Revues générales

Tout savoir sur la vitamine D

RÉSUMÉ : La vitamine D est une prohormone dont les rôles sont mieux compris depuis quelques années. Elle exerce des effets osseux et des effets extra-osseux. Les éclairages récents sur les propriétés multiples de son métabolite actif ont permis d'associer les carences à des pathologies chroniques telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).
La vitamine D a deux origines : la synthèse cutanée, majoritaire, à partir du cholestérol aboutissant au cholécalciférol ou vitamine D3, et une origine alimentaire provenant des produits animaux sous forme de vitamine D3 et végétaux sous forme de vitamine D2. Le dosage de son métabolite actif reflète le statut en vitamine D. La valeur souhaitable est supérieure à 30 ng/mL. La majeure partie de la population (80 %) a un statut déficitaire en raison d'apports insuffisants et surtout d'une synthèse cutanée insuffisante. Une supplémentation de 400 à 800 UI par jour est dans ce cas nécessaire. Le risque de surdosage est nul à cette posologie.

Cet article fait suite à un article intitulé "Vitamine D et dégénérescence maculaire liée à l'âge" visant à illustrer les rôles de la vitamine D et son implication vis-à-vis de la pathogénie de la DMLA, rédigé par les Drs Thomas Desmettre et Cécile Delcourt (*Réalités Ophtalmologiques* n° 273).

J.-M. LECERF
Service Nutrition et Activité Physique,
Institut Pasteur de LILLE.

I. AKNIN
Ophtalmologiste, Nutritionniste,
GOLFE-JUAN.

Dès 1884, Trousseau recommandait la consommation d'huile de foie de morue et l'exposition au soleil pour la santé. Mais c'est en 1928 que les propriétés antirachitiques de la vitamine D (*via* l'huile de foie de morue et l'exposition au soleil) ont été démontrées, il y a 100 ans. En 1932, elle a été isolée et, en 1952, elle a été synthétisée. La connaissance de ses propriétés extra-osseuses date de moins de 20 ans.

La vitamine D, qu'est-ce que c'est ?

La vitamine D est une vitamine peu ordinaire car :
– elle est principalement synthétisée plus qu'ingérée ;
– elle agit comme une hormone notamment après s'être liée à un récepteur ubiquitaire, le VDR (vitamine D récepteur), "allumant" ainsi un nombre considérable de nos gènes.

Quelles sont les sources de vitamine D ?

La vitamine D a deux origines : un apport alimentaire, mais surtout une synthèse cutanée. Et deux formes : le cholécalciférol (vitamine D3, endogène et exogène) et l'ergocalciférol (vitamine D2, exogène).

>>> **La synthèse cutanée** se fait sous l'effet des UVB de 290 à 315 mm, à partir du cholestérol puis du 27 dihydrocholestérol ou prévitamine D3 qui sera ensuite isomérisée en cholécalciférol ou vitamine D3. Celle-ci représente environ 70 % de la fourniture de vitamine D active (25 OHD).

>>> **La source alimentaire** (***tableau I***), plus faible, se présente sous deux formes :
– le cholécalciférol ou vitamine D3 provenant des produits animaux (produits laitiers gras, poisson gras [chair et foie]) ;
– l'ergocalciférol ou vitamine D2 prove-

Revues générales

2 sources, endogène et alimentaire.

2 formes : vitamine D3 et vitamine D2.

2 organes pour son activation : foie et rein.

2 dosages possibles : 25OH vit D et (1-25OH vit D).

Aliments	UI/100 g
Saumon, hareng, anchois	480-800
Thon sauvage	600-1 000
Sardine, maquereau	320-480
Thon	160-280
Sardine à l'huile	300
Huître	300-400
Saumon d'élevage	280-400
Truite	200
Sole, brochet	80
Foie de veau	20-120
Jaune d'œuf	80-120
Beurre	24-60
Jus d'orange enrichi	80-160
Laitage enrichi	50-150
Huile enrichie	200-1 000
Céréales enrichies	50-120
Margarine enrichie	240-300
Girolle	215
Morille	205
Shiitaké	20
Shiitaké séché	800-1 000
Maitaké	1 125

Tableau I : Teneurs des aliments en vitamine D. 40 UI = 1 µg ; 40 000 = 1 mg. Huile de foie de morue : 10 à 20 000 UI/100 g.

nant principalement des champignons (dont le shiitaké, ***fig. 1 et 2***).

