



HAL
open science

Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir

J.L. Schlienger, L. Monnier

► To cite this version:

J.L. Schlienger, L. Monnier. Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2019, 13, pp.375 - 383. 10.1016/S1957-2557(19)30106-3 . hal-03487993

HAL Id: hal-03487993

<https://hal.science/hal-03487993>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir

The history of Vitamin D, a hundred-year-old hormone looming less large than initially and transiently expected

J.-L. Schlienger¹, L. Monnier²

¹ Professeur honoraire à la Faculté de médecine, Université de Strasbourg.

² Professeur émérite, Université de Montpellier ; Institut Universitaire de Recherche Clinique, Université de Montpellier, Montpellier.

Résumé

C'est à la fin du XVIII^e siècle qu'a été découvert l'effet antirachitique de l'huile de foie de poisson. Quelques décennies plus tard, ce sont les vertus curatives de l'exposition au soleil qui ont été mises en exergue pour prévenir et guérir le rachitisme, très répandu dans toutes les grandes villes d'Europe septentrionale. Ce n'est qu'au début du XX^e siècle qu'un dérivé de l'ergostérol, l'ergocalciférol, secondairement nommé vitamine D₂, a été identifié comme le facteur causal du rachitisme par Adolphe Otto Windaus, ce qui lui valut le prix Nobel de chimie en 1928. Des recherches complémentaires aboutirent à la découverte de la vitamine D₃, autre composé antirachitique produit par photosynthèse dans la peau à partir du 7-déshydrocholestérol. La découverte de dérivés de la vitamine D, dont le 1,25(OH)₂D qui constitue sa forme active agissant sur l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux et, surtout, la découverte de récepteurs spécifiques, a donné à la vitamine D un statut de pro-hormone. La mise en évidence de récepteurs dans de nombreux tissus et l'action de vitamine D sur plus de 500 gènes a suggéré un rôle extra-osseux indépendant du métabolisme calcique. Parce que la vitamine D participe à la régulation du système immunitaire, il a été postulé qu'elle pouvait être utilisée dans la prévention et le traitement du diabète de type 1, mais les essais de supplémentation se sont avérés inefficaces. Par ailleurs, la constatation dans le diabète de type 2 (DT2) d'une diminution des taux de 25(OH)D plasmatique, un indicateur médiocre de statut vitaminiq, et l'amélioration de l'insulino-sensibilité et de l'insulino-sécrétion à la suite d'une supplémentation, a suggéré que la vitamine D pouvait être utilisée comme agent préventif et thérapeutique du DT2. Toutefois, les résultats des études d'interventions entreprises dans le DT2 ne sont pas concluants, ce qui ne laisse pas préjuger un effet positif de l'essai de supplémentation en vitamine D sur la prévention du DT2 actuellement en cours.

Mots-clés : Vitamine D – histoire – diabète.

Summary

The plausibility of fish liver oil components exhibiting antirachitic activity emerged in the latest half of the XVIIIth century. A few decades later the dramatic beneficial effects of sunlight exposure on rickets were discovered. However, it was only at the beginning of the XXth century that the causative factor, the ergocalciferol, secondarily referenced to as the vitamin D₂, a derivative of the ergosterol, was identified by Adolphe Otto Windaus who was awarded for the Nobel Prize in Chemistry, in 1928. He extended his research to the finding of an additional antirachitic compound, the vitamin D₃, which was acknowledged as to being photochemically produced in the skin from its mother metabolite, the 7-dehydrocholesterol. The recognition of vitamin D metabolism as an endocrine system was finalized by the chemical characterization of two hydroxylated daughter metabolites, the 25(OH)D and 1,25(OH)₂D, with a special mention for the

Correspondance

Jean-Louis Schlienger

8, rue Véronèse

67200 Strasbourg

jean-louis.schlienger@wanadoo.fr

© 2019 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

latter that bears most properties attributed to the vitamin D on calcium homeostasis and mineralization of the skeleton. Other functions of 1,25(OH)₂D unrelated to calcium were also reported because this metabolite acts via its binding to a cognate receptor present in many target tissues and further via changes in the expression of more than 500 genes. As it was recognized that vitamin D regulates the immune system, some scientists were led to claim that this vitamin could be used in the prevention and treatment of type 1 diabetes but the effects of supplementations remained inconclusive. In addition, from the observations of low plasma 25(OH)D, a poorly standardized marker of the vitamin status, and from improvements in insulin sensitivity and secretion with vitamin D supplementations in type 2 diabetes it has been suggested that vitamin D could be used as a therapeutic or preventive agent in this disease. However, such proposals do not seem to be supported by the recent negative results of the DDM2 interventional study conducted in overt type 2 diabetes. Consequently, such ominous results do not help to predict a favorable outcome from the ongoing D2d trial that was designed to know whether vitamin D supplementations can prevent or not the onset of type 2 diabetes

Key-words: Vitamin D – history – diabetes.

Introduction

Considérée aujourd'hui comme une (pro)hormone essentielle au maintien de l'homéostasie calcique – mais pas seulement – la vitamine D a une histoire singulière dont les débuts se confondent avec celle du rachitisme. Parce que son métabolite actif, le calcitriol, agit sur des récepteurs spécifiques osseux et extra-osseux, les effets qui lui sont dévolus dépassent largement le cadre traditionnel du métabolisme osseux et phosphocalcique. La vitamine D fait d'ailleurs l'objet de spéculations thérapeutiques, dont la plupart restent à confirmer par des essais cliniques de bonne qualité méthodologique.

Le mystère du rachitisme

- Maladie de la croissance et de l'ossification chez le petit enfant, le rachitisme se présente comme un ensemble de déformations osseuses responsables de troubles de la mobilité et de la fonction respiratoire et, chez les filles, de dystocie. L'incidence de cette maladie dépend de la latitude, du climat, de la pigmentation cutanée, des coutumes vestimentaires et alimentaires, et des conditions de vie en milieu urbain. Exceptionnel durant la haute

description clinique en insistant sur les jambes arquées et la déformation thoracique. Les médecins semblent ignorer ou méconnaître cette maladie tout au long du Moyen-Âge.

