

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 19 septembre 2014
Par M^{elle} Pauline GRARDEL**

**Propriétés réactualisées de la vitamine D. Vers un élargissement futur de
ses indications thérapeutiques et préventives ?**

Membres du jury :

Président : Professeur Thierry BROUSSEAU
Professeur de Biochimie, Université Lille II
Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier, Institut de Biochimie et de
Biologie moléculaire, CHRU Lille

Assesseur: Docteur Benoit SOUDAN
Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier, Institut de Biochimie et de
Biologie moléculaire, CHRU Lille

Membre extérieur: Docteur Hélène BLARY
Pharmacien, Pharmacie du Pavé de Lille, Wasquehal



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Je dédie cette thèse, ...

A mon Président de thèse,

Monsieur le Professeur T. Brousseau

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce Jury de thèse et pour votre enseignement durant ces années d'études.

Recevez ici, le témoignage de tout mon respect et de toute ma reconnaissance.

A mon Directeur de thèse et Assesseur du Jury,

Monsieur le Docteur B. Soudan

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour votre disponibilité, et vos conseils lors de la réalisation de ce travail.

Je vous témoigne ici toute ma reconnaissance.

Au membre du Jury,

Madame Hélène Blary,

Vous me faites l'honneur de votre présence dans ce Jury de thèse.

Merci de m'avoir accueillie dans votre officine. Votre rigueur et votre investissement auprès des patients m'ont beaucoup apporté professionnellement. Travailler à vos côtés fut un réel plaisir. Merci pour votre gentillesse et vos précieux conseils.

A ma famille,

Mes parents,

Vous m'avez toujours soutenu et encouragé pendant ces années d'études. Je fais aujourd'hui un métier qui me plaît beaucoup. Je vous en serai à jamais reconnaissante.

Je suis fière et très émue de vous avoir tous les deux à mes côtés aujourd'hui. Je vous témoigne ici tout mon amour.

Gautier, Agathe, Héroïse, Hortense,

Merci pour tous les moments de bonheur et de complicité que nous partageons. Votre amour, votre sincérité et votre joie de vivre sont, pour moi, indispensables. Vous faites partie de mon équilibre. Merci d'être aujourd'hui et chaque jour à mes côtés.

Vincent,

Merci pour ton amour, ta patience et ton soutien pendant ces longs mois. Tu m'as aidé à reprendre confiance en moi lorsque le doute s'installait. Dans les moments de relâchement, tu as su me remotiver, merci pour tes encouragements.

Je suis très heureuse de t'avoir à mes côtés aujourd'hui, et je suis impatiente de te rejoindre pour écrire une nouvelle page de notre histoire.

A mes meilleures amies,

Marie Debuison,

Un immense merci à toi Marie, pour tes encouragements et tes conseils pendant la rédaction de cette thèse mais aussi pendant nos années d'études. Tu as rempli ton rôle de « marraine » à la perfection. Ta gentillesse, ta générosité, ta patience mais aussi ton petit grain de folie, font de toi une personne que j'admire et que je suis fière d'avoir à mes côtés. Ton amitié est précieuse et perdurera, j'en suis sûre, au fil du temps.

Alice,

Toujours de bon conseil et d'un soutien sans faille, tu as été d'une aide précieuse pendant ces derniers mois. Tout au long de ces années passées ensemble, nous n'avons cessé de nous rapprocher et tu es aujourd'hui une amie qui compte beaucoup. Merci pour ton écoute, ta générosité, ta sincérité et ton caractère parfois bien trempé. Je suis fière et heureuse de t'avoir à mes côtés.

Julia,

Que de bons souvenirs avec toi ma Ju. Tu sais toujours trouver le bon côté des choses et ta joie de vivre est communicative. Dans les moments de bonheur comme dans les périodes plus difficiles, tu as très souvent été présente, je t'en remercie du fond du cœur. Tu es une amie précieuse et je suis heureuse de t'avoir rencontré.

Marie Duflot,

Quel chemin nous avons parcouru depuis la cour de l'école maternelle ! Nos études côte à côte nous ont progressivement rapprochées et tu comptes aujourd'hui énormément pour moi. Merci pour ton énergie débordante et ta bonne humeur permanente.

Lucile, Hélène, Marie Crétal,

Merci pour tous ces bons moments que nous avons partagé. Les weekends à Paris ou Nice, les nombreuses soirées à Lille, les regroupements d'étudiants à la montagne, sont autant de souvenirs que je ne pourrai oublier. J'ai hâte d'en vivre tellement d'autres toujours avec vous ! Vous faites aujourd'hui partie de ma vie et j'en suis heureuse.

A tous mes amis,

Merci pour les instants de bonheur que nous avons partagé. Les moments inoubliables ne manquent pas et vous y êtes pour beaucoup.

RESUME

Les propriétés de la vitamine D, découverte il y a plus d'un siècle, se limitaient jusqu'aux années 1980 au contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et à son rôle dans le métabolisme osseux. Depuis, les études d'observation et d'intervention se sont multipliées. Elles ont permis de mettre en évidence des effets dits « non classiques » de la vitamine D. Son mécanisme d'action au cœur de la cellule, mais aussi sa synthèse au sein même de nombreux tissus, semblent impliquer la vitamine D dans de nombreux mécanismes physiopathologiques, lui conférant potentiellement un effet sur le muscle, un rôle de médiateur sur le système immunitaire, un effet protecteur vis-à-vis de pathologies cardiovasculaires ou encore sur certaines maladies du système nerveux. Sa supplémentation pourrait donc, à terme, être considérée comme indispensable, quand une grande partie de la population Française présente une insuffisance, plus ou moins sévère, en vitamine D.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AJR : Apports Journaliers Recommandés

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

CaBP : Calcium Binding Protein

CaSR : Calcium Sensing Receptor

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CRP : Protéine C Réactive

DBP : vitamin D Binding Protein

DEM : Dose Erythémateuse Minimale

EAE : Encéphalopathie Auto-immune Expérimentale

EBV : Epstein-Barr Virus

ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé

FGF : Fibroblast Growth Factor

GRIO : Groupement de Recherche et d'Interventions sur les Ostéoporoses

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High Density Lipoprotein

IDBP : Intracellular vitamin D Binding Protein

IGF : Insulin-like Growth Factor

IL : InterLeukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCA2 : Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2

IP3 : Inositol TriPhosphate

MNI : Mono Nucléose Infectieuse

NHANES : National Health And Nutrition Examination Survey

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PTH : ParaThyroid Hormone

PTHrp : ParaThyroid Hormone related peptide

RANK : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B

RXR : Retinoid X Receptor

SEP : Sclérose En Plaque

SM : Spectrométrie de Masse

SUVIMAX : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

TLR : Toll Like Receptor

VDR : Vitamin D Receptor

VDRE : Vitamin D Responsive Elements

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

WHI : Women's Health Institute

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	18
I. Structure, origine et métabolisme de la vitamine D	19
1. Structure.....	19
2. Synthèse et apports de la vitamine D	20
a. Vitamine D ₂	20
b. Vitamine D ₃	21
3. Métabolisme de la vitamine D	26
a. 25-hydroxylation hépatique	26
b. 1 α -hydroxylation rénale.....	26
c. Inactivation de la vitamine D.....	27
d. Eléments de régulation	27
II. Stockage de la vitamine D dans l'organisme.....	29
III. Mécanisme d'action cellulaire	30
IV. Rôles dans le métabolisme phosphocalcique	31
1. Vitamine D à concentration élevée ou normale	31
a. Au niveau osseux.....	31
b. Au niveau rénal.....	32
c. Au niveau intestinal.....	32
d. Conséquences pour le tissu osseux.....	33
2. Cas d'une trop faible concentration en vitamine D	34
V. Effets non classiques supposés de la vitamine D	34
1. Fonction musculaire et risque de chute.....	35

a.	Effets de la vitamine D sur le muscle	35
b.	Risque de chute	36
c.	Performances physiques	37
d.	Mécanismes impliqués	37
2.	Vitamine D et système immunitaire.....	37
a.	Infections aiguës.....	38
b.	Infections chroniques	39
c.	Mécanismes impliqués	39
d.	Maladies auto-immunes.....	41
e.	Maladies allergiques.....	46
3.	Cancers	48
a.	Etudes.....	48
b.	Mécanismes en cause	50
c.	Conclusions.....	51
4.	Système cardiovasculaire	51
a.	Atteintes cardiovasculaires	52
b.	Troubles métaboliques.....	54
5.	Dysfonctionnement du système nerveux	56
a.	Troubles cognitifs	56
b.	Maladie de Parkinson	57
c.	Dépression.....	58
d.	Schizophrénie	58
6.	Vitamine D et grossesse	59

a.	Effets de la carence en vitamine D chez la femme enceinte.....	59
b.	Conséquences d'une carence en vitamine D pour le nouveau-né.....	61
VI.	Toxicité de la vitamine D	62
1.	Causes possibles d'une intoxication par la vitamine D	62
2.	Manifestations cliniques et risques de complication.....	63
3.	Traitements d'une intoxication à la vitamine D	64
VII.	Besoins et Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D.....	65
1.	Recommandations officielles en France	65
2.	Apports Nutritionnels Conseillés au niveau mondial	66
VIII.	Statut vitaminique D de la population	67
1.	Etat du statut vitaminique D de la population	68
2.	Facteurs de risque d'une hypovitaminose D.....	69
a.	Facteurs environnementaux	70
b.	Facteurs personnels	70
c.	Facteurs pathologiques	71
d.	Facteurs iatrogènes	72
IX.	Traitements médicamenteux d'un déficit en vitamine D.....	72
1.	Eléments à prendre en compte avant le traitement.....	72
a.	Paramètre quantifiable avant la mise en route d'un traitement de supplémentation	72
b.	Sujets ne nécessitant pas un dosage préalable.....	73
c.	Sujets cibles du dosage de la 25-hydroxyvitamine D	73
d.	Méthodes de dosages	75
e.	Détermination d'une dose de correction propre à chaque patient.....	76

2.	Méthodes de supplémentation.....	76
a.	Prescription d'un traitement d'entretien.....	76
b.	Prescription d'un traitement d'attaque	77
c.	Autres méthodes de supplémentation	78
d.	Cas particuliers	78
3.	Choix de la prescription de vitamine D	80
a.	Spécialités contenant de la vitamine D	80
b.	Vitamine D ₂ et vitamine D ₃	86
4.	Suivi : utilité d'un dosage de contrôle ?	87
X.	Moyens de lutte envisageables contre le déficit en vitamine D	87
	CONCLUSION	90
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET ELECTRONIQUES.....	92

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Formule topologique de la vitamine D ₂	20
Figure 2: Formule topologique de la vitamine D ₃	20
Figure 3: Production de vitamine D ₂ à partir de l'ergostérol extrait de l'ergot de seigle	21
Figure 4: Production de vitamine D ₃ chez l'homme et l'animal à partir du 7déhydrocholestérol	23
Figure 5: Schéma de la synthèse de la vitamine D active	27
Figure 6: Régulation du métabolisme du calcitriol (d'après [32]).....	29

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Teneur naturelle des aliments en vitamine D en UI/100 g et en µg/100 g de produit [15]	25
Tableau 2: Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D en France en 2001 [110]	66
Tableau 3: Apports recommandés en vitamine D (en µg par jour) à différents âges dans treize pays d'Europe et d'Amérique du Nord [113]	67
Tableau 4: Valeurs recommandées de 25-hydroxyvitamine D circulante [112].....	68
Tableau 5: Spécialités contenant de l'ergocalciférol seul [108].....	80
Tableau 6: Spécialités contenant de l'ergocalciférol en association [108]	80
Tableau 7: Spécialités contenant du cholécalciférol seul [108].....	81
Tableau 8: Spécialités contenant du cholécalciférol en association [108]	85
Tableau 9: Spécialités contenant des dérivés 1α-hydroxylés [108].....	86

INTRODUCTION

La vitamine D a été découverte il y a déjà plus d'un siècle. Les propriétés qu'on lui conférait alors étaient le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et son rôle dans le métabolisme osseux. Il avait également été mis en évidence que sa carence provoquait essentiellement le rachitisme chez les enfants, et que l'huile de foie de morue, riche en vitamine D, permettait de prévenir la maladie voire d'améliorer l'état de santé des enfants atteints de rachitisme. Le rachitisme est de nos jours exceptionnel en Europe.

Depuis les années 1980, les différentes études et recherches sur la vitamine D se multiplient. Leurs buts sont de décrire ses effets sur le métabolisme phosphocalcique et osseux, et de mettre en évidence d'autres effets potentiels. Paradoxalement, en dépit de l'intérêt grandissant qu'on porte à la vitamine D, son déficit et son insuffisance sont encore aujourd'hui très présents dans la population adulte en France. Le manque d'exposition solaire est mis en cause. Dans une moindre mesure, les apports alimentaires très inadéquats et la supplémentation toujours trop rare sont aussi montrés du doigt.

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les données accumulées au cours du dernier siècle sur la vitamine D. Nous verrons tout d'abord les connaissances sur la vitamine D, approuvées et démontrées par l'ensemble des chercheurs qui permettent de comprendre son mode de synthèse, son mécanisme d'action, ses modalités de régulation et ses effets dits « classiques ». Dans un deuxième temps, nous décrirons les études et recherches qui ont été menées afin de mettre en évidence des effets moins classiques de la vitamine D comme son action sur le muscle, son effet sur le système immunitaire, et son rôle de protecteur vis-à-vis de pathologies cardiovasculaires. Enfin, nous présenterons le statut vitaminique D de la population française ainsi que les facteurs de risque d'une hypovitaminose D, puis les moyens de lutte mis à disposition des médecins et pharmaciens contre ce déficit.

I. Structure, origine et métabolisme de la vitamine D

La vitamine D a été évoquée pour la première fois il y a plus d'un siècle. Mais son histoire remonte aux années 1600, lorsque GLISSON décrivait la situation clinique fréquente du rachitisme chez des enfants des villes d'Europe du Nord.

Au XIX^{ème} siècle en France, BRETONNEAU et TROUSSEAU démontrent le pouvoir antirachitique de l'huile de foie de morue. Egalement présente dans la fraction lipidique des aliments, la vitamine D, d'abord dénommée vitamine depositrice de calcium, fut différenciée de la vitamine A entre 1919 et 1923. Puis les étapes s'accélérent dans les années 1930 avec l'identification de la vitamine D₂ obtenue par irradiation de l'ergostérol, et la synthèse de vitamine D₃ par WINDAUS. Dans les années 1960, la protéine plasmatique vectrice de la vitamine D est décrite. Enfin, DE LUCA montre que la vitamine D est le précurseur d'une hormone stéroïde, principalement synthétisée dans le rein [1].

1. Structure

Il existe deux vitamines D identifiées.

La vitamine D₂, ou ergocalciférol, a été isolée à partir de l'ergot de seigle. Elle est principalement trouvée dans les produits d'origine végétale.

La vitamine D₃, ou cholécalciférol, a été isolée dans de l'huile de poisson. Elle est synthétisée dans l'organisme grâce à l'effet des rayons ultraviolets à travers la peau. Le reste est apporté de manière exogène, on la trouve dans les produits alimentaires d'origine animale.

Les structures de la vitamine D₂ et de la vitamine D₃ sont semblables et dérivent des stéroïdes. Les stéroïdes sont un groupe de molécules issues des triterpénoïdes (structures à 30 atomes de carbone). La vitamine D₂ et la vitamine D₃ se caractérisent par une structure stéroïdienne dont le deuxième cycle du noyau stérane, aussi appelé cyclo-pentano-perhydro-phénanthrène, est ouvert. L'ouverture de ce cycle entre le carbone 9 et le carbone 10 en fait des sécostéroïdes. La vitamine D₂ et la vitamine D₃ diffèrent par la liaison entre le carbone 22 et le carbone 23 et la chaîne latérale, liaison double et chaîne à 9 atomes de carbone pour la vitamine D₂, liaison simple et chaîne à 8 atomes de carbone pour la vitamine D₃.

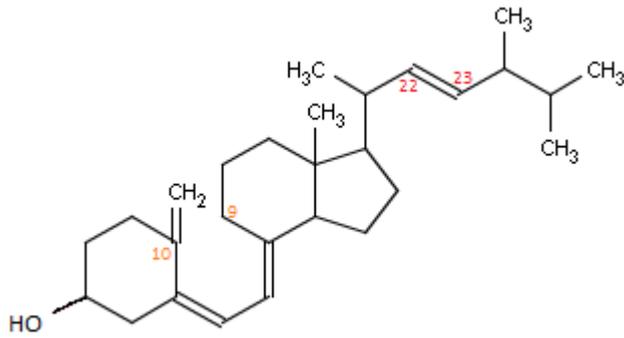


Figure 1: Formule topologique de la vitamine D₂

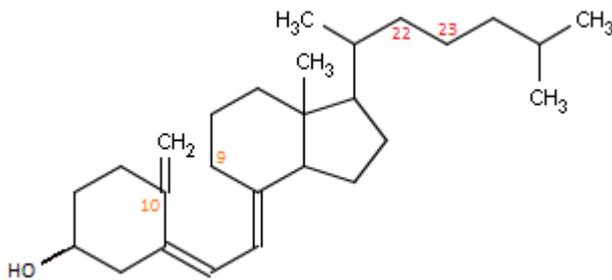


Figure 2: Formule topologique de la vitamine D₃

2. Synthèse et apports de la vitamine D

a. Vitamine D₂

i. Synthèse

La vitamine D₂ ou ergocalciférol est d'origine exogène uniquement. Elle est naturellement présente dans des produits d'origine végétale, et peut être synthétisée par irradiation de l'ergostérol (pro-vitamine D₂) extrait de l'ergot de seigle [2].

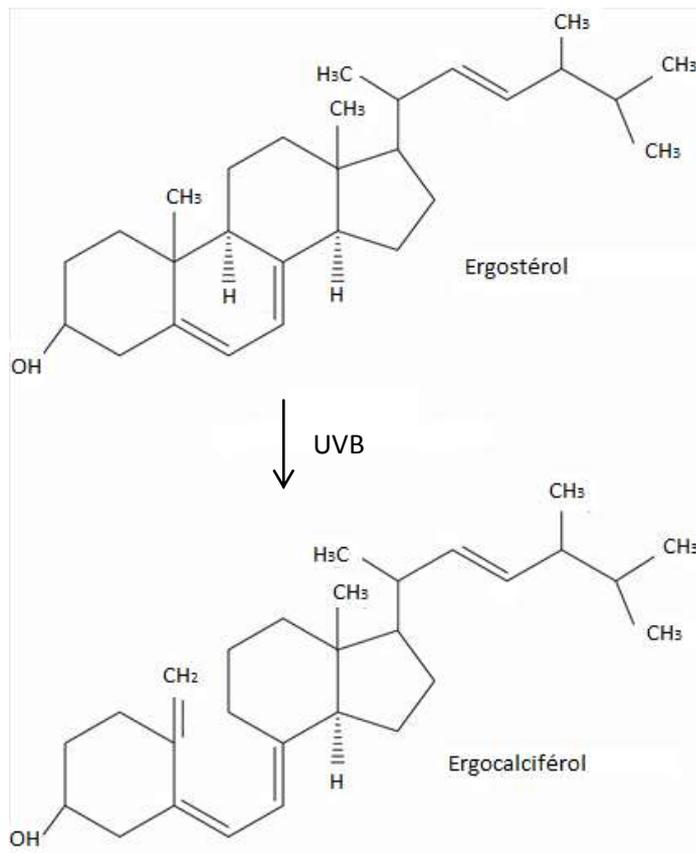


Figure 3: Production de vitamine D₂ à partir de l'ergostérol extrait de l'ergot de seigle

ii. Apport alimentaire

Les sources alimentaires de vitamine D₂ sont très peu nombreuses. Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. Le plus riche en vitamine D₂ est le champignon Shiitake séché qui apporte environ 20 à 25 µg de vitamine D₂ (800 à 1000 UI) pour 100 g de produit [3].

La vitamine D₂ sera absorbée par l'intestin grêle au sein de micelles faites de sels biliaires et de monoglycérides (chylomicrons) puis transportée par voie lymphatique à la circulation sanguine [1]. Il s'agit d'une absorption lente et non saturable [4].

b. Vitamine D₃

i. Synthèse cutanée

Chez l'animal et chez l'homme, le précurseur présent dans les membranes lipidiques des kératinocytes [5] [6], le 7-déhydrocholestérol (pro-vitamine D₃) est photo-oxydé en pré-vitamine D₃ sous l'action de rayons ultra-violets (UV) de type B, dont la longueur d'onde (λ) est comprise entre 290 et 315 nanomètre (nm) [5].

Les rayons UV de type A ($\lambda = 315 - 400 \text{ nm}$) responsables entre autres des intolérances solaires et du vieillissement cutané, et les rayons UV de type C ($\lambda = 100 - 280 \text{ nm}$) qui sont les rayons UV les plus dangereux mais dont 99 % sont filtrés par la couche d'ozone, ne sont pas responsables de la synthèse de vitamine D chez l'homme. Ce sont donc uniquement les UV de type B qui sont impliqués dans cette synthèse.

Notons qu'en France, la réglementation pour les appareils de bronzage autorisés à être mis à la disposition du public (type UV1 et UV3) définit une limitation en UVB à 1,5 % du rayonnement UV énergétique total et une limitation de l'irradiance en UVB à $0,15 \text{ W/m}^2$ [7]. Une étude Danoise [8] met en évidence qu'une répétition de sessions courtes d'expositions aux bancs solaires, dont le pourcentage d'UVB est le même que pour les appareils de bronzage destinés à l'usage du public en France, permet d'augmenter le niveau sérique de 25-hydroxyvitamine D, et ce d'autant plus que le niveau d'UVB est élevé.

Néanmoins, la pratique du bronzage par rayons UV artificiels présente un risque cancérigène avéré pour la peau. Ainsi, en l'état actuel des connaissances scientifiques, le rapport bénéfice/risque des expositions répétées aux rayons UV artificiels délivrés par les appareils de bronzage ne peut donc être que négatif et en défaveur des rayons UV artificiels [9].

Après la photo-oxydation, la pré-vitamine D_3 obtenue subit, sous l'effet de la chaleur et non du rayonnement UV, une réaction donnant la vitamine D_3 ou cholécalciférol. Cette dernière transformation est une réaction d'isomérisation thermique réversible, s'accompagnant d'un changement de configuration et de migrations des doubles liaisons [2] [10].

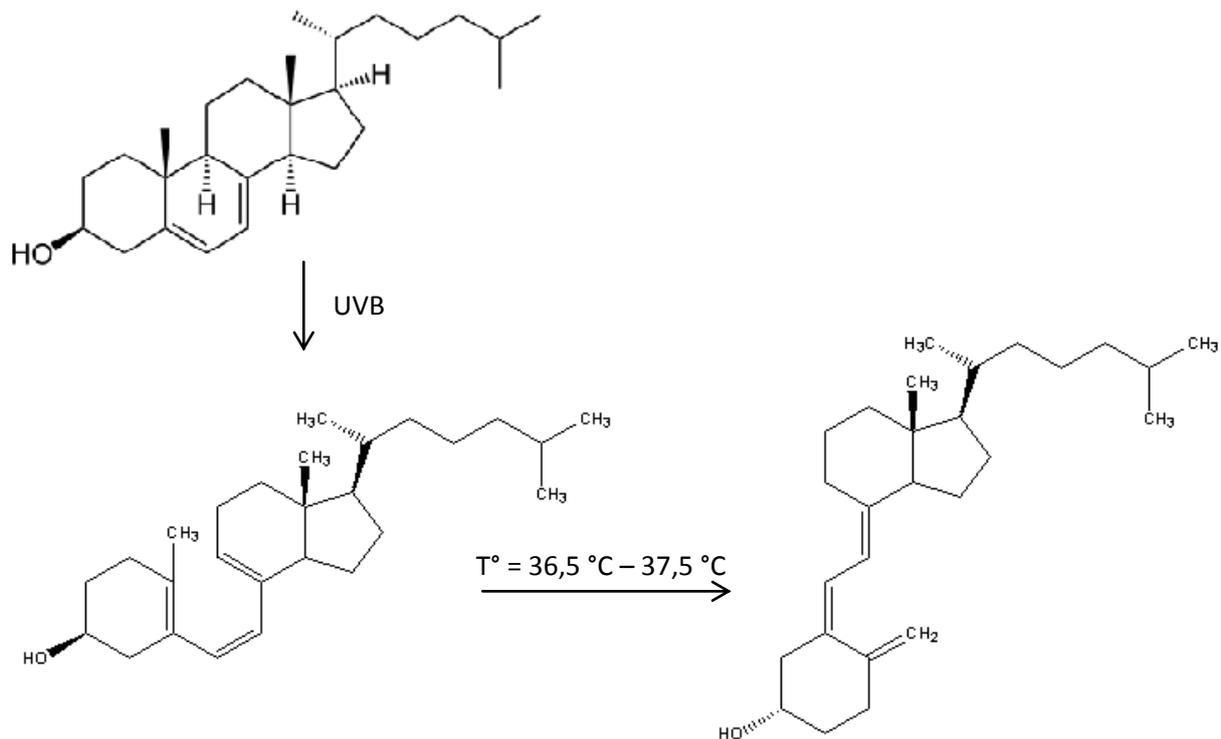


Figure 4: Production de vitamine D₃ chez l'homme et l'animal à partir du 7déhydrocholestérol

L'essentiel de la vitamine D, soit 90 à 95 % des besoins, est d'origine endogène par cette synthèse cutanée [11]. On estime que l'exposition de 25 % de la surface corporelle (bras et tête ou avant-bras et jambes) à un quart de la Dose Erythémateuse Minimale (DEM) permet de couvrir des besoins estimés à 1000 UI par jour. Des expositions brèves et régulières assurent donc une synthèse cutanée suffisante [6].

La formation de vitamine D dans la peau est d'autant plus importante que l'angle zénithal, défini comme l'angle entre la verticale (qui correspond au zénith) et les rayons du soleil, est faible (été, midi heure solaire, faible latitude). Par exemple, en Europe, la quantité d'UVB est importante entre 11 heures et 13 heures en été, c'est pendant cette période que la synthèse cutanée est maximale. En début de matinée et fin d'après-midi, ainsi que le reste de l'année, la quantité d'UVB est négligeable.