>>> Ces précurseurs doivent être métabolisés pour être actifs. Ils sont hydroxylés dans 2 organes : le foie et le rein. Ils parviennent au foie où ils subissent une première hydroxylation en 25 conduisant à la 25 OH D2 ou D3. La 25 OHD dosée dans le sang est le meilleur marqueur à la fois des apports et de la synthèse. Une seconde hydroxylation rénale en 1 conduit à la 1,25 OH_2 D qui est le métabolite actif, véritable hormone (***fig. 3***).

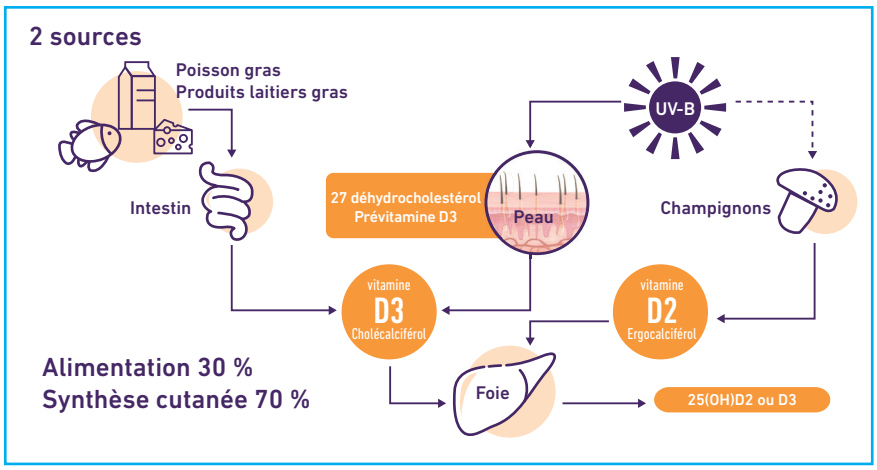

Fig. 1 : Sources de vitamine D.

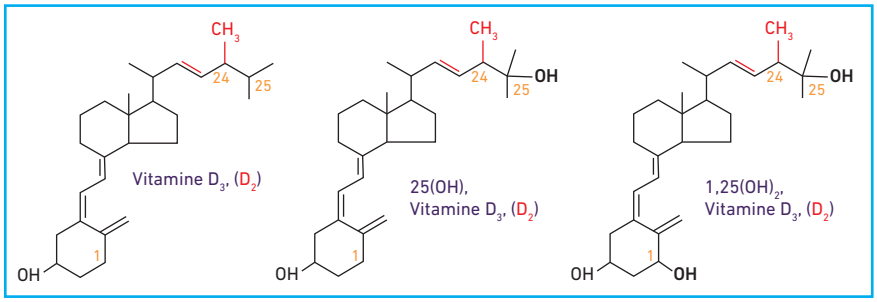

Fig. 2 : Différences structurelles entre la vitamine D et ses métabolites.

