

VITAMINE D

Une "vitamine" est un produit nécessaire à la vie, mais que l'on ne peut synthétiser. La vitamine D n'est pas qu'une vitamine car sa principale source vient de l'action des UVB sur la peau, permettant la synthèse de la vitamine D3 (cholécalférol) à partir du 7-dehydrocholestérol. Les sources alimentaires de vitamine D sont peu nombreuses, essentiellement les poissons gras marins (VIT D3). La VIT D2 est présente en très faible quantité dans certains végétaux. Des suppléments sous forme de vitamine D2 et D3 sont disponibles (VIT D3 = forme conseillée)

La quantité de vitamine D formée sous l'action des UVB dépend de l'intensité des UVB, de la surface corporelle exposée, de la pigmentation (absorption moindre si peau foncée). 20' à 30' d'exposition (torse, bras, jambe) au soleil de midi, pendant l'été peut permettre de synthétiser 10 000 UI de vitamine D3. Il existe une autolimitation de la synthèse cutanée de VIT D3, qui ne dépassera jamais un certain seuil.

Pour devenir active, la vitamine D doit subir 2 hydroxylations. La première a lieu dans le foie (25OH VITD), la deuxième a lieu dans le rein (1,25OH VIT D). La 25OH VIT D est la forme de réserve. La 1,25 OH VITD est la forme active. Dans l'organisme, la quantité de 25OH VIT D est 500 à 1000 fois supérieure à la quantité de 1,25 OH VITD. Il est consensuel de doser la 25OH VITD (réserves) car la synthèse de 1,25OH VITD (active) est augmentée en cas de déficit (sous l'action de la PTH). Le déficit en 1,25OH VITD se manifeste donc beaucoup plus tardivement que le déficit en 25OH VIT D.

La 1,25 OH VITD, synthétisée dans le rein sous l'effet d'une 1 hydroxylase, est relarguée dans le sang et se lie au récepteur VDR. Elle est une véritable hormone.

Au niveau osseux, un taux insuffisant va entraîner un défaut de minéralisation et une hyper-résorption osseuse, dues à une hyperparathyroïdie réactionnelle.

De nombreux arguments plaident pour un rôle plus large de la VITD

En dehors du métabolisme phosphocalcique :

• On sait maintenant que de très nombreux tissus, non impliqués dans le métabolisme phosphocalcique peuvent exprimer la 1 hydroxylase et le récepteur VDR. De très



nombreux gènes sont concernés par ces effets génomiques.

- On sait que le gène VDR est apparu dans le monde des eucaryotes (grenouilles, poissons) longtemps avant la minéralisation osseuse.
- On dispose de preuves du rôle de la VIT D et du récepteur VDR en dehors du métabolisme phosphocalcique (par exemple, alopecie chez des individus porteurs d'une mutation du gène VDR).
- On sait que la 1,25OH VITD peut se lier à la membrane cellulaire de certains tissus pour exercer des effets non génomiques (nécessaire à la contraction musculaire et à la sécrétion d'insuline)

Intérêt du dosage de la 1,25OH VIT D

Il existe des pathologies (granulomatoses, et plus spécialement sarcoïdose) où les macrophages expriment une forte activité 1 hydroxylase. Cela peut provoquer des hypercalcémies / hypercalciuries potentiellement sévères. Le dosage de la 1,25OH VIT D est recommandé dans ce cas.

Effets de la Vitamine D

- Stimule l'absorption intestinale de calcium et de phosphate
 - Réabsorption du calcium dans le tube distal
 - Régulation du remodelage et de la minéralisation osseuse
 - Stimule la sécrétion de FGF23 par les ostéocytes
 - Rétrocontrôle de la sécrétion de PTH. Un déficit sévère (<10 ng/mL) peut être responsable du rachitisme (ostéomalacie chez l'adulte). Des déficits moins profonds peuvent favoriser / aggraver l'ostéoporose.
- Il est prouvé qu'une supplémentation (700 à 800 UI/J) en VITD, avec correction d'un (éventuel) apport calcique insuffisant :
- réduit le risque de fractures « non vertébrales » chez le sujet âgé
 - augmente la force musculaire et réduit le risque de chutes chez le sujet âgé

Il est maintenant acquis que le déficit en vitamine D expose à des anomalies musculaires (myalgies, myopathies) chez tout le monde.

