

L'hypovitaminose D

Vitamin D deficiency

Mustapha Zendjabil, Omar Abbou.

Laboratoire de biochimie,
Établissement Hospitalier
Universitaire d'Oran 1^{er}
Novembre 1954 ; BP N° 4166
Ibn Rochd, Oran – Algérie.

Correspondance à :
Mustapha ZENDJABIL
z-mustapha2@hotmail.fr

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMSra.2015.2211>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

La vitamine D a des effets sur l'os qui sont bien connus. Ces dernières années, d'autres effets ont été mis en évidence et les études observationnelles ont noté des associations avec de nombreuses pathologies. Le déficit en cette vitamine est très fréquent. L'évaluation du statut en vitamine D repose sur le dosage de la 25-OHD qui a très récemment fait l'objet d'une standardisation. Alors que l'intérêt de la supplémentation en vitamine D dans le cadre des pathologies osseuses est clairement établi, son intérêt dans le cadre des maladies métaboliques et immunitaires n'est pas encore démontré.

Mots clés : Vitamine D, standardisation, traitement, diabète, effets extra-osseux.

ABSTRACT

Vitamin D has effects on the bone that are well known. In recent years, other effects have been highlighted and observational studies have noted associations with many diseases. This vitamin deficiency is very common. The assessment of vitamin D status is based on the 25-OHD assay which has recently been the subject of standardization. While the interest of vitamin D supplementation in the context of bone disease is clearly established, the interest in the context of metabolic and immunity is not yet proven.

Keywords: Vitamin D, standardization, treatment, diabetes, extra bone effects.

نقص فيتامين د

المخلص

فيتامين د له تأثير معروف على العظام. تم اكتشاف آثار أخرى في السنوات الأخيرة كما أشارت الدراسات الرصدية إلى وجود علاقة مع العديد من الأمراض. نقص هذا الفيتامين شائع جداً. تقييم حالة الفيتامين د يعتمد على قياس نسبة فيتامين د المؤكسدة الذي تم مؤخراً توحيدته. في حين تم تأكيد فائدة فيتامين د في أمراض العظام بشكل واضح، فإن فائدته في الأمراض الأيضية والمناعية لم تثبت حتى الآن.

الكلمات المفتاحية: فيتامين د، توحيد القياس، علاج، داء السكري، الآثار الغير عظامية.

INTRODUCTION

Les effets squelettiques de la vitamine D sont connus depuis longtemps. Ces dernières années, la découverte des effets de cette substance sur un grand nombre d'autres tissus et l'association de son déficit avec de nombreuses pathologies a fait augmenter le nombre de publications sur ce sujet de manière considérable, au point de s'y perdre parfois. Le déficit en vitamine D est très fréquent dans la population. Ainsi, on estime à environ un milliard de personnes dans le monde atteint de ce déficit [1]. Dans cet article, nous aborderons d'abord des données physiologiques sur la vitamine D, ensuite, nous verrons comment explorer le déficit en cette vitamine, ainsi que son traitement.

SOURCES ET MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

La vitamine D peut avoir deux origines : endogène et exogène. L'origine exogène qui est minoritaire. Les aliments les plus riches en vitamine D3 (tableau 1) sont essentiellement l'huile de foie de morue, les poissons comme le saumon et les viandes, les aliments les plus

riches en vitamine D2 sont des végétaux principalement des champignons. L'origine endogène est majoritaire, après un contact avec les UVB de longueur d'onde variant entre 290 et 315 nm, le 7-déhydrocholestérol subit des modifications structurales pour donner la pré-vitamine D qui subira par la suite l'action de la 25-hydroxylase au niveau du foie donnant le 25-hydroxycholestérol (25-OHD) qui a une demi-vie de l'ordre de 3 semaines. Pour former l'hormone active, le 25-OHD doit être activé dans le rein par une 1 α -hydroxylase pour donner le 1,25-dihydroxycholestérol (1,25-OH2D) ou calcitriol [2]. Il est intéressant de noter que cette 1 α -hydroxylase existe dans d'autres tissus que le rein tels que les cellules immunitaires, le sein ou encore la prostate. Le nom de vitamine paraît impropre, puisque cette molécule peut être synthétisée par l'organisme mais reste encore largement utilisée.

