

VITAMINE D (25-HYDROXY-)

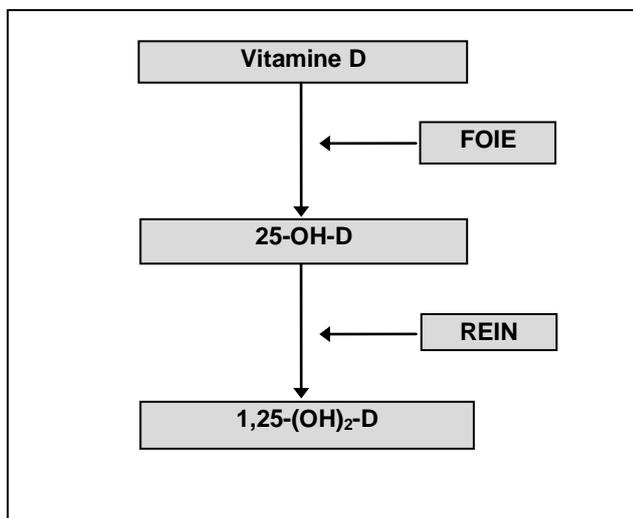
DEFINITION

La vitamine D est un terme générique désignant tous les sécostéroïdes présentant une activité anti-rachitique. Les deux vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalficérol) diffèrent par leur origine végétale ou animale et ont une activité biologique comparable chez les mammifères. Aussi le terme de vitamine D est-il utilisé pour désigner indifféremment l'une ou l'autre.

Chez l'homme, la vitamine D a une double origine : exogène et endogène. La vitamine D est en effet apportée par l'alimentation, sous la forme de vitamine D2 dans les aliments d'origine végétale et de vitamine D3 dans les aliments d'origine animale (on la trouve surtout dans l'huile de foie de morue et les poissons gras, et en petite quantité dans les œufs, la viande, les produits laitiers). La source de vitamine D est cependant essentiellement endogène puisqu'elle est synthétisée à partir du 7-déhydrocholestérol sous l'effet de certains rayonnements UV sur la peau.

Cette production endogène est très variable : elle dépend de la latitude, de l'ensoleillement, de la saison et de la pollution atmosphérique (qui bloque les UV tout comme le verre et le plexiglas), des habitudes sociales et vestimentaires et de type et de l'état de la peau. De plus, l'absorption des UV et donc la formation de vitamine D dans la peau décroît avec l'âge et elle est nettement moins efficace chez les sujets à peau très pigmentée.

Quelle que soit son origine, la vitamine D s'accumule dans le foie où elle subit une première hydroxylation en C25 pour donner la 25-hydroxy-vitamine D3 ou 25-hydroxycholécalficérol ou calcidiol et la 25-hydroxy-vitamine D2 ou 25-hydroxy-ergocalciférol.



Ces dérivés passent dans le sang où ils se lient aux protéines porteuses (essentiellement la DBP, *Vitamin D Binding Protein*) puis se fixent dans le parenchyme rénal pour subir une deuxième hydroxylation qui a lieu au niveau soit de C1 pour donner le 1 α , 25-dihydroxy-vitamine D ou calcitriol, soit de C24 pour donner le 24,25-dihydroxy-vitamine D. Le calcitriol représente la forme biologiquement active de la vitamine D.

Synonymes : vitamine D : ergocalciférol (vitamine D2), cholécalficérol (vitamine D3). 25-hydroxyvitamine D3 ou 25-hydroxycholécalficérol ou calcidiol, 25-hydroxy-vitamine D2 ou 25-hydroxy-ergocalciférol.

INDICATIONS DU DOSAGE

Evaluer le statut vitaminique D

La HAS (2014) recommande de réserver le dosage sanguin de vitamine D au diagnostic de rachitisme et d'ostéomalacie, aux mentions des AMM des médicaments de l'ostéoporose et à certaines situations particulières : personnes âgées faisant des chutes répétées, suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation, traitement chirurgical de l'obésité chez l'adulte.

La restriction des indications de dosage de la vitamine D par la HAS en 2013 est toutefois discutée et remise en cause par un groupe d'experts (Souberbielle JC 2014). Ceux-ci préconisent également les dosages de 25OH vitamine D dans toutes les situations à risque d'ostéopathie fragilisante, notamment l'ostéoporose, la prise de traitements ou la survenue de pathologies potentiellement inductrices d'ostéoporose, l'insuffisance rénale chronique y compris chez les transplantés rénaux et plus globalement dans tout bilan phosphocalcique incluant le dosage de la PTH.

