



UNE APPROCHE PLUS DYNAMIQUE DU MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D PERMETTRA-T-ELLE DE REDÉFINIR LES STANDARDS DE SUPPLÉMENTATION?

Étienne Cavalier

Centre Interdisciplinaire de Recherche sur le Médicament, Université de Liège

La vitamine D est connue depuis de nombreuses années pour ses propriétés sur la fonction musculo-squelettique, mais ce sont ses actions sur d'autres systèmes qui ont boosté les recherches et sa prescription. Cela étant dit, de récentes méga-études contre placebo ont apporté des résultats négatifs pour ces effets «pléiotropiques», tempérant quelque peu l'intérêt de la supplémentation en vitamine D. Dans cet article, nous tenterons de faire la part des choses et d'apporter un point de vue nuancé sur cette «vitamine», qui n'en est pas vraiment une. Nous tenterons, par une approche dynamique de son métabolisme, et en particulier par sa voie de dégradation, d'expliquer pourquoi le concept de *vitamin D ratio* pourrait peut-être un jour détrôner le dosage de la 25-hydroxyvitamine D comme meilleur indicateur des réserves en vitamine D, permettant ainsi une approche plus personnalisée de la supplémentation en vitamine D.

INTRODUCTION

Que n'a-t-on pas écrit sur la vitamine D... Connue depuis les années 1930 pour le traitement du rachitisme, ce n'est que depuis les années 1980 qu'elle a pris toute son importance pour la prise en charge des fractures de fragilité. Au début des années 2000, l'intérêt pour la vitamine D a connu un regain fort important lorsque les scientifiques se

sont aperçu que la déficience en «vitamine» D (qui n'en est pas vraiment une puisqu'elle peut être synthétisée après exposition de la peau au soleil) était associée à tout une série d'affections autres que celles, bien connues, du système musculo-squelettique. Ces effets «pléiotropiques» de la vitamine D ont été largement commentés, non seulement dans la littérature scientifique, mais aussi dans les médias grand public et les conversations courantes.

Le débat sur les concentrations sanguines «optimales» en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D], le métabolite reflétant les réserves corporelles en vitamine D, a enflammé la littérature, les experts ne parvenant pas à un consensus sur le seuil minimal à atteindre. En effet, si la plupart d'entre eux considèrent que la concentration en dessous de laquelle il vaut mieux ne pas descendre pour éviter les associations avec différentes pathologies est de 20ng/ml, d'autres considèrent que ce seuil est de 12ng/ml car c'est en dessous de cette concentration que s'observent les manifestations cliniques évidentes de la carence (terme très souvent galvaudé) en vitamine D, c'est-à-dire le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. D'autres experts considèrent (à juste titre) que pour une prise en charge optimale de l'ostéoporose, il faut plutôt viser 30ng/ml, alors que certains «experts» vont même plus loin et préconisent des seuils minimaux de 40ng/ml, voire plus.

Des études épidémiologiques ayant démontré que la concentration moyenne en 25(OH)D dans la population générale était souvent inférieure au seuil de 20ng/ml ont dès lors alimenté une surprescription des dosages et une augmentation notable des ventes, alimentée en partie par la demande des patients. La notion de toxicité de la vitamine D ayant été largement remise en question, des médicaments/suppléments de plus en plus dosés (au-delà de 1.000UI par jour ou équivalent mensuel) sont apparus sur le marché, sans que cela ne soit justifié au regard des recommandations ni par le besoin des patients (sauf exception, notamment liée à des problèmes de malabsorption, bien entendu).

DES EFFETS PLÉIOTROPIQUES?

Cet engouement pour la vitamine D a cependant été récemment douché par la publication des résultats de plusieurs études randomisées en double aveugle contre placebo

Le débat sur les concentrations sanguines «optimales» en 25-hydroxyvitamine D, le métabolite reflétant les réserves corporelles en vitamine D, a enflammé la littérature, les experts ne parvenant pas à un consensus sur le seuil minimal à atteindre.