La vitamine D étant hydrophobe, son transport plasmatique fait appel à la DBP (*Vitamin D Binding Protein*) pour les molécules endogènes. Alors que la vitamine D alimentaire est transportée par les chylomicrons et les VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) à destination du foie. La régulation de la synthèse de l'hormone s'effectue sur la 1 α -hydroxylase,

Pour citer l'article :

Zendjabil M, Abbou O.
L'hypovitaminose D. *Batna J Med Sci* 2015;2(2):153-157.
<https://doi.org/10.48087/BJMSra.2015.2211>

qui est stimulée par la parathormone (PTH) et inhibée par le FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) et par la 1,25-OH₂D elle-même.

L'action moléculaire du calcitriol sur les cellules cibles est intracellulaire. L'hormone se fixe à son récepteur le VDR (*Vitamin D Receptor*), puis subit une hétérodimérisation en s'associant au RXR (*Retinoid X Receptor*) ce qui permet d'agir sur les éléments de réponses à la vitamine D (VDRE) au niveau nucléaire agissant ainsi sur la transcription [3].

Tableau 1 : Contenu en vitamine D3 des aliments les plus riches exprimé en µg pour 100 g.

Aliment	Teneur en vitamine D3 (en µg / 100 g d'aliment)
Huile de foie de morue	250
Saumon, Hareng ou thon sauvage	15 à 25
Saumon d'élevage	7 à 10
Sardine à l'huile en boîte	7,5
Huitres	10
Truite	5
Jaune d'œuf, Sole et brochet	2 à 3
Emmental	1,8
Foie de veau	0,5

EFFETS DE LA VITAMINE D

Effets osseux

Le calcitriol assure l'homéostasie osseuse en favorisant l'absorption intestinale du calcium et du phosphore alimentaire, stimulant la réabsorption de ces ions au niveau des tubules rénaux et en inhibant la sécrétion de PTH par la parathyroïde [4].

Effets extra-osseux

Contrairement aux effets classiques du calcitriol sur le métabolisme phosphocalcique, les effets extra-osseux ne sont connus que depuis quelques années. En plus de contenir la 1 α -hydroxylase, de nombreux tissus expriment le récepteur de cette hormone. Ainsi, plus de 200 gènes sont sous le contrôle de la vitamine D et ceci contribue à expliquer la relation entre son déficit et certains cancers, maladies auto-immunes, diabète de type 2, insuffisance rénale chronique, pré-éclampsie et la morbi-mortalité de manière générale [5].

INDICATIONS DU DOSAGE

Le statut en vitamine D est évalué par la concentration sérique en 25-OHD. En France, le nombre de prescriptions du dosage de la 25-OHD avait explosé ces dernières années coutant très cher à l'assurance maladie, à titre indicatif ce coût est passé de 12,9 millions d'euros en 2007 à 103,8 millions en 2012 [6] et ces prescriptions n'étaient malheureusement pas toujours justifiées [7]. La Haute Autorité de Santé (HAS) a récemment émis des recommandations, en limitant le dosage de ce marqueur à 6 situations bien précises : suspicion d'ostéomalacie, suspicion de rachitisme, suivi ambulatoire après 3 mois du transplanté rénal, avant et après une chirurgie bariatrique, chez le sujet âgé présentant des fractures à répétition et le respect des résumé des caractéristiques (RCP) des médicaments préconisant cet acte. L'HAS déclare ne pas reconnaître dans l'état actuel des connaissances l'intérêt de la vitamine D dans de nombreuses situations à l'instar du diabète de type 2, de l'insuffisance rénale chronique ou encore des maladies auto-immunes [8]. Ces recommandations de l'HAS sont très

controversées par de nombreux experts qui se posent certaines questions, comme pourquoi limiter le dosage à la recherche de l'ostéomalacie et au rachitisme mais pas aux autres pathologies osseuses.