Une exposition solaire excessive n'engendre cependant pas de surdosage en vitamine D puisqu'il existe un phénomène d'autorégulation. Une exposition brève aboutit rapidement à

un état d'équilibre entre les différentes formes car la vitamine D₃ ne peut représenter au maximum que 12 à 15 % des isomères [6]. Lorsque l'état d'équilibre est atteint, les rayons UV ne sont plus productifs. L'excès de vitamine D₃ et de prévitamine D₃ est détruit et converti par photo-isomérisation en lumistérol et tachystérol (métabolites inactifs de la vitamine D) [5] [12]. Cette inactivation est un des facteurs limitant lors d'expositions prolongées [13]. Il n'a par exemple pas été observé de signes d'intoxication à la vitamine D après un été passé au soleil [14].

ii. Apport alimentaire

La vitamine D₃ est également présente dans de nombreux produits de notre alimentation quotidienne. Elle sera, comme la vitamine D₂, absorbée au niveau intestinal.

Elle est essentiellement contenue dans des aliments comme les huiles de poisson, les poissons, les œufs (jaune d'œuf), les foies d'animaux. L'huile de foie de morue est un concentré de vitamine D. C'était d'ailleurs, par le passé, un supplément nutritionnel communément donné aux enfants. Aujourd'hui, la vitamine D d'origine exogène ne représente qu'une faible partie (10 %) de la quantité nécessaire quotidiennement à l'organisme [11].

Pour exprimer les quantités de vitamine D, on peut utiliser l'unité internationale d'activité antirachitique (UI) ou le microgramme (µg).

$$1 \text{ UI antirachitique} = 0,025 \text{ µg de vitamine D}$$

Aliments	En UI/100g	En µg/100g
Huile de foie de morue	10 000	250
Foie de morue, appertisé, égoutté	2172	54,3
Hareng fumé	880	22
Lardon nature, cru	656	16,4
Hareng, grillé	644	16,1
Bouillon de légume, déshydraté	552	13,8

Hareng mariné ou rollmops	524	13,1
Anchois commun, cru	440	11
Sardine, à l'huile d'olive, conserve, égouttée	432	10,8
Saumon cuit à la vapeur	348	8,7
Thon, cru	288	7,2
Thon albacore, au naturel, appertisé, égoutté	244	6,1
Graisse de canard	192	4,8
Lait en poudre, entier	148	3,7
Jaune d'œuf, cru	130	3,25
Sauce au beurre	128	3,2
Saumon fumé	119	2,97
Foie gras, appertisé	110	2,75
Foie de veau, cuit	101	2,52
Jaune d'œuf, cuit	84	2,11
Emmental	72	1,81
Farine bouillie petit déjeuner bébé	70	1,75
Lait concentré sucré, entier	67	1,68

Tableau 1: Teneur naturelle des aliments en vitamine D en UI/100 g et en µg/100 g de produit [15]

3. Métabolisme de la vitamine D

L'ergocalciférol (alimentaire) et le cholécalciférol (alimentaire et endogène) ne sont pas les formes actives de la vitamine D et n'ont qu'une faible activité métabolique. Ils doivent être activés par deux hydroxylations successives.

a. 25-hydroxylation hépatique

La première hydroxylation a lieu dans le foie où la vitamine D-25-hydroxylase (CYP2R1) [16], une mono-oxygénase à cytochrome P450 présente dans les microsomes hépatiques, produit la 25-hydroxyvitamine D, ou calcidiol. Cette réaction nécessite la présence entre autres de Magnésium, de NADPH (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate) et d'oxygène moléculaire. La 25-hydroxyvitamine D produite a une demi-vie dans le sang de 3 à 4 semaines. Elle circule dans le sang sous forme liée à une protéine de transport.

Ce complexe, filtré par le glomérule rénal, entre dans la bordure en brosse des cellules du tubule proximal. Cette entrée implique deux protéines, la mégaline et la cubiline, qui vont lier le complexe [25-hydroxyvitamine D – protéine de transport]. La mégaline induit alors l'endocytose du complexe qui est internalisé dans les lysosomes cellulaires. La protéine de transport est dégradée et la 25-hydroxyvitamine D se lie à des protéines cellulaires dont l'IDBP3 (Intracellular Vitamin D Binding Protein 3) qui la transporte jusqu'aux mitochondries [17].

b. 1 α -hydroxylation rénale

La seconde étape de l'activation de la vitamine D est la 25-hydroxyvitamine D-1 α -hydroxylation. Elle est réalisée grâce à la 25-hydroxyvitamine D-1 α -hydroxylase (CYP27B1) [16]. C'est un complexe enzymatique comportant un cytochrome P450, la ferrédoxine rénale et la ferrédoxine réductase rénale. Cette seconde hydroxylation nécessite la présence de NADPH, d'ions Mg²⁺ et d'oxygène moléculaire [18]. Elle conduit à la formation de 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol, forme active de la vitamine D dont la demi-vie dans le sang est de 4 à 5 heures.

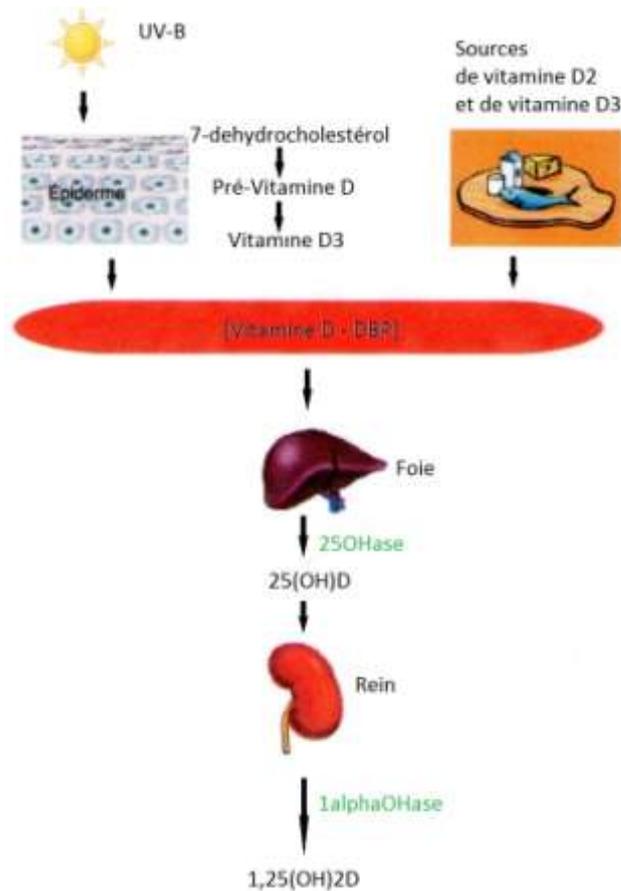


Figure 5: Schéma de la synthèse de la vitamine D active

c. Inactivation de la vitamine D

Il existe une voie d'inactivation de la vitamine D via une 24-hydroxylase (CYP24A1) [16] qui induit la formation de composés inactifs ($1,25,25(\text{OH})_3\text{D}$; $24,25(\text{OH})_2\text{D}$) transformés ensuite en acide calcitroïque, composé hydrosoluble inactif éliminé par voie biliaire. L'hydroxylation peut aussi se faire sur le carbone 23, formant une lactone sur une chaîne latérale [1] [4].

Il existe par ailleurs une voie de désactivation de la vitamine D, non catalysée par les cytochromes, mais qui induit une épimérisation sur le carbone 3 de la vitamine D et de ses métabolites. L'épimère en C_3 du calcitriol, présent en grande quantité chez le nouveau-né, aurait moins d'effet hypercalcémiant que le calcitriol lui-même [4].

d. Éléments de régulation

La parathormone (PTH) est une protéine de 84 acides aminés sécrétée par les glandes parathyroïdes. Son peptide apparenté, le PTH-related peptide (PTHrp) tient un rôle physiologique de premier plan dans la régulation du métabolisme phosphocalcique chez le

foetus. Il disparaît après la naissance. La PTH et le PTHrp stimulent la synthèse et l'activité de la 1α -hydroxylase qui catalyse la formation de 1,25-dihydroxyvitamine D. Il existe par ailleurs un rétrocontrôle négatif de la 1,25-dihydroxyvitamine D sur la synthèse de PTH par les cellules parathyroïdiennes [19] [20].

La calcitonine est un peptide sécrété par les cellules para-folliculaires C de la glande thyroïde. Elle stimule la 1α -hydroxylase et diminue l'activité de la 24-hydroxylase [21] [22].

L'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) est un peptide de 70 acides aminés synthétisé dans de nombreux tissus, dont les ostéoblastes ; le squelette est l'un des réservoirs les plus importants d'IGF-1 circulant. L'IGF-1 stimule l'activité de la 1α -hydroxylase rénale pour augmenter la synthèse de 1,25-dihydroxyvitamine D [23] [20].

Le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) est une hormone principalement sécrétée par les ostéocytes [24]. Par l'intermédiaire de son récepteur (FGFR) [25], le FGF23 inhibe l'expression et l'activité de la 1α -hydroxylase, et stimule la 24-hydroxylase [26] [27] [24] [28]. La 1,25-dihydroxyvitamine D exerce un rétrocontrôle positif sur la synthèse de FGF23 [29].

La 1,25-dihydroxyvitamine D régule sa propre synthèse en exerçant un rétrocontrôle négatif direct sur la 1α -hydroxylase et freine la sécrétion de PTH par les glandes parathyroïdiennes. La 1,25-dihydroxyvitamine D stimule aussi l'activité de la 24-hydroxylase [1].

L'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie inhibent la 1α -hydroxylase. Cela se produit par un effet direct sur les cellules rénales et par un effet indirect via le FGF23 pour l'hyperphosphatémie. Au contraire, l'hypophosphatémie et l'hypocalcémie stimulent la 1α -hydroxylase [26] [20].

D'autres facteurs influencent directement ou indirectement la synthèse de vitamine D. Les glucocorticoïdes réduisent la sécrétion de l'hormone de croissance et l'expression de IGF-1, deux facteurs stimulant l'expression de la 1α -hydroxylase [30]. Le kétoconazole inhibe la 1α -hydroxylase donc la synthèse de vitamine D [31].

Certaines situations pathologiques modulent l'activité de la 1α -hydroxylase. Une carence prolongée en magnésium conduit à l'inhibition de la sécrétion de PTH et donc à une diminution de synthèse de 1,25-dihydroxyvitamine D [19]. Et une insuffisance rénale

chronique provoque une diminution de synthèse de 1,25-dihydroxyvitamine D par la réduction de la masse néphronique.

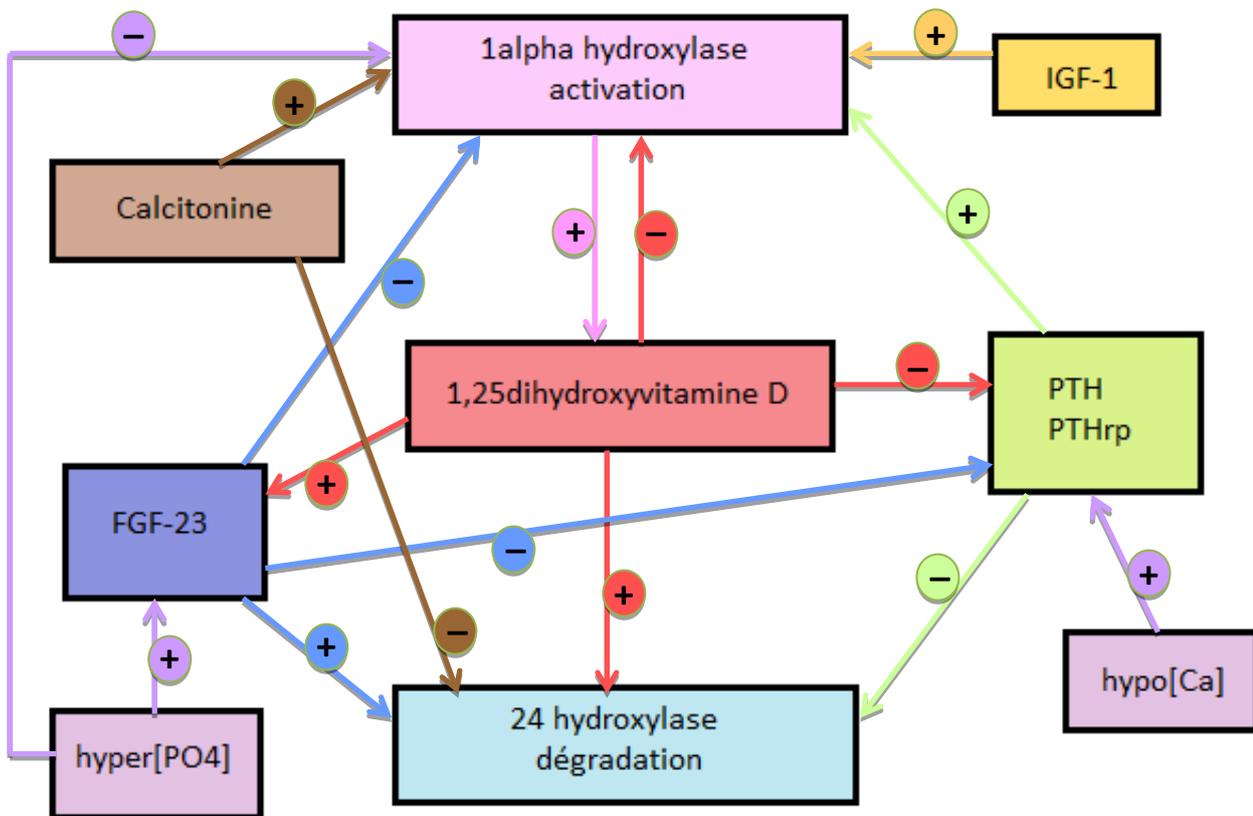


Figure 6: Régulation du métabolisme du calcitriol (d'après [32])

II. Stockage de la vitamine D dans l'organisme

Après absorption intestinale ou synthèse cutanée, la vitamine D peut être mise en réserve en prévision des périodes d'apports plus faibles. La répartition de cette réserve de vitamine D dans l'organisme est différente selon ses formes.

65% de la vitamine D de l'organisme sont stockés sous forme de cholécalférol. Celle-ci est localisée à près de 75 % dans le tissu adipeux.

Les 35 % de forme de stockage de vitamine D restants sont sous la forme de 25-hydroxyvitamine D. Cette dernière est répartie plus uniformément dans l'organisme : 20 %

sont stockés dans les muscles, 30 % dans le sérum, 35 % dans le tissu adipeux et 15 % dans les autres tissus [33].

La vitamine D est donc stockée majoritairement dans le tissu adipeux quelle que soit sa forme. Après sa mise en réserve, la vitamine D peut donc, théoriquement, être relarguée en cas de diminution d'apport, qu'il soit endogène (en période hivernale) ou alimentaire (suite à une chirurgie gastrique (bypass) par exemple).

Il a été observé après une chirurgie gastrique de type bypass, une augmentation du taux de 25-hydroxyvitamine D pendant une durée limitée à quelques mois [34]. Cela pourrait expliquer que lors d'intoxication à la vitamine D, ses effets toxiques peuvent persister jusqu'à deux mois après l'arrêt de l'apport exogène [35].

Cependant, le sujet reste encore controversé car certains auteurs montrent que la vitamine D présente dans le tissu adipeux ne contribue pas significativement au maintien du taux sérique de 25-hydroxyvitamine D lors d'une diminution d'apport [36].

III. Mécanisme d'action cellulaire

La vitamine D peut avoir des effets endocrines, lorsque la 1,25-hydroxyvitamine D produite par le rein est transportée jusqu'à ses tissus cibles ; elle peut aussi avoir des effets autocrines, c'est-à-dire qu'elle agit dans le tissu qui l'a synthétisé (beaucoup de tissus expriment la 1α -hydroxylase). Le calcitriol ainsi produit n'est pas détectable dans la circulation générale et ne participe donc pas au métabolisme phosphocalcique. Cette synthèse extra-rénale de calcitriol ne semble pas régulée par les hormones calciotropes (PTH, FGF23...) mais dépend d'une concentration suffisante de 25-hydroxyvitamine D dans le liquide extracellulaire de ces tissus [3].

La plupart des effets de la vitamine D sont génomiques. La Vitamin D Binding Protein (DBP), la protéine de transport spécifique de la vitamine D, se dissocie de la 1,25-dihydroxyvitamine D qui entre dans la cellule pour se lier à son récepteur spécifique, le Vitamin D Receptor (VDR). Le VDR appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires. Le complexe [VDR - 1,25-dihydroxyvitamine D] est transporté vers le noyau où il s'associe au récepteur de l'acide cis-rétinoïque RXR (dimérisation) puis se lie à des séquences d'ADN spécifiques, les Eléments

de Réponse à la Vitamine D (VDRE) situés en amont du ou des gènes cibles dont l'expression va être activée ou réprimée [37] [38].

La 1,25-dihydroxyvitamine D agit aussi de façon non génomique en se fixant sur un récepteur de la membrane plasmique pour donner une réponse rapide (quelques minutes) telle que la production de prostaglandines, l'induction d'un influx calcique transmembranaire, la stimulation de la phospholipase C avec production entre autres d'Inositol triPhosphate (IP3) qui permet la libération de calcium intracellulaire. Ce mode d'action est minoritaire, il implique la protéine kinase C [37] [39].

IV. Rôles dans le métabolisme phosphocalcique

La vitamine D est impliquée dans le métabolisme phosphocalcique, c'est d'ailleurs son rôle le plus important et le mieux connu. Par plusieurs mécanismes, lorsqu'elle est en concentration suffisante, la vitamine D permet d'augmenter la quantité de calcium et de phosphates disponible, nécessaire à la minéralisation osseuse. A l'inverse, le déficit d'apport ou de synthèse de vitamine D aura un effet délétère et pourra causer différentes pathologies osseuses.

1. Vitamine D à concentration élevée ou normale

a. Au niveau osseux

Le calcitriol a un effet sur le métabolisme phosphocalcique visible tout d'abord au niveau osseux. La 1,25-dihydroxyvitamine D y est reconnue par un récepteur de l'ostéoblaste (cellule osseuse ayant un double rôle de construction de l'os et d'activation de l'ostéoclaste) ce qui entraîne une majoration de l'expression de RANK-L (RANK-Ligand, facteur nucléaire Kc3). Le récepteur de RANK-L, RANK (Receptor Activator of NF-KB), présent sur les précurseurs des ostéoclastes, lie RANK-L. Cela provoque une maturation des précurseurs des ostéoclastes en ostéoclastes. Ces ostéoclastes vont induire la libération de calcium et de phosphore à partir de l'os afin de maintenir des taux sanguins adaptés de calcium et de phosphore favorisant la minéralisation osseuse [1].

b. Au niveau rénal

Chez un adulte, 250 mmol de calcium (soit 10 grammes) sont filtrés chaque jour par le rein, et 98 % de ce calcium filtré est réabsorbé tout au long du tubule rénal. Environ 70 % est réabsorbé passivement par voie paracellulaire au niveau du tubule proximal. Ce processus dépend du gradient de concentration et du gradient électrochimique entre la lumière du tubule et le plasma. Presque 20 % du calcium réabsorbé l'est au niveau de la branche ascendante large de Henle par voie paracellulaire grâce à l'énergie fournie par une Sodium/Potassium-ATPase (Na/K-ATPase) de la membrane basolatérale [19].

Le reste du calcium filtré et réabsorbé, environ 8 %, l'est au niveau du tubule distal. C'est à ce niveau que la réabsorption est finement régulée et n'est pas couplée à celle du sodium. Elle s'effectue par voie transcellulaire en trois étapes. Le calcium entre dans la cellule par un canal calcium, le Transient Receptor Potential cation channel Vanilloid subtype 5 (TRPV5). Il est ensuite transféré à travers le cytosol vers la membrane basolatérale par la Calbindine-D28K (CaBP28k), pour enfin être expulsé hors de la cellule vers l'interstitium par l'échangeur sodium/calcium (échangeur Na/Ca) ou par une Calcium-ATPase (Ca-ATPase) [19].

Le calcitriol, au niveau rénal, stimule l'expression de trois de ces intervenants : le TRPV5, la CaBP28k et l'échangeur Na/Ca [19] et permet donc une augmentation de la réabsorption tubulaire distale du calcium.

Le calcitriol permet également la réabsorption tubulaire des phosphates, secondaire à l'inhibition de la sécrétion de PTH résultant de l'augmentation de la calcémie associée à l'administration de vitamine D [19] [40]. Chaque jour, 25 à 33 mmol de phosphates (750 à 1000 mg) sont sécrétés par le rein dans les urines. C'est dans le tube contourné proximal que la plus grande partie (85 %) est réabsorbée, grâce à des co-transporteurs Sodium/Phosphore NPT2a et NPT2c, et moins de 10 % est réabsorbé au niveau des segments tubulaires plus distaux [19].

c. Au niveau intestinal

Le calcium et les phosphates sont absorbés de manière passive non saturable lorsque les apports sont normaux. Mais lorsque les concentrations sont faibles, c'est un processus actif qui devient prépondérant. La 1,25-dihydroxyvitamine D favorise ce processus actif.

La 1,25-dihydroxyvitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium par l'intestin grêle. Le calcitriol, par l'intermédiaire du complexe formé par le Récepteur de la vitamine D et le récepteur de l'acide cis-rétinoïque (complexe VDR-RXR) augmente l'expression du canal calcium épithélial Transient Receptor Potential cation channel Vanilloid subtype 6 (TRPV6). Ce canal est exprimé au niveau apical de la bordure en brosse des entérocytes où il permet l'entrée du calcium dans la cellule intestinale [41].

Le complexe VDR-RXR augmente, d'autre part, l'expression de la Calbindine 9K (CaBP9k), protéine transportant le calcium du pôle apical au pôle basolatéral de l'entérocyte où le calcium sera évacué via l'échangeur sodium/calcium (NCX1) ou via une Ca-ATPase [19] [41].

La 1,25-dihydroxyvitamine D stimule l'absorption des phosphates en augmentant l'expression de NPT2b, un co-transporteur sodium/phosphate de la bordure en brosse apicale des entérocytes permettant cette absorption transcellulaire des phosphates [19].

Ces processus au niveau intestinal sont observés lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatose, hyperparathyroïdie) où la concentration plasmatique de 1,25-dihydroxyvitamine D est élevée. Ils permettent d'augmenter significativement la fraction de calcium et de phosphates absorbée par rapport à la quantité ingérée [11].

d. Conséquences pour le tissu osseux

Par ces mécanismes rénaux, intestinaux et osseux, la vitamine D contrôle étroitement la quantité de calcium et de phosphates disponible dans le liquide extracellulaire favorisant un environnement minéral optimal pour le tissu osseux et permettant la minéralisation osseuse, sans véritablement « fixer le calcium sur les os ».

Il a été établi qu'il existe une relation entre des concentrations sériques élevées de vitamine D et l'absorption du calcium. L'absorption de calcium est maximale (65 %) pour une concentration sérique de vitamine D supérieure à 32 ng/mL (80 nmol/L) [42].

Il a également été montré qu'il existe une relation entre des concentrations élevées de vitamine D et des densités osseuses hautes. Cette relation est significative pour une concentration de vitamine D comprise entre 9 et 37,6 ng/mL (22,5 et 94 nmol/L) [42]. Cela suggère une relation possible entre densité osseuse et statut vitaminique D. Cependant, on

ne peut pas prévenir toutes les pertes osseuses par une simple supplémentation en vitamine D. Les pertes osseuses post-ménopausiques ou cortisoniques sont plus complexes à éviter et à traiter. La vitamine D seule a donc un effet réel mais limité sur la densité minérale osseuse.

Enfin, la vitamine D a un effet anti-fracturaire. Il est observé uniquement à des concentrations sériques en vitamine D supérieures à 30 ng/mL (75 nmol/L). L'effet anti-fracturaire est plus important lorsque la vitamine D est associée à la prise de calcium [42].

2. Cas d'une trop faible concentration en vitamine D

Chez l'adulte, un faible taux de calcitriol conduit à une diminution de l'absorption intestinale et de la réabsorption rénale du calcium. Il en résulte une hypocalcémie, détectée par le CaSR (Récepteur Sensible au Calcium) présent sur les cellules parathyroïdiennes. La sécrétion de PTH est alors augmentée, favorisant le remodelage osseux libérant du calcium de manière à rétablir la concentration calcique dans le liquide extracellulaire. Ce phénomène n'est pas responsable à lui seul de l'ostéoporose du sujet âgé, mais il amplifie le processus [22].

Lorsque le déficit est plus profond, il peut avoir pour conséquences des pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation. Il s'agit du rachitisme chez l'enfant, et de l'ostéomalacie chez l'adulte.

V. Effets non classiques supposés de la vitamine D

La répartition géographique du rachitisme et de l'ostéomalacie est bien connue. Si aucune supplémentation n'est apportée, ces maladies sont plus fréquentes dans les pays recevant un faible ensoleillement. Une répartition géographique semblable a été établie pour un certain nombre de pathologies: maladies auto-immunes (sclérose en plaques, diabète de type 1), affections tumorales (cancer du côlon, du sein), ou pathologies cardiovasculaires. A partir de cette observation, il a été supposé qu'un lien pouvait exister entre l'insuffisance en vitamine D et l'apparition de ces pathologies.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que les cellules de certains tissus sans relation avec le métabolisme phosphocalcique ou osseux expriment le VDR, mais aussi et surtout la 1 α -hydroxylase. Ces tissus synthétisent donc leur propre 1,25-dihydroxyvitamine D qui agira ensuite de manière autocrine et paracrine pour induire des effets non phosphocalciques. La 1,25-dihydroxyvitamine D contrôle ainsi plus de 200 gènes régulant entre autres la

prolifération cellulaire, l'apoptose, l'angiogénèse, ou encore la sécrétion d'insuline et de rénine [43].

Les facteurs influençant l'activité de la 1α -hydroxylase dans ces tissus sont certainement différents de ceux de la 1α -hydroxylase rénale et le niveau optimal de vitamine D dans ces organes est inconnu, mais il est probablement supérieur à celui requis pour éviter les pathologies osseuses. On peut donc supposer que certaines maladies puissent être influencées, au moins en partie, par une insuffisance en vitamine D même en l'absence de signes osseux d'insuffisance en vitamine D [11].

Dans les deux cas, la vitamine D ne doit désormais plus être considérée comme uniquement nécessaire à la prévention du rachitisme, de l'ostéomalacie ou de l'ostéoporose, mais également comme potentiellement responsable de nombreux effets extra-osseux, même si les preuves manquent encore actuellement pour pouvoir l'affirmer.