(*randomized controlled trial*, RCT) qui ont toutes montré l'absence d'effets de la vitamine D sur le cancer, le diabète ou bien encore les maladies cardiovasculaires. Depuis lors, on assiste plutôt à un dénigrement des effets pléiotropiques de la vitamine D qui apparaît, en fin de compte, tout aussi injustifié que l'intérêt débridé dont elle avait fait preuve par le passé. En effet, même si les RCT constituent le summum de la médecine fondée sur les preuves, la vitamine D présente quand même quelques particularités qui sont rarement prises en considération. En effet, dans un RCT «classique», c'est-à-dire testant l'effet d'un médicament «traditionnel», la concentration sanguine du médicament évalué dans le groupe placebo est de 0, par définition. Or il n'est pas possible de recruter des patients présentant des concentrations indosables en 25(OH)D pour les inclure dans les RCT. Les protocoles d'administration du médicament dans les RCT sont généralement bien définis et les doses fournies au patient bien contrôlées.

Les études comparant la vitamine D au placebo, quant à elles, ont utilisé des doses hautement variables (de 200 à 10 000UI/jour), administrées à des fréquences différentes (quotidienne, hebdomadaire, mensuelle, trimestrielle et même annuelle) via des modes d'administration potentiellement différents. Enfin, les patients inclus dans les RCT «classiques» souffrent d'une pathologie bien définie contre laquelle on espère un effet du médicament (par exemple, une baisse de la tension artérielle chez des patients hypertendus). Ceci est beaucoup moins clair pour les études vitamine D vs placebo, où l'on espère parfois un effet sur une population saine, voire une population souffrant de la pathologie, mais non déficiente en vitamine D.

Enfin, et c'est peut-être même le comble, certaines études ont autorisé les patients du groupe «placebo» à poursuivre, pendant l'essai, la prise de la vitamine D que ces patients prenaient avant l'étude, ce qui représenterait une non-conformité majeure dans tout RCT «classique». Les résultats de nombreux RCT vitamine D vs placebo sont aujourd'hui disponibles et rapportent souvent des effets bénéfiques de la vitamine D chez des patients initialement déficitaires ou carencés en vitamine D recevant une supplémentation quotidienne, mais pas d'effet chez les non déficitaires (en dehors de rares situations à confirmer). Ceci suggère que, plutôt que de considérer que la supplémentation en vitamine D réduit le risque de développer ou d'aggraver certaines pathologies, il semble plus approprié de considérer que l'hypovitaminose D est un facteur de risque indépendant pour ces pathologies.

Les implications sont au moins doubles. Cette proposition peut paraître n'être qu'un élément de langage, mais elle doit avant tout inciter à éviter cette hypovitaminose D plutôt qu'espérer des bénéfices d'une supplémentation chez

des sujets non déficitaires en vitamine D. On remarquera que, contrairement aux principaux facteurs de risque de nombreuses maladies chroniques qui ne sont pas modifiables (âge, comorbidités) ou qui le sont difficilement (obésité, abus d'alcool ou de tabac...), l'hypovitaminose D est, elle, très facilement modifiable par une supplémentation. Le but est donc de faire en sorte que tout le monde ait un statut vitaminique D optimal (ni trop bas ni trop haut).

UN MÉTABOLISME DYNAMIQUE

Un point qui n'a cependant jamais été pris suffisamment en considération dans la plupart des études sur la vitamine D est l'aspect dynamique de son métabolisme. La voie d'activation passe par une première hydroxylation hépatique (très peu régulée) de la vitamine D sur le carbone en position 25 puis par une seconde hydroxylation rénale (fortement régulée) en position 1 pour finalement donner la $1,25(\text{OH})_2$ -vitamine D (ou calcitriol). Cette dernière exerce une action hormonale sur l'intestin via le récepteur à la vitamine D pour stimuler la synthèse de protéines impliquées dans l'absorption active du calcium alimentaire. Ces deux métabolites sont dosés au laboratoire pour connaître les réserves en vitamine D du patient [pour ce qui concerne la $25(\text{OH})\text{D}$] ou bien, pour la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, dans des situations cliniques bien particulières (par exemple pour connaître la cause d'une hypercalcémie dont l'origine n'est pas liée à une hyperparathyroïdie primitive) assez rares, mais très importantes, que nous ne développerons pas ici.

