

I Revues générales

Vitamine D : pourquoi “fer” ?

RÉSUMÉ : La relation entre fer et vitamine D n'est pas intuitive. Et pourtant, cette interaction, démontrée tant dans les modèles cellulaires qu'*in vivo*, semble de la plus haute importance en pédiatrie. Tout d'abord, parce que la carence martiale et la carence en vitamine D sont fréquentes en population générale pédiatrique. Ensuite, parce que nous avons à disposition des moyens de les prévenir. Enfin, parce que nous pouvons imaginer un bénéfice clair et probablement synergique en termes de santé globale et de médecine préventive à corriger ces deux carences.

Des études randomisées évaluant l'intérêt combiné d'une supplémentation en fer et en vitamine D en pédiatrie générale seraient très intéressantes pour évaluer le bénéfice potentiel sur l'anémie et les infections, mais également sur des critères plus globaux, tels le développement psychomoteur. En attendant ces hypothétiques études qui seraient extrêmement difficiles à mettre en œuvre en pratique, essayons déjà de respecter les recommandations de supplémentation en vitamine D et d'apports en fer !



J. BACCHETTA

Centre de Référence
des Maladies Rénales Rares,
Centre de Référence
des Maladies Rares du Calcium
et du Phosphore,
Faculté de Médecine Lyon Est,
Université Lyon 1, INSERM 1033,
Prévention des Maladies Osseuses,
Hôpital Femme Mère Enfant, BRON.

La relation entre fer et vitamine D n'est pas intuitive. Et pourtant, cette interaction, démontrée tant dans les modèles cellulaires qu'*in vivo*, semble de la plus haute importance en pédiatrie. Tout d'abord, parce que la carence martiale et la carence en vitamine D sont malheureusement fréquentes en population générale. Ensuite, parce que nous avons à disposition des moyens de les prévenir. Enfin, parce que nous pouvons imaginer un bénéfice clair et probablement synergique en termes de santé globale et de médecine préventive à corriger ces deux carences. L'objectif de cette mise au point est de rappeler (rapidement) les éléments scientifiques tangibles associant la vitamine D au métabolisme du fer, avant de discuter leurs conséquences en pratique quotidienne.

Hormone synthétisée dans l'organisme humain sous l'action de certains rayonnements ultraviolets et peu retrouvée dans l'alimentation (à l'exception des poissons gras), la vitamine D joue un rôle majeur dans la croissance et la

qualité osseuse. C'est une hormone liposoluble dont la biosynthèse commence au niveau cutané sous l'effet du rayonnement ultraviolet, et se termine au niveau rénal par l'hydroxylation en 1, après plusieurs étapes successives.

La vitamine D existe sous deux formes principales : la forme de stockage (25 OH vitamine D3 ou calcidiol) et la forme active (1-25 OH2 vitamine D3 ou calcitriol). La 1-25 OH2 vitamine D3 est une hormone stéroïde et, à ce titre, elle agit donc comme telle au niveau cellulaire, avec une liaison initiale cytoplasmique au récepteur de la vitamine D (VDR) qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, et qui va ensuite transloquer dans le noyau de la cellule et se fixer sur une séquence RXR. L'hétérodimère ainsi formé va se fixer sur le VDRE (*Vitamin D responsive element*), et déclencher l'expression ou la répression des gènes cibles contrôlés par la vitamine D [1, 2].

Le rôle “historique” et classiquement décrit de la vitamine D est son rôle dans

I Revues générales

l'homéostasie phosphocalcique, avec la stimulation de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore (permettant ainsi de maintenir un état de normocalcémie nécessaire pour une minéralisation osseuse adéquate), la stimulation de la réabsorption tubulaire de calcium et l'inhibition de la synthèse de parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant et phosphaturiant.

Dans un contexte de "pandémie" de déficit en vitamine D dans la population générale, la connaissance de la physiologie de cette hormone a progressé de manière considérable ces dernières années, faisant passer sa conception d'une hormone purement phosphocalcique et osseuse à une hormone ayant un rôle sur la santé globale (rôle anti-infectieux, anti-inflammatoire, anti-tumoral et protecteur cardiovasculaire), et possiblement également sur le psychisme et le développement neuronal [1, 3].

