

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

**Soutenue publiquement le 20 mars 2024
Par Mme MONSEMPÈS CLAIRE**

**Vitamine D : sommes-nous tous carencés dans les
Hauts-de-France ?
Et si on en parlait au comptoir !**

Membres du jury :

Président : Pr. GRESSIER Bernard, Professeur des universités, Praticien hospitalier en pharmacie clinique au CHR d'Armentières

Directeur, conseiller de thèse : Dr. KAMBIA Nicolas, Maître de conférences en pharmacologie à la faculté de Pharmacie, UFR3S, Université de Lille

Assesseur : Mme GOUIEZ HOUSNI Assia, Docteur en Pharmacie, Adjointe à la Pharmacie Delobelle à Fretin

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|-------------|--------------|---------------|--|--------------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie | 82 |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie | 82 |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie - Virologie | 82 |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | ODOU | Pascal | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | POULAIN | Stéphanie | Hématologie | 82 |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | STAELS | Bart | Biologie cellulaire | 82 |

Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|-------------|--------------|---------------|--|--------------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie | 87 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques | 87 |

| | | | | |
|-----|---------------|-----------------|---|----|
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Biophysique - RMN | 85 |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie bioinorganique | 85 |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie | 86 |
| M. | ELATI | Mohamed | Biomathématiques | 27 |
| M. | FOLIGNÉ | Benoît | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie analytique | 85 |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | GOOSSENS | Jean-François | Chimie analytique | 85 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie | 86 |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques | 26 |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LESTRELIN | Réjane | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie physique | 85 |
| M. | MILLET | Régis | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne | Biochimie | 87 |
| Mme | PERROY | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | ROMOND | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie | 86 |
| M. | SERGHERAERT | Éric | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique | 86 |

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|-------------|------------|-----------------|---|--------------------|
| M. | BLONDIAUX | Nicolas | Bactériologie - Virologie | 82 |
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie | 82 |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | LANNOY | Damien | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|-------------|-----------------|---------------|--|--------------------|
| M. | AGOURIDAS | Laurence | Chimie thérapeutique | 85 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | ANTHÉRIEU | Sébastien | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie | 87 |
| M. | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 85 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie - Virologie | 87 |
| M. | BELARBI | Karim-Ali | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | BERTHET | Jérôme | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie | 87 |
| M. | BOCHU | Christophe | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie | 86 |
| M. | BOSC | Damien | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie | 87 |

| | | | | |
|-----|-----------------------|-----------------|--|----|
| Mme | CARON-HOUDE | Sandrine | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | CARRIÉ | Hélène | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie organique | 86 |
| M. | CHEVALIER | Dany | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie analytique | 85 |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques | 85 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques | 27 |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | FARCE | Amaury | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | FLIPO | Marion | Chimie organique | 86 |
| M. | FURMAN | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie | 87 |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie | 87 |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie | 86 |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie | 87 |
| M. | KAMBIA KPAKPAGA | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | KARROUT | Younes | Pharmacotechnie industrielle | 85 |

| | | | | |
|-----|-------------|---------------|--|----|
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie | 87 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | LELEU | Natascha | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence | Biomathématiques | 26 |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie | 86 |
| M. | MOREAU | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques | 85 |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie | 85 |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie | 87 |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | RIVIÈRE | Céline | Pharmacognosie | 86 |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie | 86 |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie | 87 |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie | 87 |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Chimie organique | 86 |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques | 85 |

Professeurs certifiés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeurs Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M. | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|------------|--|-------------|
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques | 85 |
| M. | DUFOSSEZ | François | Biomathématiques | 85 |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85 |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | MITOUMBA | Fabrice | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 86 |
| M. | PELLETIER | Franck | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques | 85 |

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|-----------|--|-------------|
| Mme | CUVELIER | Élodie | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | GRZYCH | Guillaume | Biochimie | 82 |
| Mme | LENSKI | Marie | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|---------|---|-------------|
| Mme | GEORGE | Fanny | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87 |
| Mme | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | RUEZ | Richard | Hématologie | 87 |
| M. | SAIED | Tarak | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | SIEROCKI | Pierre | Chimie bioinorganique | 85 |

Enseignant contractuel

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|-------------|---------|---|
| M. | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |

Remerciements

A mon jury :

Monsieur Bernard GRESSIER,

Merci pour vos enseignements et votre implication directe par l'honneur de votre présence au sein de ce jury en tant que président de thèse et indirecte par le biais du stage hospitalier réalisé durant ma cinquième année au sein de votre service de biologie à Armentières qui m'a beaucoup aidé à la réalisation de ce projet.

Monsieur Nicolas KAMBIA,

Mon directeur et conseiller de thèse, un grand merci pour m'avoir guidée et conseillée sur ce travail. Pour vos conseils rigoureux, scientifiques, personnels et bienveillants qui témoignent de votre grande expérience dans le domaine. Ce sont ces qualités qui m'ont poussée vers vous pour réaliser ce projet, mon choix était déjà fait dès la quatrième année de pharmacie.

Madame Assia GOUIEZ,

Mon amie, une évidence pour cette mission, qui saura honorer ce moment si important dans la gentillesse et la bienveillance, ces deux qualités qui lui correspondent entièrement. Sa détermination, sa force de conseil et sa capacité à inspirer les autres font d'elle la personne parfaite pour m'encadrer à cette étape finale de mes études.

A mes amis :

Célia et Mathilde

Mes amies du banc de la fac, merci pour ces sept années déjà traversées ensemble, pour les moments « studieux » passés en salle de travail, pour notre entraide à la faculté et dans la vie, tous ces bons moments qui ont fait de nos études une étape plus agréable et aux futurs bons moments.

Marie

Merci pour ton soutien incommensurable durant les études et ton inspiration à faire de moi une personne meilleure.

Guy Robe

Dont l'incantation de réussite qu'il m'a transmise en première année a hanté mes rêves et a fonctionné. Merci d'avoir cru en moi.

A mes collègues :

À l'équipe Gosselin,

Corinne, Elsa, Mélanie, Céline et Agathe, merci pour votre expérience, vos conseils, votre soutien et votre aide durant cette année de stage en plein Covid.

Monsieur Gosselin, qui a su me donner une confiance aveugle. Le titulaire, grâce à qui j'ai pu reprendre de l'assurance en moi et en ma maîtrise de l'exercice à l'officine.

À l'équipe des Halles,

Conséquente je ne peux pas tous les citer, mais notamment à l'équipe comptoir : Cécile, Manon, Marion, Nathalie, Nicolas, Benjamin, Lucie, Nelly, Emilie, Ghenima, Ilhem, Ophélie, Sofiane, Eric, Gauthier, merci pour votre bonne humeur et votre bienveillance qui donnent envie de se lever le matin pour aller travailler.

À l'équipe Barbry,

Mlle Barbry, Emmanuel, Carole, Anne Ryan et Hugo, merci pour votre accueil au sein de cette magnifique équipe pour votre soutien et la confiance que vous m'accordez dans cette nouvelle aventure.

A ma famille :

Mes parents

Merci d'avoir toujours cru en moi, vous n'avez jamais douté. Votre fierté me remplit de bonheur pour vous rendre ne serait-ce qu'une once de ce que vous avez pu m'apporter dans la vie.

Mon frère

Paul, l'homme que tu es devenu me remplit de fierté. Merci pour ces moments inoubliables passés ensemble. Pour ton soutien dans les moments traversés, et la complicité que l'on partage.

Maxime

Mon amour de tous les jours, qui a su supporter mes années d'études après avoir fini les siennes. Qui étais là quand le moral était en bas, avec tes mots, ta présence et tes attentions.

Et enfin à ma Grand-mère

Qui je le sais me regarde là-haut avec ses petits yeux rieurs, qui doit bien rire en train de me voir rédiger ce texte. Tu es partie avant que je puisse te remercier, malgré tout je te sens à chaque mouvement et choix que je fais dans la vie. Je pense toujours fort à toi, merci d'être là.

Également merci à toutes les personnes qui m'ont conseillée, encouragée et soutenue durant ces années.

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Table des matières :

| | |
|--|-----------|
| Figures et Tableaux | 5 |
| Glossaire : | 7 |
| Introduction : | 8 |
| PARTIE I : ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA VITAMINE D..... | 10 |
| I. Généralités :..... | 10 |
| A. Histoire :..... | 10 |
| B. Présentation : | 12 |
| 1) Définition :..... | 12 |
| 2) Structure : | 13 |
| 3) Propriétés physico-chimiques :..... | 14 |
| 4) Unité : | 14 |
| C. Origines :..... | 15 |
| 1) Source exogène : Apport alimentaire..... | 15 |
| 2) Source endogène : Synthèse cutanée après exposition UV | 17 |
| II. Mécanismes biologiques : | 18 |
| A. Absorption :..... | 18 |
| B. Transport : | 18 |
| C. Activation :..... | 18 |
| 1) Hépatique..... | 18 |
| 2) Rénale | 19 |
| D. Stockage :..... | 20 |
| E. Eléments de régulation :..... | 20 |
| 1) Vitamine D synthétisée en excès : | 21 |
| 2) Dans le foie :..... | 21 |
| 3) Dans le rein : | 22 |
| III. Rôles de la vitamine D et indications thérapeutiques : | 24 |
| A. Effets musculo-osseux | 24 |
| 1) Rôle de la vitamine D dans le métabolisme musculo-osseux..... | 24 |
| (a) Stimulation de l'absorption du calcium et des ions phosphates :..... | 24 |
| (b) Contrôle l'ostéogenèse ou l'ostéoclastogénèse : | 25 |
| (c) Agit sur la fonction musculaire et sa coordination :..... | 25 |
| 2) Rôle de la vitamine D dans les troubles musculo-osseux..... | 25 |
| (a) Rachitisme :..... | 25 |
| (b) Ostéomalacie : | 26 |
| (c) Ostéoporose : | 26 |
| (d) Arthrose : | 27 |
| (e) Fractures :..... | 27 |
| (f) Fonction musculaire : | 27 |
| (g) Chutes : | 27 |
| B. Rôle extra-osseux : | 28 |
| 1) Rôle dans les mécanismes immunitaires | 28 |
| 2) Rôle dans les mécanismes inflammatoires : | 29 |
| 3) Autres rôles :..... | 31 |
| C. Surdosages en vitamine D et pharmacovigilance | 33 |
| 1) Demande et contexte :..... | 33 |
| 2) Déclaration de pharmacovigilance : | 33 |
| (a) Les conduites à risque :..... | 33 |
| (b) Situations à risque rencontrées : | 33 |
| (c) Toxicité de la vitamine D : | 34 |
| 3) Vitamine D et Covid-19..... | 35 |
| (a) Mécanisme de l'infection grave du covid 19 : | 35 |
| (b) Études menées durant la première vague du Covid :..... | 36 |

| | |
|---|-----------|
| PARTIE II : SOMMES-NOUS TOUS CARENCÉS DANS LA RÉGION DES HAUTS-DE-FRANCE ? | 38 |
| I. Insuffisance vitaminique | 38 |
| A. Dosage de la vitamine D..... | 38 |
| 1) Exploration de la forme à doser :..... | 38 |
| 2) Exploration de la norme à définir :..... | 39 |
| (a) Distribution normale des valeurs :..... | 39 |
| (b) Détermination selon différents critères :..... | 39 |
| 3) Techniques de dosage..... | 41 |
| (a) La méthode immunologique..... | 41 |
| (b) La méthode séparative..... | 42 |
| 4) Indications :..... | 42 |
| (a) Objectif :..... | 42 |
| (b) Dosage :..... | 42 |
| (c) Prescription :..... | 43 |
| B. Hypovitaminose D..... | 44 |
| 1) Manifestations cliniques :..... | 44 |
| (a) Manifestations osseuses et musculaires au cours de la vie :..... | 44 |
| (b) Manifestations non osseuses :..... | 45 |
| 2) Facteurs de risque d'hypovitaminose..... | 45 |
| (a) Apport insuffisant :..... | 45 |
| (b) Malabsorption :..... | 47 |
| (c) Métabolisme :..... | 47 |
| (d) Causes iatrogènes :..... | 48 |
| II. Statut vitaminique des habitants des Hauts-de-France | 50 |
| A. La région des Hauts-de-France..... | 50 |
| 1) Étude dans les Hauts-de-France..... | 50 |
| (a) Méthodologie :..... | 50 |
| (b) Résultats :..... | 50 |
| (c) Interpretation :..... | 51 |
| 2) Les facteurs d'hypovitaminose D dans la région Hauts-de-France..... | 51 |
| (a) Conditions météorologiques :..... | 51 |
| (b) La population :..... | 52 |
| (c) Santé :..... | 52 |
| III. Statut vitaminique des habitants du reste du monde | 55 |
| A. France..... | 55 |
| B. Europe..... | 55 |
| C. Monde..... | 55 |
| IV. Enquête hospitalière au CHR d'Armentières :..... | 57 |
| A. Le CHR d'Armentières..... | 57 |
| B. Etude observationnelle..... | 57 |
| 1) Objectifs :..... | 57 |
| 2) Matériels et méthodes :..... | 57 |
| 3) Caractéristiques de l'étude :..... | 57 |
| (a) Population concernée :..... | 58 |
| (b) Flow Chart :..... | 58 |
| 4) Limites de l'étude :..... | 58 |
| 5) Résultats et discussion :..... | 59 |
| (a) Population étudiée :..... | 59 |
| (b) Taux généraux de vitamine D :..... | 60 |
| (c) Données des dosages de la vitamine D dans le groupe hypovitaminose..... | 61 |
| (d) Vitamine D et Covid-19 :..... | 63 |
| C. Conclusion :..... | 65 |

| | |
|--|------------|
| PARTIE III : PLAN D' ACTIONS A L'OFFICINE | 66 |
| I. Stratégies de prévention actuelle de l'avitaminose D | 66 |
| A. Une prévention divisée..... | 66 |
| 1) Doses intermittentes :..... | 66 |
| (a) Évolution des concentrations en vitamine D dans le temps : | 66 |
| (b) L'effet des concentrations en vitamine D disponibles sur le marché | 67 |
| (c) L'effet des différentes doses de vitamine D sur les chutes..... | 68 |
| 2) Doses journalières : | 68 |
| B. Recommandations nationales | 69 |
| 1) Personnes à risque : | 69 |
| 2) Protocoles :..... | 69 |
| (a) Protocole GRIO de 2019 recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausiques : | 70 |
| (b) Protocole SFP de 2022 pour la population pédiatrique :..... | 71 |
| II. Choisir sa vitamine D | 72 |
| A. Spécialités contenant de la vitamine D | 72 |
| 1) Suivant les origines | 72 |
| (a) Origine synthétique | 72 |
| (b) Origine naturelle | 72 |
| (c) Formes d'activité..... | 73 |
| 2) Différentes galéniques : | 74 |
| (a) Huile en gouttes : | 74 |
| (b) Micro-émulsions : | 75 |
| (c) Capsules molles :..... | 75 |
| (d) Comprimés et gélules sèches : | 76 |
| (e) Gélules micro-encapsulées :..... | 76 |
| (f) Forme liposomale : | 77 |
| (g) Ampoules buvables sur ordonnance : | 77 |
| B. Critères de choix de la forme galénique..... | 78 |
| 1) La biodisponibilité : | 78 |
| 2) La stabilité : | 78 |
| 3) Le coût : | 78 |
| III. Rôle du pharmacien à l'officine | 80 |
| A. Communiquer avec le patient | 80 |
| 1) Précautions à prendre avant la dispensation de la vitamine D : | 80 |
| (a) Les dosages conseillés : | 80 |
| (b) Les contre-indications : | 81 |
| 2) Mises en garde : | 81 |
| (a) Excès de vitamine D : | 81 |
| (b) Qualité du produit : | 82 |
| (c) L'automédication / l'autosupplémentation : | 82 |
| 3) Discussions : les a priori..... | 82 |
| (a) Perturbateur endocrinien : | 82 |
| (b) Coliques du nourrisson : | 83 |
| (c) Exposition solaire prolongée : | 83 |
| (d) Exposition dans les cabines UV : | 83 |
| (e) Covid-19 : | 83 |
| 4) Conseils de délivrance et de bon usage : | 84 |
| (a) Privilégier la vitamine D ₃ plutôt que la vitamine D : | 84 |
| (b) Privilégier les doses quotidiennes : | 84 |
| (c) Bon usage de la vitamine D : | 84 |
| (d) Associations synergiques : | 84 |
| 5) Contrôle et surveillance : | 86 |
| B. Fiche conseil | 86 |
| Conclusion :..... | 87 |
| Références bibliographiques :..... | 89 |
| Annexes | 100 |

Figures et Tableaux

FIGURES :

Figure 1 : Formules topologiques de la vitamine D₂ et de son précurseur, l'ergostérol

Figure 2 : Formules topologiques de la vitamine D₃ et de son précurseur, le 7-DHC

Figure 3 : Schéma de la formation de la vitamine D₃ active

Figure 4 : Synthèse et autorégulation de la vitamine D₃ en fonction de la durée d'exposition solaire.