- Les premières descriptions modernes datant du XVII^e siècle sont dues aux médecins anglais. Le terme de « rickets » mentionné en 1634 dans le Registre de décès de la ville de Londres, est un terme à l'étymologie discutée faisant référence au « souffle court » (*rucket*) ou à l'aspect « tordu » (*wricken*) et « courbé et bossu » (*rick* en vieil anglais, *riquets* en normand). Daniel Whistler lui a consacré une thèse en 1645, et Francis Glisson en donna une description clinique complète en 1650 en retenant le terme de « rachitis » (colonne vertébrale, en grec) (*figure 1*). Tous deux considéraient que cette maladie d'apparition récente et d'origine inconnue atteignait le plus souvent les enfants des quartiers défavorisés des grandes villes anglaises. Au XVIII^e siècle, la maladie devint

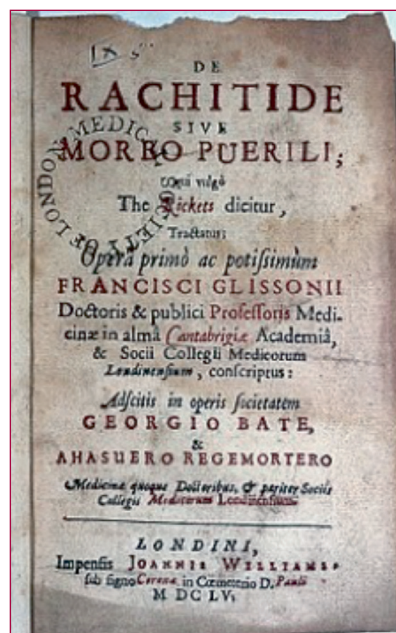


Figure 1. Première description clinique complète du rachitisme par Francis Glisson, en 1650.

antiquité si on se réfère à l'examen des squelettes de l'antiquité égyptienne, inconnu en Grèce, le rachitisme apparaît sous l'Empire Romain à la faveur de l'urbanisation et de la paupérisation de certaines classes sociales contraintes à de nouvelles habitudes alimentaires. Au II^e siècle, Galien en esquisse une

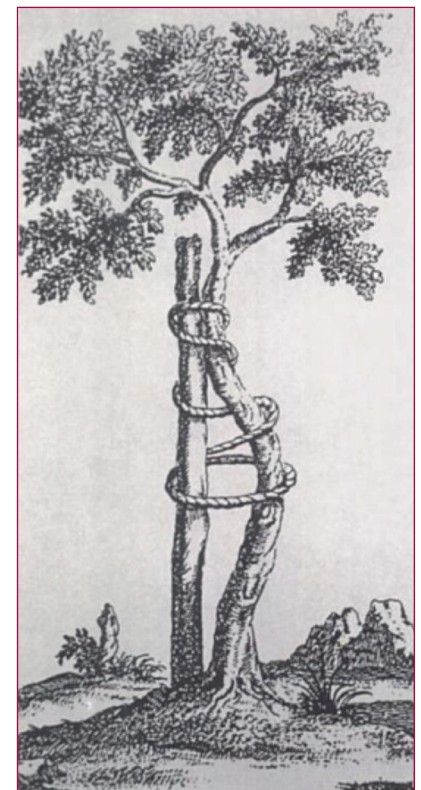


Figure 2. Frontispice de *Orthopédie, ou l'Art de prévenir et de corriger dans les enfants les difformités du corps*, publié en 1741 par Nicolas Andry de Boisregard.

endémique dans toutes les grandes villes d'Europe septentrionale, la France n'était pas en reste. À Paris, le terme de rachitisme fut adopté par Nicolas Audry de Boisregard (1658-1742), dit le « docteur Vermineux » en raison de son intérêt pour les vers parasites de l'homme. Il s'intéressa aux déformations et publia, en 1741 ; un ouvrage sur « *l'Orthopédie... (terme de sa création), ou l'Art de prévenir et de corriger dans les enfants les difformités du corps* » (figure 2).

Traitements historiques du rachitisme

En l'absence d'étiologie, les premières tentatives thérapeutiques de cette maladie furent empiriques. Thomas Percival (1740-1804), médecin anglais connu pour sa contribution à l'élaboration d'un code éthique de la profession et pour ses travaux de médecine sociale, était un pionnier en santé publique que la grande prévalence de ce que l'on appelait alors « *English Disease* », ne manqua pas de préoccuper. Il formula l'hypothèse qu'un déficit nutritionnel était responsable de

la maladie. S'inspirant des pays scandinaves où il n'y avait pas de rachitisme, il fut le premier à prescrire l'huile de foie de morue aux nombreux enfants atteints de rachitisme à Manchester, ville emblématique de la révolution industrielle anglaise. Sous d'autres cieux, en Allemagne, D. Schütte confirma les propriétés curatives de l'huile [1]. En 1827, Pierre-Fidèle Bretonneau (1778-1862) s'étonna de la rapidité de la guérison d'un enfant de 15 mois atteint de rachitisme après l'administration d'huile de foie de morue. Armand Trousseau (1801-1887), dans le droit fil de son mentor, fit un usage rationnel de l'huile de foie de poissons et de mammifères marins pour soigner le rachitisme et l'ostéomalacie, mais ne fut pas sans remarquer que le soleil avait également un effet bénéfique. Le concept du déficit d'exposition au soleil comme agent causal apparaissait d'autant plus solide que la pandémie frappait particulièrement les enfants des grandes villes industrielles où le rayonnement solaire avait bien du mal à percer à travers les fumées d'usine, et l'étroitesse des rues où le soleil ne parvenait presque jamais. L'héliothérapie étant par ailleurs



Figure 3. Jędrzej Śniadecki (1768-1838) qui fut le premier à proposer l'exposition solaire comme traitement du rachitisme, en 1822.