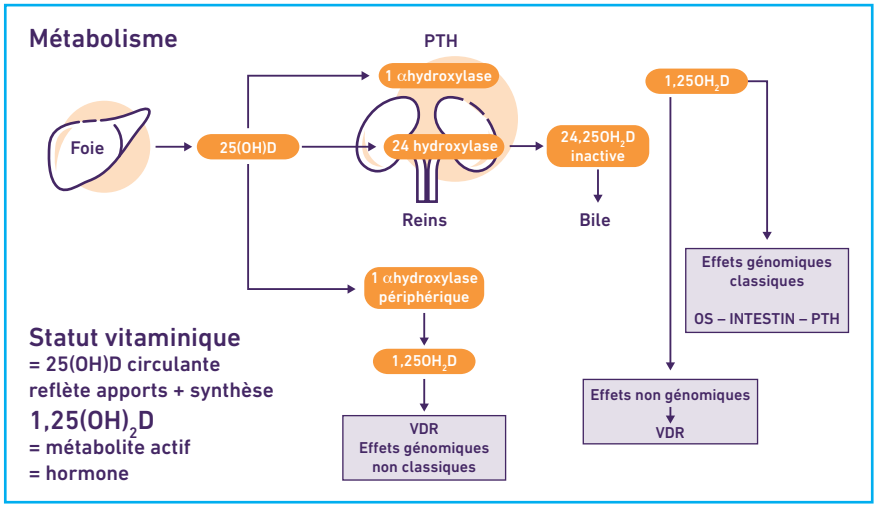

Fig. 3 : Métabolisme de la vitamine D. PTH : parathormone ; VDR : vitamine D récepteur.

Comment agit la vitamine D ?

Il y a 2 modes d'action de la 1-25OH vitamine D au niveau cellulaire : soit par les récepteurs VDR, soit directement au

niveau de l'intestin et des parathyroïdes. Les VDR ont 2 voies d'action : une voie génomique et une voie non génomique. Il y a activation de la synthèse d'enzymes par activation directe de la lecture des gènes ou un effet cofacteur d'enzymes (voie non génomique).

Où agit la vitamine D ?

On distingue les effets classiques sur l'os (anciens) et sur le muscle (nouveaux), et les effets non classiques.

1. L'os

Au niveau osseux, la vitamine D contribue au maintien de la calcémie en augmentant l'absorption intestinale du calcium et inhibant la parathormone (PTH). En cas de baisse de la calcémie, la PTH est stimulée ce qui libère le calcium osseux, tandis que l'absorption intestinale du calcium est accrue ainsi que la réabsorption rénale du calcium. Cela rétablit la calcémie.

2. Les muscles

Les effets musculaires sont aussi marqués car il existe des VDR sur les cellules musculaires squelettiques, ce qui stimule leur différenciation et leur prolifération, mais aussi la synthèse protéique. En cas de carence en vitamine D, une atrophie des fibres musculaires de type II de contraction rapide survient. La vitamine D accroît la force musculaire [1, 2] et diminue le risque de chutes [3, 4].

3. Les autres cibles

Les effets non classiques reposent essentiellement sur le caractère ubiquitaire des VDR sur de nombreux tissus et sur des études épidémiologiques observationnelles. On décrit ainsi une association entre le statut en vitamine D et l'immunité [5], les fonctions cardiovasculaires [6, 7] et respiratoires [8], la survenue des pathologies métaboliques (diabète, syndrome métabolique) [9, 10], la survenue de certains cancers (sein) [11, 12], du déclin cognitif lié à l'âge et de la DMLA, voire de certaines dépressions [13]. Des études montrent également une relation inverse avec la mortalité [14, 15] !

Les conséquences pour la santé

Elles découlent des rôles et modes d'action de la vitamine D. La carence en vitamine D induit chez l'enfant le rachitisme et chez l'adulte l'ostéomalacie. Les causes de cette carence peuvent être des pathologies digestives induisant une malabsorption d'origine pancréatique ou intestinale et plus fréquemment encore aujourd'hui la chirurgie bariatrique avec *by-pass*. Le déficit en vitamine D peut contribuer à la sarcopénie liée à l'âge, à une baisse de la force musculaire, à des chutes et fractures [3, 4, 16]. Les études d'intervention ont, selon le type d'administration de la vitamine D (dose et fréquence, statut initial), permis de démontrer notamment chez les sujets âgés, en association avec une prise de calcium, une réduction des fractures et des chutes [17-19].

En ce qui concerne les effets non classiques, il manque encore des études d'intervention probantes.