1. Fonction musculaire et risque de chute

Ces dernières années, parmi les nombreux effets autres que ceux impliqués dans le métabolisme phosphocalcique et osseux, une action sur le muscle strié squelettique a été mise en évidence. De plus, il a couramment été observé que l'ostéomalacie et le rachitisme s'accompagnent de douleurs, qualifiées de douleurs musculo-squelettiques diffuses, et de faiblesse musculaire contribuant à une mobilisation et une activité physique moindres. Il a alors été supposé qu'il existait un lien entre le taux de vitamine D dans l'organisme et les performances physiques et sportives et/ou les chutes. L'effet de la vitamine D sur le muscle reste controversé car il est inconstamment prouvé.

a. Effets de la vitamine D sur le muscle

Une étude de 49 sujets âgés de 18 à 50 ans a été réalisée en médecine générale en 2009. Elle avait pour objectif d'évaluer l'effet de la correction du déficit en vitamine D sur les douleurs musculo-squelettiques, la fatigue musculaire et la qualité de vie. Les sujets étaient très carencés au début de l'étude et il a fallu de fortes doses pour corriger ces déficits. Mais la supplémentation a permis une diminution significative de l'intensité des douleurs, de la consommation d'antalgiques, de la fatigue et de la gêne dans la vie quotidienne [44].

Une autre étude, transversale, menée sur 4100 patients ambulatoires âgés de 60 ans et plus recrutés via l'étude NHANES III, a montré que des taux élevés (compris entre 40 et 94 nmol/L

(16 et 37,6 ng/mL) de 25-hydroxyvitamine D sont associés à une meilleure fonction musculo-squelettique des membres inférieurs en comparaison à des taux de 25-hydroxyvitamine D inférieurs à 40 nmol/L (16 ng/mL). La fonction musculo-squelettique était caractérisée par la vitesse de marche ou le passage de la position assise à debout par exemple [45].

Enfin, une méta-analyse de 13 essais randomisés chez des sujets âgés de plus de 60 ans établit qu'une supplémentation par 800 à 1000 UI de vitamine D par jour permet une amélioration de la force musculaire des membres inférieurs et de l'équilibre, mais sans effet sur la démarche [46].

b. Risque de chute

La grande majorité des études interventionnelles réalisées chez des personnes âgées montrent qu'une supplémentation en vitamine D, avec ou sans calcium, réduit le risque de chute. Par exemple, un apport de 800 UI de vitamine D et de 1000 mg de calcium pendant 12 mois diminue le nombre de chute chez les sujets âgés de 70 ans et plus [47]. Une méta-analyse regroupant 10 études indépendantes a montré qu'une supplémentation quotidienne par 800 UI de vitamine D permet la réduction du risque de chute de 22 % chez les personnes âgées [48].

Cependant, une étude menée sur des patients de 65 ans et plus, a montré de son côté que la diminution du risque de chute était uniquement observée chez les femmes [49]. Mais aucune conclusion ne doit être tirée de cette analyse sans que d'autres études ne soient menées en séparant les hommes et les femmes.

Enfin, certains essais randomisés contre placebo montrent qu'il n'y a pas d'effet positif de la vitamine D chez les sujets âgés. L'administration de 150 000 UI de vitamine D₃ tous les 3 mois pendant 9 mois n'a pas eu d'effet bénéfique sur la fonction musculaire et la réduction du risque de chute chez les sujets de 70 ans et plus en comparaison au placebo [50]. Il n'a pas été observé non plus d'effet bénéfique sur les muscles ou les chutes après supplémentation par une dose unique de 300 000 UI de vitamine D chez 243 sujets âgés, et cela même si la concentration sérique initiale de 25-hydroxyvitamine D était très faible (inférieure à 12 ng/mL) [51].

En conclusion, pour certains auteurs, la vitamine D n'a pas d'effet sur les muscles. Pour d'autres, une dose de 800 à 1000 UI au moins de vitamine D par jour permet d'améliorer la fonction musculo-squelettique et de diminuer le risque de chute de façon significative. Cette amélioration est d'autant plus importante que le taux initial de 25-hydroxyvitamine D est faible. Des études complémentaires sont nécessaires.

c. Performances physiques

Après avoir observé le rôle de la vitamine D sur la fonction musculaire chez le sujet âgé, une étude a été menée afin de déterminer si le taux de vitamine D pouvait influencer les performances physiques de sujets plus jeunes. Cette étude était réalisée sur 9 sujets sportifs et 11 sujets sédentaires, tous âgés de 25 à 58 ans. Il n'a pas été constaté de relation entre le taux sanguin de vitamine D et les performances sportives aérobies. Mais le nombre de sujets de l'étude limite l'exploitation des résultats. Et aucune supplémentation n'a été réalisée pour comparer les performances sportives avec un taux augmenté de vitamine D [52]. La Fédération Française d'Athlétisme a commencé à étudier le sujet pour connaître l'impact d'une carence en vitamine D sur les résultats des sportifs [53]

d. Mécanismes impliqués

Le récepteur de la vitamine D est présent dans les cellules musculaires [52], et son expression diminue avec l'âge [54]. Des travaux de biologie moléculaire ont identifié la cellule musculaire, et plus précisément les fibres musculaires de type IIa, comme une des cibles de la vitamine D [52]. Des recherches ont montré que la vitamine D participe effectivement au bon fonctionnement des fibres musculaires. En effet, elle activerait la protéine kinase C, protéine qui favorise l'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium, indispensable au phénomène d'attachement et détachement séquentiel des têtes de myosine aux filaments d'actine à l'origine de la contraction musculaire [55]. Enfin, il a été observé après 24 mois de supplémentation par de la vitamine D une augmentation de la proportion de fibres musculaires de type II (types a et b) qui sont les fibres musculaires à contraction rapide [56].

2. Vitamine D et système immunitaire

Le rôle de la vitamine D sur le système immunitaire est très vaste, divers et complexe. Il semblerait qu'elle soit bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes

comme la sclérose en plaque, le diabète de type 1, le lupus érythémateux systémique ou encore la polyarthrite rhumatoïde, via une inhibition de l'immunité acquise. Par ailleurs, la vitamine D paraît avoir un rôle de défense contre les différents agents pathogènes auxquels est exposé l'organisme par un effet sur l'immunité innée. En parallèle, la vitamine D pourrait réguler l'inflammation lors d'épisodes infectieux, ce qui en limiterait les effets délétères. Enfin, un effet protecteur vis-à-vis des différentes manifestations de l'atopie (rhinite allergique, asthme, dermatite atopique...) pourrait être expliqué par la régulation par la vitamine D de nombreux gènes associés à l'allergie.

a. Infections aigües

L'interaction avec le système immunitaire est l'un des effets non classiques de la vitamine D le plus récemment mis en évidence. Cependant, déjà dans les années 1960-1970, les pédiatres avaient décrit les manifestations pulmonaires, cliniques et radiologiques du rachitisme de l'enfant sous l'appellation « poumon rachitique », défini par des infections bronchiques récidivantes aigües souvent sévères avec détresse respiratoire, des déformations thoraciques, ou encore diverses anomalies broncho-parenchymateuses. Le déficit en vitamine D alors observé, le plus souvent profond avec hypocalcémie, s'associait à une susceptibilité accrue aux infections [57]. Depuis, des études observationnelles ne cessent de montrer l'existence d'un lien entre le statut déficitaire en vitamine D et l'incidence des infections, qu'elles soient pulmonaires ou non.

i. Infections bactériennes aigües

Il a tout d'abord été observé dans de nombreux essais observationnels que les taux circulants de 25-hydroxyvitamine D sont inversement associés à la survenue d'infection des voies respiratoires supérieures. Si on prend comme référence le taux sérique optimal de 25-hydroxyvitamine D de 30 ng/mL, le risque de développer une infection est multiplié par 1,24 si ce taux est inférieur à 30 ng/mL, et par 1,36 en dessous de 10 ng/mL. Cette association est particulièrement forte en cas d'asthme ou de BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) pré existants puisque ces maladies provoquent une diminution des capacités fonctionnelles respiratoires, une augmentation de l'inflammation locale et une diminution de la réponse immunitaire muqueuse [58].

D'autre part, il a été montré que des taux inférieurs à 30 ng/mL influençaient la prévalence et la susceptibilité individuelle à développer une tuberculose active [59]. Aussi, le statut

vitaminique D d'une femme enceinte influe sur le développement ultérieur d'infections (bronchiolite, tuberculose pulmonaire) chez l'enfant [57].

ii. Infections virales aiguës

Il a été remarqué que chez les enfants présentant des taux inadéquats de vitamine D, les épisodes infectieux étaient le plus souvent d'origine virale [60]. De plus, il a été plusieurs fois mis en évidence que des valeurs optimales pour les taux de 25-hydroxyvitamine D étaient associées à un effet protecteur vis-à-vis des infections par le virus de la grippe et par le virus respiratoire syncytial (VRS), principale cause d'infection respiratoire chez les jeunes enfants [61].

b. Infections chroniques

Les mécanismes immunologiques modulés par les taux de 25-hydroxyvitamine D et de 1,25-dihydroxyvitamine D semblent également jouer un rôle dans le contrôle de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Tout d'abord, la prévalence du déficit en vitamine D dans la population séropositive pour le VIH est nettement supérieure à celle observée chez des sujets sains [62]. De plus, il faut relever qu'une diminution de la durée de vie de ces patients séropositifs pour le VIH était observée quand le taux de calcitriol était bas. A l'inverse, une supplémentation en cholécalciférol permettrait un meilleur contrôle du taux de lymphocytes T CD4 (principal marqueur de l'évolution de l'infection par le VIH) [63] [64]. Enfin de faibles taux de 25-hydroxyvitamine D favoriseraient le passage de la séropositivité pour le VIH au stade de Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquis (SIDA) [65].

L'infection par le Virus de l'Hépatite C (VHC) est une autre infection chronique pour laquelle une supplémentation en vitamine D, pourrait améliorer la réponse virologique au traitement contre l'hépatite C [65].

c. Mécanismes impliqués

Le système immunitaire est extrêmement complexe. Son rôle principal est de reconnaître les micro-organismes étrangers, de limiter leur dissémination et de les éliminer de notre organisme. Lors d'une attaque par un agent pathogène, la première ligne de défense est représentée par l'immunité innée. L'immunité adaptative, plus ciblée, intervient ensuite, avec la réponse humorale (production d'anticorps contre les toxines, les pathogènes

extracellulaires entre autres) et la réponse à médiation cellulaire (dédiée à la lutte contre les pathogènes intracellulaires par exemple) [66].

i. Immunité innée

Les cellules épithéliales et les monocytes-macrophages expriment à leur surface des TLR (Toll Like Receptor) appartenant à la famille des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (dits conservés) associés aux pathogènes d'origines diverses (virus, bactéries, parasites) et de natures variées (protéine, sucre, acide nucléique) [65]. Ils expriment également la 1α -hydroxylase et le VDR [66]. Lorsqu'un macrophage ou un monocyte est stimulé via le TLR par un agent infectieux, cela modifie l'expression du VDR et stimule la 1α -hydroxylase [1]. La 25-hydroxyvitamine D est alors localement transformée en 1,25-dihydroxyvitamine D qui entre dans le noyau et induit la production de peptides antimicrobiens. Par exemple, le bacille tuberculeux (bacille de Koch) ou son lipopolysaccharide détecté par le TLR d'un macrophage ou d'un monocyte permet, au final, la synthèse de cathélicidine, un peptide bactéricide contre le bacille tuberculeux. La β -défensine est un autre peptide antimicrobien pouvant être synthétisé, elle a un spectre plus large [65] [66]. Ce mécanisme se produit dans les différents épithéliums.

La synthèse de peptides antimicrobiens peut également être stimulée sur un mode endocrine, c'est-à-dire par la vitamine D de la circulation générale. Mais il est nécessaire pour cela d'avoir des taux circulants suffisants de 25-hydroxyvitamine D [1] [66].

Le bacille tuberculeux réside dans les phagosomes macrophagiques et bloque l'autophagie, c'est-à-dire la maturation et la fusion des phagosomes avec les lysosomes sensés les détruire. C'est un phénomène finement régulé jouant un rôle dans la défense anti-infectieuse, antivirale en particulier, mais qui est inhibée par certains virus dont le VIH. L'autophagie dans les macrophages est modulé par la vitamine D qui l'induit de façon dose dépendante. La vitamine D inhibe également la réplication intracellulaire du VIH et la multiplication du bacille tuberculeux [65] [66]. Enfin, le bacille tuberculeux augmente la production de métalloprotéinases matricielles (MMP, enzymes protéolytiques) par les macrophages, ce qui conduit à une dégradation tissulaire excessive. La 1,25-dihydroxyvitamine D diminue l'expression de certaines de ces MMP (MMP7, MMP9, MMP10) induite par le bacille de Koch [56].

ii. Immunité adaptative

La 1,25-dihydroxyvitamine D produite dans les macrophages et monocytes active les lymphocytes T qui synthétisent et sécrètent des cytokines, et les lymphocytes B qui produisent et sécrètent des immunoglobulines [1] [56]. Dans les macrophages, la vitamine D supprime l'activité des cytokines pro-inflammatoires [42].

Le calcitriol inhibe l'expression des TLR après qu'ils aient stimulé l'expression du VDR. Cela permet d'induire une hypo réactivité et de maîtriser ainsi la réaction en chaîne induite par la stimulation microbienne. Ce rétrocontrôle négatif est utile pour éviter une réponse exagérée et l'induction d'un état inflammatoire inutilement trop important en phase terminale des épisodes infectieux [66].

Il est important cependant de préciser que les mécanismes décrits ici sont des pistes pour l'explication du rôle de la vitamine dans les défenses anti-infectieuses et la modulation de la réponse immunitaire. En raison de leur complexité, les effets exacts de la vitamine D sur le système immunitaire sont loin d'être identifiés avec précision et des essais et études sont toujours en cours.

d. Maladies auto-immunes

De nombreuses études épidémiologiques montrent une relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, la sclérose en plaques, ou encore la polyarthrite rhumatoïde et de faibles apports de vitamine D ou plus généralement des concentrations basses de 25-hydroxyvitamine D [67]. Il est donc possible de suggérer que l'exposition à des taux bas de vitamine D pourrait être l'un des facteurs environnementaux impliqués dans la pathogénie de ces maladies auto-immunes et que la vitamine D pourrait avoir un effet préventif voire thérapeutique dans ces maladies. Mais cela reste encore débattu et n'est toujours que partiellement expliqué [68]. Il apparaît que le mécanisme des effets immuno-régulateurs de la vitamine D est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGF β 1 (Transforming Growth Factor β 1, considéré comme élément anti-rejet) et d'IL4 (interleukine 4, régulateur de l'immunité humorale et adaptative) et nécessite la présence de calcium [67].

i. Sclérose en plaques

Les premières études mettant en évidence l'hypovitaminose D comme facteur de risque de Sclérose En Plaque (SEP) furent effectuées à partir de la banque de sérums de l'armée américaine. Les chercheurs ont révélé que chez les sujets d'origine caucasienne, le risque de SEP est réduit de 40 % pour chaque tranche d'augmentation de 10 ng/mL du taux de vitamine D [69] [70]. Par ailleurs, il a été observé que l'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE), modèle murin de la SEP, est réduite par l'administration intrapéritonéale de 1,25-dihydroxyvitamine D [67]. Enfin, une autre étude randomisée comparant une supplémentation par de la vitamine D₃ à haute dose avec une supplémentation calcique à un placebo pendant un an a montré que le traitement par vitamine D₃ diminuait significativement la fréquence des poussées et ralentissait la progression du handicap [70].

Pour expliquer cette relation entre vitamine D et SEP, il faut citer les quatre grands facteurs de risque de SEP connus à ce jour, qui sont la carence en vitamine D pendant l'adolescence, la mononucléose infectieuse (MNI) surtout si elle survient après 16 ans, le fait de porter l'allèle 1501 du gène HLA DRB1, et le tabagisme, qu'il soit actif ou passif [69]. Il a pu être mis en évidence que le VDR présente un site de liaison très conservé sur le promoteur du gène HLA DRB1 1501, contrairement aux autres allèles de ce gène [69]. L'affinité de VDR pour son site de liaison sur cet allèle est beaucoup plus importante que sur les autres allèles de DRB1. Concernant la MNI, en plus de favoriser la synthèse de la cathélicidine, les taux de vitamine D sont corrélés à la capacité des lymphocytes T régulateurs à inhiber l'infection par le virus de la MNI, l'Épstein Barr Virus (EBV). Enfin, une protéine de ce virus, l'EBNA-3, bloque l'expression des gènes habituellement activés par la vitamine D. Toutes ces interactions entre la vitamine D et les autres facteurs de risque de la SEP renforcent son rôle dans la pathogénèse de la SEP [69].

Il a été ainsi proposé que le dosage de la 25-hydroxyvitamine D soit systématiquement réalisé chez les patients atteints de SEP. De plus, compte tenu de l'absence de toxicité d'une supplémentation en vitamine D (en l'absence d'hypercalcémie) et de son efficacité avec augmentation rapide du taux de 25-hydroxyvitamine D, un traitement de substitution suffisant devrait être proposé chez les patients atteints de SEP en cas d'hypovitaminose établie. Cependant, il reste aujourd'hui difficile de savoir si cette substitution est réellement efficace sur l'évolution de la SEP car peu d'études sérieuses ont évalué cet aspect. Enfin,

l'exposition au soleil peut être considérée comme délétère sur les symptômes de la SEP mais pourrait apporter un supplément en vitamine D participant à l'élévation du taux de 25-hydroxyvitamine D [70].

ii. Diabète de type 1

Des études épidémiologiques ont montré que la supplémentation en vitamine D durant la grossesse ou dans l'enfance diminue le risque de développer un diabète de type 1. Par exemple, une étude finlandaise réalisée sur 10 366 enfants, a montré que la prise de 2000 UI de vitamine D par jour au cours de la première année de vie était associée à une réduction du risque relatif d'apparition d'un diabète de type 1 de 90 % par rapport à l'absence de supplémentation [42] [68]. Des études cliniques montrent également qu'il existe une association entre le statut vitaminique D chez la femme enceinte ou le jeune enfant et l'incidence du diabète de type 1 [71]. Le mécanisme n'est pas encore élucidé mais des pistes sont identifiées pour tenter d'expliquer le phénomène. La cellule β pancréatique exprime le VDR et la 1α -hydroxylase. En régulant la concentration calcique extracellulaire et les flux calciques transmembranaires, la vitamine D contribue à moduler la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline. L'hypovitaminose D est donc liée à une diminution de l'insulinosécrétion et une augmentation de l'insulinorésistance. Enfin, les propriétés immuno-modulatrices de la vitamine D pourrait agir sur le processus auto-immun conduisant au diabète de type 1 [71].

iii. Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie systémique auto-immune complexe caractérisée par une inflammation chronique de la membrane synoviale et une destruction articulaire.

Des études transversales ont montré que des taux bas de 25-hydroxyvitamine D étaient associés à une augmentation du risque de poussées au cours de la polyarthrite rhumatoïde [42]. Une autre étude, menée sur 206 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis moins de six mois, montre une association inverse entre le taux de 25-hydroxyvitamine D et le nombre d'articulations douloureuses, le taux de protéine C réactive, le score d'activité (DAS28) et la qualité de vie du patient (évaluée par le Health Assessment Questionnaire). Chaque augmentation du taux de 25-hydroxyvitamine D de 10 ng/mL s'accompagnait d'une diminution de 0,3 du DAS28 et de 25 % du taux de protéine C réactive [68]. Il existe donc une corrélation certaine entre le taux de 25-hydroxyvitamine D et la

sévérité de la polyarthrite rhumatoïde. Enfin, une autre étude ouverte conduite chez 19 patients évaluant l'adjonction à un traitement immunosuppresseur standard de 2 µg d'alfacalcidol (1α-hydroxyvitamine D) pendant trois mois concluait à un effet positif sur l'activité de la maladie avec 89 % de patients traités améliorés [72]. Cependant, ces résultats sont à exploiter avec précaution car le nombre de participants ainsi que la durée de l'étude sont réduits.

Le taux circulant de 25-hydroxyvitamine D peut être inversement associé à l'activité de la polyarthrite rhumatoïde dans des études transversales [74]. Il a été observé, in vitro, que la vitamine D inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde et diminue la prolifération des lymphocytes B et la production d'immunoglobulines ayant également un rôle dans la pathogénie de la maladie (anticorps anti-collagène, facteurs rhumatoïdes) [73] [74].

In vitro toujours, les métabolites de la vitamine D dans des chondrocytes humains en culture permettent, via leur interaction avec le VDR, la régulation de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme de ces chondrocytes et peuvent, par exemple, moduler la synthèse de protéoglycanes et de collagène (composants de la partie solide de la matrice extracellulaire du cartilage), et réguler l'expression de métalloprotéinases matricielles spécifiques (responsables de la destruction de l'articulation).

Les études observationnelles permettent de conclure que la vitamine D a un rôle protecteur dans les manifestations et l'évolution de la polyarthrite. Mais les données expérimentales actuelles ne suffisent pas pour expliquer le mécanisme en cause [75].

iv. Maladies inflammatoires chroniques intestinales

Tout d'abord, il a été montré, sur le modèle des souris déficientes en IL-10 (modèle utilisé pour étudier la maladie de Crohn chez l'animal), qu'un régime pauvre en vitamine D aggravait le tableau digestif, tandis que la supplémentation exerçait un remarquable effet préventif et curatif.

Pour tester ces observations, un essai randomisé a été mené sur 108 patients porteurs d'une maladie de Crohn en rémission et a comparé l'effet de la supplémentation par 1200 UI de cholécalférol par jour par rapport au placebo pendant un an. Il a été montré que la supplémentation permettait une augmentation modérée mais significative du taux de 25-

hydroxyvitamine D et qu'il existait dans le groupe supplémenté une tendance à une diminution du nombre de rechutes à la limite de la significativité [72].

Aussi, des études expérimentales ont montré que la maladie intestinale inflammatoire était accélérée par la carence en vitamine D [42].

Il est établi que le gène NOD2 code pour une protéine de reconnaissance d'agents pathogènes et est exprimé dans les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules épithéliales intestinales et les cellules de Paneth [76]. Sa mutation est impliquée dans la pathogénèse de la maladie de Crohn. Il a été récemment démontré que le gène NOD2 contenait deux VDRE, ce qui signifie que le calcitriol module l'expression de NOD2 [76].

De même, le calcitriol induit directement l'expression du gène codant pour la β -défensine (peptide antimicrobien ayant un spectre large) qui contient un VDRE. L'activation de NOD2 stimulant l'expression de la β -défensine de type 2, il apparaît que le calcitriol augmente directement et indirectement l'expression de la β -défensine de type 2 et participe ainsi au bon fonctionnement de la barrière antimicrobienne constituée par la muqueuse intestinale. Enfin, la régulation de l'expression de NOD2 par le calcitriol implique que l'axe vitamine D – VDR active la voie de l'autophagie dont le déficit a pour conséquence un défaut d'élimination des bactéries intracellulaires. Or la présence d'une concentration importante de bactéries à la surface de la muqueuse digestive et au sein des cellules épithéliales intestinales est bien décrite au cours de la maladie de Crohn. Par ce mécanisme, le calcitriol régulerait donc le développement de la maladie de Crohn [76].

v. Lupus érythémateux disséminé

Plusieurs études récentes rapportent une corrélation inverse entre le taux de vitamine D dans l'organisme et l'activité du Lupus Erythémateux Disséminé ou Lupus Erythémateux Systémique [68]. Une autre étude récente suggère qu'une baisse anormalement importante du taux de vitamine D en automne et en hiver est un facteur de risque de poussée lupique [68]. Aussi, dans le modèle murin de lupus, l'administration de calcitriol prévient le développement des lésions cutanées [68].

Les effets immunologiques bénéfiques potentiels de la vitamine D ont pu être appréhendés in vivo dans une étude interventionnelle, qui a montré que l'apport de fortes doses de vitamine D à des patients lupiques augmentait le taux de lymphocytes T régulateurs et

réduisait le taux de lymphocytes Th1 et Th17 circulants (lymphocytes T auxiliaires impliqués dans la physiopathologie du lupus). La vitamine D aurait donc un effet bénéfique sur les principaux désordres immunologiques impliqués dans la physiopathologie du lupus [68].

L'exposition solaire au cours du lupus a donc des effets potentiellement paradoxaux car c'est à la fois un facteur de risque de poussée lupique mais également une source de vitamine D aux effets immuno-modulateurs présumés bénéfiques [68].

vi. Psoriasis

En 1993, une jeune femme de 17 ans présentait une ostéomalacie associée à un psoriasis étendu. Cette patiente avait été traitée par de la vitamine D par voie orale afin de corriger le déficit en vitamine D responsable de l'ostéomalacie. Il a été observé une amélioration importante des symptômes du psoriasis [77]. Cette observation a permis de suggérer qu'il existe un lien physiopathologique entre le déficit en vitamine D et le psoriasis. Des analogues de la vitamine D (Calcipotriol DAIVONEX®, Tacalcitol APSOR®, Calcitriol SILKIS®) sont aujourd'hui utilisés en traitement topique au cours du psoriasis [72]. Ils ont une action sélective et spécifique sur les VDR présents au niveau cutané avec un retentissement 100 à 200 fois moins important sur le métabolisme phosphocalcique. La vitamine D exerce un effet sur les phénomènes de prolifération et de différenciation cellulaire, notamment des épithéliums par inhibition de la prolifération et de l'inflammation des kératinocytes et augmentation de leur différenciation [77]. Par conséquent, bien que les études et données cliniques concernant le traitement par la vitamine D soient insuffisantes, l'amélioration du statut vitaminique D chez les patients atteints de psoriasis, et de maladies auto-immunes en général, doit être encouragée [78].

e. Maladies allergiques

Il a été montré que de nombreux gènes associés à l'allergie sont plus ou moins régulés par la vitamine D [57]. De plus, un déficit en vitamine D a été associé à l'atopie et à l'asthme chez les enfants et les adolescents. Par ailleurs, il a été observé que le taux de vitamine D est inversement associé à l'aggravation de l'obstruction bronchique, aux exacerbations de l'asthme et à l'utilisation de corticoïdes. Toutefois, il est précisé qu'un excès de vitamine D serait également néfaste pour l'asthme [79]. De nombreuses études traitent de la relation entre développement et aggravation des maladies allergiques et taux sérique de vitamine D.

i. Asthme

Chez l'enfant, des études rétrospectives ou transversales donnent des résultats variables. Un taux sérique insuffisant de 25-hydroxyvitamine D (inférieur à 30 ng/mL) est associé à un risque accru d'hospitalisation chez les enfants asthmatiques de 6 à 14 ans, à une augmentation de l'hyperréactivité bronchique et à une augmentation du risque d'exacerbation sévère [57]. Dans une autre étude, il a également été observé que le déficit en vitamine D augmente le risque de mauvais contrôle de l'asthme chez les enfants de 5 à 11 ans [57]. Enfin, deux études réalisées aux Etats-Unis constatent qu'une situation de carence en vitamine D pendant la grossesse augmente de risque d'asthme du jeune enfant [1], et entraîne une réduction du volume et de la fonction pulmonaire [79].