en vogue pour soigner de nombreuses maladies, dont la tuberculose n'était pas la moindre, il n'était pas étonnant que l'exposition au soleil fût proposée comme traitement du rachitisme dont on ignorait toujours la cause et que certains allèrent jusqu'à rapprocher de la syphilis. Le polonais Jędrzej Śniadecki (1768-1838), professeur de médecine et de chimie à l'université de Vilnius, avait soutenu, dès 1822, que le rachitisme pouvait être guéri par une exposition solaire prolongée et répétée (figure 3). Bien plus tard, l'éco-sais Theobald A. Palm (1848-1929) qui séjourna de nombreuses années au Japon et sous les tropiques, remarqua que le rachitisme y était inconnu, ce qui l'amena à conclure que l'insuffisance d'ensoleillement était à l'origine de l'affection dans les grandes cités ouvrières d'Europe occidentale. Il fut le premier à développer la théorie des effets chimiques de la lumière, et plus particulièrement des rayons ultraviolets (UV). Ses travaux furent ignorés. Toutefois, d'autres, comme le pédiatre polonais Jan R. Raczyński (1865-1918), exposèrent au soleil les enfants atteints avec succès. En 1919, un autre pédiatre polonais, Kurt Huldshinsky (1883-1940) obtint une guérison « spectaculaire » – selon ses termes – en exposant les enfants aux rayonnements dispensés par une lampe à mercure génératrice de rayons UV-B. Que les enfants fussent

Les points essentiels

- Les effets antirachitiques de l'huile de foie de poisson et de l'exposition au soleil ont été suspectés dès la fin du XVIII^e siècle et utilisés tous au long du XIX^e siècle, mais la vitamine D n'a été identifiée en tant qu'agent causal du rachitisme qu'au début du XX^e siècle.
- Alfred F. Hess, pédiatre nord-américain, et Adolphe Otto Windaus, un chimiste allemand, ont défini, au cours des années 1920, la structure chimique du principe actif de la vitamine D.
- La description des voies de la synthèse du composé actif, le calcitriol, et de récepteurs spécifiques ubiquitaires, a donné à la vitamine D un véritable statut d'hormone stéroïdienne ayant potentiellement des effets systémiques indépendamment de la régulation des métabolismes phospho-calciques et osseux.
- La mise à disposition de dosages de la vitamine D en routine clinique – dont certains sont loin d'être satisfaisants – a suscité un engouement qui s'est traduit par une sur-prescription de ce dosage en vitamine D – la grande fréquence des carences constatées dans la population générale est vraisemblablement la conséquence de l'établissement de normes peu pertinentes.
- De nouvelles conceptions physiopathologiques ont été élaborées sur la foi d'études épidémiologiques ou cas-témoins ayant mis en évidence des associations entre diverses pathologies chroniques et un taux présumé insuffisant de vitamine D. Il en est ainsi des diabètes de type 1 et 2. Malheureusement, les premiers résultats des études d'intervention interventionnelles ne sont pas en faveur d'un rôle préventif ou curatif de la vitamine D dans ce domaine.

exposés directement aux rayons du soleil ou aux rayonnements UV, le succès était constant [2]. La cause était entendue, le rachitisme était bien dû à un déficit d'ensoleillement. En 1924, plusieurs chercheurs démontrèrent indépendamment les uns des autres que le rayonnement ultra-violet avait la capacité de convertir une substance présente dans certains aliments et dans la peau en une substance active curative. Cette conception mit à mal la théorie nutritionnelle élaborée à la suite de la découverte des propriétés antirachitiques de l'huile de foie de morue par Sir Edward Mellanby (1884-1955). Ce pharmacologue britannique parvint à guérir le rachitisme expérimental chez des chiens Beagle confinés à l'abri de la lumière et nourris par des flocons d'avoine, en administrant de l'huile de foie de morue. Contrairement à ce qu'il pensait, l'effet bénéfique n'était pas dû à la haute teneur du foie en vitamine A puisque son inactivation par la chaleur ne supprimait pas l'effet antirachitique comme le montra le biochimiste américain Elmer V. McCollum (1879-1967). Un extrait de foie oxydé perdait sa capacité à prévenir la xérophtalmie expérimentale chez le rat carencé en vitamine A, tout en conservant sa faculté de traiter le rachitisme. Le principe antirachitique fut dès lors attribué à une substance nouvelle de type vitaminique dénommée vitamine D, selon la nomenclature alphabétique en vigueur puisqu'elle faisait suite aux vitamines A, B et C, déjà connues.

Animale et végétale : une vitamine duale de structure stéroïdienne

Au terme de ces expériences, il apparaissait qu'une substance aux effets semblables pouvait être à la fois d'origine exogène alimentaire et d'origine endogène sous l'effet du rayonnement solaire. Il revenait à présent aux chimistes de décrire la structure de ce « composé miraculeux » et d'en comprendre la synthèse et le métabolisme. De nombreux chercheurs contribuèrent à l'écriture de la longue histoire de la découverte de la vitamine D, à tel point que des raccourcis sont nécessaires pour ne retenir que

les étapes déterminantes. Un pédiatre new-yorkais, Alfred F. Hess (1875-1933), observa qu'il existait un pic saisonnier de la prévalence du rachitisme à la fin de l'hiver, que les enfants noirs des quartiers défavorisés étaient plus souvent atteints que les enfants caucasiens, et que l'allaitement avait des vertus protectrices. Cette somme de constatations permit de concilier les théories de l'ensoleillement, du facteur alimentaire et du facteur social. L'équipe de Hess nota que le sitostérol contenu dans l'huile de germe de coton et le cholestérol extrait du cerveau de rongeurs, composés n'ayant pas d'effets sur le rachitisme expérimental, devenaient actifs après irradiation par les rayons UV-B. Il fut conclu que le cholestérol contenu normalement dans la peau était transformé en un composé antirachitique. Adolf Otto Windaus (1876-1959), médecin formé à Berlin et biochimiste à l'université de Göttingen, distingué par le prix Nobel de chimie en 1928 pour ses travaux sur le cholestérol, aida Hess à définir la structure du principe actif. Son équipe forte d'une cinquantaine de doctorants et post-doctorants se consacra à l'identification des métabolites gravitant dans la sphère de

