

LE DOSSIER Vitamine D

Comment mieux comprendre le métabolisme de la vitamine D ?

RÉSUMÉ : La vitamine D n'est pas une vitamine au sens strict car l'insolation peut être source de synthèse. Cependant, son caractère aléatoire sous nos climats ainsi qu'une alimentation courante peu riche en poissons gras contraignent à une supplémentation médicamenteuse, particulièrement chez le jeune enfant et probablement l'adolescent chez lesquels la vitesse de croissance est élevée.

Le reflet du statut vitaminique D de l'organisme est représenté par le taux plasmatique de 25(OH)D. La régulation des étapes de synthèse jusqu'au métabolite terminal est assurée par des mécanismes de rétrocontrôle, mais aussi de dégradation sous-cutanée en cas d'insolation excessive, ou de dégradation du métabolite actif terminal en cas de synthèse excessive.

L'action de la vitamine D se fait comme une hormone stéroïde par l'intermédiaire de récepteurs répartis dans l'organisme, et pas seulement au niveau de l'intestin, pour y favoriser l'absorption active du calcium. Cela augure des actions extra-osseuses de cette vitamine sur le système immunitaire ou la régulation de la prolifération cellulaire.



→ É. MALLET

Faculté de Médecine à Rouen,
Centre de référence des maladies
rares du calcium et du phosphore
et CIC INSERM 204,
ROUEN.

Avec la quasi-disparition du rachitisme carenciel du nourrisson grâce à l'enrichissement des laits infantiles, le sujet de la vitamine D était peu ou prou passé aux oubliettes jusqu'à ce que l'on mette en évidence, ces dernières années, des actions autres qu'osseuses et prometteuses dans le domaine de l'auto-immunité ou du contrôle de la prolifération cellulaire, des nouveaux venus dans la régulation de son métabolisme comme le FGF23 ou encore des mutations du gène de l'enzyme responsable de la dégradation de son métabolite actif, levant ainsi le voile sur ce que l'on appelait l'hypersensibilité à la vitamine D. Tout ceci a pu faire écrire au pape nord-américain de la vitamine D, Michael F. Holick – dans la très scientifique revue *The Journal of Clinical Investigation* – l'article intitulé *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets...* Ce qui se passe de traduction !

La vitamine D n'est pas une vitamine

Théoriquement, la vitamine D ne devrait pas être considérée comme une vitamine "définie comme produit vital que l'organisme ne peut produire" puisque sa synthèse est réalisée dans la peau sous l'effet de l'insolation. Cependant, les conditions pour que cette insolation soit efficace sont réduites en France, comme dans les régions tempérées de l'hémisphère nord avec un minimum en mars et un maximum en août, mais autour de midi, horaires en général à éviter du fait des coups de soleil ! Et plus sérieusement de risque à long terme de cancer de la peau.

Cette photosynthèse est liée aux rayons UVB de longueur d'onde particulière : 290 à 315 nanomètres. Il faut faire savoir aux amateurs que les cabines de bronzage délivrent en général des UVA.

Le fait de vivre dans une région ensoleillée ne garantit pas pour autant cette synthèse, car la chaleur conduit au confinement à l'ombre ou de brèves sorties avec des moyens de protection contre le soleil.

Quant à l'apport en vitamine D par l'alimentation, sa teneur n'est notable que dans les poissons gras, flétan, thon, morue..., ce qui avait conduit à utiliser la fameuse huile de foie de morue dans la prévention du rachitisme ; cela signifie aussi **qu'une alimentation normale n'en apporte que peu**. À ce propos, on peut se demander pourquoi ces poissons vivant en profondeur avaient cette teneur en vitamine D puisque sa synthèse est liée à la lumière ? La réponse avancée est que ces poissons se nourrissent de plancton qui, lui, vit en surface des mers.

Le lait de vache – base des laits industriels – n'en contient pas, ce qui ne choque pas, à l'inverse du lait maternel où *"breast is the best"* sauf l'absence de la vitamine D ? Cette question a conduit à des interrogations et des études dont certaines se sont intéressées non pas à la phase lipidique pour cette **vitamine liposoluble** mais aqueuse avec la surprise d'y constater la présence de dérivés sulfoconjugués de la vitamine D. Eureka ? Eh bien non, car ces dérivés se sont révélés inactifs. Enfin, lorsque les métabolites 25 et 1,25-hydroxylés de la vitamine D ont pu être dosés, il n'en a pas été décelé dans lait. Cela étant, la vitamine D passe dans le lait, mais il faut qu'une mère prenne *per os* de l'ordre de 4 000 UI/jour pour assurer une supplémentation satisfaisante à son nourrisson.