Par contre, la voie de dégradation de la vitamine D est un peu moins connue. Elle se déroule grâce à une enzyme, appelée CYP24A1, qui transforme la $25(\text{OH})\text{D}$ en $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ et la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$. La $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, quant à elle, peut également être transformée en $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$ par CYP27B1. Ce métabolite trihydroxylé sera finalement transformé en acide calcitroïque et éliminé par voie biliaire. Une mutation inactivatrice bi-allélique de CYP24A1 conduit à l'hypercalcémie idiopathique infantile et à une hypercalcémie idiopathique familiale chronique lorsque l'un des deux gènes est atteint. Dans les deux cas, l'hypercalcémie (beaucoup plus sévère et potentiellement fatale lorsque les deux gènes sont mutés) est due à une prolongation excessive de la demi-vie de la $25(\text{OH})\text{D}$ et de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ car elles ne sont pas dégradées. Cliniquement, les patients souffrant d'une hypercalcémie idiopathique familiale présentent un tableau associant une hypercalcémie avec parathormone (PTH) diminuée, parfois (mais pas toujours) des épisodes lithiasiques et une néphrocalcinose, des concentrations particulièrement élevées de $25(\text{OH})\text{D}$ et de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (alors que le patient ne prend pas nécessairement des suppléments en vitamine D) et une concentration en $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ fort basse, voire indosable.



La notion de toxicité de la vitamine D ayant été largement remise en question, des médicaments/suppléments de plus en plus dosés sont apparus sur le marché.

LE VITAMIN D METABOLITE RATIO

La $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ est un métabolite qui ne peut se mesurer (actuellement) que par spectrométrie de masse dans des laboratoires experts. Cette technique, outre sa haute sensibilité et sa spécificité, permet également un multiplexage du dosage de différents métabolites, et donc d'établir un rapport entre eux. Le *vitamin D metabolite ratio* (VMR) correspond à la concentration de $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ sur la concentration de $25(\text{OH})\text{D}$ multiplié par 100 et a très récemment été proposé comme étant un nouveau marqueur de déficience fonctionnelle en vitamine D, mieux associé à la santé osseuse que la $25(\text{OH})\text{D}$ seule. En effet, dans une sous-cohorte de la *Cardiovascular Health Study* composée de 890 sujets d'un âge moyen de 78 ans (60% de femmes), des concentrations plus basses en $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ et un VMR bas sont indépendamment associés avec un risque accru de fracture de la hanche, alors que cela n'était pas le cas si l'on ne tient compte que de la $25(\text{OH})\text{D}$ seule (1). Cette étude n'a par contre pas montré d'association entre le VMR ou la $25(\text{OH})\text{D}$ et la densité minérale osseuse (DMO).

Parmi 786 individus suivis dans l'étude *Health Aging and Body Composition Study* (âge moyen: 75 ans; 52% de femmes) durant 10 ± 5 ans, 178 fractures ont été dénombrées. Dans cette étude, un VMR réduit de 50% était associé à un risque de fracture plus élevé de 49% (intervalle de confiance: 6%-108%), alors qu'aucune association significative n'a pu être mise en évidence pour les autres métabolites de la vitamine D (2).

Le VMR et d'autres métabolites de la vitamine D ont été évalués contre la tomodynamométrie quantitative périphérique

La 24,25(OH)₂D est un métabolite qui ne peut se mesurer (actuellement) que par spectrométrie de masse dans des laboratoires experts. Cette technique, outre sa haute sensibilité et sa spécificité, permet également un multiplexage du dosage de différents métabolites, et donc d'établir un rapport entre eux.

à haute résolution chez 545 participants à l'étude MrOS. Les résultats ont montré que dans les modèles ajustés, chaque doublement du VMR était associé à une augmentation de 9% (IC à 95%: 3%-16%) de la DMO volumétrique. Par contre, aucune association similaire n'a été trouvée pour la 25(OH)D (3). Contrairement aux métabolites de la vitamine D, le VMR est indépendant des concentrations sanguines en *vitamin D binding protein* (DBP). Cette constatation s'applique aussi bien aux populations d'origine européenne qu'africaine (4). Comme les concentrations en DBP sont également influencées par plusieurs facteurs, dont le sexe et le niveau de fonction rénale, le VMR est donc un marqueur du statut vitaminiq ue D plus indépendant de la DBP que les métabolites de la vitamine D.