Jusqu'à une époque récente, la réplétion en 25 OH vitamine D était définie comme la concentration minimale qui permettait de prévenir la survenue des rachitismes carentiels chez l'enfant et des ostéomalacies chez l'adulte, soit environ 8 ng/mL (20 nmol/L). Même si la réalité des effets globaux de la vitamine D n'est pas encore prouvée de manière indiscutable, de plus en plus d'études épidémiologiques ont montré la très grande fréquence du déficit en vitamine D dans la population générale.

Même s'il n'existe aucun consensus (ni à l'échelon national, ni à l'échelon international) sur le seuil de vitamine D reconnu comme étant associé à un déficit, la plupart des experts s'accordent néanmoins sur un seuil entre 50 et 75 nmol/L, soit un seuil entre 20 et 30 ng/mL pour la limite inférieure [4]. Pour la limite supérieure, il y a encore moins de consensus, mais l'existence d'études montrant une courbe en U entre 25 OH vitamine D circulante et mortalité suggère une limite supérieure entre 120 et 150 nmol/L [5].

La carence en vitamine D concerne 45 à 60 % des enfants européens [6], et elle est multifactorielle : pauvreté relative de nos alimentations occidentales en vitamine D, défaut de supplémentation (malgré les recommandations), surpoids et obésité, vie à l'intérieur, utilisation d'écrans totaux en prévention du mélanome, etc. Le comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie a publié début 2012 des recommandations de supplémentation chez l'enfant en fonction de l'âge et de la présence ou non de certains facteurs de risque bien identifiés, et notamment l'obésité (**tableau I**) [7].

L'interruption de supplémentation proposée entre 5 et 10 ans chez les enfants sans facteurs de risque paraît néanmoins discutable : si le rationnel à cette pause est physiologique et compréhensible (période de croissance plus lente dans

cette tranche d'âge, augmentation théorique du risque d'hypercalciurie), d'un point de vue didactique et pratique en revanche, l'expérience montre qu'une fois la supplémentation arrêtée, elle est exceptionnellement reprise après 10 ans. En effet, dans une thèse de médecine générale (Florian Gilibert, Lyon-Sud, 2016), si 97 % des enfants de 0-18 mois recevaient bien leur supplémentation en vitamine D, cette proportion baissait à 42 % chez les 18 mois-5 ans, et à 25 % chez les 10-18 ans.

La carence en fer, pour sa part, est un peu moins fréquente chez les enfants européens, variant de 29 % chez les 6-24 mois à 14 % chez les 2-6 ans [8]. Elle est également d'origine multifactorielle : stock martial insuffisant chez le fœtus, apports insuffisants, pertes excessives ou besoins accrus [9]. Indépendamment de ses effets bien connus sur l'érythropoïèse et du

	En l'absence de facteur de risque	En présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque*
Femme enceinte	Dose de charge unique de 80 000 à 100 000 unités au début du 7 ^e mois de grossesse	
Nourrisson allaité	1 000 à 1 200 unités par jour	
Enfant de moins de 18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D	600 à 800 unités par jour	
Enfant de moins de 18 mois recevant un lait de vache non enrichi en vitamine D	1 000 à 1 200 unités par jour	
Enfant de 18 mois à 5 ans	2 doses de charge de 80 000 à 100 000 unités en hiver (novembre et février)**	Dose de charge trimestrielle
Enfant de 5 à 10 ans	Pas de supplémentation	2 doses de charge de 80 000 à 100 000 unités en hiver (novembre et février)**
Adolescent de 10 à 18 ans	2 doses de charge de 80 000 à 100 000 unités en hiver (novembre et février)**	Dose de charge trimestrielle

* Sont considérés comme facteurs de risque les facteurs suivants : forte pigmentation cutanée, absence d'exposition au soleil estival, affection dermatologique empêchant l'exposition solaire, port de vêtements très couvrants en période estivale, malabsorption digestive, cholestase, insuffisance rénale, syndrome néphrotique, certains traitements (et notamment rifampicine, phénobarbital, phénytoïne), obésité, régime aberrant (végétalisme).
** ou une ampoule de 200 000 unités.

