



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques[☆]

Jean-Claude Souberbielle^a, Catherine Cormier^b, Etienne Cavalier^c, Véronique Breuil^d,
Françoise Debiais^e, Patrice Fardellone^f, Pascal Guggenbuhl^g, Rose-Marie Javier^h,
Erick Legrandⁱ, Eric Lespessailles^j, Julien Paccou^k, Thierry Thomas^l, Bernard Cortet^{k,*,1}

^a Service d'explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, 75015 Paris, France^b Service de rhumatologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France^c UnilabLg, CIRM, Department of Clinical Chemistry, University of Liège, CHU de Liège, Domaine du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique^d BIAM-UMR E 4320 TIRO-MATOS, CEA/UNS, service de rhumatologie, université Côte D'Azur, Centre Hospitalier Universitaire Nice, 06000 Nice, France^e Service de rhumatologie, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers, France^f Service de rhumatologie, hôpital Nord, CHU d'Amiens, Place Victor-Pauchet, 80054 Amiens cedex 1, France^g Service de rhumatologie, université de Rennes, Institut Numecan, Inserm U1241, Inra U 1341, hôpital Sud, CHU, 35000 Rennes, France^h Service de rhumatologie, hôpital de Haute-pierre, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, avenue Molière, 67200 Strasbourg, Franceⁱ Service de rhumatologie, CHU d'Angers, 49000 Angers, France^j EA4708 I3MTO, service de rhumatologie, université d'Orléans, CHU d'Orléans, 45067 Orléans, France^k EA4490, service de rhumatologie, université de Lille, CHU de Lille, 59000 Lille, France^l Inserm U1059, service de rhumatologie, CHU de Saint-Étienne, 42100 Saint-Étienne, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 27 février 2019

Disponible sur Internet le 3 mai 2019

Mots clés :

Vitamine D

Ostéoporose

Muscle

Chute

Métabolisme osseux

Fractures

RÉSUMÉ

Il a été récemment suggéré que la stabilité de la concentration de 25-hydroxyvitamine D (25OHD) ne peut être obtenue lors d'une supplémentation intermittente que si l'espacement entre les prises est inférieur à 3 mois et plutôt de l'ordre d'un mois. Quelques données récentes suggèrent, par ailleurs, que l'utilisation de doses journalières modérées de vitamine D plutôt que de fortes doses administrées de manière intermittentes serait à privilégier, en particulier chez les sujets âgés chuteurs. Le niveau de preuve qu'on peut attribuer à cette suggestion reste toutefois faible avec, en particulier, une absence d'étude ayant comparé directement l'effet de doses journalières et de doses intermittentes équivalentes sur des événements cliniques tels que fractures ou chutes. La prescription d'une prise quotidienne de vitamine D est aujourd'hui difficile, sans forme galénique bien adaptée disponible en France, avec un risque certainement élevé de mauvaise observance. À cette date, et en attendant l'éventuelle disponibilité de formes pharmaceutiques de vitamine D3 adaptées à une prise journalière comme des comprimés ou capsules molles dosées à 1000 ou 1500 UI, nous suggérons de maintenir une administration intermittente telle que préconisée dans les recommandations du GRIO publiées en 2011, mais en choisissant les posologies les moins élevées parmi celles disponibles et les intervalles les plus courts possibles, par exemple 50 000 UI de vitamine D3 tous les mois plutôt que 100 000 UI tous les deux mois.

© 2019 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

En 2011, le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) a publié des recommandations sur la vitamine D chez l'adulte [1]. Certaines données récentes, biologiques, comme la mise en évidence de l'importance de la voie d'inactivation de la vitamine D vers des composés 24-hydroxylés, cliniques, sur la définition du déficit et de l'insuffisance en vitamine D, techniques comme la disponibilité d'une méthode de référence pour doser la 25-hydroxyvitamine D (25OHD), ou réglementaires comme la

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.04.004>.[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le doi ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bernard.cortet@chru-lille.fr (B. Cortet).¹ Au nom du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO).<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2019.02.014>

1169-8330/© 2019 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

restriction du remboursement des dosages de 25OHD ont depuis modifié nos connaissances et notre vision de la question. Ce sont toutefois des études remettant en cause la façon de supplémenter en vitamine D, en particulier, via une administration intermittente de fortes doses, qui nous ont incités à écrire cette mise à jour de notre vision du sujet.