Par conséquent, l'apport de calcium par les produits laitiers serait le plus approprié du fait de la présence de protéines et de leur action stimulantes de l'IGF1 ou *insulin-like growth factor 1*. En effet, l'IGF1 stimule la réabsorption tubulaire du phosphore et la synthèse rénale de calcitriol, conduisant à une absorption intestinale plus élevée de calcium.

Les besoins en vitamine D sont liés à la vitesse de croissance

Dans la mesure où les apports en vitamine D sont partagés entre insolation et alimentation, il est difficile de déterminer un besoin. En outre, la croissance staturale augmente les besoins en calcium et en phosphore et donc en 1,25(OH)D, ce qui accroît d'autant les besoins en vitamine D, en particulier dans les deux premières années de la vie et vraisemblablement à l'adolescence. Les manifestations cliniques de la carence s'expriment d'ailleurs à ces âges, d'où la formule **"le rachitisme est une maladie de l'os en croissance"**.

Chez le jeune enfant, l'apport négligeable par l'alimentation et aléatoire par l'insolation explique la situation particulièrement à risque de carence et donc la nécessité d'une supplémentation médicamenteuse. L'incidence du rachitisme en France a conduit aux circulaires ministérielles de 1963 et 1971 concernant les modalités de la supplémentation en vitamine D des nourrissons, 1 200 UI/jour jusqu'à 18 mois puis l'hiver jusqu'à 5 ans avec l'option d'une dose de charge en cas de doute sur la compliance. Cependant, cette mesure n'a pas fait disparaître cette maladie carentielle, car les conseils de supplémentation ne pouvaient être suivis à la lettre et dans tous les milieux.

La France, comme la République tchèque, n'avait pas pris la décision d'enrichissement des laits infantiles en vitamine D. Il faut dire que la véritable épidémie de cas d'hypercalcémie en Grande-Bretagne dans les années 1950 – chez des nourrissons recevant de l'ordre de 4 000 UI par jour de vitamine D par l'alimentation lactée – a peut-être incité quelques décideurs de l'époque à agir avec poids et mesure, même s'il était suggéré un facteur d'hypersensibilité chez certains enfants lequel se confirmera par la suite. Il faudra attendre 1992 pour que les laits

infantiles soient enrichis en vitamine D dans notre pays, mais de façon "normande", c'est-à-dire à 400 UI/L, ce qui nécessite toujours une supplémentation médicamenteuse adaptée par règle soustractive à 800 UI/jour. Pour mémoire et pour lire les étiquettes, **1 microgramme est égal à 40 UI** !

La vitamine D est une hormone (fig. 1)

Cette vitamine est en fait une hormone stéroïde du fait de sa structure chimique mais aussi de ses modalités d'action. En effet, après la synthèse sous-cutanée à partir d'une molécule de structure proche du cholestérol, le 7-déhydrocholécalférol sous l'effet des rayons UVB, par un processus thermique, de cholécalférol de structure stéroïde ou vitamine D3 naturelle transportée dans le sang par une protéine, la *vitamin D-binding protein*. Ensuite, deux hydroxylations successives vont avoir lieu : d'abord au niveau du foie en 25 par une enzyme 25-hydroxylase pour donner le 25(OH)D ou calcidiol ; puis dans le rein, plus exactement dans les cellules tubulaires en 1 par une 1-hydroxylase pour aboutir au métabolite actif dihydroxylé 1,25(OH)2D3 ou calcitriol. D'origine rénale, ce calcitriol va être actif à distance – en particulier au niveau de la cellule intestinale – pour favoriser l'absorption active intestinale du calcium, d'où sa définition d'hormone.

La pharmacopée a utilisé pour la prophylaxie du rachitisme l'ergocalciférol, ou vitamine D2, par irradiation de l'ergostérol végétal. Des travaux relatifs à son absorption intestinale et sa demi-vie lui font préférer le cholécalférol ou vitamine D3 dite naturelle.

