016-1026.

23. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*. 2010;5(6):e11088.
24. Grant WB. In defense of the sun: An estimate of changes in mortality rates in the United States if mean serum 25-hydroxyvitamin D levels were raised to 45 ng/mL by solar ultraviolet-B irradiance. *Dermato-Endocrinology*, 2009;1(4):207-14.
25. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:311-36.
26. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol*. 2007;179(4):2060-3.
27. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229(11):1136-42.
28. Zagura M, Serg M, Kampus P, Zilmer M, Eha J, Unt E, Lieberg J, Cockcroft JR, Kals J. Aortic stiffness and vitamin D are independent markers of aortic calcification in patients with peripheral arterial disease and in healthy subjects. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Aug 24. [Epub ahead of print]
29. Alvarez JA, Ashraf AP, Hunter GR, Gower BA. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone are independent determinants of whole-body insulin sensitivity in women and may contribute to lower insulin sensitivity in African Americans. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1344-9.
30. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
31. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
32. Lim U, Freedman DM, Hollis BW, Horst RL, Purdue MP, Chatterjee N, Weinstein SJ, Morton LM, Schatzkin A, Virtamo J, Linet MS, Hartge P, Albanes D. A prospective investigation of serum 25-hydroxyvitamin D and risk of lymphoid cancers. *Int J Cancer*. 2009;124(4):979-86.

33. Robien K, Cutler GJ, Lazovich D. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control*. 2007;18(7):775-82.
34. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, Bischoff-Ferrari HA, Cavalier E, Ebeling PR, Fardellone P, Gandini S, Gruson D, Guérin AP, Heickendorff L, Hollis BW, Ish-Shalom S, Jean G, von Landenberg P, Largura A, Olsson T, Pierrot-Deseilligny C, Pilz S, Tincani A, Valcour A, Zittermann A. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9:709-15.
35. Heaney RP, Grant WB, Holick MF, Amling M. The IOM Report on Vitamin D misleads. *J Clin Endocrinol Metab*. eLetter. (4 March 2011) <http://jcem.endojournals.org/cgi/eletters/96/1/53>
36. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96(7):1911-30.

## **Pour plus d'information**

*For additional information on vitamin D, the reader is directed to PubMed at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> or [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov) to search "vitamin D" along with any keyword of interest. Some representative papers found there, with free access, are listed below. Papers published in the *Journal of Orthomolecular Medicine* are (still) not listed on PubMed. Reasons for this are presented at <http://orthomolecular.org/resources/omns/v06n03.shtml> and <http://orthomolecular.org/resources/omns/v06n07.shtml> . All *J Orthomolecular Med* papers may all be accessed at the Journal's free archive: <http://orthomolecular.org/library/jom/index.shtml> .*

Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):471-8. Review. <http://jcem.endojournals.org/content/95/2/471.full.pdf+html>

Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Jun;21(6):375-84. Epub 2010 Feb 10. Review. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880203/pdf/nihms-170960.pdf>

Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, Eschmann R, Bals R. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and

cancer. *Respir Res*. 2011 Mar 18;12:31. Review. <http://respiratory-research.com/content/pdf/1465-9921-12-31.pdf>

Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):365-79, table of contents. Review. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2879394/pdf/nihms180153.pdf>

Raman M, Milestone AN, Walters JR, Hart AL, Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011 Jan;4(1):49-62. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3036961/pdf/10.1177\\_1756283X10377820.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3036961/pdf/10.1177_1756283X10377820.pdf)

Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J*. 2010 Dec 8;9:65. Review. <http://www.nutritionj.com/content/pdf/1475-2891-9-65.pdf>