Dans une sous-étude ancillaire de la cohorte CRIC, une étude de cohorte prospective multicentrique sur des personnes atteintes de maladie rénale chronique, un VMR bas était modestement mais significativement associé à une mortalité toutes causes confondues, sans pour autant être associé à un risque plus élevé de progression vers une insuffisance rénale chronique terminale. Cette diminution des concentrations en 24,25(OH)₂D pourrait refléter une diminution de la production de la 1,25(OH)₂D par les tissus (5). Le VMR pourrait également expliquer la raison de la paradoxale solidité osseuse des individus d'origine africaine qui, bien que possédant en moyenne des concentrations circulantes en 25(OH)D plus faibles que leurs congénères d'origine européenne, présentent une DMO plus élevée, ainsi qu'un plus faible risque d'ostéoporose et de fractures de fragilité (6-8). En effet, chez 376 patients de la cohorte HANDLS incluant 212 Afro-Américains et 164 Américains d'origine caucasienne, le VMR était similaire dans les deux populations, alors que la 25(OH)D était significativement plus basse chez les Afro-Américains. Si les Afro-Américains présentent des concentrations en PTH en moyenne un peu plus élevées, il est remarquable de constater que, à concentration de PTH égale, ils possèdent une 25(OH)D et une 24,25(OH)₂D plus basses, mais un VMR identique.

Ces différentes (et très récentes) études indiquent donc que la 25(OH)D n'est probablement pas le meilleur marqueur

pour définir une déficience en vitamine D. En outre, le concept de *one size fits all* pour la 25(OH)D, qui voudrait que des cut-offs universels, quels qu'ils soient, soient appliqués à l'ensemble de la population, a récemment été remis en cause. Une étude réalisée chez 1.200 enfants a en effet montré que, pour une concentration identique en 25(OH)D, certains enfants présentaient déjà des concentrations détectables en 24,25(OH)₂D, alors que d'autres n'avaient pas encore enclenché le mécanisme de dégradation de la vitamine D, laissant entendre que des susceptibilités et des seuils individuels existent, ce qui semble être moins le cas du VMR (9). Certains auteurs ont dès lors récemment défini le concept du *low vitamin D profile* lorsque des individus présentent un VMR < 4% ou des concentrations en 24,25(OH)₂D < 1,2ng/ml (10). Les patients qui présenteraient ce profil métabolique particulier auraient des valeurs plus élevées en PTH et en marqueurs de remodelage osseux que ceux classiquement définis comme étant «déficients» par une 25(OH)D < 20ng/ml. Ce profil particulier est également plus associé à une surmortalité par rapport à la déficience «classique» en vitamine D et permet une prise en charge plus personnalisée des individus à traiter prioritairement par une supplémentation en vitamine D.

CONCLUSION

En conclusion, une meilleure compréhension du métabolisme de la vitamine D, et surtout de son aspect dynamique, permettrait de bien mieux nuancer les différents résultats qui ont été obtenus dans les différentes études interventionnelles récentes et de mieux définir les individus chez qui une supplémentation s'avérerait bénéfique. Le VMR pourrait devenir un marqueur de choix pour définir une déficience fonctionnelle en vitamine D, bien que plus de preuves soient nécessaires, particulièrement chez les patients souffrant de maladie rénale chronique.

Références

- Ginsberg C, Katz R, de Boer IH, et al. The 24,25 to 25-hydroxyvitamin D ratio and fracture risk in older adults: The cardiovascular health study. *Bone* 2018;107:124-30.
- Ginsberg C, Hoofnagle AN, Katz R, et al. The vitamin D metabolite ratio is associated with changes in bone density and fracture risk in older adults. *J Bone Miner Res* 2021;36:2343-50.
- Ginsberg C, Blackwell T, Cheng JH, et al. The vitamin D metabolite ratio is associated with volumetric bone density in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:e513-21.
- Ginsberg C, Hoofnagle AN, Katz R, et al. The vitamin D metabolite ratio is independent of vitamin D binding protein concentration. *Clin Chem* 2021;67:385-93.
- Bansal N, Katz R, Appel L, et al. Vitamin D metabolic ratio and risks of death and CKD progression. *Kidney Int Rep* 2019;4:1598-607.
- Hannan MT, Litman HJ, Araujo AB, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse group of men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:40-6.
- Cauley JA, Lui L-Y, Ensrud KE, et al. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005;293:2102-8.
- Cauley JA, Danielson ME, Boudreau R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and clinical fracture risk in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative (WHI). *J Bone Miner Res* 2011;26:2378-88.
- Cavalier E, Huyghebaert L, Rousselle O, et al. Simultaneous measurement of 25(OH)-vitamin D and 24,25(OH)₂-vitamin D to define cut-offs for CYP24A1 mutation and vitamin D deficiency in a population of 1200 young subjects. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(2):197-201.
- Herrmann M, Zelzer S, Cavalier E, et al. Functional assessment of vitamin D status by a novel metabolic approach: The low vitamin D profile concept. *Clin Chem* 2023;69:1307-16.