la vitamine D [3]. En réalité, le cholestérol n'était pas le précurseur direct et il fut nécessaire de tester une dizaine de stéroïdes d'origine végétale avant d'isoler un stéroïde fongique de l'ergot de seigle converti en un puissant agent antirachitique après son exposition aux rayons UV. Plusieurs manipulations de purification et de cristallisation de l'ergostérol permirent d'obtenir l'ergocalciférol (vitamine D₂), isomère de l'ergostérol, considéré alors comme la vitamine D active. Il restait à comprendre comment l'ensoleillement pouvait produire de la vitamine D, puisque l'ergostérol – (provitamine D) – n'était pas présent dans le règne animal. Windaus résolut le mystère en montrant que le 7-déshydrocholestérol présent dans la peau et dans quelques aliments, comme le lait entier, était converti en cholécalciférol ou vitamine D₃ sous l'effet d'une irradiation. En 1936, Windaus et ses collaborateurs parvinrent à établir la structure exacte du principe actif et de son précurseur (figure 4). Vitamine duale, la « vitamine D » regroupe la vitamine D₂ présente dans l'alimentation d'origine végétale (céréales, champignons, levures) et la vitamine D₃ ou cholécalciférol présente

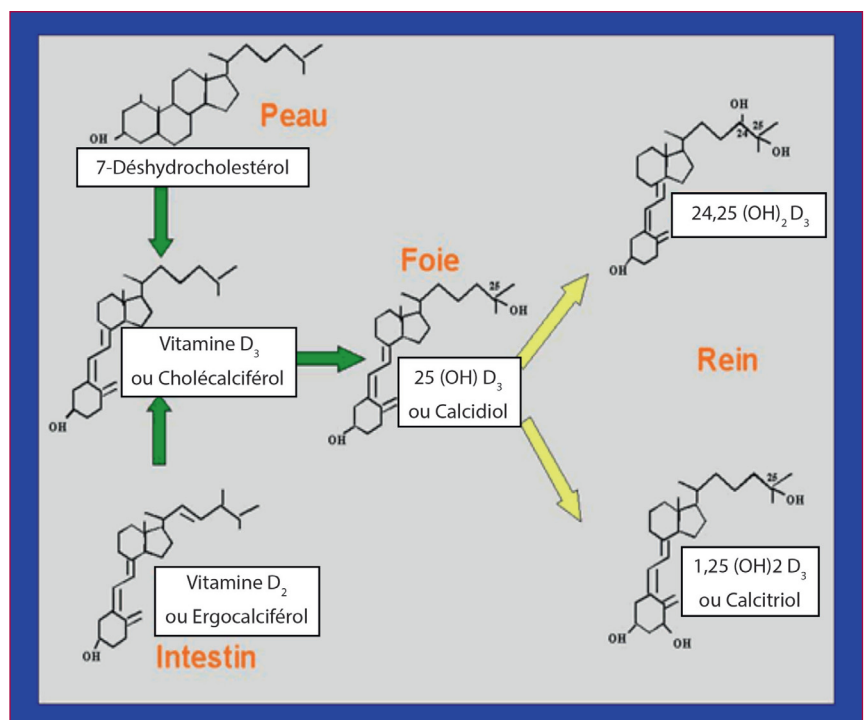


Figure 4. Structures des précurseurs et des métabolites de la vitamine D.



Figure 5. Exposition des enfants aux rayons UV-B pour prévenir le rachitisme à la fin des années 1940.

dans les aliments d'origine animale (poissons gras, produits lactés enrichis). Dans les faits, la vitamine D est très majoritairement d'origine endogène, puisque les apports alimentaires sont congrus sans être négligeables (tableau I). C'est la raison pour laquelle une « fortification » des céréales et des produits laitiers destinés aux enfants par une exposition aux UV-B « pour mettre du soleil dans les aliments » a été préconisée au cours des années 1930 pour pallier l'aversion très commune aux huiles de foie de poisson (figure 5).

Une vitamine aux mœurs de (pré)hormone

- L'intérêt pour la vitamine D ne faiblit pas alors que le rachitisme, grand fléau de santé publique du XIX^e et du début du XX^e siècle tendait à être éradiqué. Son mécanisme d'action fut explicité peu à

peu par les physiologistes : absorption calcique intestinale, réabsorption calcique rénale et accrétion osseuse en synergie avec la parathormone (PTH). La synthèse de la vitamine D₃ a été réalisée en 1952 par Robert B. Woodward (1917-1979), chimiste à Harvard, ce qui lui valut le prix Nobel de chimie en 1965. L'histoire de cette vraie fausse vitamine n'était pas terminée pour autant. Jusqu'en 1967, il était admis que la vitamine D (D₂ + D₃) était active sur le tissu osseux sans transformation préalable [4]. À cette date, Anthony W. Norman découvrit que la vitamine D était convertie par l'organisme en une véritable hormone stéroïde, le calcitriol ou 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D]. Cette dernière dénomination a l'avantage de montrer que l'activité biologique de ce métabolite terminal apparaît après une 25-hydroxylation hépatique suivie d'une 1 α -hydroxylation rénale, comme l'a magistralement démontré l'équipe de

DeLuca [5]. En 1969, Anthony W. Norman découvrait un récepteur nucléaire spécifique de la vitamine D (VDR, ou « *Vitamin D Receptor* »), présent dans la majorité des tissus et organes. Plus tard, furent décrits des récepteurs situés sur les membranes cellulaires, ce qui explique la complexité de l'action de la vitamine dans la mesure où elle exerce des effets ubiquitaires génomiques et non génomiques (plus rapides). La régulation du calcitriol est également complexe. Sa synthèse est stimulée par la PTH en réponse à une calcémie faible et/ou à une concentration insuffisante en phosphates. La 1,25(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre production en freinant l'activité de la 1- α -hydroxylase et en dérivant la conversion de la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] hépatique vers une forme biologiquement inactive, la 24,25-dihydroxyvitamine D [24,25(OH)₂D]. Le *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF 23) produit par les ostéocytes inhibe la production de la 1,25(OH)₂D. Tout déficit en vitamine D, qu'il soit par insuffisance de synthèse cutanée ou par défaut d'apport nutritionnel, est responsable d'une cascade d'évènements métaboliques qui se succèdent de manière séquentielle : diminution de l'absorption calcique intestinale, baisse de la calcémie ionisée, stimulation de la production de PTH, et exacerbation de la synthèse de la 1,25(OH)₂D pour compenser l'insuffisance vitaminique.