Chez l'adulte, des études montrent une association entre les perturbations de la fonction respiratoire et/ou l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique et des valeurs basses de 25-hydroxyvitamine D [57].

En revanche, une autre étude australienne ne trouve pas de lien direct entre le taux de vitamine D et le développement d'un asthme [80].

Les différentes études rapportent donc des données parfois contradictoires et les relations entre la vitamine D et l'asthme ne sont pas encore définies.

ii. Symptômes d'atopie

Le risque d'allergie alimentaire paraît majoré chez les enfants nés en automne et en hiver suite à un déficit relatif en vitamine D pendant la grossesse et le début de la vie du fait d'un faible ensoleillement. Au moins chez les jeunes enfants (moins de 5 ans), il est suggéré que le niveau d'exposition aux UVB solaires, et par conséquent le statut vitaminique D, influe sur le risque d'allergie alimentaire [81].

La consommation de vitamine D pendant la grossesse est considérée comme susceptible de diminuer les risques atopiques des enfants. Diverses études ont montré in vitro que la vitamine D rend les cellules dendritiques tolérogéniques [81]. Une autre étude menée sur 1000 paires mère-enfant a montré qu'une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse est associée à une augmentation significative de l'expression des marqueurs de tolérogénicité (IL-T3 et IL-T4) sur les cellules du sang de cordon [82].

Au cours de la dermatite atopique, les lésions cutanées s'améliorent ou même disparaissent souvent durant l'été au moment de l'exposition solaire, et récidivent durant l'hiver au moment où la synthèse cutanée de vitamine D diminue. Une étude menée sur 60 patients a montré que les 30 patients recevant une supplémentation en vitamine D se sont améliorés par rapport aux 30 qui ne recevaient pas de vitamine D, cette amélioration concernant toutes les formes de dermatite atopique (légère, modérée et sévère) [57].

Enfin, une étude par questionnaire a mis en évidence une relation significative entre un déficit en vitamine D et la réponse affirmative à la question « un médecin ou un professionnel de santé vous a-t-il dit que vous souffriez d'allergie ? ». Les symptômes en question étaient la rhinite allergique, la dermatite atopique et l'asthme [57].

3. Cancers

Après avoir observé que les personnes vivant à de hautes altitudes avaient un risque de développer un cancer réduit par rapport aux personnes vivant à de plus basses altitudes (en dehors des cancers de la peau), de nombreuses études épidémiologiques ont été menées pour vérifier l'hypothèse selon laquelle des concentrations sériques élevées en 25-hydroxyvitamine D sont associées à une réduction de la fréquence des cancers et de la mortalité liée aux cancers.

Si les études fondamentales et expérimentales animales ensuite réalisées ont révélé des résultats convaincants, le rôle protecteur de la vitamine D est toujours discuté en cancérologie.

a. Etudes

Les différentes études observationnelles conduites ont montré qu'il existe bien un lien entre des concentrations élevées de 25-hydroxyvitamine D et la réduction du risque de tout type de cancer (sauf mélanome).

Par exemple, l'étude de 25 620 femmes volontaires âgées de 43 à 70 ans pendant 8 ans a montré qu'une concentration supérieure à 50 nmol/L (20 ng/mL) est associée à une réduction du risque de cancer colorectal (en particulier le cancer de la partie distale du colon et le cancer du rectum). D'autres analyses comme celle réalisée à partir de la cohorte Nurses Health Study comprenant 32 826 sujets sont en accord avec ces premiers résultats [42]. Aussi, une étude Norvégienne conduite chez 658 patients âgés de 32 à 82 ans diagnostiqués

pour un cancer du sein, du colon, du poumon ou pour un lymphome a montré que les patients ayant un taux de 25-hydroxyvitamine D inférieur à 46 nmol/L (18,4 ng/mL) au moment du diagnostic avaient une survie réduite et ceux dont le taux était supérieur à 75 nmol/L (30 ng/mL) avaient une réduction du risque de mortalité de 66% pour les quatre cancers étudiés [83] [84].

Par ailleurs, une méta-analyse plus récente montre que des concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D supérieure à 82,5 nmol/L (33 ng/mL) sont associées à une réduction du risque de cancer colorectal de 50 % et que des concentrations supérieures à 130 nmol/L (52 ng/mL) sont associées à une réduction du risque de cancer du sein de 50 % [42]. Une autre étude conduite pendant 6 ans chez des femmes de plus de 60 ans a confirmé que la concentration sérique en 25-hydroxyvitamine D est inversement liée au risque de cancer du sein [56]. Pour les femmes ayant un taux supérieur à 30 ng/mL, le risque est diminué de 36 à 43 % par rapport à celles ayant un taux inférieur ou égal à 20 ng/mL [42].

Des études d'intervention ont ensuite été réalisées pour tenter de prouver une relation directe de cause à effet. Un essai randomisé en double aveugle a été conduit pendant 4 ans sur 1179 femmes ménopausées d'âge moyen 67 ans. Les résultats ont montré que la supplémentation par 1400 à 1500 mg de calcium et 1100 UI de vitamine D par jour permettait une réduction significative du risque de cancer de 60 % par rapport au placebo tous cancers confondus. Les cancers développés étaient très divers : cancers du sein, du rectum, de l'ovaire, de la vessie, de l'œsophage, du rein, du poumon, du pancréas, des myélomes et des lymphomes. Les taux de 25-hydroxyvitamine D varient au cours de cette étude de 72,5 à 95 nmol/L (29 à 38 ng/mL) et sont fortement associés à la prédiction du risque de cancer [42] [56].

Pour le cancer de la prostate, plusieurs méta-analyses ont confronté des études sans et avec supplémentation par 1000 UI par jour de vitamine D. Aucune n'a trouvé de corrélation entre la vitamine D et l'incidence ou la progression du cancer de la prostate [84].

Une analyse réalisée sur la population Women's Health Institute (WHI) pendant 7 ans au cours desquels les patientes ont reçu soit 1000 mg de calcium et 400 UI de vitamine D, soit un placebo a obtenu des résultats contraires. Cette supplémentation n'est pas associée à une diminution du risque de cancer colorectal [42]. Cependant, la dose de supplémentation de vitamine D est très faible et pourrait expliquer l'absence d'effet.

Enfin, une association positive entre des taux de 25-hydroxyvitamine D élevés et un risque élevé de cancers cutanés (hors mélanome) a été mise en évidence dans plusieurs études. Cependant, il faut noter que l'exposition solaire est un facteur de risque pour les cancers cutanés. Une autre méta-analyse regroupant plusieurs études portant sur le mélanome n'a pas révélé de risque majoré [84].

Les autres cancers ont été moins étudiés.

Le taux de 25-hydroxyvitamine D est en moyenne plus bas chez les patients atteints d'un cancer du pancréas que chez les sujets sains ; il faut cependant noter qu'un risque augmenté de cancer du pancréas a aussi été observé pour des taux de vitamine D supérieurs à 100 nmol/L (40 ng/mL).

Il a été observé une relation inverse entre le taux de vitamine D et le risque de survenue d'un cancer des ovaires [84].

Pour conclure, les études d'observation concernant les cancers colorectaux, du sein, du colon, du poumon, ou les lymphomes montrent une relation inverse entre le taux de 25-hydroxyvitamine D et le risque de développer ces cancers.

b. Mécanismes en cause

La présence du VDR dans de très nombreuses cellules cancéreuses, et en particulier celles du mélanome, du carcinome mammaire, de la Leucémie Myéloïde Chronique, de l'adénocarcinome colique, utérin, prostatique et vésical, est acquise et permet d'avoir un début d'explication sur l'effet potentiel de la vitamine D sur le risque de cancer [56].

Aussi, d'autres données expérimentales sont disponibles. La vitamine D agit sur la différenciation et la prolifération cellulaire. Elle inhibe la prolifération de nombreuses cellules cancéreuses contenant le VDR en les bloquant en phase G1 (Gap 1 ou « pause 1 » qui précède la synthèse d'ADN) via l'activation de la synthèse de certaines protéines inhibitrices du cycle cellulaire (p21 et p27) [56]. La vitamine D module également la production de certains proto-oncogènes et peut favoriser l'apoptose de certaines cellules cancéreuses en bloquant la production de la protéine Bcl-2 (protéine anti-apoptotique) [56]. Elle pourrait également favoriser la différenciation des cellules tumorales, réduire [56] voire supprimer [85] l'angiogenèse tumorale et réduire le risque de dissémination métastatique.

Le calcitriol diminuerait également l'expression de l'aromatase, enzyme catalysant la synthèse d'œstrogènes dans le cancer du sein de façon directe en réprimant la transcription de l'aromatase et de façon indirecte en réduisant la synthèse de prostaglandines, stimulateurs majeurs de la transcription de l'aromatase [85].

Enfin, il a été observé que les souris déficientes pour le VDR possèdent des altérations cellulaires susceptibles de favoriser le développement de tumeurs [56].

c. Conclusions

Bien qu'il existe des données épidémiologiques et expérimentales montrant un lien entre les taux de vitamine D et le risque de développer un cancer, il n'a pas été démontré clairement un intérêt à supplémenter en vitamine D en prévention du risque de cancer [42]. Le ralentissement de la progression des cancers, et donc l'augmentation de la durée de vie après le diagnostic d'un cancer, paraissent toutefois être influencés par la concentration sérique en 25-hydroxyvitamine D [83].

De plus en plus d'études sont en faveur d'une supplémentation suffisante en vitamine D lors d'un diagnostic de cancer puisque les résultats sont encourageants et qu'il n'a pas été observé d'effet néfaste lors de la plupart des protocoles de supplémentation, mais d'autres essais sont encore nécessaires afin de définir précisément l'influence de la vitamine D sur les risques de cancer et, si une relation de cause à effet est établie, de définir la concentration optimal à atteindre.

4. Système cardiovasculaire

Il est apparu que les personnes carencées en vitamine D possèderaient un risque augmenté de développer une hypertension artérielle, un diabète de type 2 ou une obésité [86]. Ces trois paramètres étant des facteurs favorisant les maladies cardiovasculaires, il est raisonnable de supposer que la vitamine D pourrait protéger (lorsqu'elle est présente à un taux suffisant dans l'organisme) d'évènements cardiovasculaires majeurs tels qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou encore insuffisance cardiaque par exemple.

Cependant, même si de très nombreuses études suggèrent ce lien entre la carence en vitamine D et les maladies cardiovasculaires, très peu ont réussi à établir une relation directe de cause à effet.

a. Atteintes cardiovasculaires

i. Hypertension artérielle

Tout d'abord, il a été observé dans les populations les plus éloignées de l'équateur (donc avec moins d'exposition solaire) une fréquence plus élevée d'hypertension artérielle [87]. De plus, chez des rats dont le VDR est déficient, une hypertension avec taux de rénine élevé a été mise en évidence [67] [86].

Par ailleurs, de nombreuses études d'intervention ont été réalisées suite à ces observations. Dans une population souffrant d'hypertension artérielle, la prise de vitamine D (contre placebo) ou l'exposition aux rayons UVB trois fois par semaine pendant trois mois a entraîné une augmentation de la 25-hydroxyvitamine D et une normalisation de la pression artérielle [67]. D'autre part, l'augmentation du taux de 25-hydroxyvitamine D de 23 à 60 ng/mL par exposition à des UVB, permettait de diminuer la tension artérielle [86]. Dans un modèle de rat hypertendu, l'administration de vitamine D a permis de diminuer la pression artérielle [86]. Enfin, une supplémentation par de la vitamine D et du calcium permet de diminuer la pression artérielle systolique de 6 mm Hg par rapport au placebo [86].

ii. Atteintes vasculaires

Dans plusieurs études d'observation, un déficit en vitamine D est associé à un risque accru de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque ainsi qu'à une augmentation du risque de décès de cause cardiovasculaire en général [88] [71]. Les études observationnelles montrent également une association entre le déficit en vitamine D et l'artériosclérose ou des anomalies endothéliales chez les sujets en insuffisance rénale terminale [88].

Il n'y a pas d'étude d'intervention contre placebo prouvant ces effets de la vitamine D sur les risques d'évènements cardiovasculaires ou sur le risque de décès par ces maladies. Par contre, les paramètres intermédiaires liés aux risques cardiovasculaires ont pu être testés dans des études interventionnelles. Il en résulte que la vitamine D diminue l'inflammation et améliore la fonction endothéliale, paramètres liés à l'insuffisance cardiaque congestive [88].

Ces résultats sont à prendre avec une grande relativité car les études portaient sur des effectifs très petits et étaient non contrôlées. Mais les effets de la vitamine D suggérés par ces études méritent d'être testés et expliqués par de nouveaux essais dont le but principal

serait de trouver un lien de causalité entre l'hypovitaminose D et les anomalies vasculaires ainsi que les décès qui leurs sont imputés.

iii. Mécanismes en cause

Effets directs :

La présence ubiquitaire du VDR et de la 1α -hydroxylase dans les cellules musculaires lisses vasculaires, dans l'endothélium vasculaire et les cardiomyocytes est une première piste permettant d'expliquer l'effet de la vitamine D sur le système cardiovasculaire. C'est via son activation et son association au VDR dans ces cellules que la vitamine D va agir. Par exemple, des gènes surexprimés dans l'hypertrophie du myocarde possèdent des VDRE et sont réprimés par la 1,25-dihydroxyvitamine D in vitro et chez l'animal [88].

La 1,25-dihydroxyvitamine D inhibe la prolifération des cardiomyocytes et contrôle l'hypertrophie cardiaque, stimule la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (le VEGF ou Vascular Endothelial Growth Factor). Aussi, la 1,25-dihydroxyvitamine D module l'activité de contraction des cardiomyocytes [88].

Effets indirects :

Il existe une relation étroite entre l'activation de la vitamine D et l'inhibition de la libération de cytokines impliquées dans la formation de calcifications vasculaires. La vitamine D abaisse la production de cytokines pro-inflammatoires [86] et augmente celle des cytokines anti-inflammatoires [3].

La 1,25-dihydroxyvitamine D diminue l'expression du gène codant pour la rénine, et les souris dont le gène codant le VDR est invalidé ont une hypertension artérielle avec rénine élevée due au renforcement du système rénine-angiotensine [67] [86]. La 1,25-dihydroxyvitamine D jouerait donc un rôle important dans la régulation de la pression artérielle. Cependant, ces données expérimentales ne peuvent pas être transposées à l'homme pour l'instant car aucune étude n'a prouvé in vivo chez l'homme l'existence de ces mécanismes.

Il n'y a pas aujourd'hui de démonstration qu'une supplémentation en vitamine D diminue les événements cardiovasculaires. Mais les études observationnelles révèlent une relation bien réelle.

b. Troubles métaboliques

i. Syndrome métabolique

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), le syndrome métabolique se définit par l'association d'une anomalie de la régulation du glucose ou une insulino-résistance, à au moins deux critères parmi les suivants : une obésité viscérale ou centrale (indice de masse corporelle IMC ≥ 30 kg/m² ou rapport tour de taille / tour de hanche $> 0,9$ pour les hommes et $0,85$ pour les femmes), une dyslipidémie (taux de HDL cholestérol $\leq 0,35$ g/L pour les hommes et $\leq 0,39$ g/L pour les femmes et/ou taux de triglycérides $> 1,49$ g/L), une hypertension artérielle (tension artérielle $\geq 140/90$ mm Hg ou traitement antihypertenseur) et une vitesse d'excrétion urinaire de l'albumine élevée (≥ 20 μ g/min) ou un rapport albumine / créatinine élevé (≥ 30 mg/g) [89].

Une relation inverse entre le taux de vitamine D et le syndrome métabolique (fortement relié au risque de diabète de type 2) a été décrite dans la grande étude de la population nord-américaine NHANES. Dans une autre étude prospective réalisée sur 10 ans, le taux de vitamine D était également inversement associé au risque de syndrome métabolique [71].

ii. Obésité

L'obésité est un facteur de risque indépendant du déficit en vitamine D. Certaines études ont montré que l'indice de masse corporelle et l'adiposité sont les seuls facteurs diminuant les taux circulants de 25-hydroxyvitamine D [56].

La relation inverse a été plus récemment trouvée [90]. Une étude menée chez des souris a montré que la supplémentation en vitamine D limite la prise de poids due à un régime riche en graisse, notamment en limitant l'expansion des différents dépôts de tissu adipeux. La limitation de la prise de poids s'explique en partie par une augmentation de la dépense énergétique des animaux, celle-ci n'étant pas due à une augmentation de l'activité physique mais plutôt à une augmentation de l'oxydation des lipides. L'expression dans différents organes tels que le foie, le tissu adipeux ou le muscle, de gènes impliqués dans l'oxydation des lipides ainsi que dans le métabolisme mitochondrial est plus important chez les souris

supplémentées en vitamine D que chez les animaux témoins. A l'inverse, l'expression de certains gènes impliqués dans le métabolisme du glucose ou la lipogenèse est diminuée chez les animaux supplémentés [90].

Ces données expérimentales mettent en évidence un effet bénéfique de la vitamine D par limitation de la prise de poids. A une époque où le nombre de personnes touchées par l'obésité ne cesse d'augmenter dans le monde, y compris en France, La vitamine D pourrait avoir un impact et des conséquences importants sur la santé publique.

iii. Diabète de type 2

La relation entre le diabète de type 2 et l'insuffisance en vitamine D est loin d'être claire. En effet, certaines études montrent un effet bénéfique de la vitamine D, d'autres mettent en évidence un effet délétère, et les dernières avancent qu'il n'y a pas de relation entre le déficit en vitamine D et l'apparition d'un diabète de type 2.

Tout d'abord, une association significative entre les concentrations élevées de vitamine D et un faible risque de diabète de type 2 a été noté chez les hommes [71]. Cette association n'a été retrouvée chez les femmes que dans l'étude WHI où un apport de 511 UI de vitamine D par jour minimum était associé à une incidence du diabète de type 2 de 2,7 % alors que lorsque l'apport en vitamine D était de 159 UI par jour, l'incidence était de 5,6 % [71]. De la même façon, une supplémentation avec 1200 mg de calcium et 800 UI de vitamine D diminue le risque d'apparition de diabète de type 2 de 33 % par rapport aux sujets prenant 600 mg de calcium et moins de 400 UI de vitamine D [42]. A l'inverse, dans une méta-analyse de huit publications, l'administration quotidienne de 400 à plus de 5000 UI de vitamine D n'a pas eu d'effet significatif sur la glycémie à jeun ou sur l'incidence du diabète [71].

En plus d'un rôle vraisemblable sur l'insulinosécrétion, la vitamine D aurait un effet bénéfique sur l'action de l'insuline (afin d'augmenter la réactivité pour le transport du glucose), soit directement en favorisant l'expression du récepteur à l'insuline, soit indirectement en assurant un flux calcique transmembranaire et un pool calcique cytosolique optimal. En plus, la vitamine D pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et favoriser la survie des cellules β pancréatiques en les protégeant de l'apoptose et en modulant la production et les effets des cytokines pro-inflammatoires qui sont à l'origine de l'état inflammatoire évoluant de manière asymptomatique et présent dans le diabète de type 2. Une supplémentation en vitamine D pourrait même entraîner une diminution des

taux de la protéine C réactive (CRP), marqueur précoce sensible et spécifique de l'inflammation [43] [71].

5. Dysfonctionnement du système nerveux

Les récepteurs à la vitamine D et les enzymes de son métabolisme ont été retrouvés dans diverses structures cérébrales (neurones, aires cérébrales...). De plus, il a été montré que la vitamine D est impliquée dans plusieurs processus cérébraux, comme la régulation de facteurs neuroprotecteurs, la neuro-immuno-modulation, ou le développement cérébral entre autres [91]. On peut donc supposer que le déficit en vitamine D joue un rôle dans la genèse de certaines pathologies neurologiques ou psychiatriques.

De nombreuses études suggèrent d'ailleurs une association entre l'hypovitaminose D et certains troubles et maladies psychiatriques : dépression, déficits cognitifs, schizophrénie. Les taux de 25-hydroxyvitamine D et de 1,25-dihydroxyvitamine D seraient significativement plus bas chez les patients atteints de troubles psychiatriques que chez les sujets témoins.

a. Troubles cognitifs

i. Maladie d'Alzheimer

Le déficit en vitamine D, fréquent dans la population générale, l'est particulièrement chez les sujets âgés. Une étude, dont les résultats ont été publiés en 2012, montre qu'il existe une corrélation entre le déficit en vitamine D et une hypoperfusion de la région du précuneus (région cérébrale fréquemment et précocement atteinte au cours de la maladie d'Alzheimer). Cette corrélation renforce l'hypothèse d'un possible effet neuroprotecteur de la vitamine D [92]. De plus, une étude française ayant observé 498 personnes durant sept ans a montré que l'apport alimentaire quotidien de vitamine D est associé à un risque moindre de maladie d'Alzheimer [69].

Par ailleurs, deux études génétiques indépendantes ont montré qu'un polymorphisme du gène codant pour le VDR augmente de 2,3 fois le risque d'être malade. Il a aussi été montré que la surexpression du gène codant pour le VDR ainsi que le traitement par la vitamine D suppriment la transcription de la protéine précurseur amyloïde, protéine clef de la maladie d'Alzheimer [69].

Cependant, même si le déficit en vitamine D est clairement délétère pour le système nerveux, la supplémentation en vitamine D ne permet pas d'améliorer les performances cognitives liées à la maladie d'Alzheimer et ne peut pas influencer sur le processus neurodégénératif [69]. D'autres études prospectives sur un plus grand nombre de patients et sur des sujets plus jeunes sont donc nécessaires.

ii. Performances cognitives

Il existe donc un nombre croissant d'arguments en faveur d'un lien entre vitamine D et maladie d'Alzheimer. Cela met en évidence qu'il pourrait exister une relation entre les capacités cognitives et le statut vitaminique D. L'étude transversale EPIDOS dont les résultats ont été révélés en 2009 a permis de prouver que le déficit en vitamine D est associé à une atteinte de la mémoire explicite chez la femme âgée. Les informations de la mémoire explicite sont celles récupérées lors d'un rappel conscient contrairement à la mémoire implicite qui est celle des comportements et actions ne faisant pas intervenir la conscience. Cette démonstration est un argument supplémentaire en faveur de la prescription de vitamine D chez les sujets âgés carencés [93].

b. Maladie de Parkinson

Il a été montré que la vitamine D augmente le taux d'un facteur neurotrophique, le GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor), dans la substance noire (aussi appelée locus niger) et le striatum, et protège les neurones dopaminergiques de la mort cellulaire lorsqu'ils sont exposés à des molécules toxiques chez l'animal [94].

Dès 1997, une prévalence élevée de déficit en vitamine D et d'ostéopénie était notée dans la maladie de Parkinson. D'autres travaux ont ensuite montré que le taux bas de vitamine D expose à développer la maladie, mais également que certains polymorphismes du gène codant le VDR augmentent le risque de développer la maladie de Parkinson. En parallèle, les taux élevés de vitamine D et certains polymorphismes du gène codant pour le VDR sont indépendamment associés à une forme moins sévère de la maladie de Parkinson [69]. Cependant, aucune donnée ne permet aujourd'hui de dire que la vitamine D peut ralentir l'évolution de la maladie.

Enfin, les auteurs d'une étude américaine, dont les résultats ont été publiés en 2007, avancent que le fonctionnement normal des cellules nerveuses dépend en partie de leur

capacité d'absorption de la vitamine D contenue dans la circulation sanguine, et de l'activation intracellulaire en calcitriol de cette vitamine D par une 1 α -hydroxylase cytosolique. Le locus niger étant étroitement dépendant de cette voie biochimique, des taux insuffisants de 25-hydroxyvitamine D circulante de manière chronique pourraient conduire à des lésions cellulaires voire à des phénomènes d'apoptose neuronale. Cette apoptose neuronale pourrait à son tour créer une situation de stress responsable d'un fonctionnement cellulaire anormal avec une grande propension à l'apparition de lésions irréversibles et une grande sensibilité à toutes formes d'agression [95].

c. Dépression

On connaît depuis longtemps des formes saisonnières de dépression dans lesquelles la lumière solaire semble intervenir ; la luminothérapie est aujourd'hui utilisée en psychiatrie clinique pour soigner cette dépression saisonnière. De plus, une étude révèle que la déficience ou l'insuffisance en vitamine D pourraient contribuer au développement de symptômes dépressifs [96].

Une méta-analyse canadienne a permis d'affirmer que les risques relatifs de dépression sont supérieurs chez les sujets présentant les taux les plus faibles de vitamine D. Les auteurs concluent que cette méta-analyse tend à confirmer l'association entre un niveau plus faible de vitamine D et un état dépressif [91].

A une époque où la dépression est très présente dans la population générale, il est nécessaire de procéder à des essais contrôlés permettant de trouver une relation de causalité entre hypovitaminose D et dépression et portant sur l'intérêt concret de la vitamine D pour prévenir ou traiter une dépression.

d. Schizophrénie

Il existerait une variation du risque de schizophrénie en fonction de la saison de naissance d'un patient. Un risque accru a été associé aux naissances hivernales. La période de vulnérabilité pourrait se situer soit pendant la vie fœtale soit pendant la période périnatale. Parmi les hypothèses avancées pour expliquer ce phénomène, l'hypovitaminose D pendant la grossesse a été l'une des plus étudiées [97]. Cependant, à ce jour, aucun mécanisme n'a clairement été décrit et la relation même entre statut vitaminique D pendant la grossesse et risque de schizophrénie pour l'enfant doit être prouvé par d'autres études prospectives.

6. Vitamine D et grossesse

Les métabolismes de la vitamine D et du calcium sont modifiés au cours de la grossesse afin de fournir au fœtus le calcium nécessaire à son développement osseux. Le fœtus capte près de 30 g de calcium pendant la grossesse, dont 80 % au cours des trois derniers mois. Cela est possible par l'augmentation de l'absorption de calcium par la mère dès le début de la grossesse. Le taux de 1,25-dihydroxyvitamine D augmente dès le début de la grossesse afin de répondre aux besoins calciques maternels et fœtaux. Cette augmentation de synthèse est liée à l'augmentation de l'hydroxylation rénale maternelle ainsi qu'à une hydroxylation au niveau de certaines cellules de l'endomètre maternel [98].

a. Effets de la carence en vitamine D chez la femme enceinte

Chez les femmes enceintes, la concentration de 25-hydroxyvitamine D est identique à celle de la population générale. Celle de 1,25-dihydroxyvitamine D augmente progressivement au cours de la grossesse, sans hypercalcémie, grâce à la synthèse rénale et placentaire. Le taux de calcitriol et le ratio de la concentration de calcitriol sur celle de 25-hydroxyvitamine D sont plus élevés chez la femme enceinte afin de permettre la croissance et le développement du fœtus et l'homéostasie du calcium. La concentration sérique en 25-hydroxyvitamine D fœtale dépend directement de la concentration en 25-hydroxyvitamine D maternelle [99].