Difficultés des études en double aveugle pour la Vitamine D

Les études EBM en double aveugle sont difficiles à réaliser pour la vitamine D.

En effet, si pour un médicament X, il est facile de définir 2 populations, traités et non traités, pour la vitamine D, il y a les supplémentés et les non supplémentés, mais :

- les doses administrées sont très variables selon les études
- les modes d'administration (journaliers ou espacés) sont variables
- Certaines études associent le calcium, d'autres ne le font pas
- la production de vitamine D via les UVB varie selon les saisons

Effets «non classiques» de la Vitamine D (sur base d'étude interventionnelles pertinentes)

Il existe aujourd'hui plus d'une soixantaine d'études interventionnelles (RCTs) ayant montré des effets positifs de la vitamine D. A titre d'exemple :

- Stimulation de l'immunité bactérienne innée (peptides antimicrobiens) en présence de protéines spécifiques de mycobacterium tuberculosis (Philp T. Liu)
- Diminution du risque d'infections respiratoires en dose journalière, mais pas en doses espacées (Joliffe et al)
- Chez le patient hypertendu, diminution moyenne de la pression systolique de 6 mmHg (Witham et al)
- Risque plus élevé de dégradation de la fonction rénale (chute du DFG) chez les patients âgés déficitaires en vitamine D (de Boer et al) De nombreuses publications concernent la vitamine D et différents cancers, les maladies auto-immunes, le diabète (semble diminuer HOMA chez les pré-diabétiques), la pré-éclampsie, le diabète gestationnel, la maladie d'Alzheimer, etc.

Valeurs de référence (limite basse)

Concentration de 25OH VIT D au dessus de laquelle il n'y a pas de rachitisme clinique : 10 – 12 ng/mL.

Cependant, en cas de déficit plus léger en vitamine D, le calcium a tendance à chuter. Il est maintenu à un niveau normal via une sécrétion plus importante de PTH. De très nombreuses études ont été réalisées pour déterminer la concentration de vitamine D pour laquelle la PTH ne peut plus s'élever. Les résultats sont variés entre 16 et 44 ng/mL (variations souvent liées aux apports calciques). Concentration de 25OH VIT D au dessus de laquelle il n'y a pas de signe « subtil » de défaut de minéralisation lors de biopsies osseuses : 30 ng/mL (Priemmel et al).

On admet généralement qu'un taux de 20 ng/mL est suffisant en population générale (adultes sains) (Ross, institut de médecine nord américain, 2011), et qu'un taux de 30 ng/mL est nécessaire à la prise en charge d'un patient (Holick, endocrine society 2011)

Valeurs de référence (limite haute)

Intoxication vitamine D, taux > 150 ng/mL

Mais,

- Les taux de vitamine D de populations africaines exposées +++ au soleil oscillent entre 30 et 65 ng/mL.
- Il n'existe aucune donnée à long terme (plusieurs an-

nées) prouvant l'innocuité de concentrations de VIT D > 60 – 70 ng/mL

- Pourquoi administrer plus de vitamine D que les valeurs physiologiques ?

Quand doser la vitamine D ?

Dans nos régions, 50% de la population générale, en bonne santé, a un taux de vitamine D < 20 ng/mL et environ 80% de la population générale a un taux < 30 ng/mL. Ce déficit est plus important pendant les mois d'hiver. Une supplémentation (doses de 50 000 U tous les 2 mois par exemple) paraît raisonnable, le dosage de la vitamine D en laboratoire n'est pas recommandé dans ce cas.

Il existe des situations où le dosage de la vitamine D est important et recommandé par de nombreux groupes d'experts :

- Toutes les situations de fragilité osseuse
- Les anomalies du métabolisme phospho-calcique
- La maladie rénale chronique
- Les malabsorptions
- Les situations où il existe des signes cliniques pouvant être dus à une carence en vitamine D (par exemple douleurs musculaires diffuses) ou de surdosage en vitamine D (par exemple, coliques néphrétiques)

Référence :

- « **Le point en vitamine D** », septembre 2015, Dr JC

Souberbielle, hôpital Necker

Rédaction : Dr Edmond Renard