Surveiller les traitements vitaminiques D (cf fin de cette fiche).

BIOPATHOLOGIE

Au-delà de ses effets bien connus sur le métabolisme phosphocalcique, la vitamine D possède des effets « extra-squelettiques » nombreux et qui ont fait l'objet ces dernières années d'une multitude de publications (cf Focus n° 33 : vitamine D. www.biomnis.com)

Le déficit sévère en vitamine D est responsable d'ostéomalacie chez l'adulte et de rachitisme chez l'enfant. Toutefois, avant de parler d'un réel déficit en vitamine D, il existe une étape intermédiaire nommée « insuffisance » en vitamine D et dont la principale conséquence, en particulier chez les sujets âgés, est d'entraîner une hyperparathyroïdie secondaire avec, comme corollaire, un risque augmenté de fracture. L'augmentation des concentrations de PTH ne dépasse cependant pas toujours les limites physiologiques. Aussi est-il important de détecter ces « insuffisances » en

vitamine D, car une supplémentation en vitamine D et en calcium permet de diminuer la PTH et la résorption osseuse et réduit par conséquent très significativement l'incidence des fractures non vertébrales.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES

Traitement en cours : tous les médicaments contenant de la vitamine D (D2 ou D3) peuvent entraîner un syndrome d'hypervitaminose D.

Les traitements anti-épileptiques : peuvent être responsables de carences en vitamine D car ils accélèrent le catabolisme hépatique de la vitamine D.

Grossesse.

Âge, saison...

METHODES DE DOSAGE

- Immunodosages automatisés : choisir des tests dosant la vitamine D2 + D3. L'Afssaps en 2009 a publié des « Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D » les engageant à vérifier la pertinence des résultats au regard des traitements prescrits et de la technique utilisée.

- Radio-compétition. Dosage direct après extraction mais sans purification chromatographique préalable.

- HPLC, spectrométrie de masse : il convient alors de rendre le résultat global (D2+D3) plutôt que les 2 métabolites séparément (D2 = X ; D3 = Y).

VALEURS DE REFERENCE

Les trousse disponibles ne sont pas standardisées et peuvent ainsi fournir des résultats différents pour un même patient. En outre, la définition de « valeurs de référence » est complexe car elle doit prendre en compte différents paramètres (âge, saison...).

Plusieurs démarches ont été suivies par différents auteurs proposant, par exemple, de déterminer comme seuil inférieur des valeurs « de référence », la concentration de 25OH vitamine D en dessous de laquelle apparaissent des signes osseux (10 ng/ml) ou celle au-dessus de laquelle il n'y a plus de variation saisonnière (36 ng/ml).

L'approche actuellement retenue est celle qui utilise comme seuil la concentration de 25-OH D au dessous (et/ou au-dessus) de laquelle il peut exister des effets néfastes pour la santé.

En pratique, les experts ont défini des « valeurs souhaitables (ou recommandées) » en 25(OH) vitamine D = 30 à 70 ng/ml.

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Les concentrations plasmatiques de la 25-hydroxyvitamine D varient au cours de l'année en fonction de l'ensoleillement avec un maximum en été.

Dans la littérature, les valeurs établies chez des femmes noires sont deux fois moins élevées que celles observées chez des femmes blanches.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

	Concentration sérique en 25(OH) vitamine D	
	ng/ml	nmol/l
Carence en vitamine D	< 10	< 25
Insuffisance en vitamine D	10 à < 30	25 à < 75
Valeurs recommandées	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication	> 150	> 375

Le facteur de conversion est : 1 nmol/l = 0,40 ng/ml.

■ L'hypovitaminose D

Elle peut être la conséquence :

- d'un défaut de production endogène : faible ensoleillement, latitude élevée, habitudes vestimentaires, vieillissement et pigmentation de la peau. Chez les personnes âgées, l'immobilité et la capacité réduite de la peau à produire la vitamine D aggravent la carence, étant donné l'apport alimentaire déficient.

- d'une insuffisance d'apport alimentaire : régime végétarien.