Comme pour la population générale, de plus en plus de publications font état d'une prévalence élevée de taux faibles de 25-hydroxyvitamine D sérique dans la population des femmes en âge de procréer. De nombreuses études ont évalué le lien entre la concentration en 25-hydroxyvitamine D pendant la grossesse et le risque de complications pour la femme enceinte comme pour le fœtus. Il est apparu que l'insuffisance en vitamine D chez la femme enceinte expose à un risque augmenté de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de césarienne. De plus, une carence pendant la grossesse a des conséquences pour le nouveau-né, comme par exemple un faible poids de naissance, une hypocalcémie néonatale, un rachitisme néonatal ou encore un risque plus élevé de développer un diabète de type 1 ou de l'asthme [99].

i. Risque de pré-éclampsie

Les données accumulées au cours des neuf dernières années montrent que la pré-éclampsie touche davantage les patientes à peaux noires qui sont celles ayant le plus de risque

d'insuffisance en vitamine D [99]. Il a également été décrit une variation saisonnière de la pré-éclampsie identique à celle de la concentration en 25-hydroxyvitamine D au cours de l'année [99]. Il est alors possible de supposer qu'une relation entre le statut vitaminique et la pré-éclampsie existe, même si l'origine de celle-ci est multifactorielle.

Une étude observationnelle publiée en 2007 rapporte un risque de pré-éclampsie plus important en cas de déficit en vitamine D. L'étude portait sur 1198 patientes primipares, dont 4,9 % ont développé une pré-éclampsie. Il est ressorti qu'un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D inférieur à 15 ng/mL avant 22 semaines d'aménorrhées était associé à un risque cinq fois plus élevé de développer une pré-éclampsie par rapport à un taux supérieur à 30 ng/mL, indépendamment de l'ethnie, de la saison, de l'indice de masse corporelle avant la grossesse et de l'âge gestationnel au moment du prélèvement [99].

Pour expliquer cette augmentation de risque, il a été proposé que la vitamine D pourrait interférer avec de nombreux mécanismes connus dans la pathogénie de la pré-éclampsie comme l'implantation, l'angiogénèse, l'inflammation, la régulation de la pression artérielle ou le contrôle de la protéinurie [99].

De nombreux experts remettent en cause, au vu des résultats des études observationnelles, les doses recommandées au cours de la grossesse et les jugent insuffisantes.

ii. Diabète gestationnel

Depuis quelques années, de nombreux essais ont porté sur le lien entre le déficit en vitamine D et le diabète gestationnel avec des résultats très controversés. Des taux bas de 25-hydroxyvitamine D sont généralement associés à un risque accru de diabète gestationnel et d'intolérance au glucose. Les mécanismes évoqués sont le contrôle de la sécrétion d'insuline et de la sensibilité à l'insuline par la vitamine D [98]. Deux études ont mis en évidence une association inverse entre la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D en milieu de grossesse et la prévalence du diabète gestationnel dépisté de façon concomitante. Une troisième étude a montré qu'une concentration en 25-hydroxyvitamine D inférieure à 29.4 ng/mL était associée à une augmentation du risque de diabète gestationnel. En revanche, une dernière étude n'a pas montré d'association entre taux de 25-hydroxyvitamine D et risque de diabète chez la femme enceinte. Mais dans cette dernière étude, près des trois quarts des patientes étudiées avaient un taux de 25-hydroxyvitamine D supérieur à 30 ng/mL au premier trimestre [99].

Les résultats sont donc en faveur d'un rôle protecteur de la vitamine D contre le diabète gestationnel. Il est cependant impossible de conclure formellement. D'autres études plus larges sont indispensables.

iii. Césarienne

Une carence en vitamine D augmenterait le risque de césarienne. Dans une étude américaine incluant 253 femmes, 28 % des femmes ayant un taux de 25-hydroxyvitamine D inférieur à 15 ng/mL ont eu une césarienne contre 14 % des femmes ayant un taux supérieur ou égal à 15 ng/mL [100]. D'autre part, une autre étude portant sur plus de 300 femmes a montré que les patientes qui prenaient de hautes doses de vitamine D pendant leur grossesse avaient un risque plus bas d'accoucher par césarienne [83].

Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces données.

b. Conséquences d'une carence en vitamine D pour le nouveau-né

En plus des effets directs sur la mère, une carence pendant la grossesse peut avoir des répercussions chez le nouveau-né, comme par exemple un petit poids de naissance, une hypocalcémie néonatale, un rachitisme néonatal [99].

i. Faible poids de naissance

Une étude cas témoin a rapporté une association entre la concentration sérique en 25-hydroxyvitamine D inférieure à 15 ng/mL chez la mère de type caucasienne et le risque de petit poids chez le nouveau-né [89]. Une autre étude a montré qu'une femme enceinte ayant une carence en vitamine D (inférieure à 11 ng/mL) en début de grossesse a un risque plus élevé d'avoir un nouveau-né ayant un faible poids de naissance [101].

Une publication avance, par ailleurs, que la carence maternelle en vitamine D a un impact négatif sur la croissance post-natale et la minéralisation du squelette chez l'enfant [99].

ii. Hypocalcémie néonatale

Plusieurs études mettent en évidence un risque d'hypocalcémie néonatale lors d'une carence maternelle en vitamine D pendant la grossesse. Des pathologies cardiaques ont été observées chez ces enfants dont la calcémie variait entre 4,6 et 5,8 mg/dL (normale : 9 à 11 mg/dL) et dont le taux de 25-hydroxyvitamine D était inférieur à 5 ng/mL [98].

iii. Rachitisme carentiel

La vitamine D est indispensable pour le bon développement osseux du fœtus. Une carence sévère en vitamine D pendant la grossesse provoque une minéralisation insuffisante du squelette du fœtus. A la naissance, le nouveau-né présente un rachitisme carentiel. Il est très rare, et ne survient que chez les nouveau-nés de mères ayant une carence sévère en vitamine D et une ostéomalacie [98]. Il est observé surtout dans un contexte de malabsorption maternelle (maladie cœliaque).

iv. Troubles autistiques

Il a été observé que le déficit en vitamine D est particulièrement fréquent chez les enfants autistes. Il a également été montré que le déficit en vitamine D a un impact négatif sur le développement du cerveau des enfants, en particulier lorsque le déficit en vitamine D est présent chez la mère pendant les trois derniers mois de la grossesse. Une étude réalisée chez des enfants autistes âgés de huit ans a montré une relation inverse entre les taux de 25-hydroxyvitamine D et les taux d'anticorps anti-MAG. Les MAG (ou Myelin-Associated Glycoprotein) sont des composants favorisant la régénération des jeunes neurones, et les anticorps anti-MAG sont des anticorps fortement associés aux troubles autistiques [83].

Le déficit en vitamine D aurait donc un rôle dans la survenue des troubles autistiques. Cependant, il n'a pas été prouvé que la correction de ce déficit dans cette population puisse contribuer à réduire la gravité des symptômes.

VI. Toxicité de la vitamine D

L'intoxication à la vitamine D est rare et son évolution est le plus souvent favorable. Il existe cependant quelques cas pour lesquels les complications peuvent être dramatiques.

1. Causes possibles d'une intoxication par la vitamine D

Différentes revues de la littérature et articles décrivent l'intoxication à la vitamine D par des concentrations en 25-hydroxyvitamine D supérieures à 150 ng/mL [11] [42].

Cette valeur, considérée comme la limite supérieure de sécurité, est rarement atteinte [102]. Une administration de 10 000 UI de vitamine D₃ par jour pendant 5 ans n'a pas occasionné d'effets indésirables. De même, 100 000 UI de vitamine D₃ ont été administrés

tous les 4 mois pendant 5 ans sans toxicité [103]. Enfin, l'administration de 50 000 UI de vitamine D par jour pendant 2 mois n'a pas provoqué d'intoxication [104].

Ces exemples sont néanmoins à prendre avec précaution puisqu'il existe une susceptibilité individuelle à la vitamine D. De plus, des cas d'hypersensibilité à la vitamine D ont été rapportés lors de l'administration de vitamine D chez des sujets souffrant de maladies granulomateuses (sarcoïdose, tuberculose, lymphome) du fait de la production de 1,25-dihydroxyvitamine D par les macrophages. Enfin, il n'existe pas de données sur la tolérance d'administration de vitamine D à plus long terme, c'est-à-dire au-delà de cinq années [42].

L'intoxication à la vitamine D résulte donc le plus souvent de l'absorption de doses importantes et répétées, qu'elle soit volontaire ou accidentelle. A l'origine, cela peut être une erreur de prescription, de délivrance ou d'administration de produit de supplémentation.

2. Manifestations cliniques et risques de complication

Lors d'une intoxication, la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D est augmentée. Ce surdosage entraîne une élévation de l'activité ostéoclastique, de la résorption osseuse calcique, de l'absorption intestinale du calcium [105].

Biologiquement, on observe donc une hypercalcémie et une hypercalciurie. La phosphorémie est normale ou augmentée, et la PTH est basse. Le dosage de la 1,25-dihydroxyvitamine D est normal dans les hypervitaminoses D liées à un apport exogène excessif de vitamine D. Il est en revanche augmenté au cours de la production endogène de 1,25-dihydroxyvitamine D dans le cadre des maladies granulomateuses (sarcoïdose, tuberculose, lymphome) [106].

La symptomatologie de l'intoxication à la vitamine D est en relation avec cette surcharge en calcium qu'elle provoque. Un grand nombre de ces symptômes sont non spécifiques. D'où la difficulté de diagnostic. De plus, ils peuvent persister pendant 2 mois après l'arrêt des apports exogènes du fait de la liposolubilité de la vitamine D [106].

Les premiers signes cliniques d'une intoxication à la vitamine D sont généralement digestifs : anorexie, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales diffuses. On peut également observer des signes d'altération de l'état général : asthénie, amaigrissement.

Des manifestations neurologiques comme une agitation, une hypotonie voire une léthargie, et une somnolence, peuvent survenir ensuite avec également fièvre, déshydratation et syndrome polyuropolydipsique [106] [107].

Dans les cas d'hypercalcémies aiguës, des troubles cardiovasculaires peuvent apparaître, comme une tachycardie, des troubles du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, un collapsus voire un choc hypovolémique.

Enfin, lorsque l'état d'hypercalcémie dure, l'hypercalciurie prolongée peut provoquer des complications rénales (polyurie osmotique, lithiase calcique rénale, néphrocalcinose, insuffisance rénale fonctionnelle, insuffisance rénale chronique) voire des calcifications, dans les artères ou dans les tissus cutanés [106] [42].

3. Traitements d'une intoxication à la vitamine D

La prise en charge de l'intoxication à la vitamine D commence par l'arrêt de tout apport en vitamine D et par un régime pauvre en calcium. Les premières lignes du traitement médicamenteux des hypercalcémies modérées liées à la surcharge en vitamine D sont la réhydratation par solution saline par voie intraveineuse et l'administration de diurétiques de l'anse. Cela permet d'augmenter la diurèse et de favoriser l'élimination du calcium (administration de furosémide dosé à 1 à 2 mg par kg par jour [107]).

Dans les cas graves, pour diminuer une calcémie élevée, on peut utiliser des glucocorticoïdes. Ils diminuent l'absorption intestinale du calcium et augmentent l'élimination urinaire du calcium, mais leur effet est lent [30]. Il est également possible d'utiliser la calcitonine qui va inhiber l'activité ostéoclastique. Mais son effet reste modéré et variable sur la concentration sérique du calcium et elle n'est pas tolérée par certains sujets (hypersensibilité) [107]. De plus, les glucocorticoïdes et la calcitonine présentent des effets indésirables qui leur sont propres [108].

Plus récemment, les bisphosphonates, inhibiteurs de la résorption osseuse, représentent une alternative efficace dans le traitement de l'intoxication à la vitamine D. On utilise le pamidronate de sodium en perfusion intraveineuse (1mg par kg par jour) ou l'alendronate par voie orale (5 à 10 mg par kg par jour). Leur effet est plus rapide que les glucocorticoïdes par exemple, pour normaliser la calcémie et la calciurie [106]. Cependant, lorsque la prise en charge est tardive et qu'il y a atteinte rénale sévère (clairance à la créatinine inférieure à 30

mL par minute), il est contre indiqué d'administrer des bisphosphonates. En cas de pronostic vital engagé, cette contre-indication est levée, il faudra alors perfuser du pamidronate de sodium et respecter un débit de perfusion maximal de 20 mg par heure [108].

L'hémodialyse, très efficace sur la diminution de la calcémie, doit être réservée aux hypercalcémies menaçantes, c'est-à-dire associées à des troubles de la conduction ou du rythme cardiaque, à une insuffisance rénale aiguë ou à des manifestations neurologiques graves (jusqu'au coma) [107] [105].

Le kétoconazole (antifongique imidazolé) peut dans certains cas être utilisé puisqu'il inhibe les activités enzymatiques impliquées dans la stéroïdogénèse dont la 1 α -hydroxylase. Il est administré dans le but de corriger les hypercalcémies consécutives à un excès de production de 1,25-dihydroxyvitamine D [31] [96]. Pour sa part, la chloroquine, en stimulant la synthèse de 24-hydroxylase qui inactive la 25-hydroxyvitamine D et la 1,25-dihydroxyvitamine D, peut limiter les effets liés à une hypervitaminose D [109].

Enfin, plus rarement, en cas d'intoxication aiguë et si la prise en charge est rapide, l'utilisation de certains médicaments peut réduire la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D en affectant le métabolisme et la biodisponibilité de la vitamine D. Il s'agit de la Rifampicine (RIFADINE®, RIMACTAN®), de certains antiépileptiques comme le phénobarbital (GARDENAL®) et de la Cholestyramine (QUESTRAN®) [42] [96].

VII. Besoins et Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D

1. Recommandations officielles en France

Les apports en vitamine D peuvent être exprimés en Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) ou en Apports Journaliers Recommandés (AJR). Ces ANC et AJR sont les valeurs souvent exprimées, sur les emballages industriels, en pourcentage pour chacun des nutriments (protéines, lipides, fer...) présents dans les aliments.

Les AJR ne tiennent pas compte de l'âge, du sexe ou du mode de vie. Ils sont harmonisés au niveau européen et utilisés pour l'étiquetage des produits de l'industrie agro-alimentaire. Ils ont une valeur réglementaire.

Les ANC sont plus précis. Ce sont des repères d'apports alimentaires recommandés pour des groupes d'individus (selon leur âge, leur sexe, leur situation physiologique...) qui permettent de couvrir leurs besoins.

Le tableau 2 présente les ANC en vitamine D définis en France en 2001. Ils ont été déterminés pour un phototype caucasien, en considérant que la production endogène de vitamine D couvre 50 à 70 % des besoins quotidiens.

Tranche d'âge	ANC (µg/jour)	ANC (UI/jour)
Nourrissons	20 - 25	800 – 1000
Enfants 1-3 ans	10	400
Enfants 4-12 ans	5	200
Adolescents 13-19 ans	5	200
Adultes	5	200
Femmes enceintes (3 ^{ème} trimestre)	10	400
Femmes allaitantes	10	400
Personnes âgées (>75 ans)	10 - 15	400 – 600

Tableau 2: Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D en France en 2001 [110]

2. Apports Nutritionnels Conseillés au niveau mondial

Dans la littérature internationale, les apports quotidiens conseillés en dehors de toute pathologie sont de 800 à 1000 UI par jour, soit bien supérieurs aux ANC en France [112].

La limite supérieure de sécurité en France, applicable uniquement aux adultes, est de 25 µg (1000 UI) par jour, c'est-à-dire cinq fois la valeur de l'ANC. Alors qu'au niveau européen, cette limite de sécurité est de 50 µg par jour [111].

A titre de comparaison, la National Osteoporosis Foundation (Washington) conseillait en 2013 un apport de 800 à 1000 UI par jour pour les patients à partir de 50 ans [113].

Année	Pays	3 mois	9 mois	5 ans	10 ans	15 ans	Adulte
2004	Allemagne + Suisse + Autriche	10	10	5	5	5	5
2009	Belgique	10	10	10	10	10-15	10-15
2007	Espagne	10	10	10	5	5	5
2001	France	20-25	20-25	5	5	5	5
1996	Italie	10	17,5	5	5	7,5	5
2004	Danemark + Finlande + Suède	10	10	7,5	7,5	7,5	7,5
1991	Royaume Uni	8,5	0*	0*	0*	0*	0*
2001	Etats Unis + Canada	10	10	15	15	15	15

Tableau 3: Apports recommandés en vitamine D (en µg par jour) à différents âges dans treize pays d'Europe et d'Amérique du Nord [113]

* 10 µg par jour en cas d'exposition insuffisante au soleil

VIII. Statut vitaminique D de la population

Bien que la 1,25-dihydroxyvitamine D soit la forme active de la vitamine D, ce n'est pas la forme mesurée pour déterminer le statut vitaminique D d'une personne. C'est la 25-hydroxyvitamine D qui reflète les réserves de l'organisme en vitamine D apportée par l'alimentation ou la synthèse cutanée. C'est donc elle qui sera quantifiée lors des dosages

[11] [33]. Aussi, il faut s'assurer que la méthode de dosage utilisée reconnaisse les deux formes circulantes, la 25-hydroxyvitamine D₂ et la 25-hydroxyvitamine D₃.

Le tableau 4 rassemble les valeurs proposées par le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO). Elles correspondent aux recommandations d'une majorité d'experts. Mais il n'existe pas aujourd'hui de consensus parfaits sur les seuils recommandés pour définir ces différentes situations.

	Concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D	
Carence vitaminique D	< 10 ng/mL	< 25 nmol/L
Insuffisance vitaminique D	10 à < 30 ng/mL	25 à < 75 nmol/L
Taux recommandés	30 à 70 ng/mL	75 à 175 nmol/L
Possible intoxication vitaminique D	> 150 ng/mL	> 375 nmol/L

Tableau 4: Valeurs recommandées de 25-hydroxyvitamine D circulante [112]

1. Etat du statut vitaminique D de la population

En avril 2012, l'Institut de Veille Sanitaire français a publié un Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire décrivant les résultats de l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) réalisée entre février 2006 et mars 2007 auprès de 1587 adultes (974 femmes, 613 hommes) âgés de 18 à 74 ans. Cette étude avait comme objectif de déterminer les consommations alimentaires, l'activité physique et l'état nutritionnel de la population résidant en France métropolitaine.

Elle a révélé que 80,1 % de la population adulte présentaient une insuffisance en vitamine D, c'est-à-dire avaient une concentration en 25-hydroxyvitamine D inférieure au seuil optimal de 30 ng/mL (75 nmol/L). Dans cette population en insuffisance vitaminique D, 42,5 % présentaient un déficit modéré, donc avaient une concentration en 25-hydroxyvitamine D inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L). Le déficit était sévère pour 4,8 % de la population qui avaient donc une concentration en 25-hydroxyvitamine D inférieure à 10 ng/mL (25 nmol/L) [114]. La concentration moyenne en 25-hydroxyvitamine D était de 23,0 ng/mL (57,5 nmol/L), et variait de 4,6 à 79,5 ng/mL (11,5 à 198,5 nmol/L). Elle était significativement plus

élevée entre juin et septembre, et significativement plus faible de février à mai. En comparaison, 57 % des adultes allemands et 34 % des adultes espagnols présentaient un déficit modéré à sévère [115].

Selon l'étude NHANES réalisée aux Etats-Unis entre 2005 et 2006, 42 % des adultes étaient en déficit modéré à sévère. La concentration moyenne de 25-hydroxyvitamine D y était de 19,9 ng/mL (50 nmol/L).

L'étude sur la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants (SUVIMAX) a révélé qu'en 1994-1995, 14 % de la population française adulte présentait un déficit sévère (défini alors par une concentration de 25-hydroxyvitamine D inférieure à 12 ng/mL ou 30 nmol/L). Les apports alimentaires moyens observés étaient de 3,4 µg par jour (136 UI), c'est-à-dire bien en dessous des recommandations officielles.

Plus tard, en 2006 et 2007, selon l'ENNS, les apports alimentaires moyens étaient encore plus faibles, 2,3 µg par jour (92 UI).

En parallèle, l'étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2), réalisée en 2006 et 2007 également, confirme un apport quotidien en vitamine D trop faible dans la population française adulte, environ 2,6 µg (104 UI) par jour [116].

Enfin, cette étude INCA 2 montre que les apports chez les enfants de 3 à 17 ans étaient aussi insuffisants : 1,9 µg (76 UI) par jour en moyenne (1,7 µg (68 UI) par jour chez les filles, 2 µg (80 UI) par jour chez les garçons), ce qui est donc pour cette tranche d'âge bien en dessous des apports recommandés [116].

2. Facteurs de risque d'une hypovitaminose D

Le taux de 25-hydroxyvitamine D est influencé par de nombreux facteurs intrinsèques (capacité de synthèse cutanée, masse grasse, défaut d'absorption...) et extrinsèques (alimentation, saison, latitude, durée quotidienne d'exposition au soleil...) [42]. Ces facteurs sont propres à chacun et expliquent l'hétérogénéité des valeurs de la concentration sérique en 25-hydroxyvitamine D à travers le monde.

Cependant, certains facteurs sont modifiables, et la rectification d'un comportement ou le changement d'une habitude de vie pourraient permettre de relever le taux sérique de vitamine D de certains sujets.

a. Facteurs environnementaux

i. Latitude

Plus on se rapproche de l'équateur, plus le rayonnement UV est intense. Au-delà du 35^{ème} degré de latitude Nord (en France métropolitaine par exemple), la capacité de synthèse cutanée de vitamine D est considérée comme nulle ou quasi-nulle de novembre à février [76].

ii. Nébulosité

Le rayonnement UV nécessaire à la synthèse cutanée de vitamine D atteint son intensité maximale lorsque le ciel est limpide. Cependant, même avec une couverture nuageuse, son intensité peut être élevée du fait de sa dispersion par les molécules d'eau présentes sous forme de fines particules en suspension dans l'atmosphère [117].

iii. Hauteur du soleil

Plus le soleil est haut dans le ciel, plus le rayonnement UV est important, et plus la synthèse cutanée de vitamine D est grande. Le rayonnement UV est maximal lorsque le soleil est à son zénith (exemple : midi heure solaire l'été en France) [117].

iv. Altitude

La couche d'atmosphère est plus fine à haute altitude, elle filtre alors moins les UV. L'intensité du rayonnement augmente de 10 à 12 % tous les 1000 mètres d'altitude [117].

v. Réverbération au sol

Le rayonnement UV est plus ou moins réfléchi ou dispersé selon la surface sur laquelle il arrive. Par exemple, la neige réfléchit jusqu'à 80 % du rayonnement UV [117].

vi. Ozone

Il absorbe une partie du rayonnement UV, qui atteindrait dans le cas contraire la surface de la Terre. Parce qu'il se forme sous l'action du rayonnement solaire et qu'il s'accumule plus facilement en l'absence de vent qui aurait permis sa dispersion, la concentration de l'ozone varie au cours de l'année (elle est plus forte en été qu'en hiver), mais aussi au cours de la journée (l'air est plus concentré en ozone en milieu de journée) [117].

b. Facteurs personnels

i. Pigmentation cutanée

La mélanine fonctionne comme un filtre qui détermine la quantité d'UVB arrivant aux couches profondes de l'épiderme où elle absorbe les UVB en compétition avec le 7-dehydrocholestérol. Les populations ayant la peau foncée seront donc plus à risque d'hypovitaminose D que les populations à peau claire [118].

ii. Non-exposition solaire

Les personnes qui ne s'exposent jamais au soleil estival pour des raisons socio-économiques, culturelles, personnelles, et les sujets utilisant systématiquement des écrans solaires sont à risque de carence.

iii. Non-consommation d'aliments riches en vitamine D

Par habitude ou à cause du suivi de certains régimes alimentaires, les sujets ne consommant pas de poissons gras ou d'aliments enrichis en vitamine D présentent un risque plus élevé de carence en vitamine D [25]. Pour le nourrisson, l'allaitement maternel est très souvent insuffisant car le lait de la mère est très pauvre en vitamine D. La supplémentation d'un nouveau-né est indispensable [119].

iv. Obésité

L'obésité réduit la quantité de vitamine D disponible par séquestration dans le tissu graisseux du fait de sa liposolubilité.

v. Grossesse

La grossesse comme l'allaitement engendrent une surconsommation de vitamine D indispensable à la croissance du fœtus puis du nouveau-né et sont donc un risque de carence important chez la mère. Plus les grossesses sont rapprochées, plus ce risque augmente.

c. Facteurs pathologiques

Certaines pathologies contre-indiquent l'exposition solaire. La synthèse cutanée de vitamine D est donc diminuée voire nulle. L'exposition aux rayons ultra-violet solaires est un facteur favorisant les poussées de lupus érythémateux disséminé, l'exposition à la chaleur est à éviter en cas d'insuffisance veineuse, et la prise de médicaments provoquant une photosensibilisation contre indique l'exposition au soleil.

Une malabsorption intestinale peut limiter l'absorption de la vitamine D alimentaire et rendre inefficace la supplémentation orale de vitamine D. Une insuffisance hépatique empêche la conversion de vitamine D en 25-hydroxyvitamine D. Une obstruction des voies biliaires diminue l'absorption intestinale de vitamine D.

Une pathologie rénale, comme un syndrome néphrotique, augmente la perte de vitamine D. Une insuffisance rénale empêche l'hydroxylation de la 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D [109].

d. Facteurs iatrogènes

L'utilisation au long court de certains médicaments peut favoriser une carence en vitamine D par augmentation du catabolisme en acide calcitroïque inactif. Il s'agit de certains anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne), d'un anti-infectieux (rifampicine), de certains médicaments anti-rejets de greffe ou d'antirétroviraux [1].

IX. Traitements médicamenteux d'un déficit en vitamine D

1. Éléments à prendre en compte avant le traitement

a. Paramètre quantifiable avant la mise en route d'un traitement de supplémentation

Pour rappel, l'appréciation de l'imprégnation de l'organisme par la vitamine D se fait par la mesure de la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D.

Chez une personne présentant une insuffisance en vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D sérique peut être normale, élevée, ou basse. Sa mesure n'est pas appropriée pour évaluer le statut vitaminique D de l'organisme. C'est donc bien la 25-hydroxyvitamine D qui doit être dosée pour savoir si un patient a ou non une insuffisance en vitamine D et non de la 1,25-dihydroxyvitamine D.

b. Sujets ne nécessitant pas un dosage préalable

En France, les recommandations du Groupement de Recherche et d'Interventions sur les Ostéoporoses (GRIO) concernant le traitement préventif par de la vitamine D visent toutes les personnes de 65 ans et plus en théorie [112]. En pratique, il faut en décider au cas par cas. Par exemple, un sujet de plus de 65 ans actif s'exposant été comme hiver aux rayons du soleil ne doit pas nécessairement bénéficier d'une supplémentation par de la vitamine D.