La vitamine D participe à la régulation du métabolisme phosphocalcique et est associée à la santé musculo-squelettique. Elle stimule l'absorption digestive du calcium et du phosphate et l'expression du « *fibroblast growth factor 23* » (FGF23) par l'os ; elle régule, en synergie avec la parathormone (PTH), la réabsorption rénale distale du calcium et le remodelage osseux, et exerce un rétro-contrôle sur la sécrétion de PTH. Une carence profonde en vitamine D est responsable de pathologies caractérisées par un défaut de minéralisation osseuse, rachitisme et ostéomalacie, et des douleurs musculaires diffuses. Par ailleurs, différents essais randomisés contre placebo ont montré qu'une supplémentation en vitamine D, en général associée à du calcium, réduisait le risque de fractures non-vertébrales chez les plus de 65 ans [2] et réduisait le risque de chutes chez les plus de 70 ans [3] à condition qu'elle apporte au moins 20 µg (800 UI) de vitamine D par jour et qu'une concentration de 25OHD d'environ 30 ng/mL soit atteinte. Il a également été montré qu'un statut vitaminique D optimal (concentration de 25OHD d'au moins 30 ng/mL) était nécessaire pour une bonne efficacité anti-fracturaire des traitements anti-ostéoporotiques qui inhibent la résorption osseuse comme les bisphosphonates [4].

À côté de ces effets bien démontrés, il existe de très nombreuses études observationnelles et expérimentales en faveur d'effets non-classiques de la vitamine D pour la prévention de nombreuses pathologies comme le diabète, les maladies cardio-vasculaires, certains cancers, le déclin cognitif lié à l'âge, des pathologies infectieuses ou auto-immunes [5]. Toutefois, les résultats des études d'intervention contrôlées qui ont testé ces effets n'ont en règle générale pas confirmé ces données sauf chez les patients déficitaires en vitamine D en début d'étude [6] ou ceux qui ont atteint des concentrations de vitamine D ciblées par les auteurs [7]. Compte-tenu des éléments précédemment mentionnés nous nous limiterons aux effets musculo-squelettiques pour établir la définition d'un statut vitaminique D optimal ainsi que celle des apports adéquats en vitamine D.

2. Que signifie « statut vitaminique D optimal » ?

Le statut vitaminique D est défini par la concentration sérique de 25OHD. Le mode d'établissement des valeurs de référence utilisé pour la majorité des paramètres biologiques (recruter une population apparemment en bonne santé, doser le paramètre à évaluer et définir un intervalle dans lequel on retrouve 95 % des valeurs mesurées) ne s'applique toutefois pas à la 25OHD. Cela imposerait notamment de définir des « normes » d'été et des « normes » d'hiver, la 25OHD étant, à nos latitudes, significativement plus basse en hiver qu'en été. Les experts considèrent donc tous qu'il faut plutôt déterminer les concentrations seuils de 25OHD au-dessous et au-dessus desquelles il peut exister des effets délétères liés au manque ou à l'excès de vitamine D, ainsi que les concentrations de 25OHD associées aux effets bénéfiques de la vitamine D en se basant au mieux sur les résultats des études d'intervention disponibles. Ainsi, différents seuils ont été proposés dans le cadre de recommandations pour la prise en charge du déficit en vitamine D. Si tout le monde s'accorde sur le fait qu'une concentration de 25OHD < 10–12 ng/mL peut être qualifiée de « carence » en vitamine D, les concentrations qui définissent le déficit et/ou l'insuffisance en vitamine D sont moins consensuelles. En fait, il est important de distinguer 2 situations essentielles :

Les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose en raison de traitements potentiellement délétères pour la squelette ou de maladies associées