Le statut vitaminique : largement déficitaire

La majorité de la population française est déficitaire en vitamine D. En effet, la synthèse cutanée diminue avec l'âge, l'exposition au soleil aussi. Les déficits commencent assez tôt dans la vie.

1. Le seuil du déficit

Sur la base d'études épidémiologiques d'une part et du seuil à partir duquel la PTH s'élève d'autre part, on a défini des seuils de concentration de la 25 OHD circulante permettant de parler de carence ou de déficit [20] :

– carence < 12 ng/mL ;
– déficit = 12-20 ng/mL ;
– insuffisance entre 20 et 30 ng/mL ;
– souhaitable entre 30 et 50 ng/mL.

Équivalences de concentration :
– 10 nmol/L = 4 ng/mL ;
– 25 nmol/L = 10 ng/mL ;
– 50 nmol/L = 20 ng/mL ;
– 75 nmol/L = 30 ng/mL.

2. La prévalence du déficit

La prévalence du déficit dans la population française [21], comme dans la plupart des populations [22, 23], est la suivante :
– < 10 ng/mL : 4 % des hommes, 6 % des femmes ;
– < 20 ng/mL : 36 % des hommes, 49 % des femmes ;
– < 30 ng/mL : 79 % des hommes, 81 % des femmes.

En institution, 100 % des personnes âgées sont déficitaires.

La concentration plasmatique moyenne française se situe à 25 ng/mL chez les adultes tandis que, chez les adolescents français, elle est de 22 (hommes) et 20 ng/mL (femmes) [24].

3. Les causes du déficit

Elles sont multiples. Elles touchent les deux voies de fourniture :

>>> **Celle des apports :** en effet, les sources sont peu nombreuses. L'exclusion de produits laitiers très fréquente (trop), la non-consommation de poisson, d'œufs, de beurre, le végétarisme et surtout le véganisme sont associés à un moins bon statut en vitamine D, à des perturbations du métabolisme osseux [25], à une augmentation du risque de fractures. L'enrichissement en vitamine D d'un certain nombre d'aliments est une bonne mesure réglementaire [26]. En moyenne, les apports en France sont de 92 UI/j (pour des apports conseillés d'au moins 200 UI/j).

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La vitamine D agit comme une hormone sur de nombreux tissus cibles, notamment *via* des récepteurs spécifiques (VDR).
- Elle exerce des actions classiques osseuses et musculaires, et des actions non classiques sur d'autres tissus. Sa carence induit rachitisme (enfant) et ostéomalacie (adulte).
- Elle provient pour l'essentiel de la synthèse cutanée sous l'effet des UVB et, pour une petite part, de l'alimentation (poissons, gras, foie de poisson, produits laitiers, aliments enrichis).
- Le statut en vitamine D est très bien reflété par la concentration plasmatique de 25OH.
- Un pourcentage important de la population est déficitaire. La concentration idéale est ≥ 30 ng/mL.
- Le déficit en 25 OHD est associé à un risque accru de nombreuses pathologies, y compris des risques de DMLA.

>>> **Le déficit de synthèse cutanée** [24-27] : avec l'âge, la synthèse cutanée de vitamine D3 diminue (4 fois plus faible tous les 2 ans après 70 ans). D'autres facteurs expliquent ce déficit : la peau foncée (ce qui explique en partie que le gradient nord-sud est inversé malgré le moindre ensoleillement dans le nord de l'Europe), l'usage de crèmes solaires (réduction de 90 % si crème à index > 15), le port de vêtements couvrants, le port du voile, la vie à l'intérieur des maisons, bureaux, voitures, la pollution atmosphérique…

>>> **En outre, il existe des facteurs génétiques** pouvant expliquer des différences entre les individus, notamment des polymorphismes des gènes codant pour la protéine de transport. Enfin, il existe des facteurs métaboliques, en particulier l'obésité qui est associée à une concentration plasmatique de 25 OHD plus faible [28], en partie en raison du stockage de la vitamine D dans le tissu adipeux mais aussi pour d'autres raisons métaboliques ou liées au mode de vie. Enfin, il peut exister des interactions avec certains aliments riches en phytostérols réduisant l'absorption des vitamines liposolubles et certains médicaments diminuant l'absorption des graisses (orlistat).