Cette recommandation repose sur le rapport bénéfices risques à l'échelon individuel, les bénéfices étant multiples et les risques minimes. Elle repose aussi sur les considérations de santé publique. La lutte contre le déficit en vitamine D est, par certains aspects, comparable à la prévention du rachitisme chez l'enfant instaurée au XX^{ème} siècle, et qui est devenu rare depuis la mise en place d'une prévention généralisée. Enfin, cette recommandation du GRIO prend en compte l'économie de santé, car la supplémentation systématique en vitamine D est une mesure peu coûteuse par rapport aux éventuels dosages qui seraient à réaliser chez les personnes de 65 ans et plus chaque année.

c. Sujets cibles du dosage de la 25-hydroxyvitamine D

Entre 2007 et 2009, le nombre de dosage de la 25-hydroxyvitamine D a augmenté de 250 % et il a été multiplié par 10 depuis 2005. Il serait fréquemment intégré, a priori sans justification, au bilan phosphocalcique. En 2011, selon la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), ce sont près de 6,3 millions de dosages de vitamine D qui ont été effectués, dont 74 % en médecine générale [114].

En regard de la forte augmentation du nombre de publications sur les effets extra-osseux de la vitamine D et, en parallèle du nombre de dosage de la 25-hydroxyvitamine D, la CNAM et la Direction Générale de la Santé (DGS) ont publié, en octobre 2013, un rapport d'évaluation technologique, réalisé sur leur demande par la HAS, afin de préciser les indications du dosage de la 25-hydroxyvitamine D.

L'HAS (Haute Autorité de Santé) considère que le dosage de la 25-hydroxyvitamine D ne doit pas être un outil de dépistage même si par sa fréquence, la carence en vitamine D est un réel problème de santé publique. Dans son dernier avis du 2 juillet 2014, l'HAS rappelle que le dosage de la vitamine D est préconisé dans les six situations cliniques suivantes :

- Lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer un rachitisme

- Lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer une ostéomalacie
- Au cours d'un suivi en ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après la transplantation
- Avant et après une chirurgie bariatrique
- Lors de l'évaluation et de la prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées
- Pour respecter les résumés des caractéristiques du produit des médicaments préconisant la réalisation du dosage de vitamine D.

L'HAS estime donc qu'en dehors de ces situations, il n'y a pas d'utilité prouvée à doser la vitamine D, et qu'une supplémentation en vitamine D peut ainsi être instaurée et suivie sans dosage de la vitamine D [120].

Suite à ces recommandations, les experts qui avaient été consultés par l'HAS ont réagi à ses conclusions [120] et ont considéré qu'il serait plus raisonnable d'élargir le dosage de la vitamine D aux situations suivantes :

- Suspicion de rachitisme ou d'ostéomalacie et, plus largement, toute situation de fragilité osseuse caractérisée par des fractures non traumatiques, ou une densité minérale osseuse basse.
- Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation et insuffisants rénaux chroniques au stade 3b et au-delà y compris les patients traités par dialyse chronique.
- Avant et après chirurgie bariatrique et plus largement dans toute malabsorption.
- Evaluation et prise en charge des patients présentant des signes cliniques compatibles avec une carence en vitamine D (personnes âgées sujettes aux chutes répétées sans explication ; patients souffrant de douleurs musculo-squelettiques diffuses sans explication) ou une surcharge en vitamine D (patients présentant des lithiases rénales, une néphrocalcinose ou des calcifications extra-squelettiques).
- Lors d'un bilan phospho-calcique incluant le dosage de la PTH.
- Respect des RCP des médicaments qui préconisent le dosage de la vitamine D.

Ces experts jugent inutile ce dosage lors de la mise en route ou le suivi d'un traitement par la vitamine D en dehors des situations décrites ci-dessus et de l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique [129].

En France, le GRIO avait, pour sa part, établi en 2011 des recommandations, confirmées par la littérature concernant la vitamine D chez l'adulte. Le GRIO signale que dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25-hydroxyvitamine D (défini à 30 ng/mL) pour une prise en charge adaptée, il est nécessaire de connaître la valeur initiale pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation. Parmi ces situations on peut inclure tous les sujets ayant une exposition solaire nulle ou quasi nulle, des chutes à répétition quel que soit l'âge, une ostéoporose avérée, une maladie favorisant l'ostéoporose, des médicaments inducteurs d'ostéoporose, une pathologie chronique sévère favorisant l'insuffisance ou la carence en vitamine D [114].

En comparaison, la société d'endocrinologie américaine a émis, en 2011, ses recommandations sur les dosages de la vitamine D. Les indications du dosage de la vitamine D concernent les patients à haut risque de déficit en vitamine D et sont les suivantes : rachitisme, ostéomalacie, ostéoporose, insuffisance rénale chronique, hyperparathyroïdie, insuffisance hépatocellulaire, syndrome de malabsorption, prise de certains médicaments, femme enceinte ou allaitante, populations hispanique et afro-américaine, personnes âgées avec antécédents de chutes, personnes âgées avec antécédents de fractures non traumatiques, obésité, certains lymphomes, maladies granulomateuses.

Pour tous les autres, considérés comme à faible risque de déficit en vitamine D, le dosage n'est pas recommandé. Une supplémentation médicamenteuse préventive sans dosage préalable est possible.

Les études observationnelles et d'intervention ayant été réalisées jusqu'ici évoquent, dans la grande majorité, un effet réel de la vitamine D. Malheureusement, elles ne permettent pas de présenter des preuves irrévocables sur le rôle bénéfique de la vitamine D dans de nombreuses maladies. Il faudra attendre que d'autres éventuelles recherches concluent de façon certaine sur ces propriétés pour que l'HAS revoit peut être sa position ou la confirme.

d. Méthodes de dosages

Actuellement, deux types de méthodes sont utilisés.

D'une part, des méthodes immunologiques compétitives, qui consistent en un système de dosage dans lequel la 25-hydroxyvitamine D du patient et de la 25-hydroxyvitamine D marquée entrent l'un et l'autre en compétition pour la reconnaissance soit par un anticorps

anti-25-hydroxyvitamine D, soit par une protéine porteuse. Les marqueurs peuvent être des isotopes, des enzymes ou des molécules luminescentes.

D'autre part, des méthodes physicochimiques, la Chromatographie en phase Liquide Haute Performance (CLHP) couplées à la Spectrométrie de Masse (SM).

Les kits de dosage utilisés doivent pouvoir mesurer les deux formes de vitamine D (D₂ et D₃) sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D₂.

En France, les techniques utilisant des marqueurs radioactifs laissent de plus en plus place aux techniques automatisées avec marqueurs non isotopiques. Les techniques physicochimiques sont plus lentes à se développer du fait du coût important des matériels et de leur technicité [114].

e. Détermination d'une dose de correction propre à chaque patient

La concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D atteinte après la prise d'une même dose ponctuelle de vitamine D est très variable d'une personne à l'autre. Deux paramètres influent sur l'augmentation de ce taux, il s'agit de la concentration initiale de 25-hydroxyvitamine D et le poids du patient. Une équipe de chercheurs hollandais a tenté d'établir une équation prenant en compte ces deux déterminants et permettant de calculer la dose cumulée à administrer en prises hebdomadaires de 25 000 UI pour atteindre le taux optimal de 25-hydroxyvitamine D (30 ng/mL ou 75 nmol/L) dix jours après la dernière prise de 25 000 UI. L'équation est la suivante :

Dose à administrer (UI) = 40 x {75 – [25-hydroxyvitamine D] (nmol/L) x poids corporel (kg)}

Dans l'étude hollandaise, la moitié seulement des patients traités en suivant cette équation ont atteint la concentration cible [3]. Mais l'étude aura au moins permis de donner des pistes pour trouver une équation déterminant la dose de correction.

2. Méthodes de supplémentation

a. Prescription d'un traitement d'entretien

Parce qu'elle est liposoluble, la vitamine D sera mieux absorbée lorsqu'elle sera prise au cours d'un repas.

Il existe de nombreuses spécialités pharmaceutiques de vitamine D. Celle-ci a l'avantage de pouvoir être prescrite en doses quotidiennes, ou en doses espacées, puisque le métabolite 25-hydroxyvitamine D a une demi-vie de l'ordre d'un mois. Ainsi, l'espacement est variable selon les souhaits des cliniciens et des patients, les prises peuvent être quotidiennes, hebdomadaires, mensuelles, trimestrielles.

La posologie quotidienne de traitement, basée sur de vastes études et prenant en compte les chutes et les fractures, est de 800 à 1200 UI. On essaie ensuite de se rapprocher d'une dose totale équivalente à n fois la posologie quotidienne recommandée, même si l'équivalence entre doses quotidiennes et doses trimestrielles est loin d'être absolue en raison du métabolisme de cette vitamine. Les doses recommandées sont donc de 5600 à 7000 UI par semaine, ou 100 000 UI par trimestre. La preuve de cette équivalence entre une dose ponctuelle et la même dose cumulée en administration quotidienne n'a été démontrée qu'avec une posologie mensuelle. Les publications soulignent que la dose optimale pourrait être encore plus importante [112].

Le GRIO et l'International Osteoporosis Foundation (IOF) précisent qu'il est prématuré de recommander des doses supérieures à 1000 UI par jour à tous les sujets de plus de 65 ans pour atteindre un taux de 30 ng/mL, tout en soulignant que des doses plus fortes peuvent être nécessaires pour que la plupart des sujets âgés sortent de la zone d'insuffisance [112].

b. Prescription d'un traitement d'attaque

En cas d'insuffisance ou de carence en vitamine D, il faut prescrire un traitement d'attaque qui permettra de ramener le taux de 25-hydroxyvitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL. On peut ainsi proposer le schéma d'attaque suivant en fonction de la valeur pré-thérapeutique de 25-hydroxyvitamine D sérique : quatre prises de 100 000 UI espacées de 15 jours en cas de carence (25-hydroxyvitamine D inférieure à 10 ng/mL), trois prises de 100 000 UI espacées de 15 jours en cas d'insuffisance entre 10 et 20 ng/mL, deux prises de 100 000 UI espacées de 15 jours en cas d'insuffisance entre 20 et 30 ng/mL. Ce schéma posologique représentant la « méthode Souberbielle » est indicatif. On peut donc également utiliser des posologies de 80 000 et 200 000 UI en répartissant les prises autrement. Cependant, les posologies supérieures (500 000 à 600 000 UI) ne sont pas recommandées dans l'état actuel des connaissances [112].

c. Autres méthodes de supplémentation

D'autres méthodes de supplémentation préventive existent pour un traitement sans dosage préalable de la 25-hydroxyvitamine D. La première possibilité est de donner 800 UI de vitamine D₂ ou de vitamine D₃ par jour, ou 100 000 UI par trimestre. Il s'agit ici d'une solution a minima qui ne permet d'atteindre la concentration optimale que rarement. Cette posologie serait donc adaptée pour les sujets jeunes (moins de 50 ans) qui s'exposent au soleil durant l'été. L'autre possibilité est d'administrer une dose de 100 000 UI tous les deux mois pour un IMC inférieur à 25 kg/m² et tous les mois pour un IMC supérieur à 25 kg/m². Cette posologie serait plus adaptée pour le sujet âgé ne s'exposant pas au soleil (résidant en maison de retraite par exemple) [3].

d. Cas particuliers

Le rachitisme est devenu exceptionnel aujourd'hui grâce à la mise en place de la supplémentation par vitamine D systématique chez la femme enceinte et l'enfant jusqu'à 5 ans, et plus récemment grâce à l'enrichissement des laits infantiles. En revanche, l'hypovitaminose reste fréquente, et chez l'enfant elle peut compromettre, entre autres, la minéralisation du squelette.

i. Enfants et adolescents

Selon les recommandations de 1993, la supplémentation doit être de 400 à 800 UI par jour pour un enfant alimenté au sein ou alimenté par un lait 1^{er} ou 2^{ème} âge (plus de 500 mL par jour), de 1000 à 1200 UI par jour chez l'enfant dont l'alimentation est diversifiée et qui reçoit moins de 500 mL de lait enrichi par jour, et de 80 à 100 000 UI par trimestre pendant l'hiver de 18 mois à 5 ans et à l'adolescence (une première dose de charge en novembre, une seconde en février ; une dose unique de 200 000 UI en cas d'oubli) [121].

Les enfants de plus de 5 ans et les adolescents sont des sujets à risque d'insuffisance en vitamine D. Pour détecter les enfants et adolescents nécessitant une supplémentation, un abaque décisionnel non invasif a été proposé en 1999, puis amélioré et simplifié en 2005. Cet abaque décisionnel est détaillé en annexe. Il prend en compte l'exposition solaire et les apports exogènes de vitamine D pour séparer les populations d'enfants bien portants en fonction de leur risque de développer une déficience ou une carence en vitamine D. La valeur seuil déterminant cette carence retenue pour cet abaque est 10 ng/mL (25 nmol/L).

Cet instrument simple et validé facilite le repérage d'un statut vitaminique D insuffisant dans les conditions habituelles d'exercice en médecine libérale ou à l'hôpital [122].

ii. Femmes enceintes

Dans les pays où il n'existe pas d'enrichissement en vitamine D des laits et laitages, de nombreuses femmes enceintes présentent un déficit en vitamine D. Des études récentes montrent que 18 % des femmes enceintes en Angleterre, 25 % aux Emirats Arabes Unis, 80 % en Iran, 42 % au Nord de l'Inde et 60 à 84 % des femmes non occidentales aux Pays Bas ont des concentrations en 25-hydroxyvitamine D inférieures à 10 ng/mL (25 nmol/L) [99].

La prévention de la carence en vitamine D des femmes enceintes par une supplémentation est donc une nécessité. L'objectif à atteindre est une concentration en 25-hydroxyvitamine D supérieure ou égale à 30 ng/mL (75 nmol/L) pendant toute la grossesse. Pour cela, plusieurs modalités de supplémentation en vitamine D ayant fait preuve de leur efficacité peuvent être utilisées : un apport quotidien de 400 UI pendant toute la grossesse, un apport quotidien de 1000 UI pendant le dernier trimestre, ou l'apport d'une dose unique de 100 000 à 200 000 UI au cours du septième mois [123]. Il n'y a pas de cas de tératogénicité rapporté à la prise de vitamine D [99].

iii. Insuffisants rénaux

Pour les personnes présentant une insuffisance rénale (clairance à la créatinine inférieure à 60 mL/minute), il est recommandé aux néphrologues de doser la 25-hydroxyvitamine D et de corriger une insuffisance en vitamine D inférieure à 30 ng/mL (75 nmol/L), même chez les patients dialysés. Les dérivés 1 α -hydroxylés (1 α -hydroxyvitamine D et 1,25-dihydroxyvitamine D) ne sont prescrits qu'en deuxième intention (pas systématiquement) [112].

3. Choix de la prescription de vitamine D

a. Spécialités contenant de la vitamine D

i. Ergocalciférol seul

Nom de la spécialité	Substance active	Dosage	Forme galénique	Laboratoire
STEROXYL 15A	Ergocalciférol	600 000 UI/1,5 mL	Ampoule buvable	Desma Pharma
STEROXYL 15H	Ergocalciférol	600 000 UI/1,5 mL	Injectable IM	Desma Pharma
STEROXYL	Ergocalciférol	2 000 000 UI/100 mL	Gouttes buvables	Desma Pharma
UVESTEROL D	Ergocalciférol	1 500 UI/mL	Solution buvable	Crinex

Tableau 5: Spécialités contenant de l'ergocalciférol seul [108]

ii. Ergocalciférol en association

Nom de la spécialité	Substance active	Dosage	Forme galénique	Laboratoire
HYDROSOL polyvitamine	Plus de 3 substances	Ergocalciférol 1 000 UI/50 gouttes	Gouttes buvables	Pharma Développement
UVESTEROL ADEC	Plus de 3 substances	Ergocalciférol 1 000 UI / mL	Solution buvable	Crinex

Tableau 6: Spécialités contenant de l'ergocalciférol en association [108]

iii. Cholécalfcérol seul

Nom de la spécialité	Substance active	Dosage	Forme galénique	Laboratoire
ADRIGYL	Cholécalfcérol	10 000 UI/mL	Gouttes buvables	Crinex
DEDROGYL	Calcifédiol monohydrate	15 mg/100 mL	Solution buvable	Desma Pharma
UVEDOSE	Cholécalfcérol	100 000 UI	Ampoule buvable	Crinex
VITAMINE D3 BON	Cholécalfcérol	200 000 UI/mL	Injectable IM	Bouchara Recordati
ZYMAD	Cholécalfcérol	10 000 UI/mL	Gouttes buvables	Rottapharm
ZYMAD	Cholécalfcérol	200 000 UI	Ampoule buvable	Rottapharm
ZYMAD	Cholécalfcérol	80 000 UI	Ampoule buvable	Rottapharm

Tableau 7: Spécialités contenant du cholécalfcérol seul [108]

iv. Cholécalfcérol en association

Nom de la spécialité	Substance active	Dosage	Forme galénique	Laboratoire
ACTONELCOMBI	Cholécalfcérol + carbonate calcium + risédronate	880 UI + 1 000 mg + 35 mg	Comprimé/granulés effervescents	Warner Chilcott France
ADROVANCE	Cholécalfcérol +	2 800 UI + 70	Comprimé	Merck Sharp &

	acide alendronique	mg		Dohme Ltd
ADROVANCE	Cholécalciférol + acide alendronique	5 600 UI + 70 mg	Comprimé	Merck Sharp & Dohme Ltd
CACIT VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	880 UI + 1 000 mg	Granulés effervescents	Warner Chilcott France
CACIT VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	440 UI + 500 mg	Comprimé à croquer ou à sucrer	Warner Chilcott France
CALCIDOSE VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Poudre pour solution buvable en sachet	Mayoly Spindler
CALCIFORTE VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium + levure Saccharomyces cerevisiae	400 UI + 500 mg	Comprimé à croquer ou à sucrer ou dispersible	Grimberg
CALCIPRAT VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	800 UI + 1 000 mg	Comprimé à sucrer	Alfa Wassermann Pharma
CALCIPRAT VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à sucrer	Alfa Wassermann Pharma
CALCIUM VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à sucrer	Biogaran
CALCIUM VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à croquer ou à	EG Labo

			sucer	
CALCIUM VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à croquer ou à sucer	Mylan
CALCIUM VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à croquer ou à sucer	Ratiopharm
CALCIUM VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à croquer ou à sucer	Sandoz
CALCIUM VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à croquer ou à sucer	Teva
CALCIUM VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à croquer ou à sucer	Zydus
CALCOS VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à croquer ou à sucer	Arkopharma
CALPEROS D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à sucer	Bouchara Recordati
CALTRATE VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 600 mg	Comprimé pelliculé	Pfizer Santé Familiale
CERNEVIT	Plus de 3 substances	220 UI / 5 mL	Poudre pour solution IV	Clintec Parentéral
DENSICAL VITAMINE D ₃	Cholécalciférol +	400 UI + 500	Comprimé à croquer ou à	Zambon

	carbonate calcium	mg	sucer	France
ELEVIT VITAMINE B ₉	Plus de 3 substances	Cholécalciférol 500 UI	Comprimé pelliculé	Bayer Santé Familiale
EPTAVIT	Cholécalciférol + carbonate calcium	880 UI + 1 000 mg	Comprimé effervescent	Biocodex
FIXICAL VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	800 UI + 1 000 mg	Comprimé à sucer	Expanscience
FIXICAL VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à sucer ou à croquer	Expanscience
FLUOSTEROL	Cholécalciférol + fluorure de sodium	0,25 mg + 800 UI par dose	Solution buvable	Crinex
FOSAVANCE	Cholécalciférol + acide alendronique	2 800 UI + 70 mg	Comprimé	Merck Sharp & Dohme Ltd
FOSAVANCE	Cholécalciférol + acide alendronique	5 600 UI + 70 mg	Comprimé	Merck Sharp & Dohme Ltd
IDEOS	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à croquer ou à sucer	Innotech International
METOCALCIUM	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 600 mg	Comprimé à croquer	Rottapharm
NATECAL VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 600 mg	Comprimé orodispersible	Italfarmaco
OROCAL VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	200 UI + 500 mg	Comprimé à sucer	Théramex

OROCAL VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à sucrer	Théramex
OSSEANS VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + carbonate calcium	400 UI + 500 mg	Comprimé à croquer ou à sucrer	Sciencex
OSTRAM VITAMINE D ₃	Cholécalciférol + phosphate tricalcique	800 UI + 1200 mg	Poudre pour suspension buvable en sachet	Merck Santé SAS
ZYMADUO 150	Cholécalciférol + fluorure de sodium	600 UI + 0,25 mg / 4 gouttes	Gouttes buvables	Rottapharm
ZYMADUO 300	Cholécalciférol + fluorure de sodium	1 200 UI + 0,25 mg / 4 gouttes	Gouttes buvables	Rottapharm

Tableau 8: Spécialités contenant du cholécalciférol en association [108]

v. Dérivés 1 α -hydroxylés

Nom de la spécialité	Substance active	Dosage	Forme galénique	Laboratoire
ALFACALCIDOL	Alfacalcidol	0,25 μ g	Capsule molle	Teva
ALFACALCIDOL	Alfacalcidol	1 μ g	Capsule molle	Teva
ROCALTROL	Calcitriol	0,25 μ g	Capsule molle	Roche
UN-ALFA	Alfacalcidol	0,1 μ g/goutte	Gouttes buvables	Leo
UN-ALFA	Alfacalcidol	0,25 μ g	Capsule molle	Leo
UN-ALFA	Alfacalcidol	0,5 μ g	Capsule molle	Leo

UN-ALFA	Alfacalcidol	1 µg/0,5 mL	Injectable IV	Leo
UN-ALFA	Alfacalcidol	1 µg	Capsule molle	Leo
UN-ALFA	Alfacalcidol	2 µg/mL	Injectable IV	Leo

Tableau 9: Spécialités contenant des dérivés 1 α -hydroxylés [108]

(Alfacalcidol = 1 α -hydroxycholécalférol et Calcitriol = 1,25-dihydroxycholécalférol)

b. Vitamine D₂ et vitamine D₃

Par rapport à la vitamine D₃, la vitamine D₂ était présentée comme moins efficace pour élever la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D [2]. Des recherches effectuées en 2008 ont permis de rectifier ces données. Lors d'un traitement par des doses espacées, la concentration de 25-hydroxyvitamine D est maintenue plus longtemps avec la vitamine D₃, car la demi-vie de la 25-hydroxyvitamine D₃ est plus longue que celle de la 25-hydroxyvitamine D₂ [3]. Cette différence n'est pas observée quand on utilise des doses journalières [112]. Il n'y a pas dans ce cas de données suffisantes pour favoriser la vitamine D₃ par rapport à la vitamine D₂.

Plusieurs mécanismes contribuent à expliquer la moindre efficacité de la vitamine D₂ par rapport à la vitamine D₃. L'affinité de la vitamine D₂ et de ses métabolites pour la protéine de transport de la vitamine D est inférieure à celle de la vitamine D₃ et de ses dérivés. D'autre part, la vitamine D₃ a une plus grande affinité pour la 25-hydroxylase hépatique que la vitamine D₂. L'hydroxylation est donc plus rapide pour la vitamine D₃. Enfin, la vitamine D₃ a une plus grande affinité que la vitamine D₂ pour le VDR, nécessaire à l'activité biologique de la vitamine D [2].

Les vitamines D₂ et D₃ ne sont donc pas équivalentes lorsqu'on utilise des doses espacées. La vitamine D₂ ne devrait alors plus être utilisée pour le traitement d'un déficit ou dans l'enrichissement des aliments en vitamine D. Et étant donné le pouvoir relativement supérieur de la vitamine D₃ pour obtenir une élévation durable de la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D, les études et essais futurs devraient cibler uniquement la vitamine D₃.

4. Suivi : utilité d'un dosage de contrôle ?

Lorsqu'un dosage pré-thérapeutique a été réalisé, il est logique de s'assurer que la correction d'une éventuelle carence ou insuffisance a été obtenue. Dans ce cas, il peut être recommandé de doser à nouveau la 25-hydroxyvitamine D trois mois après la fin du traitement d'attaque. Ce deuxième dosage sera utile dans la détermination de la posologie du traitement d'entretien qui suivra le traitement d'attaque. Si ce dosage de contrôle n'est pas satisfaisant, il faudra adapter la forme galénique, les posologies, et les délais entre les doses pour les administrations suivantes [112]. Une fois que le taux optimal est atteint, la supplémentation d'entretien peut être poursuivie sans nécessairement contrôler régulièrement le taux de 25-hydroxyvitamine D [42].

X. Moyens de lutte envisageables contre le déficit en vitamine D

Tout d'abord, pour faire face à ce déficit trop fréquent en vitamine D, l'adjonction de vitamine D dans les laits infantiles (laits pour nourrissons, laits de suite) a été autorisée à partir de février 1992. Cependant, les concentrations admises pour ces laits (400 à 600 UI par litre selon les marques et le type de lait) sont insuffisantes pour pallier aux carences, d'autant que dans les populations défavorisées l'utilisation de lait enrichi n'est pas courante, souvent à cause de son coût supérieur à celui du lait classique non enrichi.

Suite au rapport favorable du Comité d'Experts Spécialisés (CES) en Nutrition Humaine de l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) et en accord avec la commission européenne, d'autres aliments peuvent également être enrichis en vitamine D en France depuis 2001 comme le lait frais (0,75 µg à 1 µg de vitamine D par 100 g de produit) et d'autres produits laitiers frais comme les yaourts, les laits fermentés et les fromages (1,25 µg par 100 g de produit fini). Depuis 2004, les huiles végétales font aussi partie des aliments pouvant être enrichis [124]. En juillet 2009, l'AFSSA a déterminé la teneur maximale d'enrichissement en tenant compte des données d'apports (étude INCA2) et des limites de sécurité. Cette teneur maximale est fixée à 3 µg/100 kcal (120 UI/100 kcal) [125] afin d'éviter les surdosages et intoxications par la vitamine D. En novembre 2012, la levure *Saccharomyces cerevisiae* à teneur augmentée en vitamine D₂ suite à un traitement par rayons UVB a obtenu son autorisation de mise sur le marché pour être introduite ou utilisée

dans la fabrication d'aliments (du pain par exemple) ou de compléments alimentaires [126]. Par ailleurs, en 2013, du lait pasteurisé ayant subi une irradiation UVC a pu être commercialisé. Il contient de 1,1 µg de vitamine D par 100 g de produit pour le lait demi écrémé, et jusque 2,5 µg de vitamine D par 100 g de produit pour le lait entier [127].