ASPECTS ANALYTIQUES

Phase pré-analytique

Le dosage de la 25-OHD peut être réalisé indifféremment sur du sérum ou du plasma. Les tubes avec gel séparateur ne doivent pas être utilisés car des interférences ont été observées [9]. Il est possible d'utiliser les taches de sang sur papier buvard et comme beaucoup d'hormones, l'utilisation de la salive ne cesse d'augmenter car ce liquide biologique contient la forme libre de l'hormone avec un effet matrice moindre.

Techniques de dosage

Il existe essentiellement deux classes de techniques : les immunodosages et les méthodes séparatives. Les immunodosages faisaient appel dans les années 1990 au dosage radio-immunologique (RIA) en manuel, actuellement les méthodes dites froides sont les plus utilisées telles que les techniques enzymatiques (ELISA), de compétition par rapport au DBP, ou encore de chimiluminescence qui sont adaptées sur des analyseurs automatisés. Les méthodes séparatives font appel à la chromatographie liquide ou gazeuse et/ou à la spectrométrie de masse.

Les médicaments qui sont utilisés pouvant contenir de la vitamine D₂ ou D₃, il est donc essentiel que la méthode utilisée puisse reconnaître l'ensemble de ces deux formes. Par ailleurs, un isomère de la vitamine D₃ a été mis en évidence et n'est pas reconnu par toutes les méthodes. Les fournisseurs devraient donc noter si leur réactif reconnaît ou non cette forme de vitamine D₃ qui est particulièrement rencontrée en pédiatrie.

Très récemment, une méthode de référence et un matériel de référence servant à la calibration et au contrôle ont fait leur apparition. Cette méthode de référence repose sur la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem qui reste l'apanage des laboratoires spécialisés [10]. Certes sa lourdeur ne permet son utilisation en pratique quotidienne, néanmoins elle permet de standardiser le dosage de la 25-OHD, ce qui diminue les coefficients de variations entre les différentes techniques et améliore la transférabilité inter-laboratoire des résultats. En outre, la chromatographie couplée à la spectrométrie de masse permet de détecter à la fois la vitamine D₂, la vitamine D₃ et les métabolites de ces stéroïdes [11]. De plus, ces techniques permettent une exploration non invasive puisqu'en plus de pouvoir les utiliser sur du sang, elles peuvent être appliquées à échantillons salivaires [12].

QUAND DOIT-ON PARLER DE DÉFICIT EN VITAMINE D ?

Les valeurs souhaitables pour la 25-OHD se situent entre 30 et 70 µg/l (75 et 175 nmol/l) ; ces valeurs varient selon les auteurs, nous pouvons retenir qu'un taux se trouvant entre 10 et 30 µg/l reflète une insuffisance en vitamine D et un taux inférieur à 10 µg/l signe une carence [13, 14,15]. L'intoxication en vitamine D est rare, elle est obtenue uniquement pour des taux très importants de 25-OHD (>150 µg/l). Il est important de noter que les études épidémiologiques qui ont permis d'établir ces valeurs étaient

principalement réalisées par une technique de dosage de type RIA, sachant que cette technique donne des valeurs plus basses, ces valeurs devraient être réévaluées.

Certains facteurs favorisent le déficit en vitamine D comme le port de vêtements recouvrants, le régime végétarien, le manque d'exposition au soleil, la vie sédentaire, les horaires de sortie, la période de l'année, la peau foncée, l'utilisation des crèmes solaires, la grossesse, l'allaitement, l'obésité ou encore l'âge [16]. Les étiologies du déficit sont très nombreuses : ostéomalacie, rachitisme, insuffisance hépatique, insuffisance rénale chronique par défaut d'hydroxylation, malabsorption et hyperparathyroïdie. Un faible taux de vitamine D est associé à de nombreuses pathologies comme le diabète, les cancers et les maladies auto-immunes. Toutefois, cette association retrouvée dans de nombreuses études observationnelles ne montre pas qui est la cause et qui est la conséquence.