- Au total, la 1,25(OH)₂D répond aux critères d'une substance hormonale : production dans un organe spécifique, transport vers les organes cibles, action au niveau nucléaire et transcription à l'instar des hormones stéroïdiennes, régulation étroite par un rétrocontrôle calcique... Il n'en fallait pas plus pour que la vitamine D soit désormais considérée comme une pro-hormone [6].

Tableau I. Sources alimentaires de la vitamine D (selon l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Anses]).

Produits	Teneur pour 100 grammes (μ g)
Huile de foie de morue	200
Hareng, saumon, anchois	12-20
Sardine, maquereau, margarine	8-12
Huître, thon, anguille, jaune d'œuf	3-8
Truite, limande	1,5-3,0
Foie de génisse ou d'agneau, jambon, lard, champignons	0,6-1,5

La vitamine D, une hormone active dans de nombreux organes et tissus cibles

La présence de VDR dans au moins 37 sites a stimulé l'intérêt des chercheurs pour préciser les effets extra-osseux de

la vitamine D en application du principe que la présence d'un récepteur spécifique n'est pas le fait du hasard et a probablement un effet sur la fonction du tissu ou de l'organe où il a été détecté. Certains considèrent que la vitamine D serait une hormone archaïque présente dans différentes formes de vie depuis plus de 750 millions d'années, dont l'une des tâches était de coder des protéines antimicrobiennes (cathélicidines, défensines). La communauté scientifique fascinée par le caractère ubiquitaire des VDR (os, rein et intestin bien sûr, mais aussi système immunitaire, système cardiovasculaire, pancréas, muscles, pancréas, ou cerveau) s'est attachée à recenser les effets du complexe $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}$ sur l'expression des gènes. À l'heure actuelle, plus de 500 gènes sont concernés, dont certains participent à la pathogénie des maladies auto-immunes, du cancer, ou de l'hypertension artérielle. De nombreuses découvertes, souvent surprenantes, et quelques applications thérapeutiques ont ponctué cette quête. Parmi d'autres, citons un rôle dans la modulation du système immunitaire ou dans la prolifération cellulaire, notamment au niveau de la peau, avec des applications thérapeutiques inattendues, comme, par exemple, le traitement du psoriasis par le calcipotriol (Daivonex®), dérivé synthétique de la vitamine D commercialisé dès 1994.

Difficultés et ambiguïtés de l'évaluation du statut en vitamine D de l'organisme

- L'ambiguïté majeure repose sur le fait que l'évaluation du statut en vitamine D n'est que rarement effectuée sur le dosage de son métabolite actif, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, mais sur ses précurseurs. Le dosage le plus courant, celui de la $25(\text{OH})\text{D}$, permet une estimation des stocks de l'organisme en vitamine D, lesquels peuvent être faibles alors que la production de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reste normale grâce au rétrocontrôle physiologique compensatoire.
- Les premières méthodes de dosage développées à partir de 1936 méconnaissaient ces subtilités. Elles

Tableau II. Discordances quant à la définition des taux et valeurs seuils de vitamine D en nmol/L (50 nmol/L = 20 ng/mL) [d'après les réf. 9-12].

Sources	Année	Carence (nmol/L)	Insuffisance (nmol/L)	Taux recommandé (nmol/L)	Seuil de toxicité (nmol/L)
ENNS [11]	2006	< 12,5	12,5-25 25-50		
IOM	2011			> 50	> 125
GRIO [11]	2011	< 25	25-75	75-175	> 375
The Endocrine Society	2011	< 50	52,5-72,5	75-250	> 250
Feldman D, <i>et al.</i> Elsevier Academic Press, USA [10]	2005	12-30	30-50	> 50	

ENNS : Étude Nationale Nutrition Santé (France) ; IOM : *Institute of Medicine* (USA) ; GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (France) ; *The Endocrine Society* : Société Américaine d'endocrinologie.

consistaient à déterminer la quantité de cendres de tibias de poussins obtenues en fonction de l'apport en vitamine D, ou à mesurer radiologiquement la distance entre le tarse et les métatarses des poulets 4 semaines après un régime standardisé supplémenté ou non en vitamine D. Il va sans dire que ces dosages biologiques imprécis et non spécifiques qui s'intéressaient à la croissance osseuse étaient loin des besoins des cliniciens [7]. Il a fallu attendre 1971 et les travaux de John C. Haddad pour disposer d'un dosage spécifique de la $25(\text{OH})\text{D}$ fondé sur une technique radio-immunologique de compétition de liaison. Toutefois, cette technique était de réalisation trop complexe pour être utilisable en routine clinique (extraction dans un solvant organique, déshydratation en présence d'azote, purification par chromatographie...) [8]. Elle permit néanmoins d'approfondir les connaissances sur le rôle physiologique de la vitamine D. Bien plus tard, en 2007, les efforts de simplification du dosage aboutirent à la commercialisation d'un dosage immunologique automatisé présumé spécifique de la $25(\text{OH})\text{D}$ [9]. Des normes furent établies [10] sur la base de données épidémiologiques, cliniques, et biologiques (dosage sérique de la PTH, absorption du calcium, etc.) et biochimiques, en oubliant qu'une corrélation statistique n'avait pas valeur de causalité. Le dosage fut accueilli avec d'autant plus d'enthousiasme que le seuil de normalité retenu plongeait *ipso facto* 80 % des Français (et 1 milliard d'individus