Tableau I : Les recommandations 2012 de la Société Française de Pédiatrie pour la supplémentation en vitamine D chez l'enfant de 0 à 18 ans.

risque accru d'anémie en cas de carence martiale, le fer, comme la vitamine D, a des effets systémiques plus larges. Il est en effet essentiel pour assurer un bon fonctionnement des cellules du système immunitaire, tout en contribuant néanmoins à la croissance et à la virulence des micro-organismes : si la carence en fer favorise la survenue de certaines infections, l'excès de fer peut quant à lui altérer la réponse des cellules du système immunitaire [10].

Le fer joue également un rôle fondamental sur le développement cérébral, de la période anténatale à la fin de l'adolescence : une carence en fer a des conséquences délétères sur la myélinogenèse et la synaptogenèse, induisant ainsi des modifications des fonctions psychomotrices et cognitives [11]. La carence martiale a ainsi des conséquences cliniques nombreuses et variées : anémie, diminution des capacités mnésiques et d'apprentissage, difficultés de concentration, fatigabilité musculaire, susceptibilité accrue à certaines infections, troubles des phanères, asthénie, troubles de la thermorégulation, etc. Avec ces données en tête, le groupe de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie a émis en 2017 des recommandations sur les besoins recommandés en fer, avec l'accent sur le "fer absorbé" et non pas le "fer ingéré", puisqu'en fonction de l'aliment, l'absorption intestinale du fer sera totalement différente [12].

Près d'un siècle après le prix Nobel de Niels Finsen pour ses travaux sur le traitement de la tuberculose par l'exposition solaire (1903), deux propriétés de la vitamine D au niveau du système immunitaire sont essentielles et connues depuis plus de deux décennies : l'inhibition de la prolifération lymphocytaire T par la vitamine D d'une part, et la capacité des macrophages à synthétiser de la vitamine D d'autre part. La 1-25 OH₂ vitamine D₃, produite au niveau local, va activer le macrophage en entraînant la synthèse d'un peptide antimicrobien cationique, la cathélicidine,

qui est notamment impliquée dans la défense de première ligne de l'organisme contre *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent pathogène responsable de la tuberculose [13]. Des macrophages en culture dans un milieu pauvre en vitamine D sont incapables de synthétiser la cathélicidine et de se défendre contre *Mycobacterium tuberculosis*. Après supplémentation orale en vitamine D, des macrophages péritonéaux issus de patients pédiatriques en dialyse péritonéale augmentent leur synthèse de cathélicidine [14].

L'hepcidine fait partie de la même famille que la cathélicidine. Initialement considérée comme un peptide antimicrobien, son rôle dans le métabolisme du fer a finalement pris la première place. C'est une petite protéine de 25 acides aminés, synthétisée essentiellement dans le foie, mais également dans les cellules monocytaires et les cellules intestinales. L'hepcidine est un inhibiteur de la ferroportine, qui est le seul récepteur capable d'exporter le fer du compartiment intra-cellulaire vers le compartiment extra-cellulaire. Des concentrations élevées d'hepcidine, classiquement observées dans les états inflammatoires, les situations d'excès en fer et dans certaines pathologies chroniques (comme l'insuffisance rénale chronique), vont séquestrer le fer en intra-cellulaire, et donc augmenter le risque d'anémie [15].

