



## Vitamine D, ce qu'il faut savoir sur le dosage

La vitamine D est une substance essentielle à de nombreux métabolismes de l'organisme et en particulier à celui de l'os. Elle joue non seulement un rôle dans le métabolisme du calcium, mais aussi dans la différenciation cellulaire, les fonctions neuromusculaires et immunologiques et dans la prévention de maladies chroniques telles que le cancer, les affections cardiaques et le diabète. L'insuffisance ou la carence en vitamine D peut être rencontrée dans toutes les populations en France : chez des sujets jeunes aussi bien que chez des adultes en apparence bonne santé, chez le sujet âgé ou insuffisamment exposé au soleil. Le dosage de la vitamine D est donc un indicateur précieux pour la mise en route d'un traitement efficace et peu coûteux, comme dans le cas de l'ostéoporose. Les apports nutritionnels préconisés par certaines recommandations peuvent être insuffisants pour maintenir un statut vitaminique optimal. Le seuil de 75 nmol/l (30 ng/mL) est actuellement proposé comme une référence en termes de bénéfice osseux, mais des taux supérieurs pourraient être nécessaires pour l'obtention de certains effets extra-osseux [1].

[1] Audran M, Briot K. Critical reappraisal of vitamin D deficiency. *Joint Bone Spine*. 2010 Mar;77(2):115-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.12.003. Epub 2010 Jan 25.

### Les différentes formes et dérivés de vitamine D

La vitamine D se présente sous deux formes : la vitamine D2 (ergocalciférol) et la vitamine D3 (cholécalficérol). La principale source de Vitamine D est endogène, la peau la synthétise sous l'effet des UV. Mais il existe des sources alimentaires exogènes d'origine végétale (Vit D2) ou d'origine animale (Vit D3) par ex les poissons gras.

Pour être active, la vitamine D doit subir deux hydroxylations successives :

- d'abord hydroxylée par le foie, elle devient 25-OH vitamine D\* (calcidiol ou 25-OHD), sous deux formes : le dérivé 25-OH vitamine D3 (cholécalficérol) et le dérivé 25-OH vitamine D2 (ergocalciférol).

\* Le 25-OHD est la forme dosée reflétant la forme active et les réserves.

- puis de nouveau hydroxylée par le rein elle devient 1,25-OH cholécalficérol\*\* (calcitriol), l'hormone active, sous les deux formes : 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D2 et D3. Son action principale est la gestion de l'équilibre phospho-calcique
  - Sur l'intestin elle favorise l'absorption P-Ca
  - Sur l'os elle mobilise le P et le Ca pour le minéraliser
  - Sur le rein elle régule via la parathormone la réabsorption P-Ca

\*\* le dosage du 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D est à réserver pour tester un défaut hydroxylation en 1 alpha et lors d'insuffisance rénale chronique, car les 1,25 (OH)<sub>2</sub> D2+D3 sont les seuls dérivés qui, dans ce cas précis, reflètent vraiment le statut vitaminique. En dehors de ce contexte son dosage n'a pas d'intérêt dans le bilan phospho-calcique.

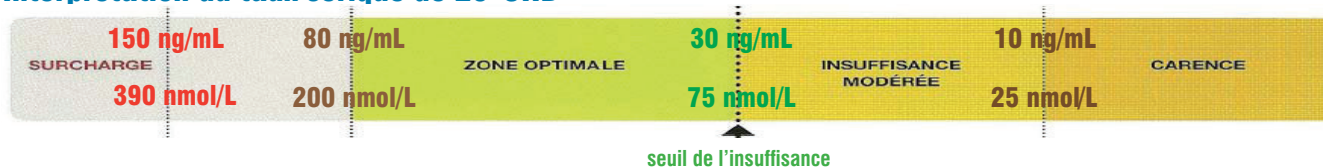
### Le dosage des dérivés 25-OH vitamine D2 et D3 pour l'évaluation du statut vitaminique D du patient et la correction des insuffisances

Si les formes 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D2 et D3 sont les formes actives, ce sont les dérivés 25-OH vitamine D2 et D3 qui permettent de mieux évaluer le statut vitaminique D des patients (forme prépondérante, les concentrations des formes 1,25-(OH)<sub>2</sub> sont environ 1000 fois plus basses que les concentrations des formes 25-OH).

Le dosage de la seule 25-OH vitamine D3, malgré la haute spécificité du test, pose des limites dans le cadre des suivis de patients traités par les spécialités contenant l'ergocalciférol [2] (25-OH vitamine D2). **Les techniques qui dosent les 25-OH vitamine D2 et 25-OH vitamine D3 permettent le suivi des patients traités, quelque soit la spécialité choisie par le thérapeute.**

[2] Étude comparative du dosage sérique de la 25-OH vitamine D3 sur Elecsys® versus Liaison® = Comparative study of the serum measurement of 25-OH vitamin D3 on the Roche Elecsys® versus the DiaSorin Liaison® immunoassay analyzer SZYMANOWICZ A. DEVAUX C. NEYRON M.-J. in *Immuno-analyse & biologie spécialisée* 2009, vol. 24, no3, pp. 160-165.