Synthétisée sous la peau, ou absorbée par l'intestin et incorporée aux chylomicros, la vitamine D est à la foie stockée et relarguée par le foie et le tissu adipeux. Ce rôle de stockage dans le tissu adipeux

LE DOSSIER

Vitamine D

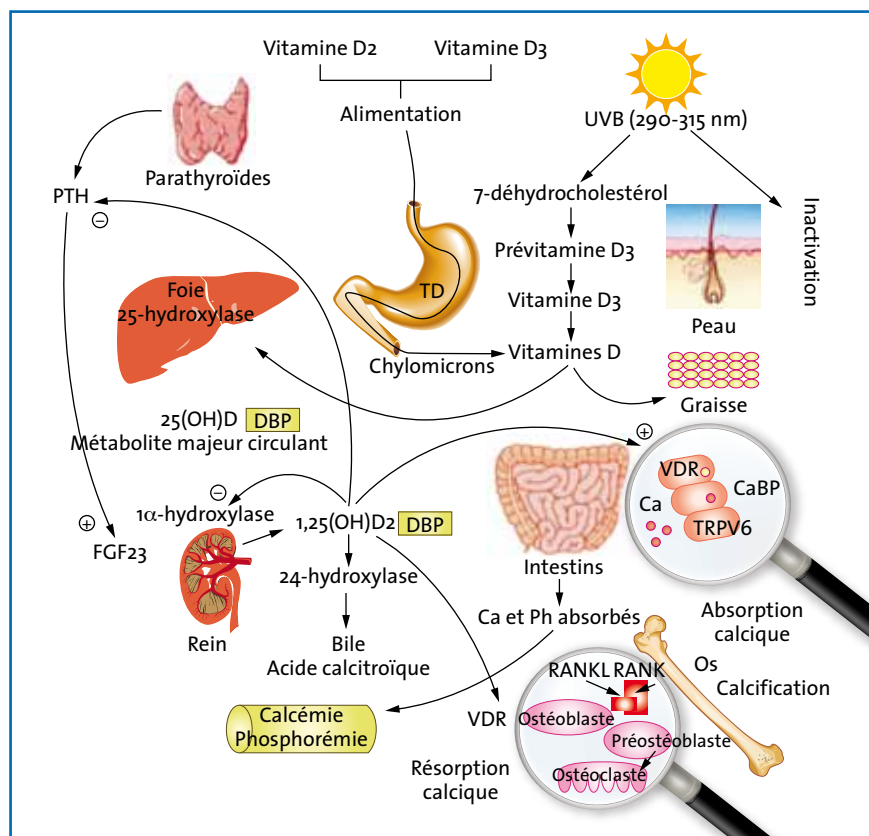


FIG. 1: Synthèse et métabolisme de la vitamine D. UVB: rayons ultraviolets B; PTH: parathormone; TD: tube digestif; DBP: *D-binding protein*; VDR: récepteur vitaminique D; FGF: *fibroblast growth factor*; Ca: calcium; Ph: phosphore; CaBP: *calcium-binding protein*.

est un élément de controverse dans l'appréciation du statut vitaminique D réel des adolescents obèse en particulier, même si le peu d'activités extérieures et l'habillement couvrant plaident pour un déficit.

Le métabolite actif est le dérivé terminal dihydroxyle 1,25(OH)₂D mais le taux plasmatique du 25(OH)D est le reflet du statut vitaminique D de l'organisme.

La demi-vie de la vitamine D est calculée en mois (environ 6 mois), celle du 25(OH)D en jours (15 à 30 jours) et celle du 1,25(OH)₂D en heures (5 à 8 h). Ces notions sont essentielles en thérapeutiques. En effet, si la prescription est prophylactique, particulièrement par dose de charge, le choix sera celui de la vitamine D; une insuffisance hépatique peu

fréquente peut faire choisir le métabolite déjà 25-hydroxylé. En cas de surdosage, l'effet sera prolongé.

La pharmacopée dispose d'un dérivé hydroxylé seulement en 1 (le 1 alpha(OH) D), ce qui lui confère l'activité du métabolite 1,25 après le passage dans le foie, mais avec l'avantage d'une demi-vie plus longue – de l'ordre de 12 h – qui autorise en thérapeutique 1 à 2 prises par jour. Ces dérivés 1-hydroxylés ont transformé le traitement vitaminique D des situations où il y a une diminution de l'activité de la 1-hydroxylase rénale comme par exemple dans l'insuffisance rénale ou les syndromes hypoparathyroïdiens et le rachitisme dit pseudo-carentiel par mutation inactivatrice de l'enzyme qu'une posologie modeste guérit de manière remarquable.