Figure 5 : Régulation transcriptionnelle du calcidiol [25(OH)D]

Figure 6 : Schéma de régulation de la vitamine D dans le rein

Figure 7 : Action inhibitrice de la vitamine D sur les systèmes de l'immunité adaptative

Figure 8 : Action de la vitamine D sur l'enzyme de conversion dans le système rénine angiotensine aldostérone

Figure 9 : Valeurs de référence des concentrations de [25(OH)D] (ng/mL) en fonction de critères déterminants

Figure 10 : Courbe d'étalonnage du signal en fonction de la concentration en [25(OH)D]

Figure 11 : Principe général du dosage de la vitamine D grâce au test Elisa par compétition

Figure 12 : Principe général du dosage en chromatographie liquide

Figure 13 : Prévalences régionales standardisées de la consommation quotidienne d'alcool, de la consommation hebdomadaire de bière chez les adultes de 18 à 75 ans en France métropolitaine en 2017

Figure 14 : Prévalences régionales standardisées de la consommation quotidienne d'alcool chez les adultes de 18 à 75 ans selon le sexe en France métropolitaine en 2017

Figure 15 : Répartition de l'obésité en France métropolitaine en 2020

Figure 16 : Flow chart de l'étude

Figure 17 : Proportion d'hommes et de femmes inclus dans l'étude

Figure 18 : Répartition des dosages de la vitamine D en fonction des normes attribuées

Figure 19 : Répartition des trois niveaux d'hypovitaminose D

Figure 20 : Répartition des hypovitaminoses en fonction de l'âge

Figure 21 : Taux moyens de vitamine D entre février 2020 et 2021

Figure 22 : Nombre de dosages réalisés entre février 2020 et 2021

Figure 23 : Évolution du taux de la vitamine D dans le sang après la prise d'une ampoule de 70000 UI chez un individu en insuffisance vitaminique D

Figure 24 : Protocole de supplémentation chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose selon les recommandations du GRIO 2019

Figure 25 : Protocole de supplémentation de la population pédiatrique générale selon les recommandations du SFP 2022

Figure 26 : Schéma d'une micro-émulsion en phase huileuse dans une phase aqueuse

Figure 27 : Schéma d'une micro-encapsulation en gélules

TABLEAUX :

Tableau 1 : Principales sources alimentaires en vitamine D, teneur et équivalences

Tableau 2 : Répartition des stocks en vitamine D dans l'organisme

Tableau 3 : Liste des effets potentiels observés de la vitamine D

Tableau 4 : Ensemble des signes cliniques et biologiques induits par une hypervitaminose D

Tableau 5 : Concentrations physiologiques de la vitamine D et ses principaux métabolites dans le plasma ou le sérum

Tableau 6 : Valeurs de référence de la vitamine D selon l'approche retenue pour les déterminer

Tableau 7 : Classification des phototypes de Fitzpatrick

Tableau 8 : Liste non exhaustive des médicaments pouvant engendrer des carences en vitamine D et leur mécanisme d'action

Tableau 9 : Répartition de la population étudiée en fonction du sexe

Tableau 10 : Répartition des niveaux d'hypovitaminose D dans l'étude

Tableau 11 : Estimation de la [25(OH)D] en ng/mL dans le monde en fonction de l'âge

Tableau 12 : Répartition de la population étudiée en fonction de l'âge et du sexe

Tableau 13 : Répartition des dosages de la vitamine D de l'échantillon en fonction du sexe

Tableau 14 : Répartition des hypovitaminoses en fonction du sexe

Tableau 15 : Moyenne des taux de vitamine D en fonction de de l'âge et du sexe

Tableau 16 : Liste non exhaustive de spécialités renfermant de la vitamine D sous forme de gouttes délivrables en pharmacie sur prescription médicale

Tableau 17 : Liste non exhaustive de capsules molles délivrables en pharmacie d'officine sur prescription médicale

Tableau 18 : Liste non exhaustive de d'ampoules de vitamine D délivrables en pharmacie sur prescription médicale

Tableau 19 : Exemples de formes galéniques en fonction le leur assimilation, leur stabilité et leur coût

Tableau 20 : Doses recommandées en vitamine D par jour en fonction de l'âge

Tableau 21 : Principales sources alimentaires de vitamine K2

Glossaire :

ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

AG : Acide Gras

AJR : Apport Journalier Recommandé

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

AS : Apport suffisant

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

BHT : ButylHydroxyToluène

CaBP : Calcium Binding Protein

CD : Cluster de Différenciation

CHLP : Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance

CHR : Centre Hospitalier Régional

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNAM : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

CTX : Télopeptides C terminaux du collagène de type I

CYP : Cytochrome type P

DBP : D-Binding Protein

DMO : Densité Minérale Osseuse

DJA : Dose Journalière Admissible

ECHA : Agence Européenne des produits Chimiques

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FGF : Fibroblast Growth Factor

HAS : Haute Autorité de Santé

HNF4 α : Hepatocyte Nuclear Factor 4 α

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor One

IL4 : Interleukine-4

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

LC-MS/MS : Chromatographie en phase Liquide-Spectrométrie de Masse

LSS : Limite Supérieure de Sécurité

NIST : National Institute of Standards and Technology

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCB : Polychlorobiphényles

PGE2 : Prostaglandine E2

POP : Polluants Organiques Persistants

PTH : Parathyroïd Hormone

PXR : Pregnane X Receptor

REACH : Enregistrement, évaluation et l'Autorisation des substances Chimiques

RsCa : Récepteur sensible du Calcium

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SRAA : Système Rénine Angiotensine

SEP : Sclérose En Plaques

SFP : Société Française de Pédiatrie

SS : Sécurité sociale

TGF : Transforming Growth Factor

TLR : Toll Like Receptor

UI : Unité Internationale

UV : Ultra-Violet

UVB : Rayons Ultraviolets B

VDR : Récepteur Vitaminique D

7-DHC : 7-déhydrocholestérol

1,25(OH) $_2$ D $_3$: 1-25 dihydroxy vitamine D $_3$

25(OH)D : 25 hydroxyvitamine D

Introduction :

Le système de soins de santé est constamment en évolution, plaçant désormais le patient au cœur du processus. Avec une connaissance croissante des maladies et des traitements, les patients affichent des attentes de plus en plus spécifiques envers les professionnels de santé. En effet, ils ont plus facilement accès à l'information médicale et participent donc plus activement à la prise de décisions. Dans ce contexte, il est essentiel que les professionnels de santé adaptent leur pratique en fonction de chaque patient, afin d'encadrer leurs demandes, de limiter les excès et de garantir les meilleurs résultats pour leur santé. Les recommandations générales ne suffisent plus à répondre aux besoins des patients [1]. Il faut prendre en compte leurs caractéristiques individuelles, telles que leur âge, leur sexe, leur état de santé actuel et leurs antécédents médicaux pour adapter la pratique médicale en conséquence.

Avec la crise du Covid-19, beaucoup de patients se sont davantage intéressés à la vitamine D et à sa supplémentation [2]. Le pharmacien est placé en première ligne avec les médecins généralistes dans le parcours de soin et se montrent présents pour échanger et proposer une supplémentation en vitamine D en adéquation avec les besoins de chacun. En effet, certains épisodes de panique ont engendré des abus conduisant à des intoxications[3]. Cette pandémie a mis en lumière l'importance de la santé publique et la nécessité d'avoir des professionnels de santé bien informés pour répondre aux questions des patients. C'est ainsi que les pharmaciens jouent un rôle clé dans la surveillance et le suivi de la supplémentation en vitamine D, en particulier chez les personnes à risque de carence, telles que les personnes âgées, les enfants, les femmes enceintes, ménopausées et les personnes atteintes de maladies chroniques.

La vitamine D est une vitamine liposoluble essentielle pour la santé des os mais aussi pour la régulation du système immunitaire et de nouvelles découvertes démontrent qu'elle a un pouvoir au spectre encore bien plus élargi. Elle est produite par le corps lorsqu'il est exposé à la lumière du soleil et est également présente dans certains aliments [4]. Cependant, malgré cette source de production endogène et l'apport alimentaire, même équilibré, les carences en vitamine D sont fréquentes dans de nombreux pays, y compris en France et surtout dans les régions du Nord.

La région des Hauts-de-France semble être particulièrement touchée par cette carence en vitamine D, en raison de son climat et de son exposition au soleil relativement faible. Cette situation est également accentuée par des modes de vie modernes qui limitent l'exposition solaire ainsi que par les mauvaises habitudes hygiéno-diététiques et la consommation d'aliments peu riches en vitamine D [5].

La carence en vitamine D peut avoir des conséquences graves sur la santé, notamment sur les os, la fonction musculaire, le système immunitaire et bien d'autres

domaines. Elle peut conduire à une augmentation du risque de développer des maladies chroniques telles que l'ostéoporose, le diabète, les maladies cardiovasculaires, inflammatoires et certains types de cancers [6]. La prévention et le remboursement de certaines formes de vitamine D contribuent à réduire les coûts de santé associés à ces pathologies et à améliorer la qualité de vie des patients.

Dans cette thèse, il sera essentiel de rappeler dans une première partie, les connaissances actuelles acquises après la découverte de la vitamine D il y a cent ans, en explorant son histoire et ses nombreux rôles dans le métabolisme. Dans un second temps, nous examinerons la question de la prévalence des carences en vitamine D au sein de la population des Hauts-de-France, en mettant l'accent sur les facteurs de risque et les conséquences pour la santé. Cette analyse reposera sur une étude basée sur un grand nombre de dosages réalisés sur l'année 2020/2021. La dernière partie abordera les différentes approches de prévention et de traitement des carences en vitamine D, en évoquant les interventions actuelles et présentant les nouvelles stratégies visant à améliorer la santé de la population locale.

L'objectif principal de cette étude est de sensibiliser la population y compris les professionnels de santé de l'importance de la vitamine D pour la santé et de favoriser une meilleure compréhension sur les stratégies de supplémentation, afin de progresser dans la prévention des carences.

PARTIE I : ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA VITAMINE D

I. Généralités :

A. Histoire :

Le rachitisme est une maladie connue depuis l'antiquité. Cette pathologie se caractérise par une insuffisance de calcification des os et des cartilages causée par une carence en vitamine D et en calcium. Cette carence est très présente dans les pays nordiques et de l'Europe du Nord, territoires pour lesquels les quantités de rayonnements UV y sont faibles. Les enfants et nourrissons qui en souffrent présentent des difficultés de croissance et de mobilité qui peuvent être mortelles.

A l'époque des Vikings, cette maladie était combattue en utilisant de l'huile de foie de morue récoltée par cuisson à la vapeur d'un foie disposé au-dessus d'une marmite d'eau bouillante. L'huile tombait dans l'eau et se dissociait en une couche superficielle grâce à sa densité et à sa non-miscibilité. Les Norvégiens ont depuis pour tradition d'ingurgiter à tout âge leur ration d'huile de foie de morue [7].

Ils ne le savaient pas, mais cette huile était riche en vitamine D et son pouvoir antirachitique était indispensable en Europe du Nord. Des écrits retrouvés datant des années 1600 et rédigés par Monsieur Francis Glisson [8], décrivent la situation clinique fréquente du rachitisme, notamment des malformations osseuses et des hypotonies chez les nourrissons et enfants de villes industrialisées des pays du Nord de l'Europe.

Dans les années 1800 on utilisait déjà sans le savoir, le pouvoir de la vitamine D. Lors des épidémies de tuberculose, on exposait les malades dans des sanatoriums et solariums pensant que le soleil détruirait la bactérie tueuse. On leur donnait aussi des rations d'huile de foie de morue [8,9].

Pourtant, la vitamine D ne célèbre que ses 102 ans cette année. Elle fût découverte en 1922 par Monsieur Elmer McCollum qui expérimentait la vitamine A en donnant de l'huile de foie de morue à des rats pour lutter contre la cécité nocturne. Il a observé qu'une huile désactivée en vitamine A, protégeait ses sujets du rachitisme. Il en a ainsi déduit que c'était le rôle d'une nouvelle vitamine, la vitamine D jusque-là appelée « vitamine dépositrice de calcium » [8,9].

En 1928, Adolf Otto Windaus reçoit le prix Nobel de chimie en démontrant que l'exposition de rats au soleil permettait la fabrication endogène de la vitamine D et a plus tard, démontré le pouvoir antirachitique de celle-ci [10]. Il a aussi permis l'identification de l'ergocalciférol, secondairement nommé vitamine D₂.

Les recherches ultérieures ont permis d'identifier la vitamine D₃, produite par la photo-oxydation dans la peau à partir du 7-déshydrocholestérol.

La vitamine D a été reconnue comme une pro-hormone suite à la découverte de dérivés tels que le calcitriol, également connu sous le nom de [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], qui représente la forme active de la vitamine D capable de se lier à des récepteurs spécifiques.

Durant les années 40, en France et dans toutes les grandes villes nordiques d'Europe, pour prévenir les carences d'après-guerre et le rachitisme, les enfants étaient exposés aux rayons UV lors de séances médicales et recevaient des suppléments de vitamine D sous forme de bonbons vitaminés, puis dans les écoles européennes avec des cuillères régulières d'huile de foie de morue [11].

Enfin dans les années 1960, tout se concrétise avec la découverte des protéines plasmatiques vectrices de la vitamine D : la D binding protein (DBP) et du calcium : la calcium binding protein (CaBP) [8].

Hector DeLuca démontre en 1969 que la vitamine D est le précurseur d'une hormone stéroïde, la 1,25 dihydroxyvitamine D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] ou calcitriol, synthétisé principalement dans le rein. Son récepteur est nucléaire et non membranaire ou cellulaire [12].

Aujourd'hui encore, cette vitamine est convoitée pour renforcer le système immunitaire afin de faire face aux épidémies et aux pandémies notamment celle causée par le virus récent de la Covid-19. On la retrouve dans les compléments alimentaires de l'adulte et du nourrisson. Cependant, la vitamine D doit être mieux comprise et contrôlée car encore de nos jours, des cas isolés de surdosages sont recensés [13].

B. Présentation :

1) Définition :

On appelle « vitamine » une substance organique, sans valeur énergétique, mais indispensable à l'organisme et apportée en petites quantités par l'alimentation. Ce terme provient du latin « *vita* » qui signifie « vie » et du suffixe « *amine* » qui est le nom du radical amine que la vitamine D ne possède pas dans sa structure chimique [14]. En effet, la vitamine D est communément appelée vitamine parce qu'elle répond à la définition, mais elle n'est en réalité pas considérée comme une vitamine à proprement parler. Elle a un statut de pro-hormone, appartenant au groupe des hormones stéroïdes, parce qu'elle présente une synthèse endogène qui agit à distance sur des récepteurs. Son nom existe sous deux formes : la vitamine D₂ appelée Ergocalciférol et la vitamine D₃ appelée Cholécalférol. Ces deux structures de vitamine D sont inactives et liposolubles. Elles nécessitent un passage dans le foie et les reins pour devenir biologiquement actives.

La vitamine D₂, ou Ergocalciférol, a été isolée à partir de l'ergot de seigle sous forme d'ergostérol. Elle est exclusivement apportée par un nombre restreint de produits d'origine végétale [15].

La vitamine D₃, ou Cholécalférol, a été isolée à partir de l'huile de poisson [15]. Elle a une double origine :

- Exogène à moindre mesure, elle est apportée par les produits alimentaires d'origine animale.
- Endogène en plus grande partie, synthétisée dans l'organisme grâce à l'effet des UV b du soleil à travers la peau à partir du 7-déshydrocholesterol.

Les structures de la vitamine D₂ et D₃ sont les plus connues et les plus évoquées car elles forment des métabolites dont deux essentiels à la physiologie humaine :

La 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] et la 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D₃].

Il existe d'autres structures qui empruntent le nom de « vitamine D » :

- La vitamine D₄ ou 22,23-dihydrocholécalférol, synthétisée par les champignons exposés à la lumière solaire à partir du 22,23-dihydroergostérol ;
- La vitamine D₅ ou sitocalciférol qui est une forme 100 à 200 fois moins active que la vitamine D₃ ;
- Et la vitamine D₆ ou stigmacalférol [16].

Il y a une exception récente à la règle de l'origine de la vitamine D₃ qui est considérée uniquement d'origine animale. Une vitamine D₃ dite « végétale » existe [17]. Originnaire d'une symbiose entre une cyanobactérie (algue) et un champignon, ce symbiote n'est autre qu'un lichen.

Cette symbiose prospère en bénéficiant des propriétés végétales et fongiques des deux organismes. Elle permet à l'algue de subsister en utilisant ses propriétés végétales, consistant à capturer l'énergie par la photosynthèse. Cette énergie est ensuite stockée et utilisée par la partie fongique afin de croître, s'ancrer, se multiplier et assurer la protection du symbiote. En effet, pour faire face aux UV du soleil, ce symbiote se protège en synthétisant de la vitamine D. Le lichen le plus utilisé sur le marché est le *Cladonia arbuscula* (appelé lichen boréal ou arbre à rennes) de la famille des *Cladoniaceae*. On en retrouve sous forme d'arbustes dans les grandes régions mondiales du nord : la Finlande, le Canada, la Russie, l'Alaska ainsi qu'en Laponie. Consommé par les rennes et les caribous, ce lichen possède une concentration de vitamine D₃ exploitable [18].

Le champignon ne faisant ni partie du règne végétal, ni du règne animal mais bien d'un règne à part : le règne fongique, ce symbiote est donc caractérisé à tort de « végétal ». C'est une vulgarisation rapide pour le distinguer des animaux. Cela apporte un aspect plus marketing pour les personnes ne voulant pas consommer de vitamine D d'origine animale.