### Interprétation du taux sérique de 25-OHD



## VitD quand prescrire ?

- indications précises de dosage :
  - suspicion d'ostéomalacie ou rachitisme
  - évaluation du statut vitaminique D recommandée chez les sujets atteints ou à risque d'ostéoporose (ttt par corticoïdes, maladie de Crohn), les sujets âgés à risque fracturaire, les sujets insuffisamment exposés au soleil.
- un premier dosage pour l'évaluation du statut de base, puis autre dosage plus tard pour évaluer l'efficacité du traitement.
- l'analyse est cotée B65 soit 17,€5 euros
- le dosage est réalisé sur le sérum lors d'un prélèvement de préférence à jeun.

### Exemple de protocole

Correction d'une insuffisance en vitamine D, puis prescription d'un traitement d'entretien [3] en fonction de la concentration sérique de 25-OHD.

[3] basé en partie sur les propositions de Holick M., *N. Engl. J. Med.* 2007 ; 357 : 266-81.

#### Étape 1 : correction d'une insuffisance en vitamine D

Objectif : concentration de 25OHD sérique > 30ng/ml

- Si 25-OHD sérique < 10 ng/ml, prescrire une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 2 mois (soit 4 ampoules au total).
- Si 25-OHD sérique comprise entre 10 et 20 ng/ml, prescrire une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 1 mois ½ (soit 3 ampoules au total).
- Si 25-OHD sérique comprise entre 20 et 30 ng/ml, prescrire une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 1 mois (soit 2 ampoules au total).

Doser la 25-OHD environ 1 semaine après la dernière ampoule de vitamine D3.

#### Étape 2 : maintien d'une concentration sérique de 25-OHD > 30ng/ml

Doser la 25-OHD environ 1 semaine après la dernière ampoule de vitamine D3.

- Des doses espacées de vitamine D3 (par ex 100 000 UI de vitamine D3 tous les 2 ou 3 mois).
- Des doses journalières de vitamine D3 ou D2 (800 à 1200 UI selon les recommandations actuelles, susceptibles d'évoluer).

Pour vérifier si la fréquence des doses espacées du traitement d'entretien est adaptée, doser la 25-OHD juste avant la prise d'une ampoule.

#### Les dosages en cas de traitement différent :

- Par association bisphosphonates/vitamine D3 : pour vérifier si la posologie des doses journalières ou hebdomadaires est suffisante, doser la 25-OHD après 3-4 mois de traitement.
- Par la vitamine D2 : s'assurer auprès du laboratoire que la méthode utilisée mesure bien les 25-OH vitamine D2 et 25-OH vitamine D3.

## La vitamine D ne peut plus être considérée comme étant uniquement nécessaire à la prévention du rachitisme/ostéomalacie

De très nombreuses données épidémiologiques et expérimentales sont en faveur de son rôle protecteur contre de nombreuses affections extra-osseuses. Quelques études d'intervention confirmant certains de ces effets et une méta-analyse récente de 18 essais randomisés ont permis de conclure à une diminution du risque de mortalité chez les sujets ayant un apport régulier de vitamine D [1]. La correction d'une insuffisance en 25-OHD et le maintien d'un taux de 25-OHD au dessus de 30 ng/ml au moins sont justifiés par l'ensemble de ces données.

### Vitamine D et risque de cancers

De nombreuses études écologiques ont rapporté que le fait de vivre à des latitudes élevées était associé à un risque accru de développer certains cancers (côlon, prostate, sein, etc.) [2]. Ceci pourrait être expliqué par un défaut de synthèse cutanée de vitamine D3, en raison du faible ensoleillement. Par ailleurs, plusieurs études cas-contrôles ont montré que les adultes dont le taux de 25-OHD se situait dans le quantile le plus élevé avaient une diminution de 30 à 50% du risque de cancers [2] du côlon, du sein, de la prostate et de l'ovaire, par rapport aux sujets ayant un taux de 25-OHD dans le quantile le plus bas. Enfin, des études rétrospectives ont suggéré une association entre un taux sérique bas de 25-OHD et le risque de décès par cancer [3].

### Vitamine D et diabète de type 2

Chez l'homme, la concentration sérique de 25-OHD est inversement corrélée à la prévalence du diabète de type 2, au taux d'hémoglobine glycosylée et à la résistance à l'insuline [4].