Nous avons montré que la transcription de l'hepcidine est inhibée sous l'effet de la 1-25 OH₂ vitamine D₃ (**fig. 1**), permettant le maintien à la membrane de la ferroportine, l'export du fer du compartiment intra-cellulaire vers le compartiment extra-cellulaire, et donc son utilisation, notamment pour l'érythropoïèse. Ce mécanisme est dépendant de l'espèce, puisque la présence du VDRE dans le promoteur de l'hepcidine est retrouvée chez l'homme, mais pas dans les modèles murins. Par ailleurs, ce modèle est valide à la fois dans l'hépatocyte et dans le macrophage. La preuve de l'intérêt de ce concept en pratique a été

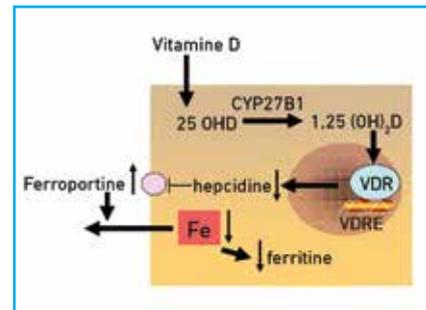


Fig. 1 : Les effets de la vitamine D sur le monocyte et la cellule hépatocytaire. Au niveau du monocyte et de la cellule hépatocytaire, la vitamine D "native", 25 OHD, est transformée localement en vitamine "active", 1,25 (OH)₂D. La 1,25 (OH)₂D va activer le récepteur de la vitamine D, VDR (Vitamin D receptor), qui va transloquer dans le noyau pour aller activer les séquences de réponse spécifiques, VDRE (Vitamin D responsive element), situées sur les promoteurs des gènes cibles. Dans l'exemple ci-dessus, la transcription de l'hepcidine va être diminuée sous l'effet de la 1,25 (OH)₂D, induisant donc une diminution de la synthèse de la protéine. Comme l'hepcidine est un inhibiteur de la ferroportine, qui est le seul récepteur capable d'exporter le fer du compartiment intra-cellulaire vers le compartiment extra-cellulaire, la 1,25 (OH)₂D va permettre l'export du fer vers le compartiment extra-cellulaire, et donc son utilisation, notamment pour l'érythropoïèse.

apportée par une étude clinique pilote chez des volontaires sains démontrant la baisse significative de l'hepcidine circulante après une dose orale de 100 000 unités de vitamine D₂ (**fig. 2**) [16]. Cette étude avait été initialement réalisée pour ouvrir des pistes thérapeutiques simples pour l'anémie de l'insuffisance rénale chronique, mais ses conclusions sont bien plus larges que la population néphrologique.

En conclusion, nous avons montré à travers l'exemple de la cellule monocytaire et de la cellule hépatocytaire le lien fort existant entre vitamine D et métabolisme du fer. La carence en vitamine D est associée à une augmentation de l'hepcidine, et donc une diminution du fer circulant. Ceci peut avoir des conséquences à la fois sur l'érythropoïèse et le système immunitaire. Nous n'abordons pas ici le lien entre la troisième hormone du métabolisme phosphocalcique (c'est-à-dire le FGF23, *Fibroblast Growth Factor 23*) et le métabolisme du fer [17], car cela complexifierait trop le message sans pouvoir

Revue générale

POINTS FORTS

- La relation entre fer et vitamine D n'est pas intuitive.
- En population pédiatrique générale, 14-30 % des enfants environ sont carencés en fer et 45-60 % en vitamine D.
- Des recommandations émises par le Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie existent, tant pour la supplémentation en vitamine D que pour les apports en fer.
- La carence en vitamine D augmente la séquestration du fer intracellulaire ; pour être synergique, il faut probablement compenser les deux carences en même temps, et donc pour cela respecter les recommandations.