2) Structure :

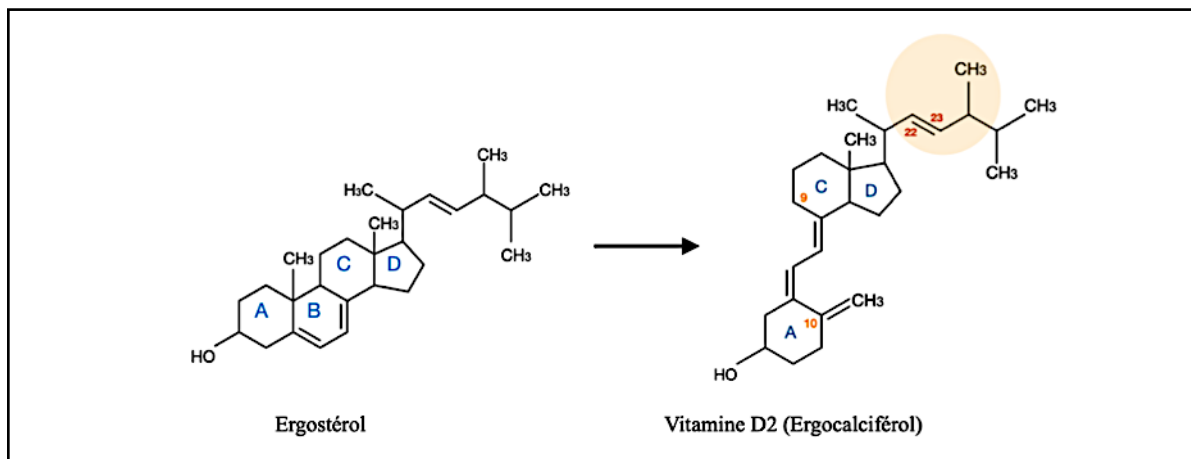


Figure 1 : Formules topologiques de la vitamine D₂ et de son précurseur, l'ergostérol [19]

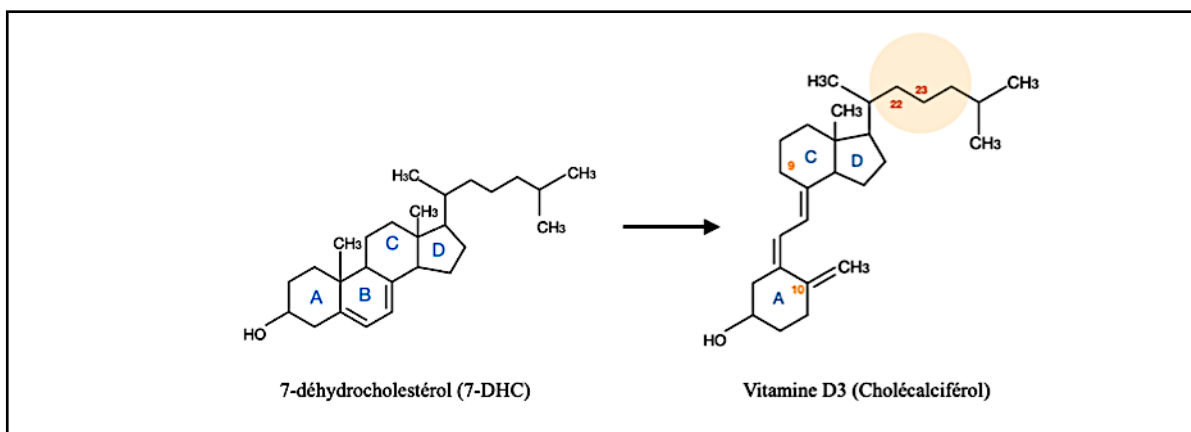


Figure 2 : Formules topologiques de la vitamine D₃ et de son précurseur, le 7-DHC [19]

Les vitamines D₂ et D₃ (Figure 1 et 2) présentent une disposition parente aux structures stéroïdiennes, prenant la forme sécostéroïde, (stérane dont l'une des liaisons des tétracyclines est rompue). Dans le cas de la vitamine D, c'est le cycle B ou le cyclopentano-perhydro-phénanthrène entre le carbone 9 et le carbone 10 qui est ouvert et un ensemble de trois liaisons éthyléniques conjuguées se forment sur les carbones 5, 6, 7, 8, 10 et 19. Cette structure est favorable au déplacement des électrons [20].

La vitamine D₂ et la vitamine D₃ se ressemblent mais diffèrent en deux points sur leur chaîne latérale fixée en C17: Leur liaison entre le carbone 22 et le carbone 23 est insaturée dans le cas de la vitamine D₂ et un groupement méthyle (-CH₃) sur le carbone 24 n'est pas présent sur la structure de la vitamine D₃.

3) Propriétés physico-chimiques :

La vitamine D₂ (C₂₈H₄₄O ; masse molaire = 367,7) et la vitamine D₃ (C₂₇H₄₄O ; masse molaire = 384,6) ont un aspect de poudre cristalline blanche à jaune, dont le point de fusion se situe entre 113 - 118°C pour la vitamine D₂ et 82 - 88°C pour la vitamine D₃. Les solutions dans lesquelles ces structures sont les plus solubles sont l'éthanol, l'éther et le chloroforme, ne viennent ensuite que les huiles et les graisses, qui sont insolubles dans l'eau. Elles sont stables à la chaleur mais se dégradent fortement à la lumière et plus faiblement par l'oxygène et les acides [19].

4) Unité :

L'unité internationale (UI) est couramment utilisée pour quantifier les hormones et les vitamines. Cette unité diffère selon les substances parce qu'elle est basée sur un effet biologique et est définie par le Comité de Standardisation Biologique de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé). Pour la vitamine D (D₂ ou D₃) une unité internationale (UI) d'activité antirachitique correspond à 0,025 µg. (1UI = 0,025 µg soit 1 µg = 40UI.) L'apport journalier conseillé en Vitamine D₃ par l'OMS est de 400 UI soit 10 µg pour un adulte [21]. En biologie, les concentrations en vitamine D et leurs métabolites sont exprimées en mol/L (nmol/L, pmol/L) ou en g/L (µg/L, ng/L) [22].

C. Origines :

Il existe deux façons d'apporter de la vitamine D à notre organisme ; de manière exogène par l'alimentation pour les vitamines D₂ et D₃ et de manière endogène par la synthèse cutanée pour la vitamine D₃ exclusivement.

1) Source exogène : Apport alimentaire

L'alimentation ne représente qu'une petite partie de l'apport journalier. En effet, peu d'aliments contiennent de la vitamine D en quantité significative pour couvrir nos besoins journaliers (Tableau 1). La vitamine D₂ n'est présente uniquement que dans les aliments d'origine végétale, comme les céréales ou les levures et les champignons tels que les girolles, les cèpes, les morilles (5 µg/100g) et davantage dans le shiitaké (20 µg/100g). Les aliments les plus concernés sont les aliments d'origine animale riches en vitamine D₃ qui comprennent les poissons, le jaune d'œuf (2,11 µg/100g), les abats notamment le foie et la viande dans une moindre mesure. La vitamine D₃, du fait de son caractère liposoluble, est présente surtout dans la chair des poissons gras tels que le hareng, les sardines, le saumon et le maquereau. Et pour les poissons maigres elle se situe dans leur foie [22].

Hormis tous les aliments à base de poissons, plus loin dans la table de composition nutritionnelle des aliments de l'ANSES (Tableau 1), on peut trouver les aliments volontairement supplémentés en vitamine D, notamment pour les enfants dans les laits pour bébés, ou les yaourts (< 8,11 µg/100g). Les matières grasses végétales de type margarine (10 µg/100g) viennent ensuite les champignons, les graisses de volailles (Canard, dinde ou poulet) (4,8 µg/100g). Les viandes hors poissons et les laits non enrichis sont appauvris en vitamine D, pour le chocolat (2,16 µg/100g), la présence de vitamine D est expliquée par la présence de graisses végétales [23].

La teneur en vitamine D dans les aliments n'est pas fixe et varie considérablement en fonction de plusieurs paramètres (des valeurs de 0 à 30 µg/100g) :

- Elle peut dépendre du moyen d'élevage ou de culture. Différence observable entre un saumon sauvage et d'élevage (Tableau 1).
- Pour les champignons et les céréales, l'étape d'assèchement à la lumière des UV a son importance, une exposition en extérieur est indispensable.
- L'exposition des animaux au soleil et leur alimentation, sont aussi des variables considérables.

En France, deux arrêtés datant de 2001 [24] et 2004 [25] autorisent l'enrichissement en vitamine D de certains aliments comme le lait, les autres produits laitiers et les huiles. En Europe, la législation en vigueur depuis 2006 autorise l'addition de vitamine D sous forme de vitamine D₂ ou de vitamine D₃ dans l'ensemble des aliments [22].

Tableau 1 : Principales sources alimentaires en vitamine D, teneur et équivalences [23]

| Sources | Teneur moyenne en µg/100g ou µg/100ml | Teneur moyenne en UI/100g ou UI/100ml* | Portion calculée* suffisante pour un apport journalier adulte en vitamine D (25µg / 1000UI) |
|--|---------------------------------------|--|---|
| Poissons et dérivés : | | | |
| Huile de foie de morue | 250 | 10 000 | 1 cac (5ml) |
| Foie de morue, appertisé, égoutté | 54,3 | 2172 | 18g |
| Chinchard gras, cru | 48,5 | 1940 | 20 g |
| Oeufs de saumon, semi-conserve | 27 | 1080 | 37g (1pot =50g) |
| Hareng fumé, au naturel | 22 | 880 | 45g (1/2 filet) |
| Espadon, rôti/cuit au four | 16,6 | 664 | 60g |
| Sardine, grillée ou Maquereau frit | 12,3 | 492 | 20 sardines |
| Saumon, cuit à la vapeur, sauvage | 8,7 | 348 | 1 pavé de 115g |
| Saumon, cuit au micro-ondes, élevage | 3,3 | 132 | 3 pavés de 100g |
| Produits supplémentés / enrichis : | | | |
| Lait infantile pour prématurés, prêt à consommer | 22 | 880 | 1 biberon de 200 ml |
| Fromage blanc, allégé en sucres, 3% MG | 4 | 160 | 12,5 cas (250g) |
| Céréales soufflées, enrichies en vitamines | 1,7 | 68 | 13 bols de céréales de 45 g |
| Matières grasses : | | | |
| Matière grasse végétale (type margarine) à 80% MG, salée | 10 | 400 | 100 g |
| Graisse de volaille (Canard, dinde, poulet.) | 7,5 | 300 | 133 g |
| Huile combinée, mélange d'huile et graines | 5 | 200 | 2,5 bouteilles d'huile de 75ml (200ml) |
| Jaune d'oeuf, cuit | 2,11 | 84,4 | 24 jaunes d'oeuf cuits |
| Huile de beurre ou Beurre concentré | 1,8 | 72 | 1 motte de beurre de 550g |
| Autres : | | | |
| Shiitake séché au soleil | 20 | 800 | 10-20 champignons secs entiers (50g) |
| Chocolat noir à 70% cacao minimum, tablette | 2,16 | 86 | 4,5 tablettes de 100g |
| Lait de vache demi-écrémé UHT non enrichi | < 0,5 | < 20 | > 2 bouteilles de 1L |

*1 µg = 40 UI

**** Exemple de calcul que nous avons réalisé pour dresser le tableau précédent :**

- 100 g d'huile de foie de morue contiennent 250 µg (10 000 UI) de vitamine D.
- 1 g d'huile de foie de morue contient 2,5 µg (100 UI) de vitamine D.
- 5 ml (1 cuillère à café) d'huile de foie de morue pèsent environ 5 g.
- Donc, 1 cuillère à café (5 ml) d'huile de foie de morue contient environ 12,25 µg (500 UI) de vitamine D (5 g x 2,5 µg/1 g).

2) Source endogène : Synthèse cutanée après exposition UV

La source principale d'apport en vitamine D₃ dans l'organisme chez l'homme et l'animal est la synthèse endogène consécutive à une exposition aux UV du soleil sur la peau. Cette source représente 90 à 95 % des apports en vitamine D nécessaires aux besoins de l'organisme [26].

Le cholécaciférol (Vitamine D₃) est synthétisé à partir de son précurseur présent dans les cellules de l'épiderme, plus précisément dans les membranes lipidiques des kératinocytes : c'est le 7-déhydrocholestérol (7-DHC) appelé aussi pro-vitamine D₃ qui est un dérivé du cholestérol. Le soleil intervient en émettant des rayonnements ultra-violet (UV) A et B. Parmi eux, les UV B dont la longueur d'onde (λ) est comprise entre 290 et 315 nanomètre (nm) [27], atteignent les couches profondes de l'épiderme et cassent la liaison entre le carbone 9 et 10 de la structure moléculaire du 7-DHC permettant d'ouvrir son cycle B (Figure 2). Cette réaction est appelée photo-oxydation. À la suite de cette rupture, sous l'effet de la chaleur, le cycle A fait une rotation de 180° pour devenir la pré-vitamine D₃. Cette dernière transformation est une réaction d'isomérisation thermique réversible, s'accompagnant d'un changement de configuration et de migrations des doubles liaisons qui mènent à la formation de cette pré-vitamine [19], (Figure 2).

II. Mécanismes biologiques :

A. Absorption :

La vitamine D (D_2 ou D_3) d'origine alimentaire est absorbée au niveau de l'intestin grêle et incorporée au sein de micelles constituées de sels biliaires, d'acides gras et de monoglycérides puis elle est transportée par voie lymphatique à la circulation sanguine [28]. L'absorption est caractérisée de passive et non saturable [15] : seulement 2 % de la dose ingérée est retrouvée dans le sang [29]. Le calcitriol ou le $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ est le métabolite actif de la vitamine D. Lorsqu'il est ingéré en l'état, prêt à l'emploi per os sous forme de complément, il est absorbé dans le jéjunum proximal et passe directement dans la veine porte grâce à son caractère polaire. L'absorption sera plus rapide et plus efficace que celle de la vitamine D dite classique qui nécessite un passage par le foie et le rein pour devenir active. Cela multiplie par 5 la concentration sérique par rapport à celle de la vitamine D brute et inactive [30].

B. Transport :

Une fois absorbée par l'intestin, ce sont les chylomicrons ou les LDL qui assurent le transport de la vitamine D au foie. Lorsqu'elle est synthétisée par exposition aux UVs, la vitamine D et ses métabolites sont, eux, transportés par une protéine de transport spécifique : la Vitamine D-Binding protéine (DBP). Elle prend en charge 90 % du transport de la vitamine D et 86 % du transport des métabolites. Le reste sera pris en charge par l'albumine et une toute petite partie reste sous forme de fraction libre [31].

C. Activation :

La vitamine D, qu'elle soit endogène ou apportée par l'alimentation, n'a pas une forme active et n'a qu'une faible activité métabolique. Elle doit être activée par une double hydroxylation, au niveau du foie puis au niveau du rein pour être transformée en métabolite actif et hormonal, le calcitriol.

1) Hépatique

La première hydroxylation a lieu dans le foie. La vitamine D est prise en charge par des cytochromes P450 ; les CYP2R1 et CYP27A1 qui viennent hydroxyler le carbone 25 et former la 25-hydroxyvitamine D $[25(\text{OH})\text{D}]$ appelée aussi calcidiol (Figure 3). Elle est formée proportionnellement à la quantité de vitamine D disponible qu'elle soit ingérée ou synthétisée. Elle est peu régulée et a une demi-vie dans le sang plutôt longue de 3 à 4 semaines. Ces caractéristiques lui confèrent un rôle de reflet du statut vitaminique D dans l'organisme. Elle sera utilisée pour les dosages [32].

2) Rénale

La seconde étape de l'activation de la vitamine D a lieu dans le rein grâce à une seconde hydroxylation de la [25(OH)D], cette fois-ci sur le premier carbone (Figure 3). Le calcidiol devient le calcitriol ou [1,25(OH)₂D₃]. Cette réaction est réalisée grâce à l'enzyme 1 α -hydroxylase, appelée aussi cytochrome CYP27B1 [33]. Cette forme de vitamine D nouvellement formée a une demi-vie dans le sang courte (3 à 4 heures). Ce nouveau métabolite est la forme active et hormonale de la vitamine D. Elle est adaptée aux besoins de l'organisme en calcium et en phosphates. Cette étape est régulée via un rétro-contrôle de la vitamine D elle-même et de nombreux autres facteurs (Figures 4 et 6).