### Vitamine D et risque cardiovasculaire

Des études d'observation ont rapporté une forte association entre une faible concentration sérique de 25-OHD et un risque accru d'événements cardiovasculaires majeurs [5] ou de décès d'origine cardiovasculaire [6]. Le déficit en 25-OHD a aussi été associé à l'artériosclérose et à la dysfonction endothéliale chez les patients dialysés [7]. Ces observations peuvent s'expliquer à la fois par des effets directs et indirects de la vitamine D sur le système cardiovasculaire.

### Vitamine D, immunité et infections

Globalement, de nombreuses études expérimentales sont en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D.

Concernant l'immunité innée, il a été mis en évidence que l'insuffisance en 25-OHD était associée au risque d'infection par *Mycobacterium tuberculosis* ou d'infection des voies aériennes supérieures chez l'homme. Dans ce cas, à condition que la concentration de 25-OHD dans le liquide extracellulaire soit suffisante, les macrophages vont produire du calcitriol qui va induire la synthèse de cathélicidine, un antibiotique naturel qui détruit l'agent infectieux [10].

### Vitamine D et auto-immunité

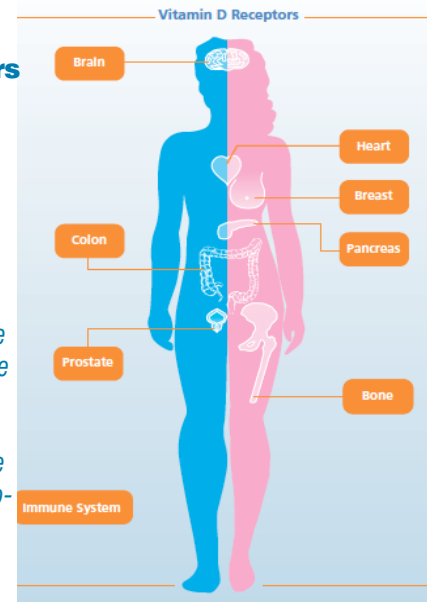
Des études épidémiologiques ont mis en évidence une relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes (diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde) et, soit de faibles apports de vitamine D, soit des concentrations basses de 25-OHD [8].

### Vitamine D et rejet d'allogreffe

Dans des études rétrospectives cas-contrôles, il a été montré que les patients ayant subi une transplantation rénale et ostéoporotiques traités par calcitriol présentaient moins d'épisodes de rejets aigus [9].

## VitD & récepteurs

De nombreux tissus de l'organisme sont équipés de récepteurs à la vitamine D et de l'enzyme capable de transformer la 25-OHD en 1,25(OH)<sub>2</sub>D hormone active capable d'agir comme un véritable facteur de croissance. Cette interaction explique le large rôle de la VitD dans la physiologie humaine.



### Effets néphroprotecteurs de la vitamine D

Des études d'observation ont rapporté un effet néphroprotecteur et antiprotéinurique du calcitriol et de ses analogues [11] ainsi qu'une corrélation inverse entre le taux de 25-OHD et l'albuminurie ou la vitesse de progression vers la dialyse [12].

### Vitamine D et fonction musculaire

Il est bien connu que le rachitisme/ostéomalacie s'accompagne de douleurs et de faiblesse musculaires. Plusieurs études d'observation ont retrouvé une association très significative entre des concentrations sériques basses de 25-OHD et une sarcopénie, c'est-à-dire une diminution de la masse musculaire [13]. La 25-OHD basse pourrait n'être qu'un marqueur d'un mauvais état général. Cependant, plusieurs études d'intervention ont montré qu'un traitement par vitamine D améliorerait les performances musculaires des sujets âgés carencés et réduisait le risque relatif de chutes (ce qui explique en partie la diminution du risque de fractures périphériques) [14].

En dehors de la réduction du risque de chute chez le sujet âgé, la vitamine D n'est pas à considérer comme un moyen thérapeutique dans ces affections.

direct

Page rédigée à partir de l'article : vitamine D, un champ qui s'élargit, Marie Courbebaisse, Dominique Priéb, Jean-Claude Souberbielle, Eric Therveta, Gérard Friedlander, revue Francophone des laboratoires, février 2011 N°429.

[1] Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-7.

[2] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.

[3] Trelli S, Hernes E, Berg JP, et al. Association between serum 25(OH) D and death from prostate cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 450-4.

[4] Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017-29.

[5] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.

[6] Pilz S, März W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927-35

[7] London GM, Guerin AP, Verbeke FH, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:613-20.

[8] Souberbielle JC, Prie D, Courbebaisse M, et al. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69:501-10.

[9] Tanaci N, Karakose H, Guvener N, et al. Influence of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as an immunomodulator in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *Transplant Proc* 2003;35:2885-7.

[10] Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.

[11] Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int* 2010 (sous presse).

[12] Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;75:88-95.

[13] Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-72.

[14] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.