

Vitamine D

La vitamine D ou calciférol désigne une famille de composés qui permettent de prévenir et de traiter le rachitisme (forme infantile) et l'ostéomalacie (forme adulte). Ces deux pathologies sont responsables principalement d'une déminéralisation du tissu osseux par une insuffisance de fixation du calcium et du phosphore sur la matrice protéique osseuse, dont l'une des causes peut être une insuffisance en vitamine D.

Dans l'organisme, le calciférol a deux origines :

- **exogène** : contrairement aux autres vitamines, la source majeure de vitamine D n'est pas alimentaire. L'alimentation moyenne en France n'apporte en effet que 3 à 5 µg/j de vitamine D, soit 120 à 200 UI/j, alors que les besoins quotidiens des adultes sont estimés à 10 µg/j soit 400 UI/j. Cette vitamine est essentiellement présente dans les poissons, le foie et certaines viandes, les œufs et les produits laitiers. Deux formes principales sont présentes dans l'alimentation, la vitamine D3 (ou cholécalciférol) pour les aliments d'origine animale, et la vitamine D2 (ou ergocalciférol) pour les aliments d'origine végétale ;
- **endogène** : la voie d'apport endogène est majoritaire (50 à 70 %), même pour les sujets recevant une alimentation enrichie en vitamine D. La vitamine D3 est synthétisée, à partir du cholestérol, par les cellules profondes de l'épiderme sous l'action d'un rayonnement ultraviolet.

Les vitamines D2 et D3 ont le même métabolisme et exercent les mêmes actions. En France, les traitements substitutifs sont donnés sous les deux formes : vitamine D3 (Quotivit, Supradine, Uvedose, Vitamine D3) ou vitamine D2 (Stérogyl, Uvestrol et Zyma D2). Une fois absorbé au niveau intestinal, ou à partir de la peau, le calciférol passe dans le sang et se lie à une protéine porteuse spécifique : la DBP ou vitamine D *binding protein*.

Pour être actif, le calciférol doit subir deux hydroxylations : en 25 dans le foie par une 25 hydroxylase hépatique, puis sur le carbone 1 au niveau du rein, par la 1 hydroxylase rénale, pour devenir le métabolite actif : 1,25-dihydroxycalciférol ou 1,25(OH)₂D ou calcitriol. Une voie accessoire est représentée par l'hydroxylation en 24 du 25(OH)D au niveau du rein.

De nombreux autres dérivés (une trentaine) de la vitamine D ont été identifiés et correspondent majoritairement aux produits de dégradation du 1,25(OH)₂D.

La vitamine D et ses dérivés sont éliminés par voie fécale, dans la bile.

25-hydroxycalciférol

La 25(OH)D ne semble pas avoir d'activité propre, même si un effet direct de cette vitamine a été suggéré en cas d'intoxication par la vitamine D. C'est malgré tout celle qui doit être dosée pour connaître le statut vitaminique du patient, car elle est la forme circulante prépondérante : elle a une longue durée de vie (détection d'une prise de vitamine D plusieurs semaines après la prise) et parce que la 25 hydroxylase hépatique ne subit pas de rétrocontrôle (contrairement à la 1 hydroxylase rénale).

Historiquement dosée par des techniques RIA, le dosage par compétition peut se faire dorénavant par des techniques froides (chimiluminescence) ; la difficulté du dosage reposant sur l'étape préanalytique de libération de sa liaison à la protéine porteuse. Il est important de vérifier que la technique dose conjointement les deux formes de vitamine D (D2 et D3) essentiellement pour le suivi de traitement, puisque naturellement, les formes D2 sont en quantité très faibles.