sur la planète) dans les turbulences du déficit et de la carence, le plus souvent à leur insu. Le docteur Knock qui sommeille dans nombre de nos confrères et le contexte de surmédiatisation de l'ostéoporose stimula la prescription de ce dosage, tant par les rhumatologues que par les médecins de famille, au point d'affoler les compteurs de l'Assurance Maladie au début des années 2010, qui fut contrainte de saisir la Haute Autorité de santé (HAS) [11]. Il est vrai qu'une efflorescence de travaux cliniques faisaient jouer un rôle déterminant à la vitamine D dans de nombreuses affections extra-osseuses, en accord avec la présence ubiquitaire des récepteurs de la vitamine D, au point d'en faire une substance « bonne à tout faire » bien avant qu'un essai clinique randomisé n'ait apporté l'ombre d'une preuve de l'intérêt d'une supplémentation à visée préventive ou curative.

- Actuellement, les dosages de routine se font par une méthode immunologique compétitive enzymatique, la méthode radio-immunologique étant de plus en plus délaissée. Les méthodes séparatives couplant la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et la spectrométrie de masse sont réservées à la recherche. Ces dernières techniques permettent de séparer la $25(\text{OH})\text{D}_2$ de la $25(\text{OH})\text{D}_3$, ce qui n'a pas d'intérêt en pratique médicale courante [12]. Le fait qu'il n'existe pas de méthode de dosage de référence universelle de la $25(\text{OH})\text{D}$ pose un sérieux problème quant à la

pertinence des normes décrites tout au long des années 2000 (*tableau II*). Les différences observées entre les dosages ont été mises en évidence par DeLuca qui, sur un même échantillonnage de prélèvements plasmatiques, a comparé les taux de 25(OH)D fournis par cinq laboratoires différents avec ceux obtenus dans son propre laboratoire en utilisant la méthode considérée comme étant la référence : le dosage par HPLC, suivie par une détection en UV [12]. Les résultats de cette analyse comparative ont montré que les taux peuvent aller du simple (≈ 20 ng/mL) avec l'HPLC au double ($\# 40$ ng/mL) en utilisant d'autres méthodes (*figure 6*).

L'engouement pour la vitamine D est-il justifié ?

- La mise à disposition du dosage sanguin en routine a été à l'origine d'un engouement partagé par les médecins et leurs patients et conduit à des prescriptions pour le moins irrationnelles, le dosage de la 25(OH)D devenant la vedette des bilans biologiques systématiques avec l'assurance de satisfaire la présence du prescripteur tant elle était presque toujours en-dessous du seuil normal. En théorie, le rôle clinique de

la vitamine D devrait se situer dans le sillage de son rôle physiologique. Mais en dehors d'un rôle majeur dans la croissance et la minéralisation des os et d'un rôle certain dans l'homéostasie phosphocalcique, les autres utilités cliniques de la vitamine D sont plus subtiles et plus hypothétiques. Qu'en est-il réellement des répercussions cliniques des actions sur la différenciation et la prolifération cellulaires, sur l'apoptose, sur le système immunitaire ou sur la défense contre les infections.

- Initialement considérée comme un moyen de prévention incontournable de l'ostéoporose post-ménopausique, la supplémentation en vitamine D a été proposée comme un auxiliaire de bien-être et de prévention de diverses maladies chroniques, comme le cancer, les maladies cardiovasculaires ou le diabète, voire même comme un agent de longévité. Chez la personne âgée dont les conditions de vie habituelles ne favorisent pas l'exposition au soleil, la vitamine D aurait un rôle préventif crucial sur les chutes et les fractures, et nombreux sont ceux qui proposent une supplémentation systématique en milieu gériatrique, attitude soutenue par le coût modeste et le faible niveau de risque d'une telle prescription. Les résultats des essais cliniques entrepris

pour vérifier ces assertions sont comme souvent contradictoires et interprétés de façon partielle. Chez les personnes âgées où un déficit en vitamine D était logiquement attendu en raison de la faible exposition au soleil de cette population, tout et son contraire a été écrit sans refroidir l'enthousiasme des partisans de la supplémentation. Une méta-analyse récente a pourtant de quoi faire déchanter. L'analyse de 81 études de supplémentation en vitamine D (53 537 sujets) ne met en évidence aucun effet statistiquement bénéfique sur le risque de fracture et de chute ou sur la densité minérale osseuse, quelle que soit la dose de vitamine D utilisée [13]. La HAS a limité l'indication du dosage aux situations où la vitaminothérapie D a une efficacité probable ou démontrée, comme le rachitisme et l'ostéomalacie, les personnes âgées faisant des chutes à répétition, le suivi ambulatoire des adultes transplantés du rein, et le traitement chirurgical de l'obésité de l'adulte [11]. Cet avis n'empêche pas de s'interroger sur la juste place de la vitamine D dans d'autres pathologies comme, par exemple, le diabète.

