

# **Chapitre I**

## **Biochimie et propriétés de la vitamine D**

## **1. Les vitamines**

Les vitamines sont des substances organiques indispensables, sans valeur énergétique propre, que l'homme ne synthétise pas, ou en quantité insuffisante. Aujourd'hui, seules treize molécules répondent à cette définition : si elles ne sont pas apportées par l'alimentation, des troubles fonctionnels puis anatomiques apparaissent, qui s'avèrent fatals à plus ou moins longue échéance. Les vitamines ont des fonctions métaboliques variées, dont les mécanismes commencent à être mieux connus. De nombreuses études épidémiologiques ou expérimentales suggèrent que certaines d'entre elles avaient un rôle protecteur vis-à-vis du développement de certaines pathologies dégénératives.

Les structures moléculaires des vitamines sont variées, ce qui leur confère des propriétés physicochimiques différentes. Leur solubilité dans les milieux aqueux ou lipidiques permet de les diviser en deux grands groupes, les vitamines liposolubles (A, E, D, K) et les vitamines hydrosolubles (groupe B, C).

Cette classification rend relativement bien compte de la stabilité des vitamines : les vitamines liposolubles sont particulièrement sensibles à la lumière et à l'oxydation, alors que les vitamines hydrosolubles sont généralement plus sensibles à l'humidité, aux agents réducteurs, aux acides et aux bases [1].

## **2. La biochimie de la vitamine D**

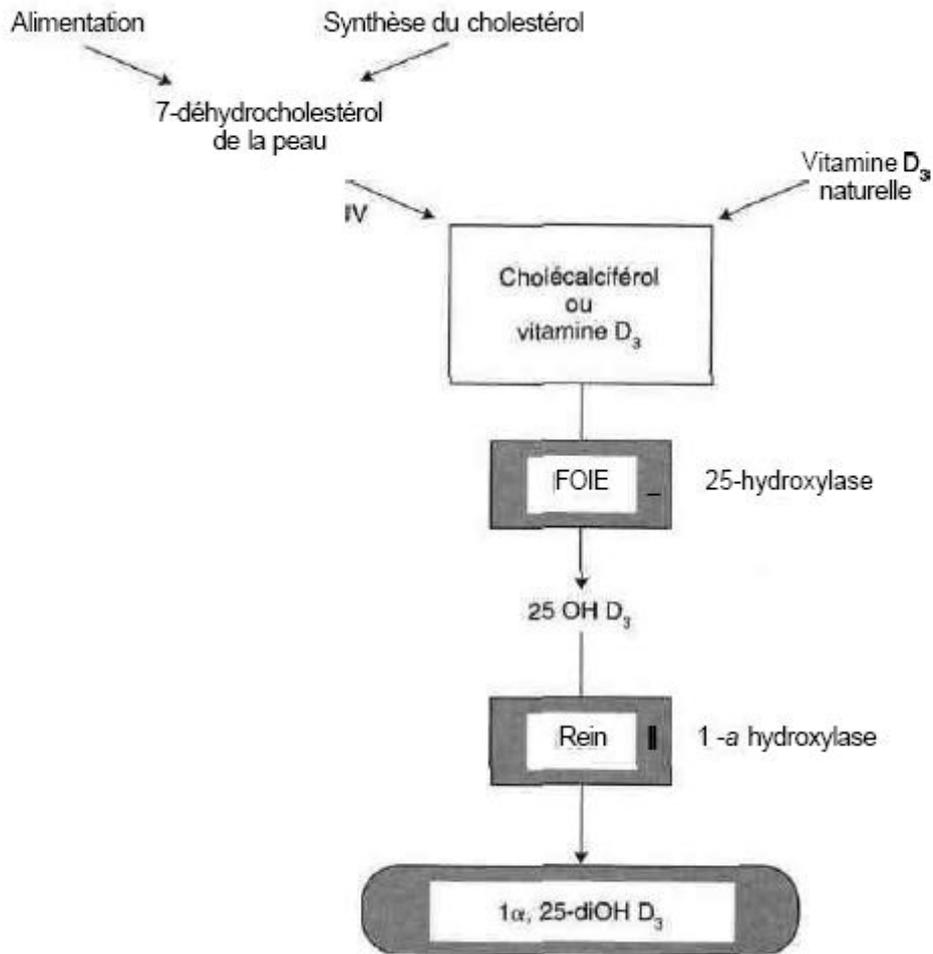
### **2.1. Métabolismes de la vitamine D**

