

# **21<sup>ÈME</sup> JOURNÉE MÉDICALE DE COCHIN**

## **LA VITAMINE D : EFFETS OSSEUX ET EXTRA-OSSEUX**

*Dr Michèle GARABEDIAN (Hôpital Vincent-de-Paul, 75014 Paris)*

Les études cliniques puis expérimentales ont très tôt montré l'importance de la vitamine D en tant qu'acteur dans le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et dans la minéralisation du squelette. Cette action s'exerce principalement par voie extra-osseuse, via une augmentation de l'absorption de calcium et phosphates par l'intestin et, plus accessoirement, via des effets sur la réabsorption rénale de ces ions et sur la sécrétion des glandes parathyroïdes. Enfin, elle agit sur les myocytes en augmentant la force musculaire, ce qui pourrait réduire le risque de chute, et donc de fractures, chez les personnes fragiles.

Elle est aussi capable d'agir localement sur les cellules osseuses en augmentant la libération du calcium et des phosphates osseux, et en favorisant la différenciation des ostéoclastes, la formation et l'activité des ostéoblastes, et l'expression par les ostéoblastes de gènes tels que celui codant pour FGF23, un régulateur de la phosphaturie, et ceux impliqués dans le système RANK/RANK-L/ostéoprotégérine, qui contrôle la communication entre ostéoblastes et ostéoclastes.

Mais les études in vitro puis expérimentales effectuées depuis une vingtaine d'années et les enquêtes épidémiologiques récentes suggèrent une fonction encore plus générale pour cette vitamine, comme en témoignent la mise en évidence d'une capacité des cellules à exprimer le récepteur de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D et à répondre à cette vitamine dans plus de 30 tissus différents. Quelques unes de ces multiples fonctions extra-osseuses attirent actuellement l'attention. Ainsi, la vitamine D :

- 1) favorise la différenciation des kératinocytes de l'épiderme, effet déjà couramment utilisé en pratique pour traiter certains psoriasis ;
- 2) a une action anti-proliférative démontrée in vitro et chez l'animal, en inhibant la prolifération de certaines cellules tumorales, celles exprimant le VDR (récepteur de la vitamine D) en favorisant leur différenciation et apoptose, et en inhibant l'angiogénèse et leur capacité à métastaser.

La vitamine D augmente également la prolifération, la différenciation et l'activité de phagocytose des lignées macrophagiques, tout en ayant un effet immunosuppresseur net, via une augmentation de l'apoptose des cellules présentatrices d'Antigènes et une inhibition de la prolifération et de productions lymphocytaires (IL2, IL-12, HLA classe II, immunoglobulines). La vitamine D agit encore sur les voies sensorielles et motrices du système nerveux central, selon des modalités encore mal définies. Enfin, elle semble capable de contrôler les fonctions des cellules cardiaques et vasculaires, les fibres musculaires lisses de l'endothélium vasculaire, et le système rénine-angiotensine.

Ces avancées ont fait naître des espoirs pour le traitement et la prévention de leucémies ou de tumeurs cancéreuses, ou pour retarder la survenue de maladies auto-immunes ou le rejet de greffes. Cependant, ces actions ne sont pas le fait de la vitamine D mais de son métabolite actif, la 1,25-dihydroxyvitamine D, et nécessitent des doses beaucoup plus élevées que celles agissant sur l'absorption intestinale de calcium. Leur application en clinique humaine est donc limitée par l'action hypercalcémiant de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D tant que les analogues moins hypercalcémiants n'auront pas été développés.

Par ailleurs, ces actions sont à l'origine de multiples études épidémiologiques qui suggèrent une association entre réserves basses en vitamine D et plus grand risque de développer un cancer, des métastases, des déficits neurologiques ou cardiaques, ou une maladie auto-immune. Mais il n'y a pas de consensus sur la définition d'un seuil minimal à recommander pour les valeurs circulantes de 25-hydroxyvitamine D, le meilleur marqueur des réserves en vitamine D et, surtout aucune étude d'intervention n'a encore permis d'étayer l'hypothèse d'une relation de cause à effet entre déficit en vitamine D et aggravation du risque de développer une telle pathologie. A l'inverse, les niveaux circulants de 25-hydroxyvitamine D associés à des signes de surcharge en vitamine D (hypercalcémie, calcifications extra-osseuses) n'ont pas été explorés de façon systématique sur le long terme.

Dans ce contexte, il paraît prudent de ne supplémenter en vitamine D que les personnes à risque de développer un rachitisme, une hypocalcémie et une ostéoporose/ostéomalacie, c'est-à-dire : les nourrissons et les personnes âgées de 75 ans et plus, toute l'année ; les femmes enceintes en fin d'hiver et au printemps, ainsi que certains enfants et adolescents (ne s'exposant pas au soleil et ayant un déficit d'apport en calcium et vitamine D) ; et quelques adultes fragiles (maladies chroniques, long séjour en institution sans exposition solaire, traitements anti-convulsivants, troubles digestifs majeurs, ...). La supplémentation en vitamine D pour des raisons extra-osseuses chez l'adulte ne se justifie qu'après un dosage de 25-hydroxyvitamine D circulante ayant montré une carence avérée en vitamine D (valeur inférieure à 10-16 ng/ml (25-40 nmo1/1)).