Les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose en raison de traitements potentiellement délétères pour le squelette (corticoides à forte dose, anti-aromatase, analogues de la GnRH etc.) ou de maladies associées comme certaines pathologies endocriniennes (hyperparathyroïdie primaire par exemple) ou des malabsorptions (maladie cœliaque, mucoviscidose, chirurgie bariatrique malabsorptive etc.), ainsi que les patients insuffisants rénaux chroniques et les sujets âgés à risque de chutes. Chez ces patients, de nombreux groupes d'experts considèrent que la concentration minimale de 25OHD permettant d'optimiser la santé musculo-squelettique est de 30 ng/mL (soit 75 nmol/L) [1,8–11]. Le dosage préalable de la 25OHD est justifié ainsi que le dosage pendant la supplémentation vitaminique D afin d'adapter la posologie de vitamine D. Chez ces patients, une période de « recharge » rapide en vitamine D a été recommandée par le GRIO afin de pouvoir correctement et rapidement interpréter les résultats d'une exploration du métabolisme phosphocalcique et particulièrement une élévation de la PTH. On notera également l'importance pour ces patients d'avoir des apports calciques de l'ordre d'un gramme par jour.

La population générale pour laquelle les experts de l'Institute of Medicine Nord-Américain conseillent

La population générale (c'est-à-dire les gens apparemment en bonne santé) pour laquelle les experts de l'Institute of Medicine nord-américain conseillent des apports qui doivent permettre d'atteindre, chez une majorité de personnes (sans dosage préalable), une concentration de 25OHD de 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) considérée comme suffisante dans cette population [12].

La concentration maximale de 25OHD à ne pas dépasser est aujourd'hui fixée à 60 ng/mL. Cette concentration est en effet proche des concentrations maximales retrouvées dans des populations qui s'exposent généreusement à un soleil apportant des UVB toute l'année [13]. Elle reste, par ailleurs, suffisamment éloignée de la concentration minimale associée à une possible intoxication à la vitamine D (150 ng/mL) [14]. Il faut aussi souligner le fait que dans quelques études observationnelles, la relation entre concentration de 25OHD et risque relatif de la maladie étudiée était au mieux représentée par une courbe en J inversé ce qui veut dire un risque plus élevé pour les valeurs basses, mais aussi dans une moindre mesure pour les valeurs élevées, avec en l'occurrence une élévation du risque pour des concentrations à partir de 60 ng/mL [15]. Même si aucune relation de causalité ne peut être déduite de ce type d'études observationnelles, ces résultats nous incitent à ne pas dépasser ces niveaux de 25OHD.

On notera qu'en population générale, environ 40–50 % des Français ont une concentration de 25OHD inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L) et 80 % ont une concentration inférieure à 30 ng/mL (75 nmol/L) [16–18].

3. La supplémentation en vitamine D

L'objectif de la supplémentation est de faire en sorte que la majorité de la population générale ait une concentration sérique de 25OHD comprise entre 20 et 60 ng/mL et que les patients ostéoporotiques, insuffisants rénaux chroniques ou atteints d'une malabsorption aient un niveau de 25OHD entre 30 et 60 ng/mL. Jusqu'à une période très récente, la pratique était de doser la 25OHD et de supplémenter de manière personnalisée en fonction de la concentration mesurée (donner plus de vitamine D à ceux qui ont les concentrations les plus basses). Cette pratique était correcte mais elle a généré un nombre considérable de prescriptions de dosages de 25OHD et un coût très important de remboursement. La Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) a alors demandé

un avis sur l'intérêt de ce dosage à la Haute autorité de Santé (HAS) qui a suggéré de limiter son remboursement à certaines indications (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation) que de très nombreux experts ont trouvées insuffisantes [19].

Contrairement à la supplémentation en calcium qui doit être quotidienne, l'administration de vitamine D peut être intermittente en raison de la demi-vie longue de la 25OHD. En France, les deux modes d'administration sont possibles. On a le choix entre des petites doses quotidiennes administrées sous formes de gouttes (une goutte = 300 ou 400 UI de vitamine D) destinées principalement à la supplémentation des bébés, ou sous forme de comprimés ou sachets combinant calcium et vitamine D3, et des doses plus importantes administrées de manière intermittente. En France, des doses de 50 000, 80 000, 100 000 et 200 000 UI de vitamine D3 et 600 000 UI de vitamine D2 sont disponibles. L'adhésion à la prise journalière de vitamine D, surtout lorsqu'elle est associée à celle du calcium, est souvent faible [20]. C'est pourquoi la prescription de doses administrées de manière intermittente est la solution la plus souvent choisie aujourd'hui en France. Deux principes importants sont à respecter toutefois :

- ne prescrire que de la vitamine D3 en cas de prises « espacées » car celle-ci permet de maintenir un statut vitaminique D satisfaisant beaucoup plus longtemps que la vitamine D2 [21] ;
- exclure les doses très fortes et très espacées, en particulier, chez les femmes les plus âgées.