La voie endogène de synthèse étant majoritaire, la quantité produite de 25(OH)D dépend de l'origine géographique, de la surface et de l'épaisseur de l'épiderme exposé, ainsi que de l'intensité du rayonnement UV et de sa durée. Une exposition quotidienne de 30 % de la surface cutanée suffit lorsque l'intensité du rayonnement UV est supérieure à 18 mJ/cm² et que la durée d'exposition est d'au moins 15 minutes. Il faut souligner que cette intensité de rayonnement UV n'est atteinte qu'entre les mois de juin et d'octobre, entraînant une fluctuation saisonnière importante des réserves en vitamine D, y compris chez des sujets recevant un traitement substitutif, avec un déficit très fréquent dans la population normale en fin d'hiver.

La production cutanée en vitamine D est réduite en cas de pollution atmosphérique ou de nébulosité importante, conditions qui diminuent l'accès des sujets au rayonnement UV. Elle est également faible lorsque le sujet ne s'expose pas au rayonnement solaire pour des raisons climatiques, socioéconomiques ou culturelles. La production dépend aussi de la quantité du précurseur présent dans la peau. Elle dépend enfin de la couleur de la peau et de l'âge du sujet (elle est réduite chez les sujets âgés et chez les sujets à peau très pigmentée).

Exceptionnellement, pour ce paramètre, on ne parle pas de valeurs normales, car la population est « normale » déficiente en fin d'hiver. On parle donc plutôt de valeurs « souhaitables ». Mais cette valeur seuil définissant l'insuffisance en vitamine D est difficile à déterminer. On propose de la définir comme la concentration en dessous de laquelle il peut exister des effets délétères pour la santé et en particulier pour l'os

(déminéralisation osseuse, risque accru de fracture), dus à l'hypersécrétion de parathormone [PTH] réactionnelle. Certains spécialistes pensent même que la 25(OH)D doit être plus élevée que ces valeurs (seuil à 20 ng/ml) afin de profiter des effets non « phosphocalciques » de la vitamine D (en cancérologie : seuil à 30 ng/ml). La concentration varie également en fonction des apports nutritionnels ; dans les pays qui supplémentent les aliments en vitamine D (États-Unis), l'alimentation couvre 20 à 30 % des taux circulants, contribuant à des taux plus élevés qu'en France. En cas d'apport exogène insuffisant, le taux de vitamine D peut être abaissé, particulièrement en hiver.

La tendance actuelle est de différencier le véritable déficit correspondant à l'apparition des premiers signes cliniques d'ostéomalacie chez l'adulte ou de rachitisme chez l'enfant de l'« insuffisance », associée à une augmentation du risque de fracture ostéoporotique.

La véritable définition de l'insuffisance, qui commence à être admise aujourd'hui, est la concentration de 25(OH)D en dessous de laquelle, dans une population en bonne santé, la PTH augmente statistiquement.

Une équipe a proposé de définir les différents degrés de déficit aux seuils suivants :

- insuffisance modérée : 10 à 20 ng/ml ;
- déficit modéré : 5 à 10 ng/ml ;
- déficit sévère : < 5 ng/ml.

Mais ces seuils dépendent du dosage utilisé et devraient être réévalués pour toutes les techniques utilisées.

En pratique, ces valeurs seuils correspondent à une diminution du taux de PTH en réaction à une supplémentation en vitamine D, de 15 % pour le groupe « insuffisance modérée », de 15 à 30 % pour le groupe « déficit modéré » et supérieure à 30 % pour le groupe « déficit sévère ».

Ces déficits s'observent au cours de la grossesse, de la croissance, après la ménopause et chez les personnes âgées, surtout parmi les malades hospitalisés en long séjour. Des taux bas s'observent également dans les ostéomalacies carenciales, les malabsorptions, ainsi qu'en cas de besoins accrus (maladie de Paget, tumeur de la prostate).

Des troubles de l'hydroxylation en 25 s'observent en cas d'insuffisance hépatique, de cirrhose ou de traitement par les anticonvulsivants.

Les taux sont le plus souvent normaux au cours des rachitismes vitamino-résistants et de l'insuffisance rénale chronique. Le dosage du 1,25(OH)₂D prend alors tout son intérêt.