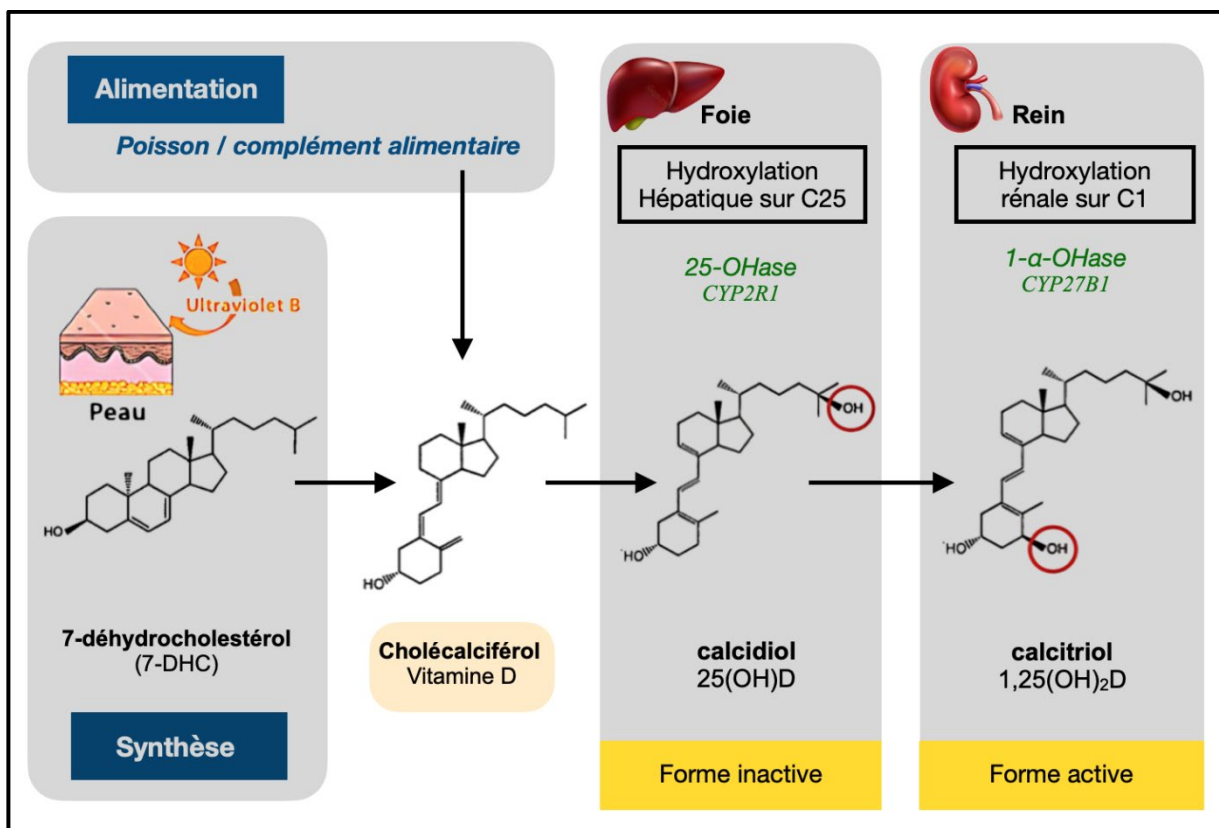


Figure 3 : Schéma de la formation de la vitamine D₃ active

D. Stockage :

Après l'absorption intestinale ou la synthèse cutanée, la vitamine D peut être mise en « réserve » en prévision de périodes d'apports plus faibles, telles que la période hivernale ou en cas de spoliation, lors de certaines chirurgies ou de maladies. Cependant, son stock ne permet pas de couvrir les besoins corporels indéfiniment, seulement pour une durée d'environ quinze jours [34]. Ce stock est constitué de la vitamine D, le cholécalciférol et de son premier métabolite le calcidiol, réparti comme suit :

- 65 % sous forme de cholécalciférol brut, la forme non métabolisée, dont environ les 3/4 sont localisés dans le tissu adipeux. (Tableau 2)
- Et 35 % du stock restant sous forme de 25-hydroxyvitamine D, de calcidiol issu de la première hydroxylation dans le foie, répartie à 1/3 dans le tissu adipeux, mais aussi 1/3 dans le sérum, et le reste dans les muscles et d'autres tissus [35]. Sa demi-vie est de 3 à 4 semaines. (Tableau 2)
- La forme active de la vitamine D, le calcitriol, ayant une demi-vie très courte, de 3 à 4 heures, n'est pas longtemps stockée, et n'est donc pas représentée dans les réserves. (Tableau 2)

Tableau 2 : Répartition des stocks en vitamine D [35]

| Lieu de stockage | Cholécalciférol Vitamine D | Calcidiol [25(OH)D ₃] Métabolite inactif | Calcitriol [25(OH)D ₃] Métabolite actif |
|------------------|-------------------------------|---|--|
| Corps entier | 65 % | 35 % | 0 % |
| Tissus adipeux | 50 % | 12,25 % | 0 % |
| Sérum | | 10,5 % | 0 % |
| Muscles | 15 % | 7 % | 0 % |
| Autres | | 5,25 % | 0 % |

E. Eléments de régulation :

La [25(OH)D] est peu régulée dans la circulation sanguine. Son taux est proportionnel à la quantité ingérée ou synthétisée. Cependant à chaque étape de synthèse, il existe un mécanisme protecteur vis-à-vis d'une production excessive de cholécalciférol ou de ses métabolites hydroxylés. Il existe plusieurs étapes de régulation de la vitamine D et de ses dérivés.

1) Vitamine D synthétisée en excès :

La première étape de la régulation représente la limite protectrice de la synthèse endogène, dans le cas d'une exposition solaire trop longue. Elle est liée à un phénomène d'autorégulation géré par un rétro-contrôle négatif. En effet, il n'existe pas d'exemple connu de surdosage ou d'intoxication en vitamine D₃ après une exposition prolongée [36]. L'exposition aboutit rapidement à un état d'équilibre entre les différentes formes isomériques. Lorsque l'état d'équilibre est atteint, l'excès de vitamine D₃ est dégradée en 5,6-transvitamine D₃ et l'excès de pré-vitamine D₃ est inactivée par photo-isomérisation en Lumistérol et Tachystérol, les métabolites inactifs de la vitamine D₃. Lorsque les rayonnements UV diminuent d'intensité à la surface de la peau, ils sont à nouveau convertis en pré-vitamine D₃. De la même façon, la 5,6-transvitamine D₃ peut reprendre la forme de vitamine D₃ [37] [38]. (Figure 4)

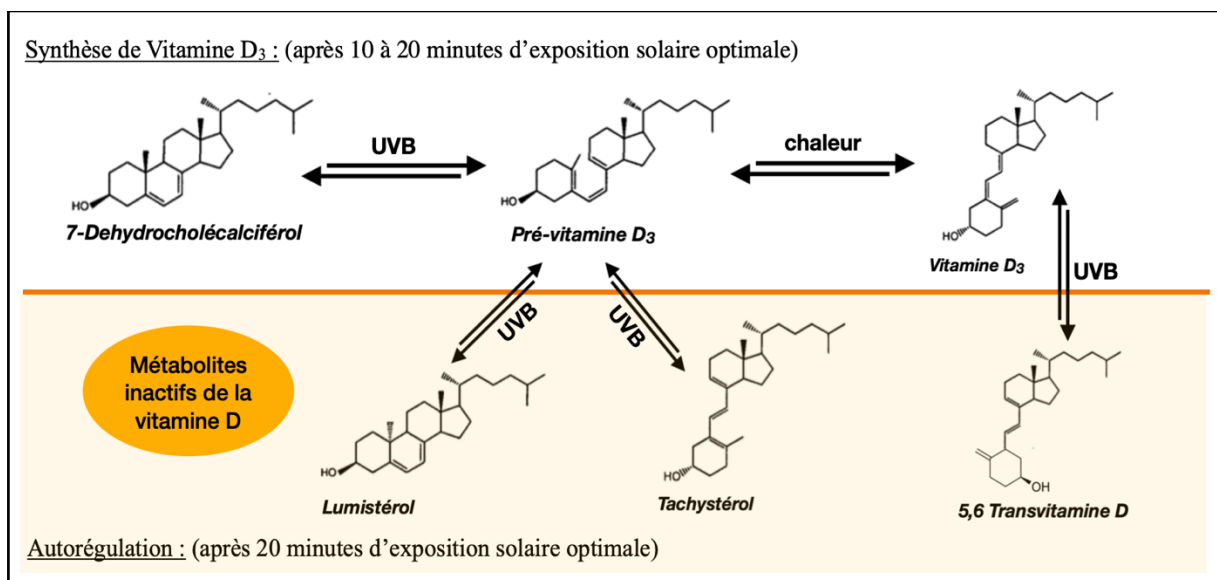


Figure 4 : Synthèse et autorégulation de la vitamine D₃ en fonction de la durée d'exposition solaire

2) Dans le foie :

L'activité de la 25-hydroxylase, également appelée CYP27A1, subit une faible régulation. Elle est auto-controlée par la concentration de [25(OH)D] dans le plasma. Mais sa concentration circulante est très peu régulée. En effet, la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée influe directement sur la production de calcidiol. Néanmoins, l'enzyme CYP27A1 est soumise à une modulation à l'étape transcriptionnelle par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires. Parmi ceux-ci, nous pouvons mentionner les récepteurs PPAR α et le HNF4 α , qui stimulent l'activité transcriptionnelle de l'enzyme ainsi que le PPAR γ et le SHP, des récepteurs nucléaires ayant une activité de répression transcriptionnelle sur notre enzyme [39], (Figure 5).

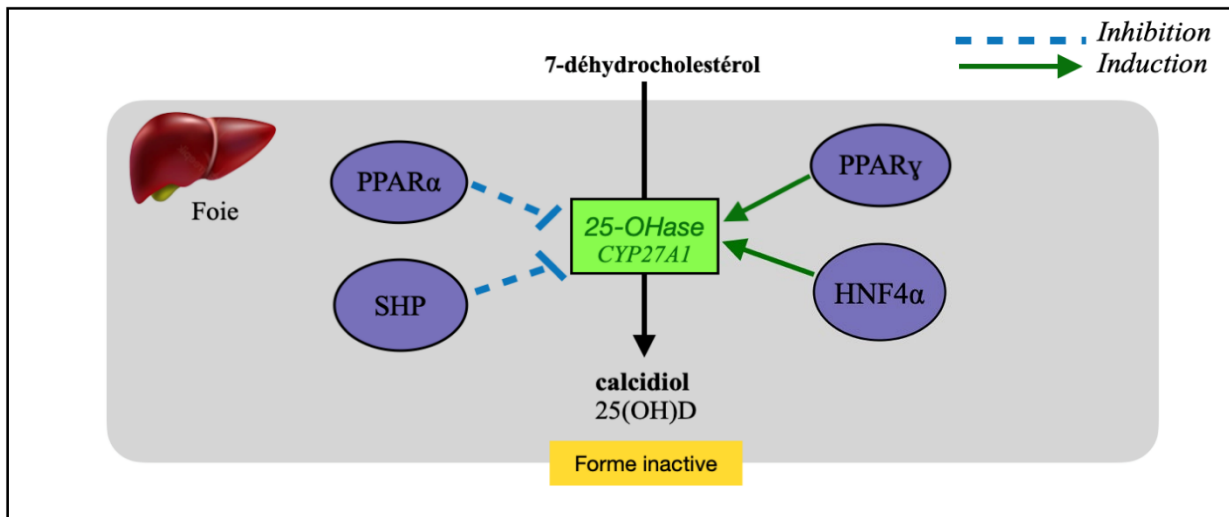


Figure 5 : Régulation transcriptionnelle du calcidiol [25(OH)D] [39]

3) Dans le rein :

C'est dans cet organe, après une deuxième hydroxylation que se produit le calcitriol [1,25(OH) $_2$ D $_3$], l'unique métabolite actif de la vitamine D à l'origine de toutes les fonctions métaboliques qu'elle apporte. Il est donc normal que le système de régulation soit plus important à ce niveau.

Il y a d'abord l'enzyme 24-hydroxylase rénale, la CYP24A1 qui transforme le calcitriol en un dérivé inactif, l'acide calcitroïque, qui sera éliminé dans la bile (Figure 6). La quantité de forme inactive éliminée régule la quantité de métabolite actif [1,25(OH) $_2$ D $_3$] formée en stimulant la 1 α -hydroxylase et en diminuant l'activité de la 24-hydroxylase [40]. Cette enzyme n'est pas seulement présente dans le rein mais est aussi retrouvée dans d'autres tissus cibles de la vitamine D comme l'intestin, la peau, les os, et le cerveau.

L'enzyme 1 α -hydroxylase rénale, à l'origine du calcitriol actif, subit le plus d'actions, qu'elles soient inhibitrices ou activatrices. Elle est stimulée comme indiqué précédemment par la production de l'acide calcitroïque, mais aussi par une protéine nommée IGF-1 (Insulin-like Growth Factor One). Cette protéine est synthétisée dans de nombreux tissus, dont les ostéoblastes et favorise la croissance osseuse et la croissance de la masse musculaire.

La PTH (parathyroïde Hormone) qui est une hormone sécrétée par les glandes parathyroïdiennes, est stimulée lors d'une hypocalcémie ou d'une hypophosphatémie.

Le FGF23 (fibroblast growth factor) est une hormone principalement sécrétée par les ostéocytes [41]. Contrairement à la PTH, elle ne stimule pas mais inhibe l'expression et l'activité de la 1 α -hydroxylase rénale d'où un effet négatif sur la production de

calcitriol. Elle possède donc une action inhibitrice sur la PTH. Elle s'active notamment lors d'une hypercalcémie et une hyperphosphatémie (Figure 6).

La PTH libérée par les glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie exerce un contrôle positif. À l'inverse, une hypercalcémie, une hypophosphatémie et/ou une augmentation de la concentration plasmatique en $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ inhibent la libération de PTH. L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie induisent une augmentation de l'activité et de l'expression de cette enzyme, alors que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie exercent un contrôle négatif.

La $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$, elle-même, via son interaction avec le VDR (vitamin D receptor) inhibe l'expression rénale de la CYP27B1 et stimule la transcription de la CYP24A1 rénale, responsable de l'inactivation de la vitamine D_3 . La CYP24A1 est régulée également par la PTH. Cette dernière inhibe l'expression de l'enzyme. À l'inverse, la calcitonine et le récepteur nucléaire PXR (pregnane X receptor) induisent son expression (Figure 6).

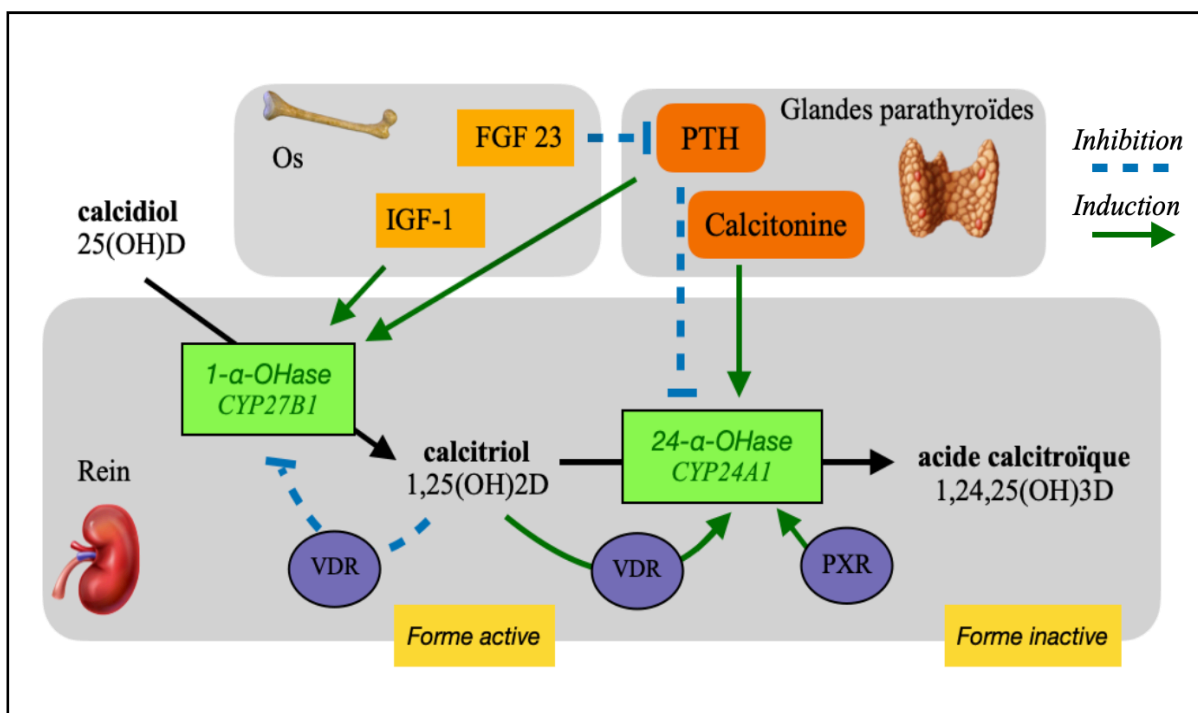


Figure 6 : Schéma de régulation de la vitamine D dans le rein

Le calcitriol ainsi créé, a des actions sur plusieurs organes du corps :

- Dans l'intestin, il augmente l'absorption de calcium et de phosphate.
- Dans le rein, il augmente la résorption tubulaire du calcium et du phosphate.
- Sur les glandes parathyroïdes, il inhibe la PTH.
- Sur l'os, il stimule le FGF23 et stimule la différenciation des ostéoblastes en ostéoclastes.

III. Rôles de la vitamine D et indications thérapeutiques :

La fonction de la vitamine D ne se borne pas seulement au métabolisme des os. Un taux sanguin adéquat de cette vitamine est avantageux et son déficit est impliqué dans de nombreuses maladies. Les récepteurs de la vitamine D sont en effet présents dans de nombreux organes du corps, et les effets non-ostéoïdes de la vitamine D sont étudiés depuis des décennies, notamment en ce qui concerne son rôle dans certaines maladies inflammatoires et certains cancers [42].

A. Effets musculo-osseux

1) Rôle de la vitamine D dans le métabolisme musculo-osseux

La vitamine D a longtemps eu pour unique rôle le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et de la minéralisation osseuse. Le Calcitriol ou [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] est une hormone hypercalcémiant qui intervient dans le métabolisme osseux. Ses effets endocrines et intracrines agissent essentiellement à trois niveaux ; les intestins, les os associés aux glandes para-thyroïdiennes notamment la PTH, et les reins.

(a) Stimulation de l'absorption du calcium et des ions phosphates :

Dans les intestins, la [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] favorise la minéralisation de l'os et du cartilage de croissance en stimulant l'absorption du calcium et des ions phosphates. Sur la bordure en brosse des cellules intestinales, elle augmente la synthèse du transporteur de calcium (CaT1) permettant un mécanisme actif d'absorption, en synergie avec un mécanisme passif pré-existant dans les cellules intestinales. Elle augmente la synthèse de la calbindine, protéine qui favorise le transport du calcium contre un gradient de concentration avec le plasma. Le mécanisme actif fait passer le coefficient d'absorption intestinale du calcium de 10 – 15 % à 30 – 40 % et de 60 à 80 % pour le phosphore [42].