Les populations à risque

Les populations à risque de déficit sévère et donc de carence sont les personnes âgées ne sortant pas, ayant une alimentation monotone, les personnes de peau foncée, vivant dans les régions peu ensoleillées, ayant de larges vêtements couvrants, les personnes obèses (au régime ou non, ayant subi ou non une chirurgie bariatrique), les personnes suivant des régimes d'exclusion, justifiés ou non (sans lait, végétarien ou végétaliens), les personnes déficientes visuelles qui ne sortent pas, d'autant plus si elles sont âgées, en surpoids et ayant une alimentation déséquilibrée [29]. Le cercle vicieux "déficit visuel, déficit en vitamine D, chutes, fractures" peut conduire à une dégradation de leur état de santé.

Supplémentation : pourquoi, comment, combien ? [30]

La supplémentation devrait être systématique chez les personnes en institution, les personnes de plus de 75 ans et les personnes à risque, et ce sans dosage préalable. Les apports conseillés sont de 400 UI/j chez le sujet de moins de 65 ans et de 600 UI/j au-delà de 65 ans, soit respectivement 10 et 15 µg (40 UI = 1 µg). Mais les doses nécessaires estimées pour réduire les chutes sont de 800 à 1 000 UI/j. Compte tenu de la prévalence du déficit dans la population, un apport de 800 UI/j couvre les apports nutritionnels conseillés (ANC) à hauteur de 130 %, ce qui est parfait.

Dans certaines situations, il est licite de faire un dosage préalable :
– en cas de signes cliniques et/ou biologiques évoquant une carence ;
– en cas de situation pathologique perturbée (malabsorption, *by-pass* gastrique) ;
– en cas de nécessité d'atteindre un seuil d'efficacité thérapeutique (≥ 30 ng/mL) pour la prévention des fractures.

La prescription quotidienne semble la plus efficace pour la prévention des chutes et des fractures.

Il faut y associer d'autres recommandations :
– une exposition solaire de 20 à 30 min/j sur 30 % de la surface du corps (entre 10 h et 15 h pour une luminosité de juin à octobre) ;
– la consommation d'aliments riches (foie de morue, shiitaké) et d'aliments enrichis en vitamine D.

Surveillance

Le risque de toxicité est extrêmement faible. Il faudrait avoir une concentration sérique 2 fois supérieure au taux sérique de 50 ng/mL, que la majorité de la population n'arrive pas à atteindre. Avec l'alimentation, le risque de surdosage est nul. Avec une supplémentation, il n'est observé que pour des apports de plus de 10 000 UI/j. Le risque d'intoxication et donc d'hypercalcémie survient pour des valeurs plasmatiques supérieures à 100 ng/mL. On considère cependant

qu'il ne faut pas dépasser 60 à 80 ng/mL de vitamine D. Un taux sérique à 50 ng/mL est semble-t-il optimal.

Il n'y a donc pas de surveillance biologique à effectuer (calcémie, calciurie) pour des apports nutritionnels de 800 UI/j.

Conclusion

La vitamine D est une véritable prohormone. Son rôle est parfaitement établi au niveau de l'os et de la fonction musculaire, mais ses effets sont en réalité ubiquitaires notamment compte tenu de la répartition des récepteurs à la vitamine D. La 25 OHD plasmatique reflète parfaitement le statut. Celui-ci dépend majoritairement de la synthèse cutanée mais aussi des apports alimentaires.