La vitamine D est très importante pour la croissance et la santé osseuse. Le terme vitamine est inapproprié pour la vitamine D qui doit être plutôt considérée comme une pro hormone [6]. En effet, la peau peut la synthétiser à partir du 7-déhydrocholéstérol sous l'effet de certains rayonnements UVB (dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 315 nm). En situation d'exposition intense à un ensoleillement important, l'excès de prévitamine D3 formé est transformé en composé inactif et il n'y a pas d'intoxication à la vitamine D suite à une exposition trop forte au soleil. La vitamine D existe sous deux formes, la vitamine D3 (Cholécalciférol) qui est la molécule synthétisée par la peau sous l'influence des UVB ou retrouvée dans les rares sources alimentaires animales (poissons gras en particulier) et la vitamine D2 (Ergocalciférol) qui est la vitamine D des plantes.

Parmi les spécialités médicamenteuses, certaines sont de la vitamine D2 et d'autre de la vitamine D3. Qu'elle soit synthétisée par la peau ou apportée par l'alimentation, la vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la « vitamin D binding protein » (DBP), jusqu'au foie où elle est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxy-vitamine D (25OHD).

La 25OHD circule dans le sang avec une demi-vie de l'ordre de 3 à 4 semaines. Elle entre dans les cellules du tubule proximal rénales, soit sous sa forme libre (non lié à la DBP), soit associée à la DBP en se liant à une protéine de surface, la Mégaline. Grâce à une enzyme, la 1 alpha hydroxylase (CYP27B1) ; la 25OHD y'est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25-dihydroxy-vitamine D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] ou calcitriol.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D est le métabolite actif de la vitamine D [7] et sa demi-vie dans le sérum est de quatre heures environ, il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via une enzyme, la 24 hydroxylase (CYP24) qui induit la production de composés inactifs [24,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D et 1,24,25(OH)<sub>3</sub> vitamine D] transformés ensuite en acide calcitroïque inactif [2].



**Figure 1.1** : Métabolisme de la vitamine D3 [3].

## 2.2. Source naturelle de vitamine D

Très peu d'aliment contiennent naturellement des quantités significatives de vitamine D (Tableau 1). D'une part, la D2 naturelle d'origine végétale est synthétisée à partir de l'ergostérol (provitamine D) : l'ergocalciférol est donc d'origine exogène uniquement. D'autre part, la D3 naturelle d'origine animale est synthétisée dans l'épiderme et le derme sous l'action des UVB solaires : le cholécalférol est donc d'origine endogène et exogène.

La source principale de vitamine D chez l'homme provient de l'exposition au soleil (90-95%). Durant cette exposition, les rayonnements UVB (290-315 nm) photolysent le 7-déhydrocholestérol (7-DHC) de l'épiderme en prévitamine D3. Une fois formé, celle-ci subit une isomérisation thermique pour former la D3 [4].

**Tableau1.1** : Aliments contenant naturellement de la vitamine D [4].

Aliment	Teneur en UI par 100 g
Huile de flétan (D3)	200 000
Huile de foie de morue (D3)	8 500
Anguille de mer (D3)	520
Anguille de rivière fumée (D3)	3 600
Cabillaud (D3)	50
Flétan (D3)	200
Flétan noir (D3)	600
Hareng (D3)	1 250
Loup de mer (D3)	20
Maquereau (D3)	40
Sardine (D3)	300
Saumon (D3)	650
Saumon en conserve (D3)	450
Sébaste (D3)	90
Sole (D3)	60
Thon (D3)	200
Huître (D3)	300
Beurre (D3)	50
Margarine (D3)	300
Crème fraîche (D3)	40
Foie de veau (D3)	130
Foie de volaille (D3)	50
Lait entier (D3)	1
Fromage (D3)	De 10 à 20
Œuf (D2 et D3)	70
Jaune d'œuf liquide (D2 et D3)	220

### 2.3. Rôle physiologique

La vitamine D joue un rôle important dans le métabolisme phosphocalcique : elle agit essentiellement au niveau de l'intestin en stimulant l'absorption intestinale du calcium (Ca) et du phosphore (Ph), entraînant une augmentation de la calcémie et de la phosphorémie. Ainsi, une carence profonde en vitamine D se traduit par un déficit de minéralisation de l'os, appelé rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte.

Tout fois, de nombreux autres tissus de l'organisme sont équipés de récepteurs à la vitamine D [8] et de l'enzyme (1 $\alpha$ -hydroxylase) capable de transformer la 25(OH)D en 1,25(OH)D, hormone active capable d'agir comme un véritable facteur de croissance.