Au niveau rénal, la vitamine D augmente la réabsorption du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique. Elle stimule la réabsorption tubulaire des phosphates secondairement à l'inhibition de la sécrétion de la PTH produite par l'hypercalcémie associée à l'administration de vitamine D. De plus, elle accélère le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH [43], [44].

(b) Contrôle l'ostéogenèse ou l'ostéoclastogénèse :

Les glandes parathyroïdes sont capables de détecter les variations de la calcémie à l'aide de récepteurs sensibles au calcium (RsCa). Une hypocalcémie entraîne une hyperplasie des glandes parathyroïdes et favorise l'activation de la PTH. En revanche, la [1,25(OH)₂D₃] dans le même contexte, a l'effet inverse et vient inhiber l'activité de la PTH et la croissance des cellules parathyroïdes [45].

L'os est soumis à des remaniements au cours de la vie, et fait appel à trois types de cellules spécialisées. Le remodelage se compose d'une phase de dégradation ostéoïde pris en charge par les ostéoclastes. Les ostéoblastes s'occupent de la phase de la formation de la matrice et de la minéralisation osseuse, tandis que les ostéocytes jouent un rôle fondamental dans l'initiation, le contrôle et le remodelage osseux.

Les ostéoclastes sont issus de précurseurs de la lignée myélo-monocytaire. La [1,25(OH)₂D₃] intervient dans la formation et l'activation des ostéoclastes en synergie avec d'autres facteurs tels que la PTH, l'interleukine 11 (IL-11) ou la prostaglandine E2 (PGE2) [46]. Elle participe également dans la stimulation de la croissance et la différenciation des ostéoblastes. Dans toutes les études *in vitro* utilisant des ostéoblastes humains, elle stimule la formation de l'os et sa minéralisation. De plus, elle favorise la différenciation des cellules à partir des cellules ostéoprogénitrices mésenchymateuses [47], augmentant ainsi la synthèse de la phosphatase alcaline osseuse, du collagène de type 1 et de l'ostéocalcine et l'ostéopontine.

(c) Agit sur la fonction musculaire et sa coordination :

La mise en évidence de récepteurs spécifiques à la vitamine D (VDR) dans la cellule musculaire et dans le système nerveux central explique l'effet de la vitamine D sur le muscle. Elle participe à l'augmentation de la surface des fibres de type 2 et à l'augmentation de la quantité du calcium cytosolique en activant la protéine kinase C. Les chondrocytes expriment aussi de récepteurs VDR. La vitamine D joue un rôle dans le fonctionnement des articulations. En vieillissant, la diminution du taux de [25(OH)D] est associée à une réduction de l'activation des VDR affectant ainsi les fonctions musculaires et l'équilibre ce qui favorise la survenue de chutes [48].

2) Rôle de la vitamine D dans les troubles musculo-osseux

(a) Rachitisme :

Le rachitisme est une maladie du squelette de l'enfant en croissance causée par un défaut de minéralisation en rapport avec l'homéostasie phosphocalcique, un déficit d'apoptose des chondrocytes hypertrophiques et une synthèse de tissus ostéoïde en excès [19]. Bien connue depuis l'antiquité, les signes cliniques se manifestent par des

déformations des membres inférieurs, des poignets, des chevilles, de la cage thoracique et des défauts de croissance accompagnés de nombreuses fractures. La fréquence du rachitisme carenciel est dominée par une carence en vitamine D associée à une diminution de l'absorption intestinale du calcium et des ions phosphates. L'hypocalcémie induit une hyperparathyroïdie qui stimule la résorption osseuse. De plus, une hypocalcémie aggrave le déficit en vitamine D puisqu'elle stimule l'activité de la 1α -hydroxylase, ce qui réduit la demi-vie de la $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$. Le rachitisme carenciel peut survenir pour des concentrations sériques de $[25(\text{OH})\text{D}]$ inférieures à 25 nmol/L [49].

(b) Ostéomalacie :

Les ostéomalacielles sont caractérisées par une accumulation anormale de tissus ostéoïdes non-calcifiés au-delà de 2% de l'ensemble du squelette chez l'adulte. Elles se traduisent par des douleurs diffuses permanentes causées par des fissures « stries de Looser-Milkman » détectées à la radiographie et souvent situées au niveau des côtes, du bassin et de la scapula. Le profil biologique type est une hypocalcémie associée à une hypophosphorémie, le calcitriol $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ est très bas contrairement à la PTH qui est élevée. Dans les pays industrialisés, elles sont rarement causées par une carence d'apport en vitamine D ou par manque d'ensoleillement. Elles sont plus souvent secondaires à un trouble de l'absorption digestive, d'un défaut d'hydroxylation du carbone 25 de la vitamine D ou d'un rachitisme vitamino-résistant. Une concentration de $[25(\text{OH})\text{D}]$ inférieure à 25 nmol/L est constamment retrouvée dans l'ostéomalacie carencielle [50].

(c) Ostéoporose :

Chaque année, 10 % du squelette humain est renouvelé. Le pic de masse osseuse est atteint à l'âge de 20 à 25 ans, puis il y a une diminution de cette masse avec le vieillissement, qui est favorisée chez la femme au moment de la ménopause et du déficit oestrogénique. Cette altération osseuse, atteint la microarchitecture de l'os et augmente sa fragilité. Cette maladie est grave, parce que les complications sont représentées par des fractures et l'incidence de cette maladie augmente avec l'âge. La supplémentation de Vitamine D avec du calcium améliore l'efficacité thérapeutique du traitement anti-ostéoporotique chez les patients ayant une carence en vitamine D. Des études faites en Italie et au Japon ont comparé la densité de masse osseuse (DMO) chez des femmes ménopausées ayant pris leurs traitements anti-ostéoporotiques avec ou non un déficit vitaminique lors de leur traitement. Chez les Japonaises la densité minérale osseuse vertébrale était de 3,3% pour celles qui présentaient un déficit versus 6,8% pour celles ayant une concentration sérique suffisante. Chez les Italiennes, la différence de DMO du rachis était de 0,22% contre 2,11% [51].

(d) Arthrose :

L'arthrose se caractérise par une destruction du cartilage qui s'étend à toutes les structures de l'articulation, allant de l'os au tissu synovial. En cas de déficit en vitamine D, le catabolisme du cartilage augmente, ce qui participe à son aggravation [52]. Une étude américaine réalisée sur 1107 hommes âgés en moyenne de 77 ans, montre que les sujets déficitaires (concentration circulante < 15 ng/ml) avaient deux fois plus de risque de souffrir de coxarthrose que ceux ayant une concentration normale en vitamine D (> 32 ng/ml) [53].

(e) Fractures :

La vitamine D peut prévenir les fractures et les chutes. Il est vivement conseillé de la consommer avec du calcium. L'augmentation du risque fracturaire en cas de déficit en vitamine D a été mise en évidence avec une étude suédoise ayant porté sur 986 femmes âgées en moyenne de 75 ans en ambulatoire sur 3 ans. Il a ainsi été montré une augmentation significative de fractures chez les femmes qui avaient un taux sérique initial de [25(OH)D] en dessous de 20 ng/ml alors qu'il n'y avait pas d'augmentation si la valeur de [25(OH)D] était en dessous de 30 ng/ml [14] [44]. Une autre étude menée par Tang et al a démontré que les posologies de vitamine D entre 700 et 800 UI associées au calcium permettaient une réduction du risque de fracture de hanche de 26 % et de fractures non vertébrales de 23 % comparé aux groupes avec calcium seul ou placebo [54].

(f) Fonction musculaire :

Un taux bas de [25(OH)D] est relié à des déterminants du handicap, comme la faiblesse musculaire, la réduction des performances physiques et des chutes auxquelles s'associent les troubles des fonctions supérieures. Des études ont démontré que ce déficit constituait un marqueur important d'un état de santé fragile et elles ont retrouvé une association importante entre les taux sériques bas de [25(OH)D] et la présence d'une sarcopénie [55].

(g) Chutes :

Une méta-analyse récente a démontré l'effet bénéfique d'une supplémentation de 800 à 1 000 UI/j de vitamine D sur la force musculaire et sur l'équilibre chez des individus déficitaires [47]. Elle a réduit de 19% le risque de chute chez le groupe d'individus déficitaires. Chez les individus qui avaient un taux sérique de [25(OH)D] supérieur ou égal à 24 ng/ml, elle a réduit le risque de chute de 23% [56].

B. Rôle extra-osseux :

1) Rôle dans les mécanismes immunitaires

Le rôle modulateur de la [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] dans la réponse immunitaire a été admis grâce à trois observations et à la condition que la concentration de [$25(\text{OH})\text{D}$] dans le liquide extracellulaire soit suffisante :

- La première est l'expression du VDR sur des cellules spécialisées de l'organisme, notamment avec la 1α -hydroxylase sur les leucocytes que sont les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigènes [57]. Le VDR est aussi exprimé dans les cellules épithéliales des voies respiratoires, celles de la peau, de l'intestin et du système uro-génital. Ces dispositions mettent en valeur la participation de la vitamine D dans le maintien de l'intégrité des barrières cellulaires [58] [59].
- La seconde observation est la capacité de la vitamine D à provoquer une inhibition de l'immunité acquise et de stimuler l'immunité innée (le mécanisme de défense non spécifique contre les pathogènes, réagissant rapidement après l'exposition à l'antigène) [60]. Pour se faire, elle diminue la sécrétion des cytokines IL-2 et IFN- γ qui permettent la maturation des lymphocytes naïfs (Th0) en lymphocytes Th1 inflammatoires et inhibe la prolifération des lymphocytes CD4+ et CD8+. Elle augmente la sécrétion des cytokines IL-5 et IL-10, et oriente la réponse lymphocytaire T vers les voies des cellules auxiliaires Th2 qui aident à l'activation des lymphocytes B, conduisant à la production d'anticorps [61],[62]. De plus, elle inhibe la cytokine IL-6 qui joue un rôle important dans l'émergence des cellules pathogéniques Th17 qui produisent la cytokine IL-17 responsable de l'accroissement de la sévérité de quelques maladies auto-immunes comme la sclérose en plaque, les maladies inflammatoires de l'intestin, le diabète de type I et la polyarthrite rhumatoïde [63]. Enfin, la vitamine D favorise la différenciation des macrophages et bloque la différenciation des cellules dendritiques réduisant ainsi la capacité de présentation des antigènes [64], (Figure 7).
- La troisième observation est la capacité des macrophages à exprimer le cytochrome CYP2B1 ainsi que celle de produire la [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] ou calcitriol à partir de la [$25(\text{OH})\text{D}$] circulante [65]. Ce mécanisme se produit lorsque le monocyte rencontre des lipopeptides mycobactériens. Les macrophages induisent aussi la production de la cathélicidine, un peptide antimicrobien capable de réprimer la croissance bactérienne. La vitamine D est de plus impliquée dans l'autophagie au sein des macrophages, participant ainsi dans la défense antivirale et anti-infectieuse [66].

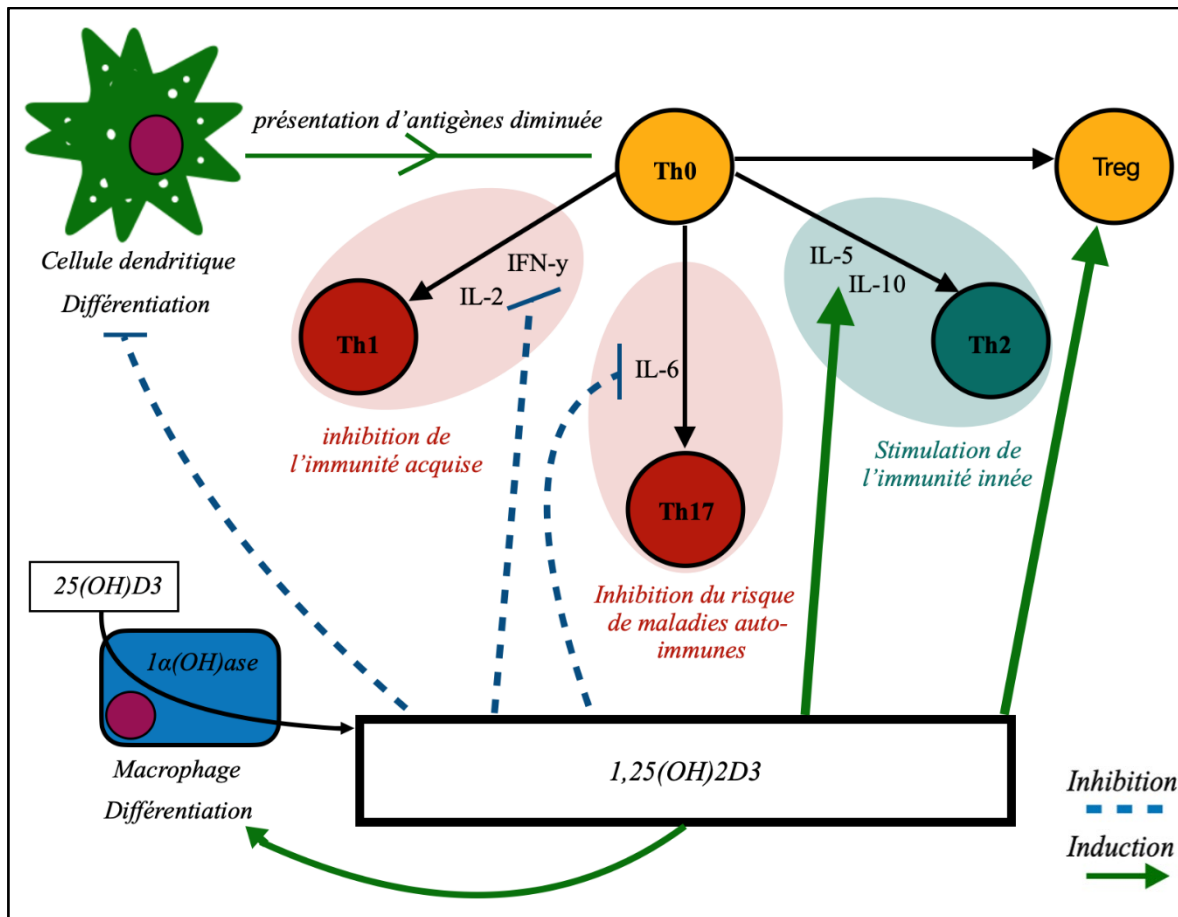


Figure 7 : Action inhibitrice de la vitamine D sur les systèmes de l'immunité adaptative

2) Rôle dans les mécanismes inflammatoires :

Lors d'une inflammation importante, il peut être observé ce que l'on appelle un orage cytokinique (également appelé choc ou tempête de cytokines). C'est une réponse inflammatoire anormalement violente du système immunitaire face à un pathogène. Elle est causée par la sécrétion de nombreuses cytokines inflammatoires. Cet état pro-inflammatoire peut engendrer dans certaines pathologies, des lésions entraînant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le calcitriol réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines de ces cytokines [6].

La vitamine D jouerait même un rôle dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Une étude sur des rats [67], subissant un SDRA chimiquement induit, a montré que l'administration de calcitriol augmentait les taux d'ARNm des enzymes de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2). Cette enzyme a pour rôle de métaboliser l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7 qui possède des propriétés antioxydantes, anti-fibrosantes et anti-inflammatoires. Les rats supplémentés avaient un SDRA atténué et des lésions pulmonaires moins importantes que les surmulots témoins. En outre, la modulation de l'immunité adaptative par la vitamine D pourrait aussi limiter les conséquences de l'orage cytokinique.