Ce 2^e principe découle des résultats de plusieurs études. La première conduite chez des femmes de plus de 80 ans a montré qu'une dose annuelle de 500 000 UI de vitamine D3 administrée pendant 4 ans avait augmenté le risque de fractures et de chutes par rapport à un placebo [22]. Dans cette étude, l'excès de chutes et de fractures n'était significatif que pendant les 3 premiers mois après chacune des prises annuelles. Ces résultats apparemment paradoxaux venaient cependant confirmer ceux d'une deuxième étude plus ancienne conduite chez des patients de plus de 75 ans qui recevaient une injection intra-musculaire (IM) annuelle de 300 000 UI de vitamine D2, et chez qui il avait déjà été mis en évidence un excès de fractures de la hanche par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo [23].

En France, l'intervalle choisi entre les prises espacées de vitamine D est généralement de 2 ou 3 mois pour les doses de 80 000 et 100 000 UI selon les précédentes recommandations [1] mais certaines données récentes suggèrent que cet intervalle est peut-être trop long. Ainsi une étude a comparé la concentration sérique de 25OHD dosée avant et 7 jours après chaque prise trimestrielle de vitamine D3 chez 3 groupes de femmes ménopausées finlandaises qui recevaient un placebo, 100 000 ou 200 000 UI de vitamine D3 [24]. Le groupe qui recevait 200 000 UI tous les 3 mois avait logiquement, 7 jours après chacune des prises, une concentration sérique de 25OHD plus élevée que le groupe qui recevait 100 000 UI. En revanche, la concentration sérique de 25OHD juste avant la prise suivante était exactement la même dans les deux groupes. Les principaux messages de ce travail étaient donc que :

- plus on élève la concentration sérique de 25OHD rapidement, plus celle-ci baisse rapidement et ;
- un intervalle de 3 mois entre des prises de 100 000 ou 200 000 UI de vitamine D3 associé à des fluctuations larges de la concentration de 25OHD est potentiellement trop long.

Ce point est important car il existe aujourd'hui des études montrant que les fluctuations de la concentration de 25OHD s'accompagnent de variations dans le sens inverse des concentrations sériques de PTH et de Cross-laps (CTX) (la PTH et le CTX

s'élevant lorsque la 25OHD baisse), témoignant d'une élévation de la résorption probablement indésirable pour l'os [25].

Alors que différentes études avaient conclu qu'en termes de stabilité de la concentration de 25OHD, un espacement d'un mois entre les prises était équivalent aux doses journalières [26], une récente étude remet en question cette notion.

Dans cette étude randomisée, 200 sujets âgés (67 % de femmes) ayant fait au moins une chute dans l'année précédente ont reçu pendant un an une dose de 60 000 UI de vitamine D3 par mois, équivalente en théorie à 2 000 UI/j, ou une dose de 24 000 UI par mois, équivalente en théorie à 800 UI/j [27]. Dans cette étude, le nombre de chutes était significativement plus élevé dans le groupe qui avait reçu la plus forte dose de vitamine D3. Une explication possible de ce résultat pouvait être que les fortes doses et/ou l'obtention de concentrations élevées de 25OHD étaient responsables de cet excès de chutes. Mais les résultats d'une étude contrôlée un peu plus ancienne [28] par les mêmes auteurs suggèrent toutefois l'implication de l'administration intermittente. En effet, avec un nombre comparable de femmes de même âge et dont le critère d'inclusion était une fracture récente de la hanche, ces auteurs montraient que le risque de chutes n'était pas différent dans un groupe qui avait reçu 800 UI/j pendant un an par rapport à un groupe qui avait reçu 2 000 UI/j pendant la même période. En revanche, le nombre de ré-hospitalisations et de complications post-chutes était significativement moins élevé dans le groupe qui avait reçu 2 000 UI/j que celui des femmes qui avaient reçu 800 UI/j, en faveur cette fois d'un effet bénéfique des plus fortes doses.