Ainsi, de nombreuses études, rétrospectives, ont suggéré un rôle important de la vitamine D dans plusieurs processus physiologiques autres que le métabolisme osseux et

associent le déficit en vitamine D à la prévalence de nombreuses maladies (cancers, maladies auto-immunes comme la sclérose en plaque, le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, l'HTA etc.)

Une métaanalyse récente colligeant des études ayant utilisé une supplémentation en vitamine D à différentes fins a retrouvé une diminution de la mortalité totale d'environ 10% chez les sujets ayant reçu de la vitamine D comparés à ceux des groupe placebo.

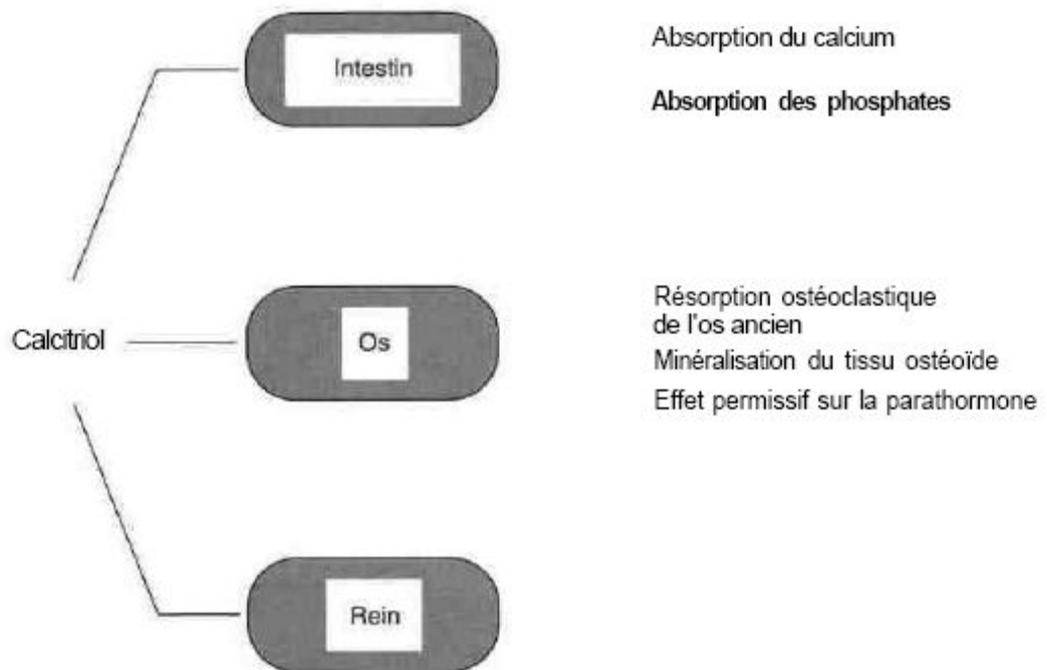
Par ailleurs, des études d'intervention ont montré que la vitamine D pouvait réduire significativement le risque relatif de fractures périphériques et de chutes chez les sujets âgés [9]. Enfin, une étude publiée en 2007 a montré, chez 1179 femmes en bonne santé ménopausées, suivies 4 ans que dans un groupe traité par 1100 UI/J de vitamine D3 (dose élevées), comparé à un groupe contrôle sous placebo, le nombre de cancers était réduit de manière très significative : -60% ou -80% si l'on ne considère que les trois dernières années de l'étude [5].

## **2.4. Fonctions biologiques**

L'effet du calcitriol est de fournir des quantités suffisantes de calcium et de phosphore au niveau de l'os [10] pour permettre la minéralisation de ce dernier.

Elle agit surtout sur l'intestin et sur l'os :

- Au niveau de l'intestin elle favorise l'absorption du calcium et du phosphore.
- Au niveau de l'os la carence en vitamine D entraîne un défaut de minéralisation du tissu ostéoïde responsable du rachitisme chez l'enfant et de l'ostéomalacie chez l'adulte [3].



**Figure 1.2 :** Fonctions biologiques du calcitriol

## 2.5. Vitamine D binding protéine DBP

Cholécalciférol, calcidiol, calcitriol et 24 hydroxycalcidiol sont tous transportés dans le plasma par une protéine qui s'appelle vitamine D binding protéine. Il y'a trois formes importantes de DBP avec les structures primaires différentes et un certain nombre de variantes mineures de chacun en raison des différences dans la Glycosylation postsynthétique. IL y'a polymorphisme considérable parmi les populations humaines ; pour cette raison, la DBP a été étudié pour son intérêt pour la génétique de population et également sa valeur potentielle dans la médecine légale. Toutes les variantes lient la vitamine D et ses métabolites avec l'affinité semblable.