Vitamine D et diabète

- Si l'on en croit une littérature pléthorique, la carence en vitamine D serait associée à la survenue de diverses pathologies. Le diabète n'a pas échappé à ces spéculations soutenues par des arguments souvent « de bric et de broc » [14]. Des études observationnelles ont suggéré que la diminution des taux circulants de vitamine D était associée à des anomalies du métabolisme glucidique, comme l'insulinorésistance ou la réduction des capacités d'insulinosécrétion, mais ces paramètres ne sont pas améliorés par la supplémentation vitaminique [15, 16]. L'hypothèse du rôle d'une carence en vitamine D en tant que facteur de risque de diabète concerne aussi bien le diabète de type 1 (DT1) que le diabète de type 2 (DT2) et date de la fin du siècle dernier. Elle est née de constatations épidémiologiques et de données expérimentales. Ainsi, certains variants du récepteur du gène du récepteur de la vitamine D sont associés

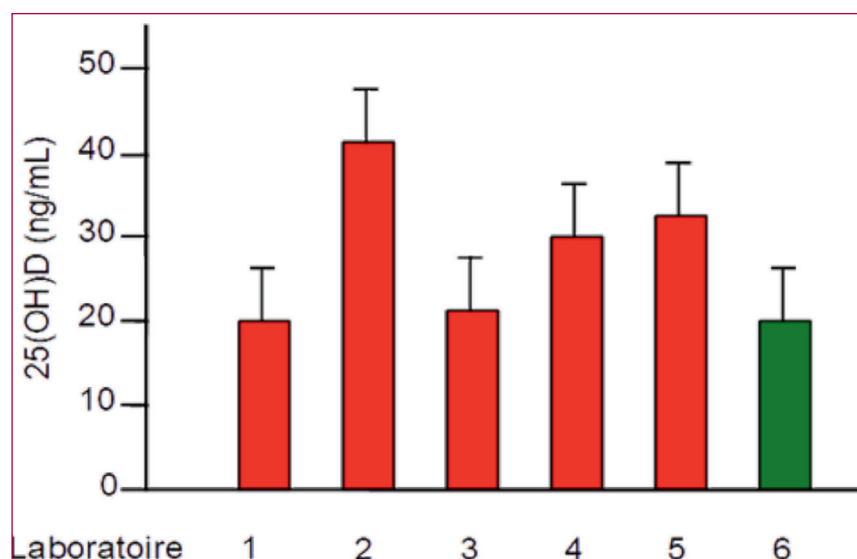


Figure 6. Concentrations plasmatiques de la 25(OH)D obtenues dans six laboratoires différents sur les mêmes échantillons. La colonne verte (laboratoire 6) correspond aux données rapportées dans le laboratoire de Hector F. DeLuca avec la méthode de référence (chromatographie en phase liquide à haute performance [HPLC] avec détection en ultraviolet) [d'après réf. 12].

à une prévalence plus élevée de maladies cardiovasculaires ou de diabète. L'existence d'un gradient croissant de fréquence du diabète de l'équateur vers les pôles, une plus grande fréquence du DT1 chez les enfants nés au printemps ou au début de l'été et son déclenchement plus fréquent durant l'hiver, sont autant de constatations troublantes interprétées comme la conséquence d'un moindre ensoleillement et d'une photosynthèse réduite ou retardée de vitamine D, fut-ce *in utero*. Des études écologiques et cas-témoins ont conforté cette hypothèse. Le risque de développer un DT1 chez l'enfant est d'autant plus élevé que la concentration sérique de la 25(OH)D était basse chez la mère [17].

- **Dans le DT1**, des données fondamentales crédibilisent l'existence d'une relation entre vitamine D et DT1, puisque la cellule β -pancréatique exprime le VDR et possède une activité 1 α -hydroxylase. La vitamine D contribue à moduler la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline en régulant la concentration calcique extracellulaire et les flux calciques transmembranaires. De plus, ses propriétés immunomodulatrices pourraient agir sur le processus auto-immun conduisant au DT1. Il y a plus de 20 ans, l'observation d'améliorations de la sclérose en plaques lors de suppléments en vitamine D [18] conduisirent à les proposer dans le DT1. D'un point de vue clinique, les résultats de l'étude cas-témoins *EUROpean epidemiology and prevention of DIABetes* (EURODIAB) [19] et d'une étude finlandaise de suivi de cohorte [20] sont compatibles avec la réduction du risque de DT1 après une supplémentation vitaminique.

- **Dans le DT2**, de nombreuses études épidémiologiques, observationnelles, ou parfois interventionnelles, ont suggéré que la vitamine D pourrait avoir un rôle préventif ou curatif sur l'évolution des désordres métaboliques (insulinorésistance et déficit de l'insulinosécrétion) qui sont à l'origine de la maladie et sur leurs conséquences en termes de complications cardiovasculaires. Ces études ont été analysées dans une revue systématique récente [21], mais il faut bien reconnaître que

les faits rapportés dans cette revue sont loin d'emporter la conviction d'un lecteur à l'esprit un peu critique. Un grand essai interventionnel destiné à préciser le rôle la vitamine D sur l'apparition du DT2 chez des sujets à haut risque (*Vitamin D and type 2 diabetes* [D2d]) a été lancé par Anastassios G. Pittas, avec un rationnel et un protocole définis dans un article publié en 2014 dans *Diabetes Care* [22]. Les résultats de cette étude sont attendus dans un délai de 1 à 2 ans. En revanche, de manière relativement discrète, dans un journal à point d'impact modeste, le même Pittas a rapporté qu'une supplémentation en vitamine D (4 000 unités/jour pendant 48 semaines) est dépourvue d'effet bénéfique chez des patients ayant un DT2 patent relativement bien équilibré (hémoglobine glyquée, $HbA_{1c} \leq 7,5 \%$) et traités par des mesures hygiéno-diététiques, couplées – chez certains d'entre eux – avec la prise de metformine (étude *Vitamin D for established type 2 diabetes mellitus* [DMM2]) [23]. L'impact a été jugé sur l' HbA_{1c} et sur l'insulinosécrétion estimée à partir du dosage du peptide C plasmatique. En dehors d'une diminution de l' HbA_{1c} à la 24^e semaine, observée uniquement chez les patients soumis aux seules mesures hygiéno-diététiques (-0,1 % dans le groupe supplémenté *versus* +0,3 % dans le groupe témoin ; $p = 0,034$), aucune différence ne fut observée entre les deux groupes. Cette diminution ponctuelle est d'ailleurs considérée par les auteurs eux-mêmes comme le fruit d'un pur hasard. La négativité de ces résultats laisse mal augurer de l'efficacité des suppléments vitaminiques pour prévenir l'apparition du DT2 [22].