- d'une malabsorption intestinale de la vitamine D : maladie coeliaque, mucoviscidose, gastrectomie partielle, maladie de Crohn, pancréatite chronique...

- d'une fuite urinaire (syndrome néphrotique), ou péritonéale (dialyse péritonéale).

- d'un traitement anti-épileptique (*cf. ci-dessus*).

Cliniquement, la carence profonde et prolongée s'accompagne de rachitisme chez l'enfant et d'ostéomalacie chez l'adulte. Cependant, avant que les troubles osseux carenciels ne deviennent cliniquement patents, des modifications biochimiques évocatrices peuvent être détectables : hypocalcémie, hypophosphorémie, phosphatases alcalines élevées et hypocalciurie.

■ L'hypervitaminose D

Caractérisée par une augmentation des concentrations sériques de 25OH vitamine D (> 80 ng/ml), elle est essentiellement due à une intoxication exogène parfois alimentaire (ingestion chronique et abusive de

conserves de foies de poissons) ou le plus souvent thérapeutique (traitement prolongé par la vitamine D).

Les symptômes de l'intoxication aiguë (observés pour des concentrations sériques en 25 OH vitamine D > 150 ng/ml) sont : l'hypercalcémie, les troubles digestifs, la soif, la polyurie, l'hypertension, l'insuffisance rénale fonctionnelle et l'hypercalciurie. Si elle est très sévère, elle peut entraîner des troubles de la vigilance et amener au coma.

L'intoxication chronique et prolongée se caractérise par des calcifications vasculaires, une néphrolithiase, une néphrocalcinose et une insuffisance rénale irréversible.

■ La supplémentation en vitamine D

- Chez tous les sujets de 65 ans et plus : supplémentation systématique, sans dosage de 25OHD.
- Chez les sujets ayant une ostéoporose avérée (toujours administrer de la vitamine D, généralement associée au calcium, avant de traiter l'ostéoporose.)
- Chez ceux ayant une maladie favorisant l'ostéoporose ou un (des) médicament(s) inducteur(s),
- Chez ceux ayant une pathologie chronique sévère (ex : une malabsorption) favorisant l'insuffisance ou la carence en vitamine D.

Quand doser la 25 OHD (surveillance de l'efficacité de la supplémentation) ?

Selon le traitement donné :

- *En cas de traitement journalier* (vitamine D2 en gouttes, plutôt réservée à des personnes âgées) : attendre 4 à 6 mois à une posologie donnée ; doser la 25 OHD. Objectif : ≥ 30 ng/ml. Si < 30 ng/ml, augmenter la dose (doubler) ;
- *En cas de traitement intermittent* (ampoules à 100 000 unités) : commencer par une ampoule à 100 000 UI de vitamine D3, donnée tous les 3 mois chez un sujet dont l'IMC est < 25 kg/m² ou tous les 2 mois si l'IMC est > 25 kg/m². Doser la 25 OHD juste avant la 2^e prise de ce traitement : si < 30 ng/ml, rapprocher les prises (tous les 1 ou 2 mois).

blood or serum at room temperature:solid as a rock. Clin Chem 2009; 55(8):1584-1595.

- Benhamou C.L. et al., *La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIQ*, Presse Med 2011 ; 40 : 673-682.
- Benhamou C.L. et Souberbielle J.C., *La vitamine D : quand et comment doser ?* 24e Congrès de la Société Française de Rhumatologie (Paris, France) : 11-14 décembre 2011. www.jim.fr
- Vitamine D. Focus 2011 ; n°33. www.biomnis.com
- www.has.fr Rapport d'évaluation, octobre 2013. Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Rapport d'évaluation.
- Souberbielle JC, Benhamou CL, Cortet B, et al. *Rapport de la HAS sur les dosages de vitamine D : ne passons pas d'une situation extrême à une autre situation tout aussi extrême*, Presse med 2014 ;43 :5-8.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Souberbielle J.C., Cormier C., Kindermans C. et al., *Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly*, J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3086-3090.
- Lips P., *Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications*, Endocrine Review 2001; 22:477-501.
- Massart C, Souberbielle JC. *Serum 25-hydroxyvitamin D immunoassays: Recommendations for correct clinical interpretation.* Clin Chem 2009;55(6):1247-1248.
- Wielders J.P.M. *Serum 25(OH)-Vitamin D3 in human*