Aux Etats Unis, de la vitamine D est également ajoutée à d'autres aliments à destination des personnes âgées comme la farine, les céréales ou encore les jus de fruits.

Le statut vitaminique D de la population pourrait s'améliorer si l'utilisation de ces produits enrichis en vitamine D se généralisait. Mais la question du coût de ces produits reste malgré tout un problème pour une grande partie de la population, et la manque d'information pourrait mettre en échec ces programmes d'enrichissement.

Au Danemark, une étude a analysé l'enrichissement de certains aliments pour combler le déficit en vitamine D des personnes âgées. Il a été montré que les apports seraient alors corrects et suffisants pour cette population cible. Mais l'étude a aussi démontré que l'utilisation de ces mêmes aliments pour les enfants pourrait leur faire courir le risque d'une surcharge en vitamine D [128]. Tout le problème est donc de détailler les populations cibles de ces produits enrichis, et d'expliquer à la population le risque pour les enfants d'un surdosage en cas de consommation d'aliments enrichis qui ne leurs sont pas destinés.

Un autre moyen de lutte envisageable contre l'hypovitaminose D serait une prise annuelle de vitamine D généralisée. Une enquête finlandaise chez des personnes âgées de 65 ans et plus a montré qu'une injection annuelle de 150 000 UI de vitamine D (au début de l'automne, en même temps que la vaccination antigrippale afin d'éviter les doubles doses) pourrait empêcher 20 à 30 % des fractures périphériques. Cependant, la biodisponibilité de la vitamine D n'est pas la même par voie intramusculaire et par voie orale. Ainsi, une étude britannique n'a pas observé de diminution du nombre de fractures chez les personnes âgées suite à une prise annuelle de 300 000 UI par voie orale [128]. De plus, paradoxalement aux effets attendus, un essai avec supplémentation par une forte dose (500 000 UI une fois par an) a abouti à une augmentation du risque de chutes et de fractures dans le groupe traité [112]. Si l'idée d'une supplémentation annuelle par voie intramusculaire est à retenir car elle est facilement réalisable, elle présente certaines contre-indications et effets indésirables. Il faudra donc trouver une alternative à ces contre-indications et définir un dosage adapté.

D'autre part, il faudrait compenser des apports alimentaires insuffisants par une synthèse endogène plus importante. La France devrait peut-être, dans cette optique, s'inspirer des campagnes de santé publique britannique ou australienne rappelant les dangers du soleil lors d'une exposition excessive tout en expliquant les bienfaits d'une exposition raisonnable pour la synthèse cutanée de vitamine D. Actuellement en France, la prévention concerne uniquement l'information sur les risques de cancers cutanés. Mais la carence en vitamine D pourrait devenir un autre problème de santé publique, et il faudra peut-être nuancer les propos, expliquer les bienfaits des rayons du soleil mais en décrivant leurs limites et en décrivant les comportements à risque.

CONCLUSION

Les connaissances sur la vitamine D ont beaucoup progressé ces dernières années grâce aux nombreuses études réalisées, qu'elles soient observationnelles ou interventionnelles, et dont certaines sont toujours en cours actuellement.

Tout d'abord, le mécanisme d'action de la vitamine D a été précisé. Elle agit comme une hormone, via son récepteur, soit de manière endocrine grâce à son transport par voie sanguine jusqu'à ces cellules cibles, soit de façon autocrine directement dans le tissu qui la synthétise. Ses actions génomiques et non génomiques permettent d'obtenir différentes réponses, lentes et rapides.

Ensuite, il est clair maintenant que la vitamine D a de multiples effets extra-osseux et qu'elle n'est plus simplement impliquée dans le métabolisme phosphocalcique et osseux. Son champ d'action est bien plus large puisqu'il apparaît qu'elle contrôle plus de 200 gènes régulant de nombreux mécanismes physiologiques et pathologiques responsables de l'apparition d'affections extra-osseuses. Ainsi, certains chercheurs lui accordent un rôle protecteur vis-à-vis de diverses maladies (diabète, allergie, cardiovasculaires, cancers...).

Les études menées ont également permis de révéler qu'une grande partie de la population française et européenne est carencée en vitamine D. Les apports nutritionnels conseillés pour les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées, comme pour toute la population en général sont largement insuffisants selon de nombreux experts. Ils doivent être réévalués à la hausse afin d'atteindre un statut vitaminique D suffisant. Ce dernier est actuellement établi pour une concentration sérique optimale en 25-hydroxyvitamine D, c'est-à-dire supérieure à 75 nmol/L (30 ng/mL). Cette valeur permet d'éviter les effets d'une carence et de prévenir des maladies possiblement favorisées par la carence en vitamine D.

Les médecins, bien que de plus en plus prescripteurs de vitamine D sous ses nombreux dosages et diverses formes galéniques, doivent être d'avantage informés des effets sur l'état de santé général de leurs patients de cette vitamine mis en évidence jusqu'à aujourd'hui. Cela permettrait de renforcer l'attention qu'ils portent sur le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D, surtout en période hivernale, mais pas uniquement.

Malgré l'immense travail réalisé au cours des quinze dernières années, de nombreux experts et chercheurs affirment que bien d'autres études sont nécessaires pour confirmer les effets

potentiellement bénéfiques attribués à ce jour à la vitamine D. On peut espérer que ces études renforceront l'intérêt qu'on lui porte aujourd'hui. Elles donneront une légitimité à sa supplémentation généralisée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET ELECTRONIQUES

- [1] Vitamine D – E. MALLET – Pédiatrie-Maladies Infectieuses - Article 4-002-G-10, 2010 – doi:10.1016/S0246-0513(10)46320-8
- [2] Vitamine D2 ou vitamine D3 – V.I. MISTRETTA, P. DELANAYE, J.P. CHAPELLE, J.C. SOUBERBIELLE, E. CAVALIER – La Revue de Médecine Interne, vol 29, n°10, oct 2008, pages 815-820 – doi:10.1016/j.revmed.2008.03.003
- [3] Actualités sur la vitamine D – J.C. SOUBERBIELLE – Cahiers de Nutrition et de Diététique, vol 48, n°2, jan 2013, pages 63-74 – doi:10.1016/j.cnd.2013.01.001
- [4] Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves – J.C. SOUBERBIELLE, G. MARUANI, M. COURBEBASSE – La Presse Médicale, vol 42, n°10, oct 2013, pages 1343-1350 – doi:10.1016/j.lpm.2013.07.010
- [5] Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses – M.T. LECCIA – Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, vol 140, n°3, mar 2013, pages 176-182 – doi:10.1016/j.annder.2012.12.003
- [6] Exposition solaire et vitamine D – L. MEUNIER – Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, vol 135, n°8-9, pages 549-550, août-sept 2008 – doi:10.1016/j.annder.2008.04.002
- [7] Décret n°2013-1261 du 27 décembre 2013 relatif à la vente et à la mise à disposition du public de certains appareils de bronzage utilisant des rayonnements ultraviolets – JORF n°0302 du 29 décembre 2013 page 21747, texte n°9 – NOR : AFSP1319983D – www.legifrance.gouv.fr
- [8] Sunbed radiation provokes cutaneous vitamin D synthesis in humans : a randomized controlled trial – E. THIEDEN, H.L. JORGENSEN, N.R. JORGENSEN, P.A. PHILIPSEN, H.C. WULF – Photochem Photobiol, vol 84, n°6, nov-dec 2008, pages 1487-1492 – doi:10.1111/j.1751-1097.2008.00372.x.
- [9] Synthèse : UV (artificiels et solaires), vitamine D et cancers non cutanés – Prévention Plan Cancer – Institut National du Cancer – juil 2011
- [10] Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D – M.F. HOLICK – The American Journal of Clinical Nutrition, mar 1995, n°61, pages 638S-45S
- [11] Vitamine D : effets sur la santé. Recommandations de bon usage – C. DE JAEGER, P. CHERIN – Médecine et Longévité, vol 2, n°4, déc 2010, pages 182-199 – doi:10.1016/j.mlong.2010.06.001
- [12] Dérivés de la vitamine D – J.J. GUILHOU – Dermatologie, 2003, Article 98-918-A-10
- [13] Vitamine D chez l'enfant – M. VIDAILHET – Pédiatrie, Maladies Infectieuses, 2001, Article 4-008-A-20

- [14] Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases – J.C. SOUBERBIELLE, G. FRIEDLANDER, A. KAHAN, C. CORMIER – Joint Bone Spine, vol 73, n°3, may 2006, pages 249-253
- [15] Table de composition nutritionnelle Ciqual 2012 et Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D pour la population française – Agence Nationale de sécurité sanitaire des aliments, de l'environnement et du travail – www.anses.fr
- [16] Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease – J.F. BRITO GALVAO, L.A. NAGODE, P.A. SCHENCK, D.J. CHEW – Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, vol 23, n°2, march 2013, pages 134-162 – doi:10.1111/vec.12036
- [17] Mode d'action des hormones calciotropes – C. MASSART, P. GUGGENBUHL, J.C. SOUBERBIELLE – Revue du Rhumatisme Monographies, vol 79, n°4, sept 2012, pages 210-214 – doi:10.1016/j.monrhu.2012.03.0043
- [18] Biochimie pour le clinicien : mécanismes moléculaires et chimiques à l'origine des maladies – J.P. BOREL, F.X. MAQUART, P. GILLERY, M. EXPOSITO – Editions Frison Roche
- [19] Equilibre phosphocalcique : régulation et explorations – JC SOUBERBIELLE, M COURBEBASSE - Néphrologie et thérapeutique, vol 7, n° 2, avril 2011, pages 118-138 – doi:10.1016/j.nephro.2010.12.004
- [20] Vitamin D 1 α hydroxylase – W.L. MILLER, A.A. PORTALE – Trends in Endocrinology and Metabolism, vol 11, n°8, oct 2000, pages 315-319 – doi:10.1016/S1043-2760(00)00287-3
- [21] Calcitonine et peptides apparentés – R. COHEN, K.L. BECKER, A. JULLIENNE – EMC Endocrinologie, vol 1, n°4, oct 2004, pages 200-213 – doi:10.1016/j.emcend.2004.07.001
- [22] Biochimie de Harper – R.K. MURRAY, D.K. GRANNER, P.A. MAYES, V.W. RODWELL – 2003, pages 571-574 – Editions De Boeck Université
- [23] The role of insulin-like growth factor I components in the regulation of vitamin d – J.M. GOMEZ – Current Pharmaceutical Biotechnology, vol 7, n°2, apr 2006, pages 125-132
- [24] Bone as an endocrine organ – S. FUKUMOTO, TJ MARTIN – Trends in Endocrinology and Metabolism, vol 20, n°5, july 2009, pages 230-236 – doi:10.1016/j.tem.2009.02.001
- [25] Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant – M. GARABEDIAN, E. MALLET, A. LINGLART, A. LIENHARDT – Archives de Pédiatrie, vol 20, n°1, jan 2013, page 94
- [26] Le FGF-23, une nouvelle hormone de régulation de l'homéostasie du phosphate et du métabolisme de la vitamine D – C. SILVE – La Presse Médicale, vol 34, n°19, part 1, nov 2005, pages 1384-1390 – doi:10.1016/S0755-4982(05)84196-X

- [27] Les dosages des hormones calciotropes : PTH, métabolites de la vitamine D, FGF-23 – J.C. SOUBERBIELLE – Revue du Rhumatisme Monographies, vol 79, n°4, sept 2012, pages 221-226 – doi:10.1016/j.monrhu.2012.03.001
- [28] Fibroblast Growth Factor 23 - Klotho : un nouvel axe de régulation du bilan du phosphate – D. PRIE, P.U. TORRES, G. FRIEDLANDER – Médecine Nucléaire, vol 33, n°1, jan 2009, pages 62-67 – doi:10.1016/j.mednuc.2008.10.008
- [29] FGF 23 et phosphatémie – J.P. SALLES, P. MOULIN, F. BRIAND-MESANGE, F. CONTE-AURIOL, I. GENNERO, M. TAUBER, J. FAUVEL – Immuno-analyse et Biologie Spécialisée, vol 20, n°3, June 2005, pages 136-143 – doi:10.1016/j.immbio.2005.04.001
- [30] Ostéoporose secondaire à la corticothérapie systémique – B. BOUVARD, E. LEGRAND, M. AUDRAN, D. CHAPPARD – Revue du Rhumatisme Monographie, vol 78, n°2, avril 2011, pages 69-75 – doi:10.1016/j.monrhu.2011.02.005
- [31] Calcium Hypercalcémie-hypercalciurie néonatale corrigée par le kétoconazole : une anomalie du métabolisme de la vitamine D ? – S. RIOUX, H. BOUTIGNON, G. ROUSSEY, E. QUESTIAUX, M. GARABEDIAN, A. LINGLART – Archives de Pédiatrie, 2008, vol 5, page 992
- [32] La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique – G. JEAN, M.H. LAFAGE-PROUST, Z.A. MASSY, T.B. DRÜEKE – Néphrologie et Thérapeutique, vol 5, n°6, nov 2009, pages 520-532 – doi:10.1016/j.nephro.2009.07.010
- [33] Vitamin D3 distribution and status in the body – R.P. HEANEY, R.L. HORST, D.M. CULLEN, L.A. ARMAS – Journal of American College of Nutrition, vol 28, n°3, june 2009, pages 252-256
- [34] Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery – E. LIN, D. ARMSTRONG-MOORE, Z. LIANG, J.F. SWEENEY, W.E. TORRES, T.R. ZIEGLER, V. TANGPRICHA, N. GLETSU-MILLER – Obesity (Silver Spring), mar 2011, vol 19, n°3, pages 588-594 – doi:10.1038/oby.2010.239
- [35] Calcinoses, ossifications et lésions cartilagineuses cutanées – A. SPARSA – Dermatologie, 2007 – 98-730-A-10
- [36] Vitamin D in adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D after roux-en-Y gastric bypass – P. PRAMYOTHIN, R.M. BIANCUZZO, Z. LU, D.T. HESS, C.M. APOVIAN, M.F. HOLICK – Obesity (Silver Spring), vol 19, n°11, nov 2011, pages 2228-2234 – doi:10.1038/oby.2011.170
- [37] Vitamine D et ses analogues – F. AUBIN, J.M. BRESSIEUX, M. ROGER, A. DEGOUY – Thérapeutique Dermatologie, sept 2005
- [38] Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway : expression, function, and regulation – J.L. OMDAHL, H.A. MORRIS, B.K. MAY – Annual Review of Nutrition, vol 22, july 2002, pages 139-166 – doi:10.1146/annurev.nutr.22.120501.150216
- [39] Physiologie du tissu osseux – T. THOMAS, A. MARTIN, M.H. LAFARGE-PROUST – Podologie, vol 13, n°2, 2011, pages 1-17 – doi:10.1016/S0292-062X(11)58350-3

- [40] Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées – E. TISSANDIE, Y. GUEGUEN, J.M. LOBACCARO, J. AIGUEPERSE, M. SOUIDI – Médecine Sciences, vol 22, n°12, dec 2006, pages 1095-1100
- [41] La vitamine D dont on pensait avoir tout dit : sa carence existe et elle n'a pas que des effets osseux – E. MALLET – Archives de Pédiatrie, vol 17, n°6, june 2010, pages 810-811 - doi:10.1016/S0929-693X(10)70123-8
- [42] Vitamine D : effets osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage – K. BRIOT, M. AUDRAN, B. CORTET, P. FARDELLONE, C. MARCELLI, P. ORCEL, B. VELLAS, T. THOMAS, C. ROUX – La Presse Médicale, vol 38, n°1, jan 2009, pages 43-54 – doi:10.1016/j.lpm.2008.08.008
- [43] Vitamine D : un champ qui s'élargit – M. COURBEBASSE, D. PRIE, J.C. SOUBERBIELLE, E. THERVET, G. FRIEDLANDER – Revue Francophone des Laboratoires, Volume 2011, Issue 429, supplément 1, Feb 2011, pages 32-35 – doi:10.1016/S1773-035X(11)70788-2
- [44] Douleurs musculo-squelettiques non systématisées diffuses et déficit sévère en vitamine D. Etude avant-après en médecine générale – M.F. LE GOAZIOU, E. BODIER, G. SOUWEINE, A. MOREAU, C. PERDRIX, M. FLORI, C. DUPRAZ – La Presse Médicale, vol 42, n°4, avril 2013, pages e106-e113 – doi:10.1016/j.lpm.2012.09.021
- [45] Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y – H.A. BISCHOFF-FERRARI, T. DIETRICH, E.J. ORAV, F.B. HU, Y. ZHANG, E.W. KARLSON, B. DAWSON-HUGHES – The American Journal of Clinical Nutrition, vol 80, n°, 2004, page 752
- [46] Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults : a systematic review and meta-analysis – S.W. MUIR, M. MONTERO-ODASSO – Journal of the American Geriatrics Society, vol 59, n°12, dec 2011, pages 2291-2300 – doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03733.x
- [47] Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals – M. PFEIFER, B. BEGEROW, H.W. MINNE, K. SUPPAN, A. FAHRLEITNER-PAMMER, H. DOBNIG – Osteoporosis International, vol 20, n°2, Feb 2009, pages 315-322 – doi:10.1007/s00198-008-0662-7
- [48] Effect of vitamin D on Falls : a meta-analysis – H.A. BISCHOFF-FERRARI, B. DAWSON-HUGHES, W.C. WILLET, H.B. STAEHELIN, M.G. BAZEMORE, R.Y. ZEE, J.B. WONG – The Journal of the American Medical Association, vol 291, n°16, april 2004, pages 1999-2006 – doi:10.1001/jama.291.16.1999
- [49] Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women : a 3-year randomized controlled trial – H.A. BISCHOFF-FERRARI, E.J. ORAV, B. DAWSON-HUGHES – Archives of Internal Medicine, vol 166, n°4, feb 2006, pages 424-430 – doi:10.1001/archinte.166.4.424

[50] Effects of three-monthly oral 150 000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women : a randomized controlled trial – P. GLENDENNING, K. ZHU, C. INDERJEETH, P. HOWAT, J.R. LEWIS, R.L. PRINCE – Journal of Bone and Mineral Research, vol 27, n°1, jan 2012, pages 170-176 – doi:10.1002/jbmr.524

[51] A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamine D in frail older people : the frailty interventions trial in elderly subjects (FITNESS) – N.K. LATHAM, C.S. ANDERSON, A. LEE, D.A. BENNETT, A. MOSELEY, I.D. CAMERON - Journal of the American Geriatrics Society, vol 51, n°3, mar 2003, pages 291-299 – doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51101.x

[52] Taux sanguin de vitamine D et performances sportives : étude comparée entre sportifs et sédentaires (à propos de 20 sujets) – N. FAGE, P. DELIAC, P. GERMAIN – Science & Sports, vol 25, n°4, sept 2010, pages 201-203 – doi:10.1016/j.scispo.2010.03.007

[53] Vitamine D et sport : quels impacts et incidences de santé sur la pratique du sport et en particulier l'athlétisme – F. DEPIESSE, P. EDOUARD, M. PREVOST, J.M. SERRA, P. HERTERT – Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, vol 56, n°S1, oct 2013, page e211 – doi:10.1016/j.rehab.2013.07.556

[54] Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age – H.A. BISCHOFF-FERRARI, M. BORCHERS, F. GUDAT, U. DÜRMÜLLER, H.B. STÄHELIN, W. DICK – Journal of Bone and Mineral Research, vol 19, n°2, feb 2004, pages 265-269

[55] Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D - J.C. SOUBERBIELLE, D. PRIE, M. COURBEBASSE, G. FRIENDLANDER, P. HOUILLIER, G. MARUANI, E. CAVALIER, C. CORMIER – Revue Francophone des Laboratoires, vol 2009, n°414, Juillet Aout 2009, pages 31-39 – doi:10.1016/S1773-035X(09)70087-5

[56] Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses – B. BOUVARD, C. ANNVEILLER, A. SALLE, O. BEAUCHET, D. CHAPPARD, M. AUDRAN, E. LEGRAND – Revue du Rhumatisme, vol 77, supplément 3, nov 2010, pages A18-A25 – doi:10.1016/j.rhum.2010.09.003

[57] Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie – G. DUTAU, F. LAVAUD – Revue Française d'Allergologie, vol 52, supplément 1, oct 2012, pages S10-S18 – doi:10.1016/S1877-0320(12)70038-6

[58] Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey – A.A. GINDE, J.M. MANSBACH, C.A. CAMARGO – Archives of Internal Medicine, vol 169, n°4, feb 2009, pages 384-390 – doi:10.1001/archinternmed.2008.560

[59] Low serum vitamin D levels and tuberculosis : a systematic review and meta-analysis – K.E. NNOAHAM, A. CLARKE – International Journal of Epidemiology, vol 37, n°1, feb 2008, pages 113-119 – doi:10.1093/ije/dym247

- [60] Epidemic influenza and vitamin D – J.J. CANNELL, R. VIETH, J.C. UMHAU, M.F. HOLICK, W.B. GRANT, S. MADRONICH, C.F. GARLAND, E. GIOVANNUCCI – *Epidemiology and Infection*, vol 134, n°6, dec 2006, pages 1129-1140 – doi:10.1017/S0950268806007175
- [61] Variation in Vitamin D Production could possibly Explain the Seasonality of Childhood Respiratory Infection in Hawaiï – W.B. GRANT – *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol 27, n°9, sept 2008, pages 853 – doi:10.1097/INF.0b013e3181817bc1
- [62] High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients – M. RODRIGUEZ, B. DANIELS, S. GUNAWARDENE, G.K. ROBBINS – *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol 25, n°1, jan 2009, pages 9-14 – doi:10.1089/aid.2008.0183
- [63] The antimicrobial peptide LL-37 inhibits HIV-replication – P. BERGMAN, L. WALTER-JALLOW, K. BROLIDEN, B. AGERBERTH, J. SÖDERLUND – *Current HIV Research*, Vol 5, n°4, juil 2007, pages 410-415 – doi:10.2174/157016207781023947
- [64] The effect of 1,25-vitamin D3 on maturation of monocytes from HIV-infected patients varies with degree of immunodeficiency – C.J. HAUG, F. MÜLLER, H. ROLLAG, P. AUKRUST, M. DEGRE, S.S. FROLAND – *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, vol 104, n°7-8, jul-aug 1996, pages 539-548
- [65] Vitamine D et infections – J. GHOSN, J.P. VIARD – *La Presse Médicale*, vol 42, n°10, oct 2013, pages 1371-1376 – doi:10.1016/j.lpm.2013.07.009
- [66] Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quelle est sa place dans les défenses anti-infectieuses ? – P.O. LANG – *Neurologie Psychiatrie Gériatrie*, vol 13, n°14, avril 2013, pages 71-78 – doi:10.1016/j.npg.2012.11.001
- [67] Vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient – E. CAVALIER, J.C. SOUBERBIELLE – *Médecine Nucléaire*, vol 33, n°1, jan 2009, pages 7-16 – doi:10.1016/j.mednuc.2008.10.001
- [68] Vitamine D et auto-immunité – Y. SCHOINDRE, O. BENVENISTE, N. COSTEDOAT-CHALUMEAU – *La Presse Médicale*, vol 42, n°10, oct 2013, pages 1358-1363 – doi:10.1016/j.lpm.2013.06.014
- [69] Vitamine D et neurologie – E. THOUVENOT, W. CAMU – *La Presse Médicale*, vol 42, n°10, oct 2013, pages 1398-1404 – doi:10.1016/j.lpm.2013.07.012
- [70] Vitamine D et Sclérose en Plaques. Etude prospective d'une cohorte de patients de la région Poitou-Charentes – J.P. NEAU, M.S. ARTAUD-URIOT, V. LHOMME, J.Y. BOUNAUD, F. LEBRAS, L. BOISSONNOT, N. MOINOT, J. CIRON, D. LARRIEU, S. MATHIS, G. GODENECHÉ, P. INGRAND – *Revue Neurologique*, vol 167, n°4, avril 2011, pages 317-323 – doi:10.1016/j.neurol.2010.10.002

- [71] Déficit en vitamine D et risque de diabète – J.L. SCHLIENGER, F. LUCA, C. GRIFFON – Médecine des Maladies Métaboliques, vol 4, n°5, oct 2010, pages 558-562 – doi:10.1016/S1957-2557(10)70122-X
- [72] Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques – Y. SCHOINDRE, B. TERRIER, J.E. KAHN, D. SAADOUN, J.C. SOUBERBIELLE, O. BENVENISTE, Z. AMOURA, J.C. PIETTE, P. CACOUB, N. COSTEDOAT-CHALUMEAU – La Revue de Médecine Interne, vol 33, n°2, feb 2012, pages 87-93 – doi:10.1016/j.revmed.2011.11.010
- [73] High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease : a randomized trial – A. LEHOUCK, C. MATHIEU, C. CARREMANS, F. BAEKE, J. VERHAEGEN, J. VAN ELDERE, B. DECALLONNE, R. BOUILLON, M. DECRAMER, W. JANSSENS – Annals of Internal Medicine, vol 156, n°2, jan 2012 – doi:10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00004
- [74] Le statut en 25-hydroxyvitamine D n'affecte pas la réponse clinique au rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde – R.B. M'BAREK, T. DUPRE, F. TUBACH, P.DIEUDE, E.PALAZZO, G. HAYEM, K. DAWIDOWICZ, S. OTTAVIANI, T. ALFAIATE, V. LECON-MALAIS, A. BOUTTEN, O. MEYER – Revue du Rhumatisme, vol 81, n°1, jan 2014 – doi:10.1016/j.rhum.2013.06.004
- [75] Vitamine D et inflammation – X. GUILLOT, L. SEMERANO, N. SAIDENBERG-KERMANACH, G. FALGARONE, M.C. BOISSIER – Revue du rhumatisme, vol 78, n°2, mar 2011, pages 128-133 – doi:10.1016/j.rhum.2010.09.007
- [76] Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux – Y. SCHOINDRE, B. TERRIER, J.E. KAHN, D. SAADOUN, J.C. SOUBERBIELLE, O. BENVENISTE, Z. AMOURA, J.C. PIETTE, P. CACOUB, N. COSTEDOAT-CHALUMEAU – La Revue de Médecine Interne, vol 33, n°2, f eb 2012, pages 80-86 – doi:10.1016/j.revmed.2011.11.009
- [77] Psoriasis et ostéomalacie à propos d'une nouvelle observation – N. RAISSOUNI, E. BENYAHYA, S. JANANI, R. BENNIS, O. MKINSI – La Revue de Médecine Interne, vol 25, n°3, mar 2004, pages 234-237 – doi:10.1016/j.revmed.2003.11.013
- [78] Prediction and prevention of autoimmune skin disorders – A.L. NANCY, S. YEHUDA – Archives of Dermatological Research, vol 301, n°1, jan 2009, pages 57-64 – doi:10.1007/s00403-008-0889-3
- [79] Environnement in utero et risque allergique – I. ANNESI-MAESANO – Revue Française d'Allergologie, vol 53, n°3, avril 2013, pages 167-170 – doi:10.1016/j.reval.2013.01.043
- [80] The role of latitude, ultraviolet radiation exposure and vitamin D in childhood asthma and hayfever : an Australian multicenter study – A.M. HUGHES, R.M. LUCAS, A.L. PONSONBY, C. CHAPMAN, A. COULTHARD, K. DEAR, T. DWYER, T.J. KILPATRICK, A.J. McMICHAEL, M.P. PENDER, B.V. TAYLOR, P. VALERY, I.A.F. VANDERMEI, D. WILLIAMS – Pediatric Allergy and Immunology, vol 22, n°3, may 2011, pages 327-333 – doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01099.x