Il est remarquable que l'absence du DBP n'ait été jamais détectée, suggérant qu'une suppression de cette protéine puisse être mortelle. Cholécalférol est également transporté en lipoprotéines de plasma, de sorte qu'environ 60% soit normalement lié au DBP et 40% aux lipoprotéines.

C'est seulement que la partie spécifique aux lipoprotéines qui est prise par le foie pour l'hydroxylation 25 (Haddad et autres, 1988). En plus de son rôle dans le

transport de la vitamine D en plasma, la DBP représente le dépôt principal pour la vitamine D, principalement comme calcidiol.

La DBP a une affinité plus élevée pour le calcidiol et 24 hydroxycalcidiol que pour le calcitriol ou le cholécalférol. La concentration en plasma du DBP est de 6 mmole /l [11] considérablement plus haut que les concentrations d'autres protéines, comme la Thyroxine binding protéine (300µmole/l), Cortisol binding protéine (800µmole/l), ou l'hormone sexuelle (40µmole/l pour les males et 80µmole/l pour les femmes), et loin au dessus de vitamine D circulée [12].

## **2.6. Absorption intestinale**

En nature, seulement quelques nourritures contiennent la vitamine D : huiles de foie de poisson, poissons gras, et jaune d'œuf. Plusieurs pays pratiquent la fortification de nourritures avec la vitamine D, aux Etats-Unis, le lait est le composant diététique principal qui est sujet à la fortification avec la vitamine D2 ou la vitamine D3. Cependant, la quantité de la vitamine D peut varier.

Les études ont prouvé que jusqu'à 80% d'échantillons de lait essayés n'a pas contenu 80% à 120% de la vitamine D, et environ 14% n'a eu aucune vitamine D. Dans d'autre pays, des céréales, de la margarine, et des pains ont supplémente par la vitamine D.

Quand la vitamine D est ingérée, ce composé soluble dans la graisse est incorporé à la fraction de chylomicron, et environ 80% est absorbé dans le système lymphatique.

Après l'ingestion d'une dose unique de 50000 UI de la vitamine D, les concentrations de circulation de la vitamine D commencent à augmenter dans des heures, font une pointe à 12 heures, et diminuent graduellement à la ligne de base proche de 72 heures.

Cet essai provocateur d'absorption de la vitamine D a été utile en déterminant si un patient présentant un syndrome de malabsorption intestinal est capable d'absorber cette vitamine liposoluble.

Une prise de sang est dessinée juste avant et après 12 ou 24 heures une administration par voie orale simple de 50000 UI de la vitamine D.

Si on n'observe aucune altitude dans la concentration circulante de la vitamine D, on devrait suspecter la malabsorption complète de la vitamine D ; Cependant, n'importe

quelle augmentation de la concentration circulante de la vitamine D reflète l'absorption de cette vitamine, et la dose de cette vitamine peut donc être travaillée en conséquence.

Les patients qui souffrent des syndromes de malabsorption intestinaux chroniques ont causé par affection hépatique chronique, mucoviscidose, maladie de Crohn, maladie de Whipple, et Psilosis sont pour développer l'insuffisance de la vitamine D parce que le petit intestin ne peut pas absorber cette vitamine liposoluble. Les maladies qui affectent le petit intestin plus distal et le grand intestin, comme dans l'Ileocolitis provoqué par la maladie de Crohn et Colite ulcéraire, exercent par d'effet sur l'absorption de la vitamine D [13].

## 2.7. Evaluation De la carence en vitamine D

Plusieurs facteurs influent sur la suffisance en vitamine D. La vitamine D<sub>3</sub>, tributaire de la lumière de soleil, est produite par des précurseurs cutanés en réponse aux rayons ultraviolets.

L'exposition au soleil varie considérablement et dépend de facteurs comme la latitude, la pigmentation de la peau, les vêtements et l'utilisation d'écran solaire. L'évaluation des concentrations des métabolites de la vitamine D est comme suit :

**Tableau 1.2 :** Concentration plasmatique des métabolites de la vitamine D [12]

		nmol/L
Cholecalciferol		1.3–156
24-Hydroxycalcidiol		2–20
Calcitriol		0.038–0.144
Calcidiol	Adults, summer	37–87
	Adults, winter	20–45
	Adults with osteomalacia	<10
	Children, summer	50–100
	Children, winter	27–52
	Children with rickets	<20
	Risk of hypercalcemia	>400