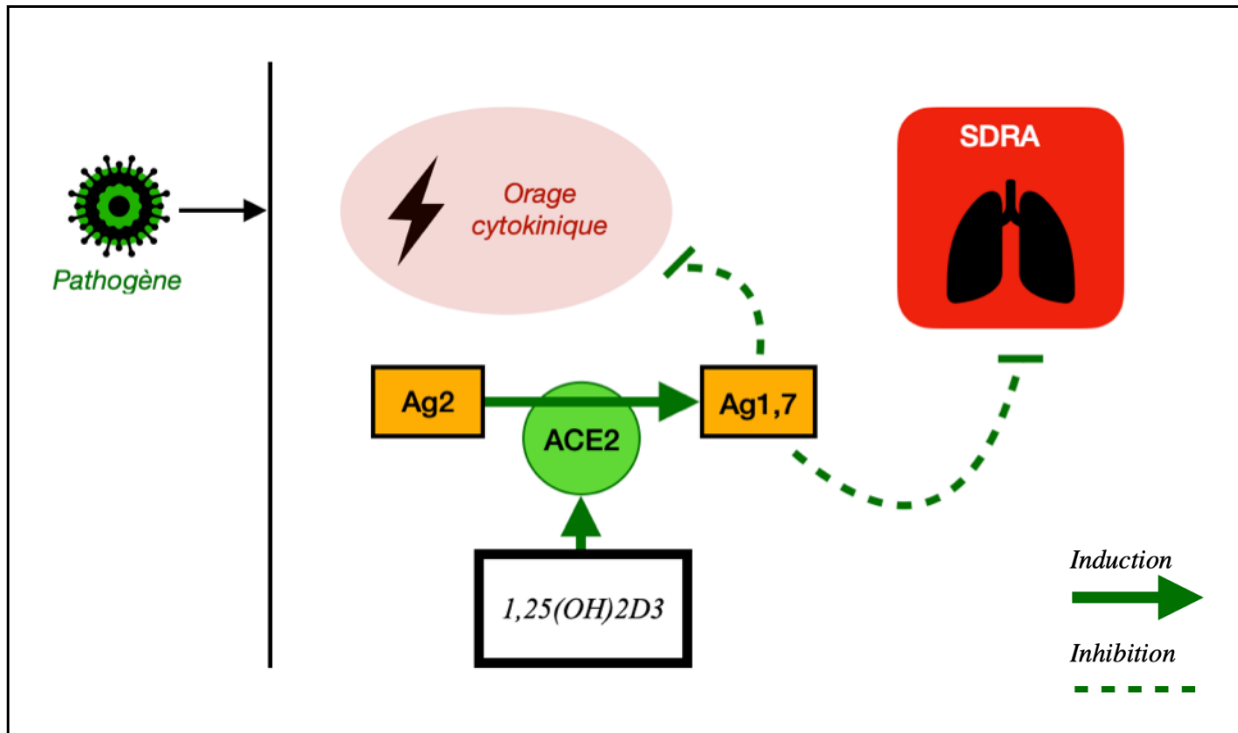


Figure 8 : Action de la vitamine D sur l'enzyme de conversion dans le système rénine angiotensine aldostérone

Cette action anti-inflammatoire pourrait avoir des vertus bénéfiques contre les effets causés par les maladies auto-immunes. Des études épidémiologiques ont mis en évidence une relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes notamment le Diabète type 1, les maladies inflammatoires intestinales, la Sclérose en plaques, la Polyarthrite rhumatoïde et le Lupus érythémateux avec soit, de faibles apports de vitamine D, soit des concentrations basses de [25(OH)D] [4].

Ces réactions démontrées précédemment (Figures 7 et 8) ont un impact important sur les maladies inflammatoires, y compris sur la réduction de l'inflammation cutanée. La vitamine D est nécessaire à la prolifération des kératinocytes, les cellules qui recouvrent la peau et la protègent. Elle est également essentielle à une hydratation adéquate de la couche cornée. Une étude a montré que le manque de vitamine D est associé à une augmentation de la sécheresse cutanée et favorise l'apparition de démangeaisons. La vitamine D joue un rôle crucial dans la sévérité de la dermatite atopique (eczéma) et du psoriasis. En effet, une étude menée sur 86 patients (43 atteints de psoriasis et 43 témoins) a conclu que les patients atteints de psoriasis présentent des taux de vitamine D plus faibles dans le sang et des marqueurs d'inflammation sanguins plus élevés [68].

3) Autres rôles :

De nombreux tissus expriment à la fois des récepteurs à vitamine D et de la 1 α -hydroxylase ; ainsi, la [25(OH)D] peut être localement convertie en [1,25(OH) $_2$ D $_3$] (calcitriol), le métabolite actif qui contrôle l'expression de plusieurs centaines de gènes. Cette action serait la cause des actions non phosphocalciques attribués à la vitamine D telle que la différenciation et prolifération cellulaires, l'apoptose, l'angiogénèse...

Des études ont démontré les effets potentiels de la vitamine D concernant de nombreuses pathologies. Le tableau ci-après, recense les liens supposés, évalués ou non, entre la vitamine D et certaines pathologies par l'Institute of Medicine (IOM), l'Agency for Healthcare Research And Quality (AHRQ) et de l'Académie Nationale de Médecine (ANM). Ce tableau n'atteste pas de la réalité de l'association entre la vitamine D et les observations qui y sont recensées, il se propose simplement d'établir une liste des associations potentielles listées par les organismes cités précédemment [68].

La dernière colonne du tableau représente les liens entre la vitamine D et de l'effet potentiel observés par des études plus récentes, tout organisme médical confondu et partout dans le monde.

Tableau 3 : Liste des effets potentiels observés de la vitamine D [68]

| Effets potentiels / observations | IOM | AHRQ | ANM | Autres études |
|---|-----|------|-----|---------------------------------|
| Tout cancer | R | R | R | R [69] |
| Cancer du sein | R | R | R | R [70] Engel, 2010 |
| Cancer colorectal et polypes | R | R | R | R [71] [72] 28/02/2024 11:34:00 |
| Cancer de la prostate | R | R | R | R [73] [74] |
| Cancer du pancréas | R | R | R | R [75] [76] 28/02/2024 11:34:00 |
| Maladies cardiovasculaires et hypertension | R | R | R | R [77] |
| Diabète (type 2) et syndrome métabolique | R | R | R | R [78] [79] |
| Chutes | R | R | R | R [80] [81] |
| Allergies (alimentaires) | NR | NR | R | R [82] [83] |
| Réponse immunitaire | R | R | R | R [84] |
| Asthme | R | NR | NR | R [82] [85] |
| Maladies auto-immunes | R | R | R | R [84] [86] |
| Diabète (type 1) | R | R | R | R [86] [87] |
| Maladie de Crohn | R | R | NR | R [86] [88] |
| Sclérose en plaques | R | R | R | R [86] [89] |
| Polyarthrite rhumatoïde | R | R | R | R [86] [90] |
| Lupus érythémateux | R | NR | R | R [86] [91] |
| Maladies infectieuses | R | R | R | R [84] |
| Tuberculose / infections respiratoires hautes | NR | NR | R | R [84] [92] |
| Grippe | NR | NR | R | R [84] [93] |
| Covid-19 | / | / | / | R [94] |
| VIH | NR | NR | R | R [84] [95] |
| Fonction neuropsychologie | R | NR | NR | R [96] |
| Autisme | R | NR | NR | R [97] [98] |
| Fonction cognitive | R | NR | NR | R [99] |
| Depression | R | NR | NR | R [100] |
| Performance physique | R | R | NR | R [36] [101] |
| Prééclampsie, hypertension gestationnelle | R | R | NR | R [102] |
| Santé osseuse | R | R | R | R [77] [91] |
| Rachitisme / Ostéomalacie | R | R | R | R [103] |
| Risque de fractures | R | R | R | R [91] |
| Densité minérale osseuse | R | R | R | R [91] |
| Hyperparathyroïdie secondaire | R | R | R | R [104] |
| Absorption de calcium | R | R | NR | R [105] |
| Equilibre hormonal | / | / | / | R [106] |
| Dermatite atopique | / | / | / | R [83] |

R : recensé / NR : non recensé

C. Surdosages en vitamine D et pharmacovigilance

1) Demande et contexte :

Avec la démocratisation des médecines alternatives, de la micro-nutrition et la volonté de se rapprocher d'une médication plus naturelle, l'intérêt pour la vitamine D est devenu grandissant. La non-information et la crise du Covid-19 a accéléré les conduites à risque, notamment avec de fausses rumeurs quant au dosage et l'usage de cette dernière. D'après une étude récente (Juillet 2022), on observe à l'échelle mondiale, une tendance croissante à l'hypervitaminose D [101].

2) Déclaration de pharmacovigilance :

(a) Les conduites à risque :

La non-information des individus qui utilisent la micro-nutrition pour leur usage personnel ou pour leurs enfants, les conduit parfois à ingérer une ampoule de vitamine D par jour sur de longues périodes. Des mésusages de vitamine D sous forme de gouttes existent sachant que certains produits sont plus dosés que d'autres.

Dans le cas d'une cure à l'huile de foie de morue qui contient 10 000 UI de vitamine D pour 100g, soit 14 000 UI par cuillère à soupe, il faut prendre en compte qu'elle contient 15 000 UI de vitamine A. De fortes doses d'huile de foie de morue risquent donc d'entraîner un surdosage en vitamine A. En cas d'insuffisance ou de grosse carence avérée, il est préférable de prendre des complexes avec uniquement de la vitamine D [108].

(b) Situations à risque rencontrées :

En 2020, l'ANSM a rapporté deux cas graves d'intoxication de la vitamine D chez des nouveaux nés, à la suite d'une consommation inappropriée de compléments alimentaires achetés sur Internet. Chaque goutte contenait 10 000 UI (0,025 µg) de vitamine D. La dose journalière recommandée chez les nourrissons sans problème de santé est de 400 UI [109].

En 2021, le Centre antipoison du CHU de Lille a reçu de nombreux appels concernant des surdosages en vitamine D, consommée pendant la pandémie du Covid-19 comme remède anti-infection [110].

(c) Toxicité de la vitamine D :

La vitamine D consommée fréquemment à hautes doses augmente la résorption osseuse et l'absorption intestinale du calcium. Progressivement une hypercalcémie s'installe et se manifeste par une anorexie, des nausées, une polyurie, une fatigue, des céphalées, de la constipation, une dépression, de l'hypertension et une anémie. Dans des situations plus marquantes, l'hypercalcémie engendre des dépôts dans l'organisme et principalement au niveau des organes nobles notamment les reins, les vaisseaux sanguins, les poumons et le cœur, entraînant des calcifications rénales et vasculaires. Les reins et le cœur peuvent subir des lésions qui altèrent irréversiblement leurs fonctions. L'insuffisance rénale et cardiaque peuvent entraîner le coma et la mort. L'intoxication à la vitamine D est peu fréquente. Elle est provoquée par une supplémentation quotidienne à des doses trop élevées. Chez le nourrisson, l'effet toxique apparaît à 1000 µg (40 000 UI) /jour en 1 à 4 mois. Tandis qu'elle apparaît chez l'adulte après l'administration de 1250 µg (50 000 UI) /jour pendant plusieurs mois [111].

Dans l'hypervitaminose D, la résorption osseuse et l'absorption intestinale du calcium entraînent une hypercalcémie. Le diagnostic est généralement basé sur des taux sanguins élevés du [25(OH)D], soit une concentration de plus de 150 à 200 nmol/l. Le traitement consiste à :

- Arrêter la prise de vitamine D,
- Réduire le calcium alimentaire pour éviter les complications telles que les dépôts dans les tissus,
- Boire beaucoup d'eau pour restaurer la volémie et aider à éliminer la vitamine D en excès par les reins.

Si l'intoxication est sévère, sa prise en charge consiste à :

- Administrer les corticostéroïdes (prednisone, dexaméthasone, méthylprednisolone...) pour réduire l'absorption intestinale de calcium.
- Administrer des bisphosphonates (alendronate, ibandronate, risedronate) qui vont prévenir la perte osseuse en ralentissant le processus de résorption osseuse. Dans ce contexte, ils vont réduire l'accumulation excessive de calcium dans les os, consécutive à l'excès de vitamine D. Ces deux médicaments ne sont pas considérés comme un antidote à proprement parler, mais ils permettent d'inhiber la libération du calcium par les os [38].

Tableau 4 : Ensemble des signes cliniques et biologiques induits par l'hypervitaminose D [111]

| Signes | Manifestations |
|--------------------|---|
| cliniques | Céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance, nausées, vomissements, polyurie, polydipsie, déshydratation, hypertension artérielle, lithiase calcique, calcifications tissulaires (en particulier rénales ou vasculaires), insuffisance rénale. |
| biologiques | Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, concentration basse en hormone parathyroïdienne et élevée en 25-hydroxyvitamine D. |

3) Vitamine D et Covid-19

Les individus qui présentaient un déficit en vitamine D ont été plus à de risque de réagir sévèrement au Covid-19 ou d'être hospitalisés. Une étude basée sur les données des deux premières vagues de contamination du Covid-19 en Israël, avant que les vaccins ne soient largement accessibles, a montré que la supplémentation en vitamine D pouvait effectivement aider à renforcer l'immunité. Les patients présentant une carence en vitamine D avaient 14 fois plus de risque d'avoir une infection grave au Covid-19. De plus, le taux de mortalité chez les patients insuffisants en vitamine D était de 25,6 %, contre 2,3 % chez les non carencés. Les mêmes résultats ont été retrouvés quels que soient l'âge, le sexe et les antécédents de maladies chroniques des patients [112].

(a) Mécanisme de l'infection grave du Covid-19 :

L'infection au Covid-19 engendre de simples symptômes qui s'atténuent au bout de 2 à 14 jours. Elle peut aussi créer une réaction incontrôlée et inflammatoire, appelée « orage cytokinique » causée par la capacité du SARS-CoV-2 à inhiber partiellement l'enzyme de conversion de type 2 de l'angiotensine (ACE2), qui a pour rôle de métaboliser l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7, enzyme qui possède des propriétés antioxydantes, anti-fibrosantes et anti-inflammatoires. Avec l'orage cytokinique, cette dégradation ne se produit pas et l'inflammation se poursuit.

Cette affection pro-inflammatoire est associée à de graves lésions tissulaires qui contribuent à la forme sévère de Covid-19, notamment en favorisant le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) souvent mortel. Les personnes âgées et celles souffrant de comorbidités telles que l'hypertension, le diabète et l'obésité courent un risque plus élevé de développer une forme grave de Covid-19 [113].

(b) Études menées durant la première vague du Covid :

Plusieurs études d'intervention ont été publiées en faveur d'un effet bénéfique de la supplémentation en grande concentration de vitamine D et sur une courte durée pour réduire la gravité des symptômes chez les adultes atteints de Covid-19 ainsi que les recours à la réanimation, aux hospitalisations et le taux de décès.

- Réduction du temps de présence du fibrinogène et d'ARN viral dans l'organisme :

Un essai clinique randomisé contrôlé contre placebo a été réalisé chez 40 individus positifs à l'ARN du SARS-CoV-2 et tous initialement déficients en vitamine D. Divisés en deux groupes : 24 patients témoins avec un placebo et 16 autres intervenants ont reçu une forte dose de vitamine D quotidienne (60 000 UI/j) pendant 7 jours. Une grande proportion de ce dernier groupe n'avait plus d'ARN viral du SARS-CoV-2 détectable à 21 jours sur les prélèvements oropharyngés par rapport au groupe placebo (63 % vs 21 % respectivement ; $p = 0,018$) avec une diminution significative d'un marqueur inflammatoire, le fibrinogène (différence intergroupe 0,70 ng/ml ; $p = 0,07$). [114]

- Réduction des effectifs en recours à la réanimation lors d'une hospitalisation :

Un essai randomisé en Espagne a évalué, chez 76 adultes hospitalisés pour Covid-19, les effets du traitement par le calcifédiol sur le taux d'admission en soins intensifs et de mortalité. 50 patients ont reçu du calcifédiol oral (0,532 mg) puis (0,266 mg) aux jours 3 et 7, et chaque semaine jusqu'à leur congé et l'autre groupe (26) n'en recevant pas. Résultat : chez les 50 patients traités, un seul a été admis à l'unité de soins intensifs (soit 2 % du groupe) et aucun n'est décédé et tous ont pu quitter l'hôpital sans complications. En revanche, parmi les 26 patients non traités, 13 ont dû être admis en soins intensifs (soit 50 % du groupe), et deux sont décédés et les 11 autres ont pu quitter l'unité de soins intensifs après leur traitement. [115]

- Meilleur taux de survie et d'infections moins sévères chez les personnes âgées fragiles :

Deux études quasi expérimentales conduites en France pendant la première vague ont rapporté des formes moins graves de Covid-19 et une amélioration de la survie d'environ 90 % en cas de supplémentation régulière en vitamine D chez des personnes âgées hospitalisées, [116] et résidant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) [117]. La supplémentation en bolus de vitamine D pendant ou juste avant le Covid-19 était associée, chez les personnes âgées fragiles, à une infection au Covid-19 moins sévère et à un meilleur taux de survie.

- Meilleur taux de survie chez les personnes hospitalisées pour Covid-19 :

Une étude anglaise a observé au même titre chez les patients hospitalisés pour Covid-19 que la prise de fortes doses de vitamine D (environ 40 000 UI par jour sur une période de 7 jours) était associée à l'amélioration de 87 % de survie et cela indépendamment des concentrations initiales de [25(OH)D] [118].

La vitamine D ne peut être considérée comme un traitement préventif ou curatif de la Covid-19 mais en atténuant la tempête inflammatoire et ses conséquences, elle pourrait être considérée comme un adjuvant à toute forme de thérapie. Cependant, les effectifs faibles et l'esthétique de ces études peuvent justifier toutefois la poursuite d'essais cliniques randomisés de plus grande envergure [119].

PARTIE II : SOMMES-NOUS TOUS CARENCÉS DANS LA RÉGION DES HAUTS-DE-FRANCE ?

I. Insuffisance vitaminique

A. Dosage de la vitamine D

1) Exploration de la forme à doser :

Le métabolite actif de la vitamine D dans l'organisme est le [1,25(OH)₂D₃] nommé le calcitriol. Cependant, sa concentration plasmatique n'est pas un bon repère vitaminique et cela pour les raisons suivantes :

- Elle est hyper-réglée comme démontré précédemment,
- Elle n'est présente qu'en faible quantité (Tableau 5), [19],
- Elle ne dépend pas de la synthèse cutanée ni des apports alimentaires,
- Sa demi-vie n'est que de 3 à 4 heures.

Le calcidiol, la [25(OH)D] qui est son précurseur inactif, présente des caractéristiques plus intéressantes pour le dosage :

- Elle est la forme de stockage dans l'organisme,
- Sa concentration est 1000 fois plus importante que son métabolite actif (Tableau 5),
- Elle possède une demi-vie de 3 à 4 semaines,
- Enfin, des chercheurs ont observé que les personnes présentant une carence en vitamine D ont tendance à avoir un taux normal de [1,25(OH)₂D₃] dans leur sang. On préfère mesurer les taux de [25(OH)D₃] car elle présente des caractéristiques plus propices pour révéler le statut vitaminique D d'un individu.