TRAITEMENT

On estime que les besoins quotidiens en vitamine D sont de 800 à 1 000 UI [17]. Il est possible d'utiliser un traitement journalier ou espacé. Dans le premier cas, il n'y a pas d'éléments permettant de favoriser la vitamine D3 à la D2. Par contre dans le second cas, il est préférable de prescrire de la vitamine D3 car elle possède une demi-vie plus longue [18]. L'objectif thérapeutique est de rétablir un taux de 25-OHD supérieur à 30 µg/l. Il n'y a pas de consensus actuel sur la stratégie thérapeutique. A titre indicatif, il est possible d'administrer chez l'adulte quatre doses orales de vitamine D3 à 100.000 UI sur une période de deux mois. Ensuite, 2.000 UI par jour et contrôler à trois mois. En l'absence de chutes, donner 200.000 à 300.000 UI chaque trimestre [19].

A l'inverse des pathologies osseuses où la supplémentation en vitamine D s'est avérée utile, dans le cas des pathologies extra-osseuses comme le diabète de type 2, cette supplémentation n'a pas donné d'effets bénéfiques par rapport au placebo dans les études d'intervention contrôlée. Toutefois, il est possible que ce résultat soit dû à des biais propres à ces études.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La vitamine D n'a pas encore délivré tout ces secrets et de nombreuses questions restent en suspens, comme la nature de la relation entre cette molécule et les maladies métaboliques et immunitaires, ainsi que l'utilité de la supplémentation en vitamine D dans le cadre du traitement ou de la prévention de ces maladies. D'autres études d'intervention contrôlées devront donner des réponses à ces questions dans les années à venir.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Messages clés :

- La vitamine D n'est pas à proprement parler une vitamine puisqu'elle peut être apportée autre que par l'alimentation. Il en existe deux formes : la D2 et la D3, d'origines végétale et animale respectivement.
- L'évaluation du statut en vitamine D s'effectue par le dosage de la 25-OHD. Un taux entre 10 et 30 µg/l reflète une insuffisance en vitamine D et un taux inférieur à 10 µg/l signe une carence.

RÉFÉRENCES

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 266-81.
2. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 2011 ; 347 : 80-9.
3. Landrier JF. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2014 ; 49 (6) : 245-51.
4. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg, Cochat P. Vitamine D : effets sur la santé. *Recommandations de bon usage. Archives de Pédiatrie* 2010 ; 17 : 1687-95.
5. Courbebaisse M. Vitamine D, de nombreux effets potentiels sur la santé. *Presse Med* 2013 ; 42 (10) : 1332-33.
6. Benaderette S. Dosage de la vitamine D : cible controversée de la maîtrise médicalisée. *Option/Bio* 2014 ; 25 (508-509) : 1-3.
7. Farrell CJ, Herrmann M. Determination of vitamin D and its metabolites. *Best Practice & Res Clin Endocrinology & Metabolism* 2013 ; 27 (5) : 675-688.
8. Haute autorité de santé. Rapport d'évaluation technologique. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. *Service évaluation des actes professionnels* 2013. www.has-sante.fr.
9. Elder PA, Lewis JG, King RI, Florkowski CM. An anomalous result from gel tubes for vitamin D. *Clin Chim Acta* 2009 ; 410 (1-2) : 95.
10. Le Golf C, Souberbielle JC, Delvin E, Cavalier E. Le dosage de la vitamine D : considérations pré-analytiques et analytiques. *Ann Biol Clin* 2015;73 : 79-92.
11. Fiet, J, Giton, F, Guéchet J. Application de la spectrométrie de masse en exploration hormonale. *Revue Francophone des Laboratoires* 2011;437:73-86.
12. Higashi T, Shibayama Y, Fuji M, et al. Liquid chromatography tandem mass spectrometric method for the determination of salivary 25-hydroxyvitamin D3: a noninvasive tool for the assessment of vitamin D status. *Anal Bioanal Chem* 2008 ; 391 (1) : 229-38.
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 1911-30.
14. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer : Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Rev* 2010 ; 9 : 709-15.
15. Souberbielle JC. Vitamine D. Editions DiaSorin, The diagnostic specialist 2010 ; 3-147.
16. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oléko A, Deschamps V, Malon A, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *BEH* 2012 ; (16-17) : 189-201.
17. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhard P, Fuleihan GEH et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010 ; 21 : 1151-4.
18. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 (8) : 3015-20.
19. Amstutz V, Cornuz J, Krieg MA, Favrat B. Vitamine D : actualité et recommandations. *Rev Med Suisse* 2011 ; 7 : 0-0.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com