- Mettre la vitamine D « à toutes les sauces » a été une attitude défendue par plusieurs groupes de scientifiques sur des bases en général fragiles et plus ou moins contestables. La première base relève de la mode des « omics », et plus particulièrement de la nutriginomique, et s'appuie sur le fait que la vitamine D possède des récepteurs répartis dans la plupart des cellules de l'organisme et qu'elle est capable de réguler l'expression de près de 500 gènes sur les 20 488 qui constituent le génome humain [24]. Le deuxième rationnel pour proposer

des suppléments en vitamine D dans le DT2 a été bâti sur l'observation fréquente d'une baisse du taux plasmatique de la 25(OH)D dans cette affection. Encore faudrait-il que cette diminution soit réelle et qu'elle ait une signification, ce qui est loin d'être une réalité. En effet, comme indiqué plus haut, la 25(OH)D n'est qu'un intermédiaire peu actif et son taux ne donne aucune indication sur celui de la 1,25(OH)₂D, le métabolite actif. Dans ces conditions, il faut se poser la question sur la fiabilité du dosage de la 25(OH)D pour évaluer une éventuelle carence, et ce d'autant plus que les normes officielles sont sujettes à caution [9-12] (*tableau II*). À titre d'exemple, considérer qu'un taux compris entre 12 et 20 ng/mL est trop bas et que la normalité se situe au-dessus de 30 ng/mL est vraisemblablement une position excessive. Notre position est que le taux de 25(OH)D devrait uniquement alerter l'attention lorsqu'il devient inférieur à 12 ng/mL. Dans l'étude DMM2 [23], 80 % des sujets avaient un taux < 30 ng/mL, et le taux moyen était à 26,6 ng/mL. Après supplémentation, la majorité d'entre eux ont atteint un taux > 30 ng/mL sans pour autant améliorer leur équilibre glycémique. De plus, dans le sous-groupe des sujets ayant un taux de 25(OH)D < 20 ng/mL, considéré comme insuffisant d'après les normes officielles, la supplémentation vitaminique est restée sans effet. Ainsi, il apparaît que défendre à tout prix les suppléments quasi-systématiques en vitamine D relève de l'incantation, au moins sur le plan curatif. Il est probable que la même conclusion pourra être tirée sur le plan préventif quand l'étude D2d sera publiée [22].

Glossaire

Ergocalciférol = Vitamine D₂ (dérivé d'un stérol végétal, l'ergostérol).

Cholécalciférol = Vitamine D₃ (dérivé d'un stérol cutané, le 7-déshydrocholestérol).

Calcidiol = 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] (métabolite hépatique).

Calcitriol = 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D] (métabolite rénal).

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Conclusion

L'histoire de la découverte de la vitamine D à la suite de l'énigme du rachitisme a connu de nombreux rebondissements. Ayant dans les faits un statut de (pro) hormone, elle a des actions pléiotropes potentielles largement médiatisées et a acquis la réputation d'être une molécule participant au bien-être et à la prévention de maladies chroniques extra-osseuses, telles que le diabète, alors même que les résultats des essais randomisés contrôlés sont peu encourageants ou encore en cours. Assurément, l'histoire de la vitamine D est loin d'être terminée.

Références

- [1] Schütte D. Beobachtungen über den Nutzen des Berger Leberthrans (oleum jecoris aseli). *Archiv für Medizinische Erfahrung* 1824; 2:79-92.
- [2] Huldschinsky K. Heilung von Rachitis durch Künstliche Hohensonne. *Dtsch Med Wochenschr* 1919; 45:712-3.
- [3] Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr* 2004; 134:1299-302 [Erratum in: *J Nutr* 2004; 134:2015].
- [4] Velluz L, Amiard G, Goffinet B. Le précalciférol. Structure et photochimie. Son rôle dans la genèse du calciférol et des photoisomères de l'ergostérol. *Bull Soc Chim Fr* 1955; 22:1341-8.
- [5] Blunt JW, DeLuca HF, Schnoes HK. 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D3. *Biochemistry* 1968; 7:3317-22.
- [6] Kodicek E. The story of vitamin D from vitamin to hormone. *Lancet* 1974; 303:325-9.
- [7] Jones JI, Elliot JF. The biological assay of vitamin D₃. *Biochem J* 1943; 37:209-14.
- [8] Haddad JG, Chyu KJ. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33:992-5.
- [9] Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(Suppl):507S-510S.
- [10] Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*, 2nd Edition. San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2005.
- [11] Haute Autorité de Santé (HAS). Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Note de cadrage. Janvier 2013. Saint-Denis La Plaine: Haute Autorité de santé. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf
- [12] DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl.):1689S-96S.
- [13] Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health : a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:847-58.
- [14] Schlienger JL, Luca F, Griffon C. Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine des maladies Métaboliques* 2010; 4:558-62.
- [15] Monnier L, Colette C. La vitamine D dans les affections métaboliques et cardiovasculaires. Effet réel ou effet de mode ? *Médecine des maladies Métaboliques* 2016; 10:210-8.
- [16] Monnier L, Schlienger JL. Les suppléments vitaminiques systématiques : ont-elles une place dans la prévention des maladies chroniques. *Médecine des maladies Métaboliques* 2017; 11:246-57.
- [17] Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, et al. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes* 2012; 61:175-8.
- [18] Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:7861-4.
- [19] The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42:51-4.
- [20] Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358:1500-3.
- [21] Angellotti E, Pittas AG. The role of vitamin D in the prevention of type 2 diabetes: To D or Not to D? *Endocrinology* 2017; 158:2013-21.
- [22] Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan PR, et al; D2d Research Group. Rationale and design of the Vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study: a diabetes prevention trial. *Diabetes Care* 2014; 37:3227-34.
- [23] Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D supplementation in patients with type 2 diabetes: the vitamin D for established type 2 diabetes (DDM2) study. *J Endocr Soc* 2018; 2:310-21.
- [24] Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(Suppl.):491S-499S.