Tableau 5 : Concentrations physiologiques de la vitamine D et ses principaux métabolites dans le plasma ou le sérum [19]

| | Forme | (ng/ml) | (nmol/L) |
|---|--|------------------|-------------------|
| Vitamine D ₂ et D ₃ | Forme brute inactive | 1 - 5 | 2,7 - 13 |
| 25(OH)D ₂ | Forme métabolite inactif : ercalcidiol (source végétale) | < 5 | < 12,5 |
| 25(OH)D ₃ | Forme métabolite inactif : calcidiol (synthèse cutanée et apport alimentaire) | 20 - 60 | 50 - 150 |
| 1,25(OH) ₂ D ₃ | Forme métabolite actif : calcitriol | 0,025 - 0,065 | 0,060 - 0,154 |
| 24,25(OH) ₂ D ₃ | Forme métabolite inactif | 1 - 4 | 2,4 - 9,6 |

2) Exploration de la norme à définir :

Au cours des années de recherche, les organismes scientifiques ont investigué sur la pertinence des critères pour déterminer les niveaux de vitamine D.

(a) Distribution normale des valeurs :

Dans un premier temps, il faut déterminer les valeurs de référence de la vitamine D chez l'Homme. Ces valeurs sont obtenues à partir d'un grand échantillon de dosages de volontaires sains. L'étendue des valeurs de référence correspond à +/- deux écarts-types autour de la moyenne (95 % de la population). Suivant cette méthode et selon la HAS, la concentration sérique en [25(OH)D] s'étend de 10 à 55 ng/mL soit 25 à 137,5 nmol/L [120]. À partir de cette information, est considéré un état d'hypovitaminose lorsque le taux se situe sous la norme basse de cette échelle, c'est-à-dire lorsqu'il correspond à une dose en dessous de 10 ng/mL soit 25 nmol/L. Cette concentration devient donc le seuil de « carence » actuel.

(b) Détermination selon différents critères :

Des valeurs de référence sont aussi déterminées en étudiant la concentration en [25(OH)D] pour lesquelles des effets délétères sur la santé ont été observés (Tableau 6).

α. Ostéomalacie/Rachitisme :

Ces valeurs ont été fixées à partir de la dose pour laquelle le risque de rachitisme carenciel chez l'enfant et d'ostéomalacie chez l'adulte était très faible voire nul. Ces pathologies sont retrouvées à des concentrations très basses : inférieures à 5 ng/mL soit 12,5 nmol/L. Cette valeur de référence est simplement liée au résultat clinique observé [121]. Les autres valeurs seuils sont plus difficiles à déterminer.

β. Hyperparathyroïdie secondaire :

Un manque de vitamine D entraîne via sa régulation, une stimulation des glandes parathyroïdiennes qui conduisent à l'augmentation de la concentration de la PTH. La valeur seuil peut alors être définie lorsque la concentration sérique en PTH commence à augmenter [122]. Ainsi, la valeur de référence obtenue est fixée à 30 ng/mL soit 75 nmol/L.

γ. Absorption intestinale de calcium :

L'absorption du calcium est un mécanisme biologique plus difficile à étudier, surtout pour en tirer une valeur précise de référence. Il y a eu peu d'études, cependant il a néanmoins été observé que l'absorption intestinale de calcium augmente lorsque les concentrations sériques en [25(OH)D] sont situées entre 12 et 32 ng/mL soit 30 et

80 nmol/L puis n'est plus modifiée au-delà de 32 ng/mL soit 80 nmol/L [123]. Cette valeur seuil est sensiblement proche de celle obtenue par la méthode précédente.

Tableau 6 : Valeurs de référence selon l'approche retenue pour les déterminer [19]

| Critères | Valeurs de référence de [25(OH)D] | |
|---|-------------------------------------|------------|
| | ng/ml | nmol/L |
| Distribution normale : Moyenne +/- 2 ET | 10 - 55 | 25 - 137,5 |
| Rachitisme/ostéomalacie | 5 | 12,5 |
| Hyperparathyroïdie secondaire | 30 | 75 |
| Absorption intestinale de calcium | 32 | 80 |

Il existe encore des débats sur la façon de déterminer les valeurs de référence pour la concentration de vitamine D. Il n'y a pas de consensus clair sur la définition de la carence, de l'insuffisance et du niveau optimal à atteindre. Bien que de nombreux experts et organisations estiment que la concentration minimale de [25(OH)D] à atteindre devrait être de 30 ng/mL (75 nmol/L). D'autres, tels que l'Institut de médecine (IOM) aux États-Unis, considèrent qu'une concentration de 20 ng/mL soit 50 nmol/L est suffisante et que des concentrations supérieures à 30 ng/mL (75 nmol/L) ne sont pas toujours associées à un bénéfice optimal.

En France, la plupart des experts se rejoignent pour fixer la valeur de la concentration sérique de [25(OH)D] en trois niveaux d'hypovitaminose D :

- Carence : < 10 ng/mL soit 25 nmol/L,
- Déficience : entre 10 - 20 ng/mL soit 25 - 50 nmol/L
- Insuffisance : entre 20 - 30 ng/mL soit 50 - 75 nmol/L
- Toxicité : au-delà de 150 ng/mL soit 375 nmol/L

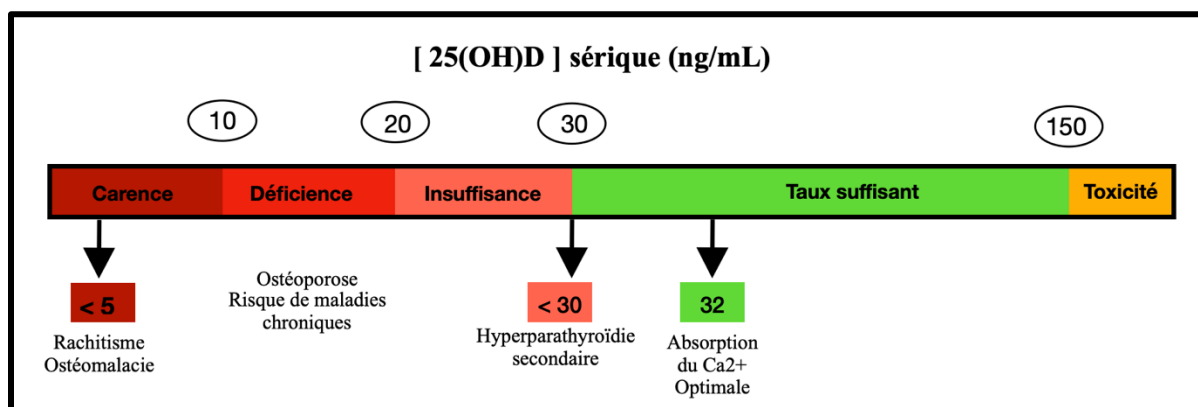


Figure 9 : Valeurs de référence de concentration en [25(OH)D] (ng/mL) en fonction de critères déterminants [19]

3) Techniques de dosage

Il existe deux méthodes communément utilisées aujourd'hui : la méthode immunologique compétitive et la méthode séparative ou chromatographique.

(a) La méthode immunologique

Elle repose sur une compétition entre la [25(OH)D] (antigène à doser) et un antigène marqué (de quantité connue), reconnus tous les deux par des anticorps anti [25(OH)D] fixes et en quantité limitante (Figure 10). Le marqueur utilisé sur l'antigène en quantité connue peut être :

- Un isotope (méthode radio-immunologique, RIA),
- Une ou des enzymes (méthode enzymo-immunologique, ELISA)
- Une molécule phosphorescente (méthodes lumino-immunologique ou chimioluminescence).

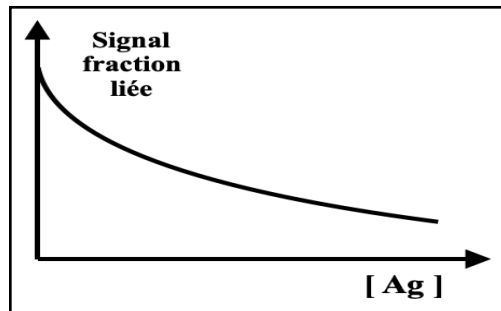


Figure 10 : Courbe d'étalonnage du signal émis en fonction de la concentration en [25(OH)D]

Le signal émis sera inversement proportionnel à la concentration de [25(OH)D], et sera obtenu à l'aide d'une courbe d'étalonnage (Figure 11).

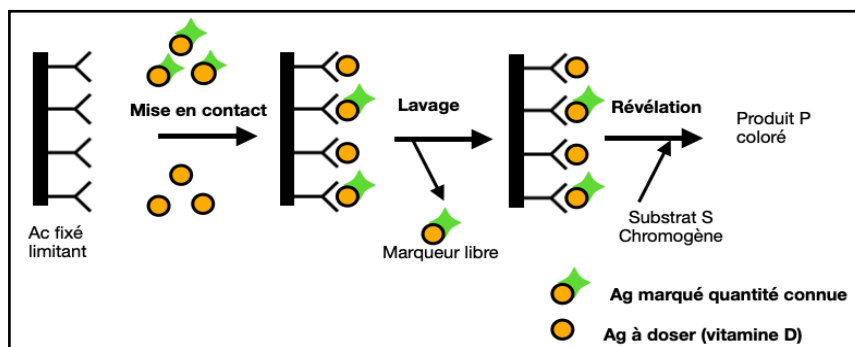


Figure 11 : Principe général du dosage de la vitamine D grâce au test Elisa par compétition

En France, les techniques radio-immunologiques disparaissent au profit de techniques automatisées enzymo-immunologiques ou lumino-immunologiques aussi bien dans les laboratoires hospitaliers en section biochimie que dans les laboratoires de biologie des cliniques privées.

(b) La méthode séparative

Elle repose sur un processus de séparation physique des molécules à analyser. Cela peut se faire par chromatographie en phase liquide à haute performance, couplée à la détection UV (CHPLC-UV) ou par spectrométrie de masse (LC-MS/MS). Ces techniques ont l'avantage de pouvoir quantifier séparément la vitamine D₂ et la vitamine D₃. Mais sont plus difficiles à mettre en œuvre en raison d'une technicité lourde et difficile. Elles sont actuellement réservées aux domaines de la recherche ou de la toxicologie dans les centres de biologie clinique hospitalière.

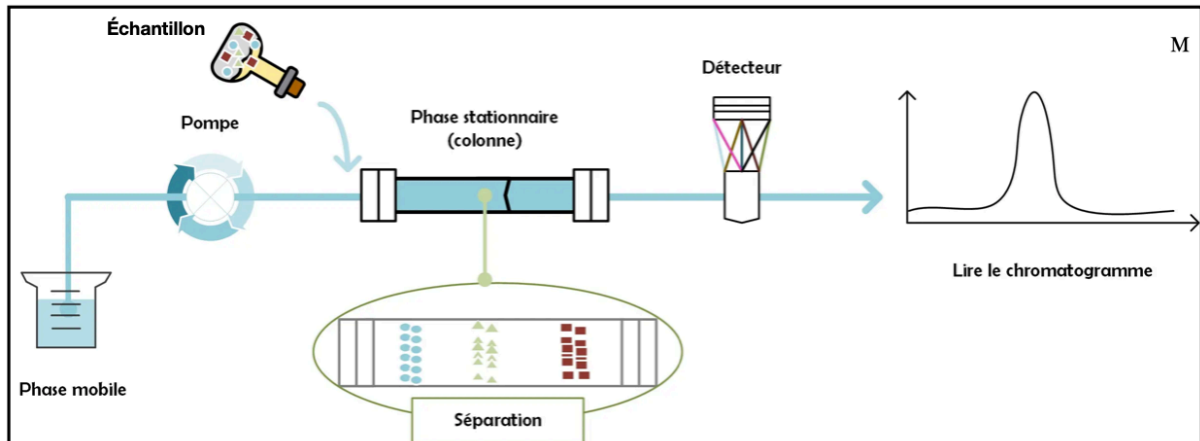


Figure 12 : Principe général du dosage de la vitamine D par chromatographie liquide haute performance [124]

Certaines techniques de dosage présentent des interférences surestimant les résultats par manque de spécificité et d'autres (techniques radio-immunologiques) les sous-estiment par manque de sensibilité. Au total, aucun dosage ne semble exempt de problèmes de spécificité ou de sensibilité [125], [126].

4) Indications :

(a) Objectif :

La supplémentation en vitamine D vise à atteindre des niveaux de [25(OH)D] sériques adéquats pour la population générale (entre 20 et 60 ng/mL) ainsi que pour les groupes à risque tels que les patients atteints d'ostéoporose, d'insuffisance rénale chronique ou de malabsorption (entre 30 et 60 ng/mL).

(b) Dosage :

Il y a eu une pratique courante consistant à mesurer les concentrations de [25(OH)D] chez les individus et de les supplémenter en fonction de ces résultats. Malheureusement, cette pratique a conduit à un grand nombre de prescriptions de

dosages et a entraîné des coûts importants pour la sécurité sociale. La CNAM (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie) a donc demandé une évaluation de l'utilité de ce dosage par la HAS qui a recommandé de limiter les remboursements pour certaines situations [127]. C'est ainsi que le remboursement de la vitamine D validé par la Haute Autorité de santé (HAS), précise 6 situations cliniques pour lesquelles ce dosage est préconisé et pris en charge par l'Assurance Maladie :

- Démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer un rachitisme ;
- Démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer une ostéomalacie ;
- Suivi de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation ;
- Chirurgie bariatrique (avant et après) ;
- Évaluation et prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées ;
- Respecter les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments inducteurs d'ostéoporose.

En dehors de ces situations, il n'y a pas d'utilité prouvée à doser la vitamine D. Une supplémentation en vitamine D peut ainsi être instaurée et suivie sans dosage de cette dernière.

(c) Prescription :

Les médecins, tous domaines confondus dans les Hauts-de-france, sont conscients de l'état d'hypovitaminose actuel de la population. Sans connaître la concentration sérique exacte, ils supplémentent en vitamine D selon leurs critères personnels en priorisant les personnes les plus à risque [128] :

- Les jeunes enfants,
- Les enfants en période hivernale,
- Les personnes à la peau noire,
- Les femmes ménopausées,
- Les femmes enceintes /qui allaitent,
- Les personnes âgées,
- Les personnes ayant subi une chirurgie bariatrique,
- Les personnes présentant des maladies spoliatrices de vitamine D.

B. Hypovitaminose D

1) Manifestations cliniques :

Les symptômes d'un déficit en vitamine D sont multiples et possèdent différents niveaux de gravité. Ils se manifestent proportionnellement à la sévérité du déficit, mais également selon l'âge d'apparition.

(a) Manifestations osseuses et musculaires au cours de la vie :

Dans le cas d'une carence sévère, on parle de rachitisme de l'enfant. Chez les nourrissons, des crampes musculaires et des épisodes de tétanie, expliqués par un faible taux de calcium dans le sang, peuvent en être les premiers signes. Une femme enceinte atteinte d'une carence sévère en vitamine D peut donner vie à un nouveau-né susceptible de développer ces spasmes. Ceux-ci peuvent atteindre les muscles du visage, des mains et des pieds. Dans les cas les plus sévères, ils peuvent provoquer des troubles neurologiques comme des convulsions, des états d'hypotonie et des troubles cardiaques. Sans le calcium, la totalité du crâne peut être mou. Les bébés atteints ont une mauvaise croissance staturo-pondérale ou un retard psychomoteur, notamment des difficultés à se déplacer à quatre pattes, à s'asseoir et les fontanelles s'ossifient moins vite.

Chez les enfants âgés de 1 à 4 ans, la croissance osseuse altérée provoque des cas de scolioses et des déformations aux genoux (varus/valgus). La maîtrise de la marche peut se faire plus lentement.

Chez l'adolescent, l'acquisition du pic de masse osseuse est altérée et la croissance retardée. Les os du bassin peuvent s'aplatir, ce qui entraîne une diminution du diamètre du canal pelvien chez les adolescentes. Le risque à cet âge déterminant, serait de développer des ostéomalacies à l'âge adulte, ce qui augmente le risque d'ostéoporose plus tard dans la vie [129].

Sur le plan musculaire, peuvent apparaître : des douleurs associées à une faiblesse musculaire, une sarcopénie chez le sujet âgé, un trouble de la marche d'installation progressive, une myopathie proximale avec démarche dandinante [130] et une altération de l'état général. Ces signes sont associés à l'augmentation du risque de chutes et de fractures mais aussi de cancers, de maladies infectieuses, de diabète et de maladies auto-immunes.

(b) Manifestations non osseuses :

L'hypovitaminose D a pour conséquence l'hypocalcémie avec des manifestations cliniques telles que :

- Fatigue
- Dépression
- Déficiência immunitaire
- Maladies auto-immunes
- Maladies cardiaques
- Maladies chroniques telles que le diabète
- Déficiência cognitive
- Déficiência visuelle

2) Facteurs de risque d'hypovitaminose

(a) Apport insuffisant :

α. Par synthèse cutanée :

Pour synthétiser la vitamine D₃ à partir du 7-DHC, il y a des conditions et de nombreux facteurs déterminants :

- Les conditions météorologiques :

L'indice UV peut varier de 0 (niveau le plus faible) à 11 ou plus (niveau le plus élevé). En général, pour que la peau humaine puisse synthétiser de la vitamine D, il est recommandé de s'exposer au soleil pendant une courte période (environ 10 à 15 minutes) lorsque l'indice UV est d'au moins 3, (cela correspond à une longueur d'onde comprise entre 290 et 320 nanomètres) et une intensité suffisante, généralement d'au moins 1 000 unités internationales (UI) par minute. C'est une exposition qualifiée de « modérée » aux rayons UVB [131].