- [81] Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2010 ? Partie 1 : physiopathologie, génétique, épidémiologie, diagnostic (précoce) et prévention (une revue de la littérature internationale 2010) – C. PONVERT – Revue Française d'Allergologie, Nov 2011, Volume 51, Issue 7 – pages 642-656 – doi:10.1016/j.reval.2011.09.002
- [82] Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2010 ? Partie 3 : anaphylaxie, allergie cutanée, alimentaire, médicamenteuse et aux insectes (une revue de la littérature internationale 2010) – C. PONVERT – Revue Française d'Allergologie, vol 52, n°2, mar 2012, pages 103-120 – doi:10.1016/j.reval.2011.10.005
- [83] Ce que nous avons appris sur les effets bénéfiques de la vitamine D en 2012 – W.B. GRANT – Neurologie Psychiatrie Gériatrie, vol 13, n°74, avril 2013, pages 89-95 – doi:10.1016/j.npg.2013.02.001
- [84] Vitamine D et cancers – M. ESPIE, J. WASSERMAN, E. de KERMADEC, M. LALLOUM, F. COUSSY – La Presse Médicale, vol 42, n°10, oct 2013, pages 1405-1411 – doi:10.1016/j.lpm.2013.07.013
- [85] Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D – A.V. KRISHNAN, D. FELDMAN – Annual Review of Pharmacology and Toxicology, vol 51, feb 2011, pages 311-336 – doi:10.1146/annurev-pharmtox-010510-100611
- [86] Vitamine D et risque cardiovasculaire – C.A. NKEMBE, J. MYARA, G. HELFT, J. BLACHER – Médecine des maladies métaboliques, vol 3, n°3, june 2009, pages 247-250 – doi:10.1016/S1957-2557(09)74739-X
- [87] Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease – A. ZITTERMANN – Progress in Biophysics and Molecular Biology, vol 92, n°1, sept 2006, pages 39-48 – doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.001
- [88] Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire – C. CORMIER, M. COURBEBASSE, E. MAURY, E. THERVET, J.C. SOUBERBIELLE – Journal des Maladies Vasculaires, vol 35, n°4, july 2010, pages 235-241 – doi:10.1016/j.jmv.2010.05.001
- [89] Le syndrome métabolique : quelle(s) définition(s) pour quel(s) objectif(s) ? – E. ESCHWEGE – Annales d'Endocrinologie, vol 66, n°2, part 2, april 2005, pages 32-44 – doi:10.1016/S0003-4266(05)81732-9
- [90] La vitamine D protège de l'obésité et des désordres métaboliques associés chez la souris – J.F. LANDRIER, J. MARCOTORCHINO, F. TOURNIAIRE – Diabetes and Metabolism, vol 39, supplément 1, mar 2013, pages 26-29 – doi:10.1016/S1262-3636(13)71802-0
- [91] La vitamine D serait (aussi) un antidépresseur – A. COHEN – Option/Bio, vol 24, n°493, juin 2013, page 10 – doi:10.1016/S0992-5945(13)71322-9
- [92] Corrélation entre taux de vitamine D et perfusion cérébrale chez les patients atteints de démences dégénératives – K. FARID, L. VOLPE GILLOT, S. PETRAS, H. GUARRIGUE, C. PLOU, X.

POULIAS, J. BLACHER, N. CAILLAT VIGNERON – Médecine Nucléaire, vol 36, n°4, avril 2012, pages 171-172 – doi:10.1016/j.mednuc.2012.02.048

[93] Association vitamine D et mémoire explicite chez la femme âgée : Résultats de l'étude EPIDOS – C. ANNWEILER, A.M. SCHOTT, Y. ROLLAND, P. ALLAIN, R. KRESSIG, F. HERMANN, G. BERRUT, O. BEAUCHET – Revue Neurologique, vol 165, n°10, supplément 1, oct 2009, pages 77-78 – doi:10.1016/S0035-3587(09)72650-5

[94] 1,25-dihydroxyvitamin D3 administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell-line derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum – B. SANCHEZ, J.L. RELOVA, R. GALLEGOS, I. BEN-BATALLA, R. PEREZ-FERNANDEZ – Journal of Neuroscience Research, vol 87, n°3, feb 2009, pages 723-732 – doi:10.1002/jnr.21878

[95] Vitamin D and Parkinson's disease, a hypothesis – H.L. NEWMARK, J. NEWMARK – Movement Disorders, vol 22, n°4, mar 2007, pages 461-468 – doi:10.1002/mds.21317

[96] Symptômes dépressifs et douleurs diffuses chez un détenu : penser au déficit en vitamine D – M. CHESEAU, A. MUSELLE, B. GRAVIER – La Presse Médicale, vol 42, n°12, dec 2013, pages 1565-1571 – doi:10.1016/j.lpm.2013.01.060

[97] Les facteurs de risque environnementaux de la schizophrénie – J. VILAIN, A.M. GALLIOT, J. DURAND-ROGER, M. LEBOYER, P.M. LLORCA, F. CHÜRHOFF, A. SZÖKE – L'encéphale, vol 39, n°1, feb 2013, pages 19-28 – doi:10.1016/j.enceo.2011.12.007

[98] Vitamine D et grossesse – T. BUI, S. CHRISTIN-MAITRE – Annales d'endocrinologie, vol 72, supplément 1, oct 2011, pages S23-S28 – doi:10.1016/S0003-4266(11)70006-3

[99] Vitamine D et grossesse – A. BENACHI, A.G. CORDIER, M. COURBEBASSE, J.C. SOUBERBIELLE – La Presse Médicale, vol 42, n°10, Oct 2013, pages 1377-1382 – doi:10.1016/j.lpm.2013.07.007

[100] Association between vitamine D deficiency and primary cesarean section – A. MEREWOOD, S.D. MEHTA, T.C. CHEN, H. BAUCHNER, M.F. HOLICK – The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol 94, n°3, mar 2009, pages 940-945 – doi:10.1210/jc.2008-1217

[101] Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women – L.M. BODNAR, J.M. CATOV, J.M. ZMUDA, M.E. COOPER, M.S. PARROTT, J.M. ROBERTS, M.L. MARAZITA, H.N. SIMHAN – Journal of Nutrition, vol 140, n°5, may 2010, pages 999-1006 – doi:10.3945/jn.109.119636

[102] Analyse critique du déficit en vitamine D – M. AUDRAN, K. BRIOT - Revue du Rhumatisme, vol 77, n°2, mar 2010, pages 139-143 – doi:10.1016/j.rhum.2009.09.009

[103] Effect of four monthly oral vitamin D3 supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community : randomised double blind controlled trial – D.P.

TRIVEDI, R. DOLL, K.T. KHAW – British Medical Journal, vol 326, 2003, pages 469-475 – doi:10.1136/bmj.326.7387.469

[104] Vitamin D and its major metabolites : serum levels after graded oral dosing in healthy men – M.J. BARGER-LUX, R.P. HEANEY, S. DOWELL, T.C. CHEN, M.F. HOLICK – Osteoporos International, vol 8, n°3, 1998, pages 222-230

[105] Hypercalcémie sévères – C. GUIDON – EMC Anesthésie Réanimation, vol 2, n°2, avril 2005, pages 114-131 – doi:10.1016/j.emcar.2005.01.001

[106] L'intoxication par la vitamine D chez le nourrisson - L. ELARQAM, A. BABAKHOUYA, S. CHAOUKI, S. ATMANI, A. BOUHARROU, M. HIDA – Journal de pédiatrie et de puériculture, vol 20, n°5, sept 2007, pages 203-205 – doi:10.1016/j.jpp.2007.07.001

[107] Hypercalcémie majeure secondaire à une intoxication par la vitamine D – C. CHAMBELLAN-TISON, B. HOREN, G. PLAT-WILSON, P. MOULIN, I. CLAUDET – Archives de Pédiatrie, vol 14, n°11, nov 2007, pages 1328-1332 – doi:10.1016/j.arcped.2007.08.005

[108] e-vidal – www.evidal.fr

[109] Atteintes rénales de la sarcoïdose – T STEHLE, J.J. BOFFA, P. LANG, D. DESVAUX, D. SAHALI, V. AUDARD – La Revue de Médecine Interne, vol 34, n°9, sept 2013, pages 538-544 – doi:10.1016/j.revmed.2012.10.009

[110] Vitamines dans la pratique médicale de tous les jours – J.C. GUILLAND – AKOS (Traité de Médecine), vol 8, n°1, 2013, pages 1-9 – doi:10.1016/S1634-6939(12)49761-7

[111] ANC 2001. Apports Nutritionnels Conseillés. Paris : Tec et Doc. Lavoisier ; 2001.

[112] La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO – C.L. BENHAMOU, J.C. SOUBERBIELLE, B. CORTET, P. FARDELLONE, J.B. GAUVAIN, T. THOMAS – La Presse Médicale, vol 40, n°7-9, july-aug 2011, pages 673-682 – doi:10.1016/j.lpm.2011.04.001

[113] Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis – Washington, DC – developed by the National Osteoporosis Foundation – Jan 2010, revised 2013

[114] Utilité clinique du dosage de la vitamine D, note de cadrage – Haute Autorité de Santé, Service d'évaluation des actes professionnels – Janvier 2013 – www.has-sante.fr

[115] Etude Nationale Nutrition Santé 2006-2007, Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectifs et les repères du Programme National Nutrition Santé (PNNS) – Institut de Veille Sanitaire

[116] Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) 2006-2007 – publication de septembre 2009 (version 2)

- [117] Rayonnement ultra-violet : effets biologiques – C. BEDANE, R. ROELANDTS – Annales de Dermatologie et de Vénérologie, vol 134, n°5-C2, mai 2007, pages 9-11 – doi:AD-05-2007-134-5-C2-0151-9638-101019-200703018
- [118] Ethnicité et vitamine D – P. CHAUVEAU, M. APARICIO – Néphrologie et Thérapeutique, vol 9, n°6, nov 2013, pages 398-402 – doi:10.1016/j.nephro.2013.03.012
- [119] Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère – D. TURCK – Archives de Pédiatrie, vol 12, n°S3, dec 2005, pages 145-165 – doi:10.1016/j.arcped.2005.10.006
- [120] Utilité clinique du dosage de la vitamine D, texte court du rapport d'évaluation technologique – Haute Autorité de Santé, Service d'évaluation des actes professionnels – oct 2013 – www.has-sante.fr
- [121] SFP-P026 – Calcium – Etat des lieux sur la supplémentation en vitamine D chez l'enfant – N. HASTIER-GOUIN, M. MATHE, N. BOGLIOLO HAUSS, A. BELGAID, A. ROSE, D. DUFOUR, J.C. PAON, P. LE ROUX – Archives de Pédiatrie, vol 15, n°5, juin 2008, page 952 – doi:10.1016/S0929-693X(08)72160-2
- [122] Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. Validation d'un abaque décisionnel non invasif prenant en compte l'exposition solaire et les apports exogènes de vitamine D – M. GARABEDIAN, S. MENN, O. WALRANT-DEBRAY, C. TEINTURIER, R. DELAVEYNE, A. RODEN – Archives de Pédiatrie, vol 12, n°4, avril 2005, pages 410-419 – doi:10.1016/j.arcped.2004.09.031
- [123] La supplémentation en vitamine D durant la grossesse : une nécessité – Comité de nutrition – Archives de Pédiatrie, vol 2, n°4, avril 1995, pages 373-376 – doi:10.1016/0929-693X(96)81161-4
- [124] Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation d'une gamme de spécialités fromagères pour enfants et adolescents, sources de calcium et enrichies en vitamine D – AFSSA, novembre 2006 – www.anses.fr/Documents/NUT2006sa0050.pdf
- [125] Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse AFSSA, juillet 2009 – www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2007sa0315t2.pdf
- [126] Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande de mise sur le marché d'un nouvel ingrédient alimentaire : levure traitée par UV à teneur augmentée en vitamine D – AFSSA, novembre 2012 – www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2012sa0225.pdf
- [127] Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande de mise sur le marché d'un nouvel aliment : lait traité par

UV à teneur augmentée en vitamine D – AFSSA, mars 2013 -
www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2013sa0014.pdf

[128] Vitamin D and the elderly – L. MOSEKILDE – Clinical Endocrinology, vol 62,n°3, mar 2005, pages 265-81 – doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x

[129] Ostéopathies fragilisantes, maladie rénale chronique, malabsorptions, anomalies biologiques du métabolisme phosphocalcique : les bonnes indications pour un remboursement raisonné du dosage de vitamine D – J.C. SOUBERBIELLE, C.L. BENHAMOU, B. CORTET, M. ROUSIERE et al. – Annales de Biologie Clinique, vol 72, n°4, juill-aout 2014 – pages 385-389

ANNEXE

Abaque décisionnel proposé pour identifier les populations à risque de statut vitaminique D faible

Date de remplissage du questionnaire

Merci de répondre à ce questionnaire en ne cochant qu'une seule case par proposition
Si plusieurs réponses sont possibles, tenir compte uniquement de la réponse la plus cotée.

I. Exposition solaire sur l'année écoulée

(Entre aujourd'hui et l'an dernier à la même date)

Ne doit être considérée que votre dernière exposition au soleil pendant au moins une semaine:

- **entre le 1er juin et 30 septembre dernier** (en France métropolitaine ou pays de même latitude)
- **ou quelle que soit la période de l'année**, si pays chauds ou montagne,
- **et quelle que soit l'activité** (récréation, football, terrasse de café, trajet maison-école, en vacances ou activité en plein air...)

RESULTATS

- *Lieu principal d'exposition solaire (en plein air) pendant la période considérée :*

agglomération campagne montagne mer/plage
 (coter : 1) (coter : 2) (coter : 3) (coter : 3)

- *Pendant ces moments passés en plein air, avez-vous exposé au soleil ?*

tête tête, bras, jambes corps entier
 (coter : 0) (coter : 1) (coter : 2)

TOTAL

Votre dernière exposition solaire remonte au mois deannée

Nombre de mois écoulés depuis votre dernière exposition solaire N =.....

N	TOTAL				
	1	2	3	4	5
0	1	2	3	4	5
1	0,95	1,90	2,85	3,80	4,75
2	0,90	1,80	2,70	3,60	4,50
3	0,85	1,70	2,55	3,40	4,25
4	0,80	1,60	2,40	3,20	4
5	0,75	1,50	2,25	3	3,75
6	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50
7	0,65	1,30	1,95	2,60	3,25
8	0,60	1,20	1,80	2,40	3
9	0,55	1,10	1,65	2,20	2,75
10	0,50	1	1,50	2	2,50
11	0,45	0,90	1,35	1,80	2,25
12	0,40	0,80	1,20	1,60	2

A l'intersection **TOTAL** (des points obtenus) et **N** (nombre de mois depuis dernière exposition), repérez

VOTRE SCORE EXPOSITION SOLAIRE = ,

2. Alimentation - Apports en vitamine D

Avez-vous pris un traitement comportant de la vitamine D seule ou en association dans les 3 derniers mois (Vitamines en ampoule ou comprimé, gélules huile foie morue...)?

(si oui, le questionnaire est terminé, score alimentaire final de Vitamine D = 9) OUI

NON

- Évaluez votre consommation d'un ou plusieurs des poissons suivants uniquement (ne pas prendre en compte la consommation d'autres poissons tels que cabillaud, sole, merlan)

(exemple : dans la semaine, vous avez pris du poisson frais :

1 fois du saumon, 1 fois du hareng et 1 fois des sardines, cocher plus d'1 fois/semaine = cote 3)

RESULTATS

Poissons FRAIS OU CONGELÉS :

saumon, sardine, hareng, truite arc-en-ciel, maquereau, thon, anguille, flétan

moins d'1 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 0)	1 à 2 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 1)	1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 2)	plus d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter 3)	<input type="checkbox"/>
--	--	---	--	--------------------------

Poissons FUMES ou MARINES : saumon, hareng, maquereau

moins d'1 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 0)	1 à 2 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 1)	1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 2)	plus d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter 3)	<input type="checkbox"/>
--	--	---	--	--------------------------

Poissons en CONSERVE : sardine, hareng, thon, maquereau, anchois

moins d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 0)	1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 1)	plus d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter 3)	<input type="checkbox"/>
---	---	--	--------------------------

ALIMENTS ENRICHIS EN VITAMINE D : lait enrichi, autre boisson enrichie (soja, ...) et produits laitiers frais enrichis (yaourt, petit suisse,...)

1 à 3 bols de LAIT enrichi <input type="checkbox"/> ou de boisson enrichie par semaine (coter : 1)	au moins 4 bols de lait enrichi <input type="checkbox"/> ou de boisson enrichie par semaine (coter : 2)	<input type="checkbox"/>
---	--	--------------------------

au moins 1 produit laitier frais enrichi par jour <input type="checkbox"/> (coter : 1)	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------

Si le total de la cotation est supérieur à 9, inscrire néanmoins 9

VOTRE SCORE APPORTS VITAMINE D

Alimentation - Apports calciques : Merci de répondre en cochant une seule case par question
(le lait de soja ne fait pas partie des produits laitiers)

- Évaluez votre consommation des aliments et boissons suivants **PAR SEMAINE**

(exemple : dans la semaine 2 yaourts, 1 crème dessert et 3 glaces, cocher 6 ou plus / semaine)

RESULTATS

LAIT (milkshake, lait ajouté au café, aux céréales, à la purée...) (3 verres = 1 bol = 300 ml)

Non Nombre verres / semaine Nombre bols / semaine
(coter : 0) (coter : nbre verres x 1 =) (coter : nbre bols x 3 =)

EAUX MINÉRALES (CONTREXEVILLE ou VITTEL SOURCE HEPAR) (1 verre = 100 ml)

Non Nombre verres / semaine
(coter : 0) (coter : nbre verres x 0,5 = ,)

YAOURT - CREME DESSERT- GLACE (2 boules) - **FLAN** (portion = 125 ml)

Non 1 fois/semaine 2 à 5/sem 6 ou plus /sem
(coter : 0) (coter : 1) (coter : 5) (coter : 9)

PETITS SUISSES (un petit suisse = 30 g, une barquette = 60 g) (portion = 60 g)

Non 1 fois/semaine 2 à 5/sem 6 ou plus /sem
(coter : 0) (coter : 0,5) (coter : 2) (coter : 4)

FROMAGE BLANC (portion = 100 g)

Non 1 fois/semaine 2 à 5/sem 6 ou plus /sem
(coter : 0) (coter : 1) (coter : 3) (coter : 6)

FROMAGE PATE MOLLE (type camembert ou fromage fondu = 30 g) (portion = 30 g)

Non 1 fois/semaine 2 à 5/sem 6 ou plus /sem
(coter : 0) (coter : 1) (coter : 4) (coter : 7)

FROMAGE PATE DURE (type gruyère, raclette, fondue savoyarde ... = 30 g) (portion = 30 g)

Non 1 fois/semaine 2 à 5/sem 6 ou plus /sem
(coter : 0) (coter : 2) (coter : 8) (coter : 15)

ŒUFS - VIANDES - POISSONS (portion = 100 g)

(-) 3 fois/semaine 3 à 7/sem 8 ou plus /sem
(coter : 0) (coter : 0,5) (coter : 1)

FRITES - LEGUMES VERTS (portion = 200 g)

Non (-) 3 fois/semaine 3 à 7/sem 8 ou plus /sem
(coter : 0) (coter : 2) (coter : 4) (coter : 8)

PAINS (1 ficelle = ½ baguette = 100 g) - **FRUITS** (150 g)

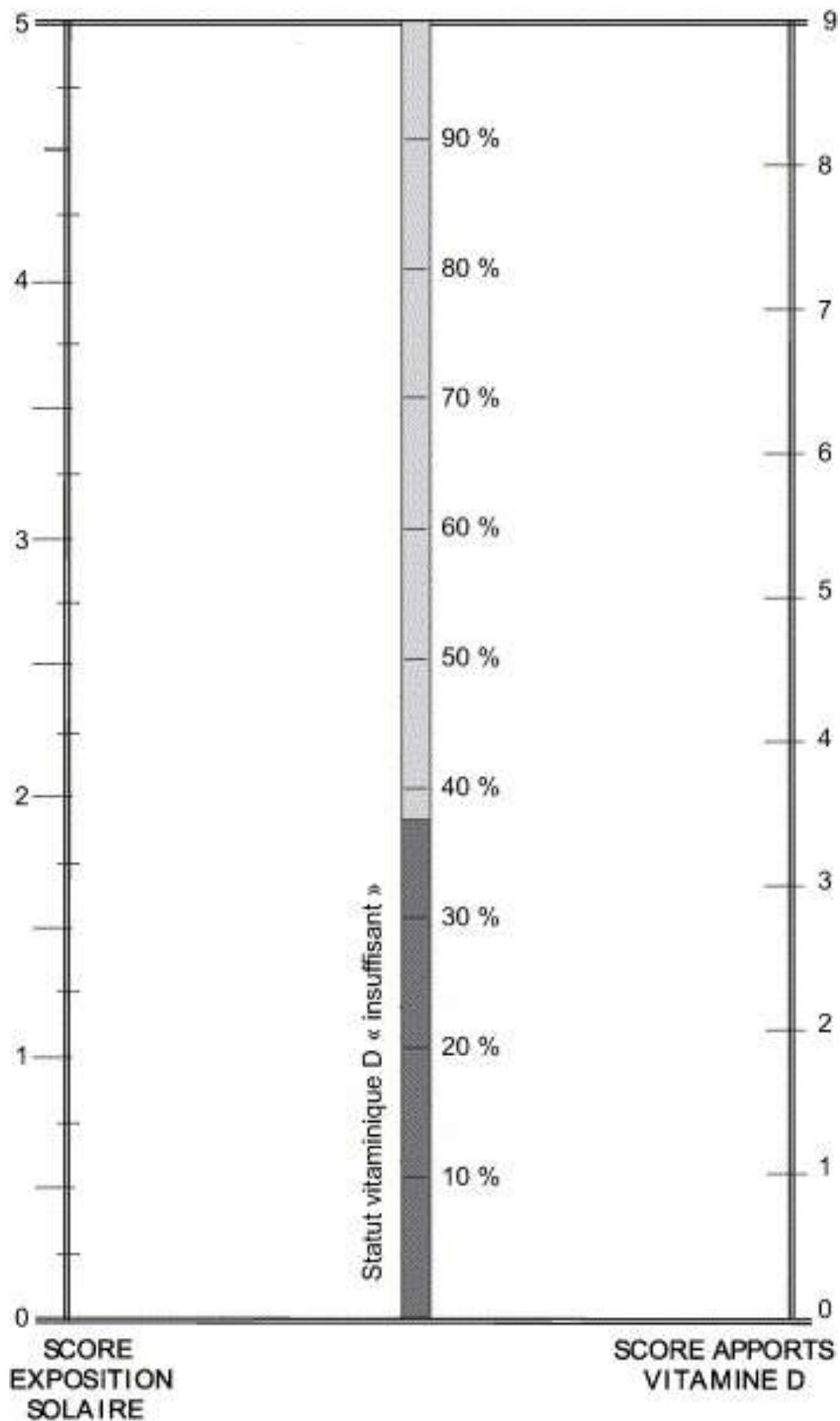
(-) 3 fois/semaine 3 à 7/sem 8 ou plus /sem
(coter : 0) (coter : 1) (coter : 2)

CHOCOLAT AU LAIT OU BLANC (1 tablette = 5 barres = 100 g)

non 1 à 2 tabl/sem 2 à 4 tabl/sem > 4 tabl/sem
(coter : 0) (coter : 3) (coter : 6) (coter : 9)

BILAN APPORTS CALCIFIQUES

(cote 1 = 120 mg de calcium / semaine)





DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : GARDEL Pauline

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 19 09 2014 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : Amphi Curie

Avis du conseiller de thèse:

Nom : SOUDAN

Prénom: Benoit

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 06/06/2014
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : BROUSSEAU

Prénom: Thierry

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 6 Juin 2014
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable



Le Doyen

L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2013/2014

Nom : GRARDEL
Prénom : Pauline

Titre de la thèse : Propriétés réactualisées de la vitamine D. Vers un élargissement futur de ses indications thérapeutiques et préventives ?

Mots-clés : vitamine D, effets extra-osseux, muscle, immunité, cancers, système cardiovasculaire, système nerveux, grossesse, déficit, supplémentation

Résumé : Les propriétés de la vitamine D, découverte il y a plus d'un siècle, se limitaient jusqu'aux années 1980 au contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et à son rôle dans le métabolisme osseux. Depuis, les études d'observation et d'intervention se sont multipliées. Elles ont permis de mettre en évidence des effets dits « non classiques » de la vitamine D. Son mécanisme d'action au cœur de la cellule, mais aussi sa synthèse au sein même de nombreux tissus, semblent impliquer la vitamine D dans de nombreux mécanismes physiopathologiques, lui conférant potentiellement un effet sur le muscle, un rôle de médiateur sur le système immunitaire, un effet protecteur vis-à-vis de pathologies cardiovasculaires ou encore sur certaines maladies du système nerveux. Sa supplémentation pourrait donc, à terme, être considérée comme indispensable, quand une grande partie de la population Française présente une insuffisance, plus ou moins sévère, en vitamine D.

Membres du jury :

Président : Professeur Thierry BROUSSEAU
Professeur de Biochimie, Université Lille II
Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier, Institut de Biochimie et de Biologie moléculaire, CHRU Lille

Assesseur: Docteur Benoit SOUDAN
Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier, Institut de Biochimie et de Biologie moléculaire, CHRU Lille

Membre extérieur: Docteur Hélène BLARY
Pharmacien, Pharmacie du Pavé de Lille, Wasquehal