Le statut de la population française et européenne est globalement déficitaire. De nombreuses études épidémiologiques ont montré qu'une concentration plasmatique basse en 25 OHD est associée à une prévalence accrue de nombreuses pathologies non ostéomusculaires, dont la DMLA. Toutefois, des études d'intervention sont encore nécessaires afin de démontrer ses effets extra-osseux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Zhu K, Austin N, Devine A *et al.* A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin d insufficiency. *J Am Geriatr Soc*, 2010;58:2063-2068.
2. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V *et al.* The effects of vitamin d on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014;99:4336-4345.
3. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009;339:843.
4. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ *et al.* A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*, 2012;367:40-49.
5. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M *et al.* Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr*, 2004;80:1717S-1720S.
6. Zittermann A, Börgermann J, Gummert JF *et al.* Future directions in vitamin D and cardiovascular research. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012;22:541-546.
7. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M *et al.* Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: A randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014;24:861-868.
8. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 2017;356:i6583.
9. Mitri J, Nelson J, Ruthazer R *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of metabolic syndrome: An ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Eur J Clin Nutr*, 2014;68:376-383.
10. Maxwell CS, Wood RJ. Update on vitamin D and type 2 diabetes. *Nutr Rev*, 2011;69:291-295.
11. Yousef FM, Jacobs ET, Kang PT *et al.* Vitamin D status and breast cancer in Saudi Arabian women: Case-control study. *Am J Clin Nutr*, 2013;98:105-110.
12. Elshafie DE, Al-Khashan HI, Mishriky AM. Comparison of vitamin D deficiency in Saudi married couples. *Eur J Clin Nutr*, 2012;66:742-745.
13. Bertone-Johnson ER. Vitamin D and the occurrence of depression: Causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev*, 2009;67:481-492.
14. Khaw KT, Luben R, Wareham N. Serum 25-hydroxyvitamin D, mortality, and incident cardiovascular disease, respiratory disease, cancers, and fractures: A 13-y prospective population study. *Am J Clin Nutr*, 2014;100:1361-1370.
15. Schöttker B, Haug U, Schomburg L *et al.* Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. *Am J Clin Nutr*, 2013;97:782-793.
16. Walrand S. Les effets musculaires de la vitamine D : application à la perte musculaire liée à l'âge. *Cah Nutr Diet*, 2014;49:273-278.
17. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, John Orav E *et al.* Monthly high-dose Vitamin D treatment for the prevention of functional decline a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2016;176:175-183.
18. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F *et al.* Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*, 1992;327:1637-1642.
19. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA *et al.* Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*, 1997;337:670-676.
20. Souberbielle J. Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cah Nutr Diét*, 2014;49:252-259.
21. Vernay M, Sponga M, Salanave B *et al.* Statut en vitamine D chez les adultes. *Étude nationale nutrition santé*, 2006-2007, France, 2012.
22. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z *et al.* Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *Am J Clin Nutr*, 2016;103:1033-1044.
23. Hilger J, Friedel A, Herr R *et al.* A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*, 2014;111:23-45.
24. Landrier JF. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cah Nutr Diet*, 2014;49:245-251.
25. Hansen TH, Madsen MTB, Jørgensen NR *et al.* Bone turnover, calcium homeostasis, and Vitamin D status in Danish vegans. *Eur J Clin Nutr*, 2018;72:1046-1054.
26. Hetzel A, Sirot V, Leblanc JC *et al.* Aliments vecteurs pour une supplémentation en vitamine D : simulation d'impact sur les consommations des populations cibles. *Cah Nutr Diet*, 2004;39:382-390.
27. Mason RS, Sequeira VB, Gordon-Thomson C. Vitamin D: The light side of sunshine. *Eur J Clin Nutr*, 2011;65:986-993.
28. Hyppönen E, Boucher BJ. Adiposity, Vitamin D requirements, and clinical implications for obesity-related metabolic abnormalities. *Nutr Rev*, 2018;76:678-692.
29. Souberbielle JC. Actualités sur la vitamine D. *Cah Nutr Diet*, 2013;48:63-74.
30. Raynaud-Simon A, Rolland Y, Souberbielle JC. Vitamine D chez la personne âgée : pourquoi ? Quand ? Comment ? *Nutr Clin Metab*, 2014;28:123-129.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.