Les métabolites 25 et 1,25 de la vitamine D sont actuellement tous deux dosés en routine biochimique, leur concentration plasmatique étant de l'ordre du ng/mL pour le 25, mais seulement du pg/mL pour le 1,25; ainsi, pour ce dernier, une extraction préalable au dosage s'avère nécessaire. Bien que représentant le métabolite actif, le 1,25 dû à sa demi-vie brève, de concentration parfois trouvée normale au cours de rachitismes carentiels du fait d'une brève synthèse, est supplanté par son métabolite d'amont – le 25(OH) D – quant à l'estimation du statut vitaminique D en pratique courante. En ce qui concerne la définition des seuils de statut, elle est controversée. Il y a presque consensus à propos du seuil de carence puisque correspondant à une situation de rachitisme, c'est-à-dire 10 ng/mL ou 25 nmol/L, car l'équivalence est de 1 ng/mL pour 2,5 nmol/L en système international, ou de la surcharge à 100 ng/mL ou 250 nmol/L avec apparition d'une hypercalciurie. En revanche, le seuil d'insuffisance, défini comme le taux plasmatique de 25(OH)D au-dessous duquel il y a réaction parathyroïdienne, est beaucoup plus discuté: à 20 ng/mL chez l'enfant, il serait plus élevé chez l'adulte avec, comme argument supplémentaire, que les actions extra-osseuses nécessiteraient des niveaux de l'ordre de 30 ng/mL ou 75 nmol/L.

Un métabolisme particulièrement régulé

À chaque étape de synthèse, il existe un mécanisme protecteur vis-à-vis d'une production excessive de cholécalférol ou de métabolites hydroxylés.

>>> D'abord, en cas d'insolation excessive par baignades de soleil, un processus thermique survient, en l'occurrence de dégradation sous-cutanée du cholécalférol en un produit inactif. Ainsi, on constate chez des personnes très bronzées de leur été des concentra-

tions de 25(OH)D qui plafonnent à 120-130 nmol/L, à la limite supérieure des normes.

>>> Ensuite, au niveau du foie, se produit une régulation de l'activité de la 25-hydroxylase par la concentration plasmatique de 25(OH)D. C'est une première protection contre une surcharge en vitamine D. Cependant, il existe des molécules qui, de par leur structure chimique, échappent à cette régulation ; c'est le cas du dihydrotachystérol ou calcamine, heureusement retiré du marché. En ce qui concerne la possibilité d'utiliser une dose de charge chez le jeune enfant, la dose de 2 à 2,5 mg ou 80 à 100 000 UI était la plus adaptée avec un pic de 25(OH)D de l'ordre de 100 nmol/L et une couverture de 3 mois. En revanche, la dose de 15 mg, soit 600 000 UI, n'a pas sa place en pédiatrie car donnant un pic excessif et supérieur à 300 nmol/L avec un effet rémanent au-delà de 6 mois.

>>> Enfin, la mise en **évidence très récente de la mutation de CYP24A1 codant pour l'enzyme 24-hydroxylase rénale – laquelle conduit à un dérivé inactif, l'acide calcitroïque** éliminé après la bile – régule la quantité de métabolite actif 1,25 formé. Cette mutation a été retrouvée dans quelques cas d'hypercalcémie infantile dite idiopathique et prendrait en compte pour partie les observations de nourrissons décrites par Lightwood, lorsque l'enrichissement des laits infantiles au Royaume-Uni pouvait amener jusqu'à 4 000 UI de vitamine D par jour.

À l'inverse, l'activité de l'enzyme 1-hydroxylase rénale, essentielle à la synthèse du métabolite actif, bénéficie de manière finaliste de l'action stimulante de l'hypocalcémie, de la synergie avec la parathormone et subit celle du nouveau venu, le FGF23 de *fibroblast growth factor*. En effet, **ce facteur synthétisé notamment par les ostéoblastes inhibe dans le tubule rénal proximal la formation de calcitriol** et la résorption des phosphates

en diminuant l'expression des transporteurs. Il circule dans le sang sous forme inactivée, livré par des peptidases dont l'endopeptidase membranaire PHEX. De fait, le rachitisme hypophosphatémique dans sa forme à transmission dominante est une maladie de l'ostéoblaste et non une maladie rénale. Ce rachitisme lié à l'X est dû à une mutation inactivatrice du genre PHEX, entraînant une augmentation du taux de FGF23 responsable de l'hypophosphorémie.