Malgré un manque de données « définitives », ces études suscitent de nombreuses interrogations quant aux modalités de supplémentation en vitamine D, en particulier chez les sujets âgés. L'idée que les fortes doses mensuelles devraient être proscrites au profit de doses journalières a été défendue dans des éditoriaux [29] et des articles de position [30].

Ceci avait déjà été recommandé par certains experts bien avant ces publications récentes [31,32], et des méta-analyses évaluant l'effet d'une supplémentation sur la force musculaire [33] ou le risque d'infections respiratoires [34] ont rapporté un effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine D administrée quotidiennement mais pas en fortes doses espacées.

4. Conclusion et perspectives

Quelques données récentes suggèrent que l'utilisation de doses journalières modérées de vitamine D plutôt que de fortes doses administrées de manière intermittente seraient à privilégier chez les sujets chuteurs. Reconnaissons toutefois que le niveau de preuve qu'on peut attribuer à cette suggestion reste faible avec, en particulier, une absence d'étude ayant comparé directement l'effet de doses journalières et de doses intermittentes équivalentes sur des événements cliniques tels que fractures ou chutes. La prescription d'une prise quotidienne de vitamine D est par ailleurs plus difficile, sans forme galénique bien adaptée, avec un risque certainement plus élevé de mauvaise observance. Par ailleurs, l'administration journalière ou intermittente de vitamine D semble, à doses équivalentes, induire la même réduction de la sécrétion de PTH, ce qui est important pour l'efficacité osseuse de la vitamine D. À cette date, on peut suggérer de maintenir une administration intermittente mais en choisissant les posologies les moins élevées parmi celles disponibles et les intervalles les plus courts possibles. On pourrait ainsi proposer, chez les patients chuteurs et/ou ostéoporotiques chez qui on vise plutôt une concentration > 30 ng/mL après dosage du taux initial de 25OHD un schéma thérapeutique avec 50 000 UI par semaine pendant 8 semaines chez ceux dont la concentration de 25OHD est < 20 ng/mL, ou 50 000 UI par semaine pendant 4 semaines chez ceux dont la concentration de 25OHD est