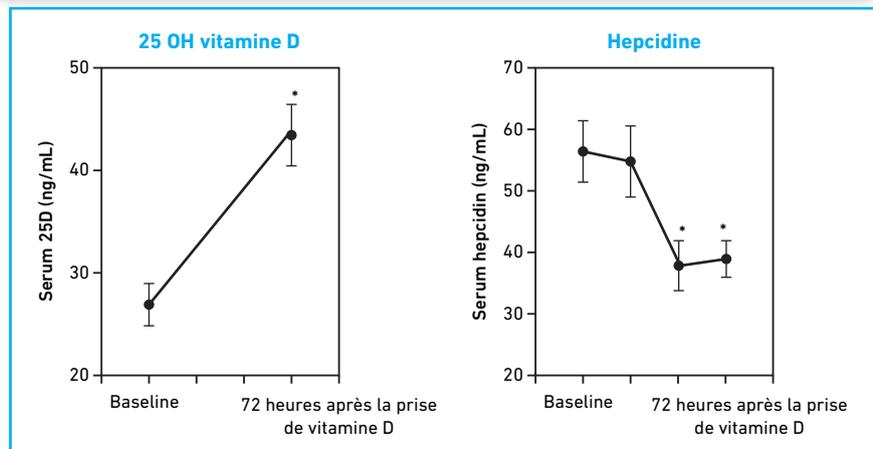


Fig. 2 : Les effets de la supplémentation orale en ergocalciférol sur les concentrations circulantes d'hepcidine chez le volontaire sain : évolution 72 h après la prise d'une ampoule de 100 000 unités de vitamine D2 (ergocalciférol) par 7 volontaires sains (4 hommes, âge médian 42 ans, min-max 27-63 ans) de la 25 OH vitamine D et de l'hepcidine circulantes. $P < 0,05$ entre baseline et 72 h. Figure adaptée d'après [16].

en tirer de conséquences directes pour la pratique clinique. Néanmoins, c'est un champ d'étude en cours fascinant qui modifiera peut-être encore notre perception du lien entre vitamine D et fer dans le futur.

Des études randomisées évaluant l'intérêt combiné d'une supplémentation en fer et en vitamine D en pédiatrie générale seraient très intéressantes pour évaluer le bénéfice potentiel sur l'anémie et les infections, mais également sur des critères plus globaux, tels le développement psychomoteur. En attendant ces hypothétiques études qui seraient extrêmement difficiles à mettre en œuvre en

pratique, essayons déjà de respecter les recommandations de supplémentation en vitamine D et d'apports en fer en fonction de l'âge!

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS JS, HEWISON M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95:471-478.
2. BACCHETTA J, RANCHIN B, DUBOURG L *et al*. Vitamine D : un acteur majeur en santé ? *Arch Pediatr*, 2010;17:1687-1695.
3. SHIRAZI HA, RASOULI J, CIRIC B *et al*. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. *Exp Mol Pathol*, 2015;98:240-245.

4. SHROFF R, WAN M, NAGLER EV *et al*. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2017;32:1098-1113.
5. SEMPOS CT, DURAZO-ARVIZU RA, DAWSON-HUGHES B *et al*. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98:3001-3009.
6. SAGGESE G, VIERUCCI F, BOOT AM *et al*. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*, 2015;174:565-576.
7. VIDALHET M, MALLET E, BOCQUET A *et al*. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*, 2012;19:316-328.
8. DUPONT C. [Prevalence of iron deficiency]. *Arch Pediatr*, 2017;24:5S45-45S48.
9. OLIVES JP. [Causes of iron deficiency in children]. *Arch Pediatr*, 2017;24:5S2-5S5.
10. DU PONTUAL L. [Iron and susceptibility to infections]. *Arch Pediatr*, 2017;24:5S14-15S17.
11. VALLÉE L. [Iron and Neurodevelopment]. *Arch Pediatr*, 2017;24:5S18-15S22.
12. TOUNIAN P, CHOURAQUI JP. [Iron in nutrition]. *Arch Pediatr*, 2017;24:5S23-25S31.
13. ADAMS JS, REN S, LIU PT *et al*. Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol*, 2009;182:4289-4295.
14. BACCHETTA J, CHUN RF, GALES B *et al*. Antibacterial Responses by Peritoneal Macrophages Are Enhanced Following Vitamin D Supplementation. *PLoS ONE*, 2014;9:e116530.
15. GANZ T, NEMETH E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*, 2012;1823:1434-1443.
16. BACCHETTA J, ZARITSKY JJ, SEA JL *et al*. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol*, 2014;25:564-572.
17. IMEL EA, PEACOCK M, GRAY AK *et al*. Iron modifies plasma FGF23 differently in autosomal dominant hypophosphatemic rickets and healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:3541-3549.

L'auteur a reçu une aide du laboratoire Crinex pour l'étude Vitatol (tolérance et efficacité du cholestérol en néphrologie pédiatrique).