Un mode d'action à la manière d'un stéroïde des récepteurs cellulaires ubiquitaires

Les actions du métabolite actif 1,25(OH)2D nécessitent une liaison avec un récepteur spécifique, le *vitamin D receptor* (VDR), ainsi que la translocation du VDR occupé vers le noyau cellulaire, et ce à la manière d'un stéroïde dont la lipophilie permet un passage facilité de la paroi cellulaire. Dans le noyau, le couple VDR 1,25(OH)2D se lie à des séquences ADN spécifiques de régions promotrices et contrôle l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme osseux, mais aussi de la prolifération et différenciation de nombreux types cellulaires. Le métabolite 25(OH)D peut se lier mais avec une faible affinité.

Les actions principales reconnues du 1,25(OH)2D sont intestinales et osseuses. Au niveau de la cellule de l'intestin grêle, l'action pour favoriser l'absorption active du calcium se réalise par l'intermédiaire d'un récepteur couplé à l'acide rétinoïque VDR RxR pour augmenter l'expression du canal calcium épithélial TRPV6 comme le *transient receptor potential cation channel subfamily V member 6* et la calbindine-D9K, une protéine transporteuse du calcium.

Au niveau de l'os et d'un récepteur sur l'ostéoblaste, l'action se manifeste par une

majoration de l'expression de RANKL qui va interagir avec son récepteur RANK sur le pré-ostéoclaste pour induire une activité ostéoclastique mature avec libération de calcium et de phosphore. Cependant, des récepteurs ont été mis en évidence au niveau de nombreux tissus, peau et kératinocyte, pancréas et cellule bêta de Langerhans, etc. suggérant des actions autres qu'osseuses. Le corollaire est, par exemple, l'utilisation d'un analogue – le calcipotriol – dans le traitement du psoriasis car il inhibe la prolifération des kératinocytes.

Des polymorphismes ont été identifiés sur le gène codant VDR sur sa région promotrice. Certains d'entre eux sont capables de moduler l'expression du VDR avec, comme conséquence, une modification de fonction. Par exemple, il y a des arguments sur l'influence de ce polymorphisme (en position 10-12 du VDRP comme promoteur) sur la quantité d'apports en lait nécessaire à la minéralisation des vertèbres lombaires chez des adolescentes, appréciée par densitométrie osseuse biphotonique. Chez les jeunes filles caucasiennes porteuses d'un variant génétique présent dans 99 % des populations africaines ou asiatiques, la minéralisation osseuse ne semble pas être influencée par les apports de calcium ou de lait, alors que celles porteuses du variant typiquement caucasien (70 % de la population) ont un besoin d'un apport de lait supérieur à 260 mL/j, soit au moins 900 mg de calcium pour préserver leur minéralisation osseuse. On comprend mieux que des alimentations pauvres en produits lactés, en particulier chez des Asiatiques, n'aient pas de conséquence apparente, ce que l'on peut considérer comme un **phénomène génétique d'adaptation à l'environnement** ?

Des actions osseuses bien sûr

Il est probable que la qualité du pic de masse osseuse acquise à la puberté constitue l'une des préventions de sur-

LE DOSSIER Vitamine D

venue trop précoce de l'ostéoporose de l'âge mûr avec son risque de fracture dont celle du col fémoral, véritable problème de santé publique.

... Mais des actions extra-osseuses : entre mythes et réalités (fig. 2)

On connaissait la relative ubiquité des récepteurs de la vitamine D, mais c'est la mise en évidence d'une synthèse tissulaire autocrine de 1,25(OH)D qui a lancé le débat.

>>> D'abord, c'est la renommée revue *Lancet* qui lève le voile sur un possible effet préventif de la vitamine D administrée à dose adaptée, en Finlande dans la petite enfance, sur la survenue ultérieure du diabète de type 1. Cette étude portant sur une cohorte de plus de 10000 enfants sur plus de 30 ans n'a pas été démentie par les études ultérieures réunies dans une confortable méta-analyse. Ceci est en accord avec l'effet de la vitamine D sur le pancréas et la sécrétion d'insuline ainsi que son rôle démontré *in vitro* sur l'immunomodulation.