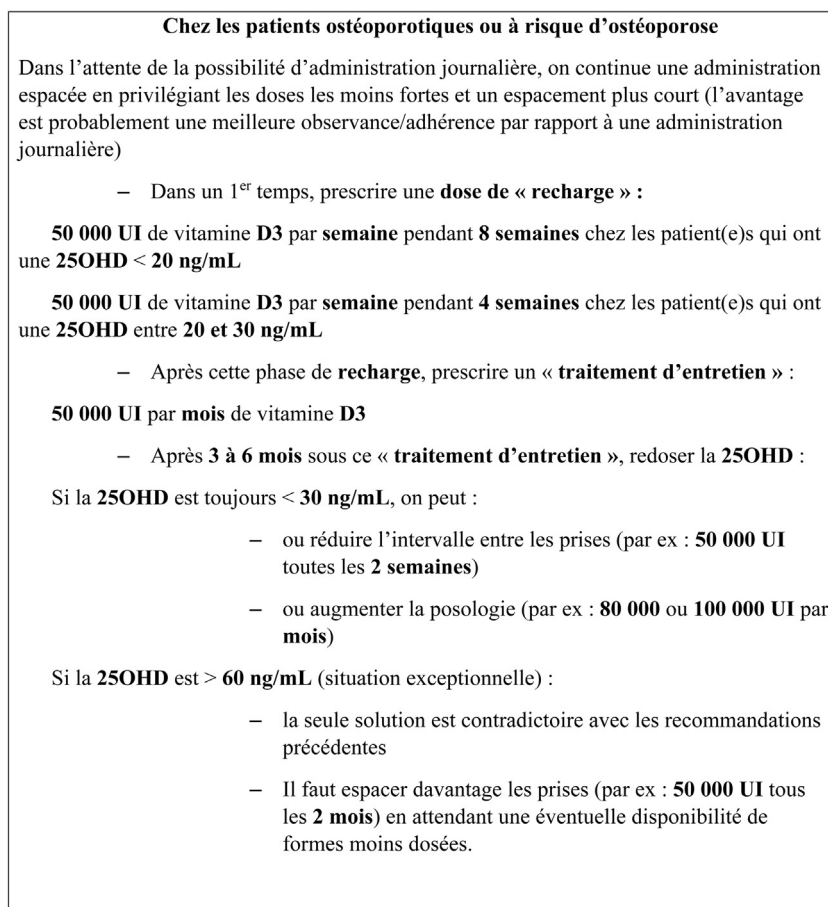


Fig. 1. Modalités pratiques de substitution en cas d'insuffisance, de déficit ou de carence en vitamine D.

entre 20 et 30 ng/mL (Fig. 1). Cette période de « recharge » rapide pourrait ensuite être suivie par un traitement au long cours par 50 000 UI/mois dont on vérifiera l'efficacité au bout de 3 à 6 mois par un dosage de la 25OHD et un réajustement éventuel de la posologie. Ce dosage supplémentaire de la 25OHD est nécessaire en raison de la très importante variabilité interindividuelle de l'élévation de la 25OHD après la prise d'une dose donnée de vitamine D3, certains patients n'élevant que très peu leur concentration de 25OHD alors que chez d'autres, l'augmentation est très importante [35]. Si la 25OHD restait < 30 ng/mL on pourrait alors soit réduire l'intervalle entre les prises de 50 000 UI, soit augmenter la posologie à 80 000, ou 100 000 UI par mois. Si, au contraire, la concentration de 25OHD est > 60 ng/mL, la seule solution aujourd'hui, bien qu'en contradiction avec les remarques précédentes, est de plus espacer les prises (par exemple 50 000 UI/2 mois) en attendant l'éventuelle disponibilité de doses plus faibles (par exemple 25 000 UI).

Dans l'éventualité d'une disponibilité future de formes pharmaceutiques de vitamine D adaptées à une administration journalière (par exemple, des comprimés ou capsules molles contenant 1 000 à 1 500 UI de vitamine D3), il serait possible, chez les patients observants, et en fonction de la concentration initiale de 25OHD, de prescrire 3000 à 5000 UI/j pendant environ 3 mois chez ceux ayant une concentration < 20 ng/mL suivies par un traitement au long cours par 1 000 à 3 000 UI/j avec réajustement de la posologie en fonction d'un dosage de contrôle. Ces propositions thérapeutiques restent d'ailleurs en adéquation avec les précédentes recommandations du GRIO [1] où des doses plus intermittentes étaient aussi préconisées.

Déclaration de liens d'intérêts

Souberbielle J.C. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Diasorin, Roche diagnostics, Abbott, Amgen, Shire, MSD, Lilly, Mylan.

Cormier C. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Lilly, Shire.

Cavalier E. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Diasorin, IDS, Roche, Abbott, Amgen.

Breuil V. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Lilly, UCB.

Debiais F. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Abbot, Alexion, Amgen, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Novartis, Theramex.

Fardellone P. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Expanscience, LILLY, Novartis, Mylan, MSD, Pfizer, Théramex, UCB. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur de Roche-Chugai, Biogen, Abbvie.

Guggenbuhl P. : Interventions ponctuelles comme conférencier ou invitation à des congrès Amgen, Lilly, Novartis.

Legrand E. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen et Lilly.

Lespessailles E. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur d'Amgen, Celgène, Expanscience, Lilly, MSD, Novartis UCB, Amgen, Lilly et Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur de AbbVie, Amgen, Celgène, Eli Lilly, MSD, UCB, Amgen, Lilly, MSD, UCB.

Paccou J. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Lilly, Janssen, MSD, Pfizer, UCB, Novartis.