Mais la vitamine D est potentiellement toxique. Des signes d'intoxication ne sont décrits qu'à des taux bien

supérieurs à 100 µg/l, observés seulement au cours de traitements par la vitamine D. Un excès de vitamine D aura pour conséquence une augmentation de l'absorption intestinale de calcium, responsable d'une hypercalcémie et d'une hypercalciurie avec risque de lithiase et de néphrocalcinose, symptômes heureusement très rarement observés, en dehors de pathologies caractérisées par une hypersensibilité à la vitamine D.

Calcitriol

Le 1,25-dihydroxycalciférol (1,25(OH)₂D), ou calcitriol, est la forme active de la vitamine D. Il a une concentration 500 fois plus faible que la 25(OH)D et une demi-vie 50 fois plus courte. Autant la concentration sérique de la 25(OH)D varie fortement avec l'origine géographique et la saison, autant celle du calcitriol est relativement stable grâce à une hyperparathyroïdie secondaire en cas de 25(OH)D basse.

Il n'a pas de rôle direct sur le processus de minéralisation, mais agit plutôt par le maintien de l'homéostasie du calcium et du phosphore, nécessaire à la minéralisation osseuse. Il a aussi un rôle dans les fonctions neuromusculaires, immunitaires, sur le système nerveux et la différenciation cellulaire. L'hypocalcémie augmente la sécrétion de PTH qui active la 1 hydroxylase rénale et la synthèse de calcitriol.

Globalement hypercalcémiant, le calcitriol agit au niveau des principaux organes impliqués dans ce métabolisme :

- intestin : il augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore ;
- os : à faible dose, il facilite la minéralisation, indirectement par augmentation de la calcémie. À dose plus élevée, il entraîne une résorption osseuse par stimulation des ostéoclastes ;
- rein : il augmente la réabsorption tubulaire du phosphore ainsi que celle du calcium, mais dans des proportions plus faibles (1 % du calcium filtré).

Le calcitriol stimule la différenciation des myoblastes du muscle. On observe une faiblesse musculaire, parfois des myasthénies chez les sujets carencés.

Le calcitriol aurait d'autres fonctions, mais aucune étude n'a démontré le rôle de prévention par supplémentation en vitamine D : diabète de type 1, sclérose en plaques ou cancers de la prostate et du sein.

Le dosage spécifique du calcitriol nécessite sa séparation des autres dérivés de la vitamine D, par extraction puis par chromatographie. Sa détermination utilise ensuite une méthode radioimmunologique par compétition vis-à-vis d'un récepteur radiomarqué. Des techniques froides sont en cours d'évaluation.

Les valeurs usuelles sont de 25 à 66 ng/l.

Les principales indications cliniques du dosage du $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sont l'insuffisance rénale chronique et le diagnostic des rachitismes vitamino-résistants. L'augmentation du calcitriol est observée :

- lors de besoins accrus : femmes enceintes, allaitement, croissance ;
- lors de lithiases hypercalcémiques ;
- dans l'hyperparathyroïdie ;
- dans la sarcoïdose ;
- en cas d'intoxication iatrogène ;
- dans les cas de rachitisme vitamino-résistant (RVR) de type II.

Des taux abaissés sont dus à un défaut ou à une diminution de l'hydroxylation rénale, lors des pathologies suivantes :

- insuffisance rénale chronique, dialyse, tubulopathies ;
- hyperphosphatémie ;
- pseudo-hypoparathyroïdie ;
- hypomagnésémie ;
- traitement par anticonvulsivants ;
- rachitisme vitamino-résistant de type I : anomalie héréditaire de l'enzyme 1 hydroxylase.

 *Calcium, Phosphore, PTH, Vitamines*



Holick M.
Vitamin D : the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health.
Curr Opin Endocrinol Diabetes 2002 ; 9 : 87-98.

Zittermann A.
Vitamin D in preventive medicine : are we ignoring the evidence ?
Br J Nutr 2003 ; 89 : 552-572.