>>> Ensuite, l'éclairage assez extraordinaire sur l'effet bénéfique de l'enso-

leillement dans la prise en charge de la tuberculose qui a valu à Niels Finsen le prix Nobel en 1900. On comprend mieux le développement des sanatoriums dans des sites caractérisés par leur ensoleillement et parfois leur altitude (comme Briançon, la plus haute ville d'Europe), dévolus aux patients tuberculeux avant l'avènement de la streptomycine. Le lien est fait avec le travail fondamental démontrant que le 1,25(OH)D produit localement va activer – au niveau du macrophage – la synthèse d'un peptide antimicrobien, la cathélicidine, qui est impliquée dans la défense de première ligne contre le *Mycobacterium tuberculosis*.

>>> De même, l'hypothèse de l'action antiproliférative et celle de la vitamine D dans la prévention de certains cancers de l'adulte, comme celui du côlon, a été posée. Il existe des études impliquant le 1,25(OH)D dans la régulation des gènes de contrôle de la prolifération cellulaire tels p21 et p27. Mais les pédiatres connaissent ces "bourrelets métaphysaires", expression clinique d'une prolifération anarchique du cartilage lors du rachitisme favorisé par l'hypophosphatémie. Dans ce même rachitisme carenciel, les pédiatres constataient une hypotonie, "la myopathie rachitique",

témoin d'une activité vitaminique sur le muscle, résolutive avec la vitaminothérapie. Ainsi, c'est sans surprise qu'ils apprennent par le biais des revues prestigieuses que la vitamine D a un rôle préventif des chutes, et donc des fractures, dans des institutions de personnes âgées.

D'autres actions sont pressenties compte tenu des résultats expérimentaux dont ceux sur le système immunitaire; bien que ces résultats nécessitent d'être étayés par des études d'intervention de longue durée sur de larges cohortes, ils suscitent néanmoins l'attention dans des affections telles la sclérose en plaque où le statut vitaminique D est monitoré. De là à réduire la mortalité globale, comme le présentent des travaux épidémiologiques récents et apparemment sérieux, il y a un pas... mais que les statisticiens semblent avoir franchi !

En conclusion, le nombre de publications au sujet de la vitamine D évolue actuellement de manière exponentielle et concerne un grand nombre de spécialités. Puisse cette vitamine tenir ses promesses avec un rapport coût/efficacité d'exception. Pour l'heure, beaucoup d'effervescence pour une vitamine dont on pensait avoir tout dit !

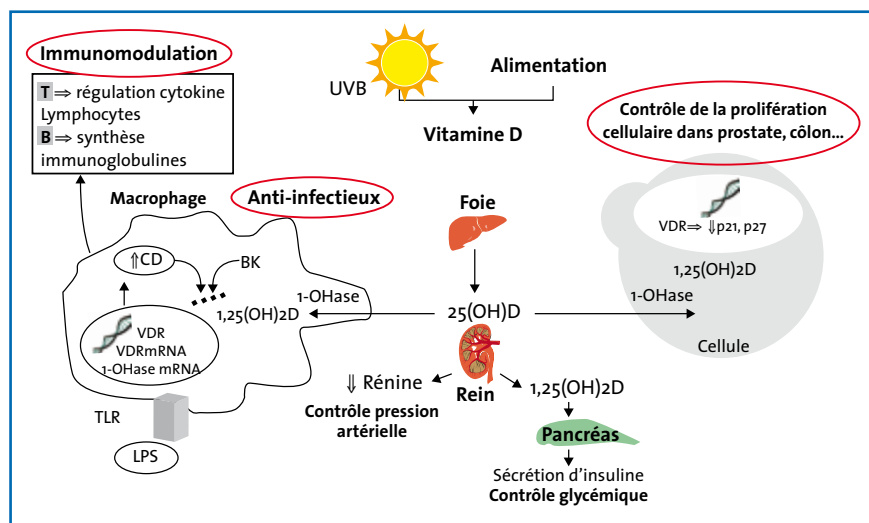


FIG. 2: Actions non calcémiques ou squelettiques de la vitamine D2 et mise en évidence de la synthèse autocrine de 1,25(OH)D.

Pour en savoir plus

- HOLICK MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*, 2006;116:2062-2072.
- MALLET E. Vitamine D. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. *Pédiatrie*, 4-002-G-10, 2010.
- GARABÉDIAN M, MALLET E, LINGLART A, LIENHARDT-ROUSSIE A. Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant. 2^e édition 2011. Médecine Sciences publications Lavoisier Paris.
- VIDAULET M, MALLET E, BOCQUET A *et al*. La vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie. *Arch Pediatr*, 2012;19:316-328.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.