Thomas T. : Interventions ponctuelles : Amgen, Chugai, Expanscience, Gilead, HAC-Pharma, LCA, MSD, Novartis, Pfizer, Thuasne, UCB, Abbvie, BMS, Lilly, TEVA, Medac.

Cortet B. : Interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Expanscience, Ferring, Lilly, Medtronic, MSD, Mylan, Novartis, Roche diagnostics, UCB.

Javier R.M. déclare ne pas voir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011;40:673–82.
- [2] Bischoff-Ferrari H, Willett W, Orav E, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40–9.
- [3] Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:3692.
- [4] Carmel A, Shieh A, Bang H, et al. The 25(OH)D level to maintain a favourable bisphosphonate response is >33ng/mL. *Osteoporos Int* 2012;23:2479–87.
- [5] Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9:709–15.
- [6] Larsen T, Mose F, Bech J, et al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Hypertension* 2012.
- [7] Mason C, Xiao L, Imayama I, et al. Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014;99:1015–25.
- [8] Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30.
- [9] Adams J, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471–8.
- [10] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statements: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151–4.
- [11] Hanley D, Cranney A, Jones G, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010;182:E610–8.
- [12] Ross C, Manson JE, Abrams S, et al. 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;96:53–8.
- [13] Luxwolda M, Kuiperst R, Kema I, et al. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/L. *Br J Nutr* 2012;108:1557–61.
- [14] Hathcock J, Shao A, Vieth R, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6–18.
- [15] Eisman J. When is a U-curve actually a J-curve? Is it really too much of a good thing? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1863–4.
- [16] Souberbielle JC, Massart C, Brailly-Tabard S, et al. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in healthy French adults: the VARIETE study. *Endocrine* 2016;53:543–50.
- [17] Vernay M, Sponga M, Salanave B, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'étude nationale nutrition santé (ENNS-2007) BEH 24 avril 2012; 2006. p. 189–94.
- [18] Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1196–203.
- [19] Souberbielle JC, Benhamou CL, Cortet B, et al. Ostéopathies fragilisantes, maladie rénale chronique, malabsorptions, anomalies biologiques du métabolisme phospho-calcique : les bonnes indications pour un remboursement raisonné du dosage de vitamine D. *Ann Biol Clin (Paris)* 2015;72:385–9.
- [20] Tafaro L, Nati G, Leoni E, et al. Adherence to anti-osteoporotic therapies: role and determinants of "spot therapy". *Osteoporos Int* 2013;24:2319–23.
- [21] Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387–91.
- [22] 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. *J.A.M.A* 2010;303:1815–22.
- [23] Smith H, Anderson F, Raphael P, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—A population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* 2007;46:1852–7.
- [24] Välimäki VV, Löytyniemi E, Pekkarinen T, et al. How well are the optimal serum 25OHD concentrations reached in high-dose intermittent vitamin D therapy? A placebo-controlled study on comparison between 100 000 IU and 200 000 IU of oral D3 every 3 months in elderly women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:837–44.
- [25] Darling AL, Hart KH, Gibbs MA, et al. Greater seasonal cycling of 25-hydroxyvitamin D is associated with increased parathyroid hormone and bone resorption. *Osteoporos Int* 2014;25:933–41.
- [26] Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3430–5.
- [27] Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Orav E, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Int Med*. 2016. Doi:10.1001/jamainternmed.2015.7148.
- [28] Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Platz A, et al. Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture. *Arch Int Med* 2010;170:813–20.
- [29] Cummings S, Kiel DP, Black DM, et al. Supplementation and increased risk of falling: a cautionary tale of vitamin D supplement retold. *JAMA Intern Med* 2016;176:171–2.
- [30] Choi HS, Min Y-K, Byun DW, et al. Korean society for bone and mineral research task force report: perspectives on intermittent high-dose vitamin D supplementation. *J Bone Metab* 2017;24:141–5.
- [31] Hollis B, Wagner C. The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4619–28.
- [32] Vieth R. How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anticancer Res* 2009;29:3675–784.
- [33] Muir S, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2291–300.
- [34] Martineau A, Jolliffe D, Hooper R, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017 [6583i6583doi.10.1136/bmj].
- [35] Autier P, Gandini S, Mullie P. A Systematic Review: Influence of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2606–13.