En France, la latitude est de 45° environ. Pour synthétiser correctement de la vitamine D, le soleil doit être à un angle supérieur à 45 degrés par rapport à l'horizon [132]. Cela se produit généralement entre les mois de juin et d'octobre. Il est important de noter que la pollution de l'air, la présence de vitrage ou de nuages absorbent les rayons UV et ainsi empêcher leur pénétration dans l'épiderme.

- La fréquence et la qualité de l'exposition solaire :

Le verre, la crème solaire ainsi que les vêtements couvrants empêchent la pénétration des UV, les rendant inefficaces dans la synthèse vitaminique. Aujourd'hui, beaucoup de raisons justifient la non-exposition de la peau au soleil : la peur d'altérer sa peau avec des brûlures, des tâches, des rides, des cancers, ou simplement par choix culturel ou religieux.

- Les caractéristiques de la peau :

Une forte épaisseur accentue la profondeur du 7-DHC et devient difficilement atteignable pour les UVB. L'obésité est un facteur favorisant la carence. Il faut aussi prendre en compte la quantité de la mélanine dans l'épiderme. Cette protéine responsable du niveau de pigmentation joue un rôle de filtre pour les UV ce qui empêche les UVB d'atteindre la 7-DHC. Le phototype a une grande importance concernant les facteurs de risque. On classe la pigmentation de la peau selon une échelle de phototypes (Tableau 7).

Tableau 7 : Classification des phototypes de Fitzpatrick [133]

| Phototype de Fitzpatrick | Réaction au soleil | Caractéristiques physiques |
|---------------------------------|--|--|
| I | Ne bronze pas, attrape systématiquement des coups de soleil. | Teint très clair, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux. |
| II | Bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil. | Teint très clair, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs. |
| III | A parfois des coups de soleil, bronze progressivement. | Teint clair, cheveux blonds ou châtain. |
| IV | Attrape peu de coups de soleil, bronze rapidement. | Attrape peu de coups de soleil, bronze rapidement. |
| V | A rarement des coups de soleil, bronze rapidement. | A rarement des coups de soleil, bronze rapidement. |
| VI | Peau foncée, n'a jamais de coups de soleil. | Peau noire, cheveux noirs. |

Les personnes possédant des phototypes de Fitzpatrick I, II, V et VI auront, en raison de leurs caractéristiques cutanées respectives, une capacité réduite à synthétiser efficacement la vitamine D à partir de leur épiderme. Les personnes aux phototypes I et II, attrapent plus facilement des coups de soleil et doivent impérativement s'en protéger en utilisant une crème solaire qui a pour but d'empêcher les UV d'atteindre l'épiderme mais en même temps, la crème solaire inhibe la synthèse de la vitamine D. En revanche, les personnes aux phototypes V et VI présentent une hyperpigmentation, cette dernière agit comme une barrière protectrice contre les rayons UV, limitant ainsi leur pénétration dans la peau et donc le défaut de la synthèse de vitamine D [133].

β. L'apport alimentaire :

Un apport vitaminique D non suffisant peut être expliqué par un régime déséquilibré, un régime végétalien non supplémenté, ou faible en apport de vitamine D. Chez les enfants, les populations les plus à risque sont : les anciens prématurés, les enfants nés d'une mère déficitaire en vitamine D et ceux nourris à l'allaitement maternel exclusif. Pour eux, une supplémentation est nécessaire.

(b) Malabsorption :

Certaines pathologies sont associées à une carence en vitamine D : la Maladie de Crohn, la Maladie coeliaque et le Syndrome de Whipple. Ces affections endommagent la muqueuse de l'intestin grêle et rend difficile l'absorption des nutriments. La Mucoviscidose cause une insuffisance pancréatique et induit la malabsorption des vitamines liposolubles telles que la vitamine D. L'asthénie des voies biliaires peut aussi réduire la capacité d'apport de la vitamine D de l'intestin au foie.

(c) Métabolisme :

α. Foie :

Une atteinte hépatique affecte les capacités de métabolisation du foie et entraîne une diminution, voire l'inexistence de l'activité d'hydroxylation de la 25(OH)ase, l'empêchant de transformer le calcidiol en forme active.

β. Rein :

En cas d'atteinte rénale, le rein ne filtre plus ce qui peut provoquer une protéinurie néphrotique, causant la perte de la DBP, la protéine de transport de la vitamine D.

γ. Obésité :

L'obésité augmente la capacité de séquestration de la [25(OH)D] par le tissu adipeux, la vitamine D est piégée et donc indisponible. De plus, la synthèse cutanée est compromise lorsqu'un individu est en surpoids. L'épaisseur de sa peau retient le 7-DHC plus profondément dans l'épiderme le rendant inatteignable par les UV pour une quelconque réaction de biotransformation.

δ. Vieillesse :

La vieillesse diminue progressivement l'activité de la 1α-hydroxylase nécessaire à la deuxième réaction hépatique afin d'obtenir la forme active de la vitamine D. Plus un individu avance dans l'âge, moins il sera capable de fabriquer de la vitamine D active.

ε. Tabac :

La fumée de cigarette réduit l'expression génique et l'activité de l'enzyme 1 α -hydroxylase dans les reins, enzyme indispensable à la transformation du calcidiol en calcitriol [134].

ζ. Alcool :

L'alcool réduit l'absorption de la vitamine D dans l'intestin en interférant avec la production de suc gastrique et la libération de bicarbonate, ce qui peut altérer la solubilisation et la diffusion de la vitamine D. L'alcool peut également augmenter l'excrétion de la vitamine D par les reins, ce qui peut réduire les niveaux totaux de cette dernière dans l'organisme.

(d) Causes iatrogènes :

α. Iatrogénie chirurgicale :

La chirurgie bariatrique, qui consiste à réduire volontairement la capacité de stockage des nutriments et la surface d'absorption dans le but de provoquer une perte de poids chez les patients obèses, conduit à la malabsorption de nombreuses vitamines parmi lesquelles on retrouve la vitamine D.

β. Iatrogénie médicamenteuse :

Certains médicaments peuvent intervenir dans la biotransformation et l'absorption de la vitamine D réduisant ainsi son taux sanguin et favorisant les carences. Voici une liste non exhaustive des médicaments qui réduisent le taux de vitamine D dans le sang avec leur mécanisme d'action : (Tableau 8)

Tableau 8 : Liste non exhaustive des médicaments pouvant engendrer des carences en vitamine D et leur mécanisme d'action [135]

| Cible | Classe | Exemples | Mécanisme d'action |
|--|---|--|---|
| Inhibition de la synthèse de la forme active : calcitriol | Biphosphonates | Alendronate, Risedronate, Ibandronate | Inhibent la 1 α -hydroxylase en se liant aux récepteurs calcifiés |
| | Antipsychotique | Lithium | Inhibent l'enzyme 1 α -hydroxylase en se liant à elle. |
| | Antifongiques | Griséofulvine, Itraconazole, Kétoconazole, Fluconazole, clotrimazole | |
| | Immunosuppresseurs | Ciclosporine | |
| | Antirétroviraux utilisés pour le VIH | Éfavirenz®, Retrovir®, Zidovudine Combivir®, Trizivir® | |
| | Antituberculeux | Isoniazide, Rifampicine, Pyrazinamide, Ethambutol | |
| Inducteurs enzymatiques, favorisent le catabolisme de la forme active | Anticonvulsivants | phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne | Inducteur du CYP450 qui active la transcription du gène CYP24A1 qui code pour la 24-hydroxylase qui sert à inactiver la forme active de la vitamine D |
| | glucocorticoïdes | Prednisone, Méthylprednisolone, Dexaméthasone | Diminue la production de la bile, et inhibe aussi la production du calcitriol dans les reins. |
| | Réduction de l'absorption de la vitamine D | Hypolipémiant | Colestyramine, |
| Antipsychotique | | Lithium | |
| Médicaments contre l'obésité à action périphérique | | Orlistat® | Bloque les lipases nécessaires à la solubilisation de la vitamine D dans l'intestin. |
| IPP | | Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Rabéprazole | Réduisent le taux d'acidité nécessaire à l'absorption de la vitamine. |

II. Statut vitaminique des habitants des Hauts-de-France

A. La région des Hauts-de-France

1) Étude dans les Hauts-de-France

La région des Hauts-de-France est connue pour son accueil mais aussi pour son faible taux d'ensoleillement. C'est la région de France la plus haute en latitude. De plus, les taux sériques en vitamine D sont liés à divers facteurs notamment, la prise et la durée de vacances au soleil, le port de vêtements couvrant, l'alimentation, la non-supplémentation en vitamine D et le cadre socio-économique, qui joue aussi un rôle non négligeable.

(a) Méthodologie :

En 2017 une étude épidémiologique descriptive [5] a été réalisée dans les Hauts-de-France, anciennement appelé « Nord pas de Calais ». La population étudiée, âgée de 18 à 65 ans, a été recrutée sur une base de volontariat via un envoi de mail. Chacun d'eux a subi un dosage sanguin afin de mesurer la [25(OH)D]. Les experts ont considéré qu'il existait une carence en vitamine D si le taux sérique était < 10 ng/ml, un déficit si < 20 ng/ml, une insuffisance si < 30 ng/ml et concentration normale au-delà de 30 ng/ml.

(b) Résultats :

Cette étude s'est déroulée en janvier et février 2017 et au total, 297 volontaires ont mesuré leur taux de vitamine D dans les Hauts-de-France :170 femmes (57,2 %) et 127 hommes (42,8 %) (Tableau 9), l'âge moyen était de 37,6 ans. Le taux moyen en vitamine D était de 15,5 ng/mL.

Tableau 9 : Répartition de la population étudiée en fonction du sexe

| | Femmes | Hommes | Total |
|-------------|--------|--------|-------|
| Proportions | 170 | 127 | 297 |

Tableau 10 : Répartition des niveaux d'hypovitaminose D dans l'étude

| Taux sériques | Insuffisance : < 30 ng/mL | Déficit : < 20 ng/mL | Carence : < 10 ng/mL |
|---------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| Proportions | 92,3 % | 75,1 % | 27,9 % |
| | n = 274 | n = 223 | n = 83 |

L'analyse multivariée au seuil de 20 ng/mL a montré que 4 facteurs responsables de l'hypovitaminose ressortaient de manière significative :

- Le sexe masculin (*odds ratio ajusté* (ORa) : 3,84, $p=0,0001$)
- L'âge (ORa : 0,97, $p=0,012$),
- La fréquence des vacances en région ensoleillées (ORa : 0,48, $p=0,03$),
- La supplémentation vitaminique sur ordonnance (ORa : 0,2, $p=0,002$).

(c) Interpretation :

On peut observer que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est importante en région Haut-de-France, et ce, quel que soit le seuil considéré (10, 20 ou 30 ng/mL). Les facteurs impliqués dans l'hypovitaminose D sont caractéristiques de la région.

2) Les facteurs d'hypovitaminose D dans la région Hauts-de-France

(a) Conditions météorologiques :

α. L'indice UV :

La région des Hauts-de-France se situe à une latitude de 50°30'54,00" Nord et une longitude de 2°52'30,00". Elle est la région de France la plus éloignée de l'équateur. Les niveaux d'UV y sont faibles avec une moyenne annuelle de 3 (niveau moyen : 3, 4, 5), ce qui est insuffisant pour une production adéquate de vitamine D. Pour rappel, il est nécessaire d'être exposé à des niveaux modérés à élevés (entre 3 et 7) d'UV pour fabriquer de la vitamine D. Les rayons UV-B, qui sont importants pour la production de vitamine D, ne sont présents que 5 à 6 mois par an, d'avril à septembre. Pendant cette période, une exposition de 20 à 30 % de la surface du corps pendant une vingtaine de minutes peut suffire à synthétiser suffisamment de vitamine D en quantité suffisante pour la journée [136].

β. La météo annuelle :

La production de vitamine D dépend non seulement de l'indice UV, mais également des conditions météorologiques. La région des Hauts-de-France a un climat maritime avec une température moyenne annuelle de 15°C. En 2022, elle a bénéficié de 2 117 heures d'ensoleillement, ce qui représente l'équivalent de 88 jours de soleil. Elle se situe à la 18ème place du classement des régions les plus ensoleillées en France. (La France comporte au total 18 régions et 13 en région métropolitaine). Cependant, la pluie tombe tous les mois de l'année et la région a connu 749 millimètres de pluie en 2022, ce qui la place à la 3ème position du classement des régions les plus pluvieuses en France [137]. Ces températures peuvent inciter à porter des vêtements plus couvrants, empêchant l'exposition cutanée au soleil.

(b) La population :

α. Habitants :

Il y avait 5 987 200 habitants dans la région des Hauts-de-France en 2022. Parmi eux ; 31,3 % de la population est âgée de moins de 25 ans ; 43,3 % est âgée de 25 à 59 ans et 25,4 % de la population est âgée de 60 ans ou plus dont 8,4 % de plus de 75 ans selon l'INSEE [138]. Les personnes à supplémenter en vitamine D en priorité étant les enfants et les personnes âgées, ils représentent à eux deux une proportion majoritaire, soit 56,76 %.

β. Population née à l'étranger habitant les Hauts-de-France :

337 439 habitants des Hauts-de-France sont nés à l'étranger, soit 5,6 % de la population totale. Parmi eux ;

- 18,5 % sont nés en Algérie,
- 18,1 % sont nés au Maroc,
- 3,0 % en Turquie,
- 2,8 % en Tunisie,
- et 30,1 % dans un autre pays hors union européenne [139]. Ces pays étant à plus basse latitude sont plus exposés aux UV ce qui augmente le niveau de pigmentation cutanée. La pigmentation de la peau joue un rôle de filtre face à l'exposition aux UV.

γ. Pouvoir d'achat :

l'INSEE a démontré en 2020, que 18 % de la population des Hauts-de-France vivaient sous le seuil de pauvreté et que 9,4% seraient proche de ce seuil [140]. Le niveau de vie médian s'élève à 20 820 euros par an, soit le plus faible de France métropolitaine. L'impact de cette donnée démontre que peu de personnes peuvent s'offrir des vacances à destinations ensoleillées, ni se nourrir avec des aliments riches en vitamine D, comme le poisson gras qui est une denrée chère par rapport aux autres produits alimentaires, ou sortir s'octroyer des activités en plein air. 20 % de la population rapportent une mauvaise santé et près de 40 % ont des limitations dans leur vie quotidienne en raison de problèmes de santé ou de handicaps. Il est important de noter que 7 % des personnes très pauvres ont plus de 65 ans.

(c) Santé :

α. Tabac :

Les Hauts-de-France est la deuxième région de France avec le plus de fumeurs quotidiens (30,8 %), juste derrière la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) avec 31,4 % [141]. Rappelons que le tabac est un inhibiteur de l'enzyme responsable de la bio-transformation de la vitamine D inactive en vitamine D active.

β. Alcool :

L'alcool peut réduire les niveaux totaux de la vitamine D en interférant avec son absorption dans l'intestin et augmenter son excrétion par les reins. La Consommation d'alcool dans la région des Hauts-de-France est supérieure aux autres régions particulièrement la bière qui en est son alcool favori (Figure 13). En 2017, en Hauts-de-France 36,8 % des personnes âgées de 18-75 ans déclaraient avoir bu de l'alcool au moins une fois par semaine dont 11,2 % tous les jours au cours des 12 derniers mois [142].

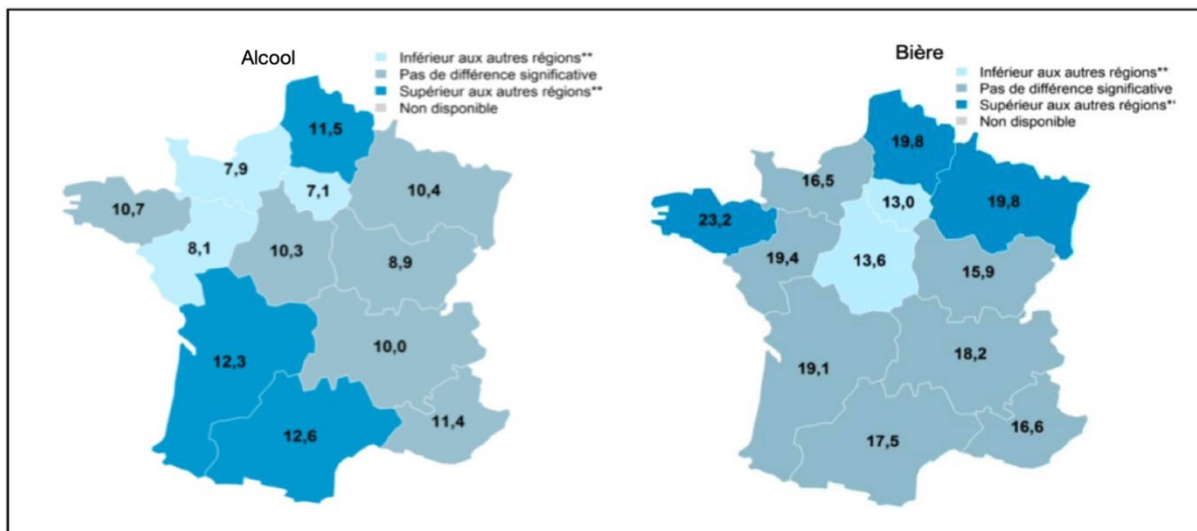


Figure 13 : Prévalences régionales standardisées* de la consommation quotidienne d'alcool et de la consommation hebdomadaire de bière chez les adultes de 18 à 75 ans en France métropolitaine en 2017 [142]

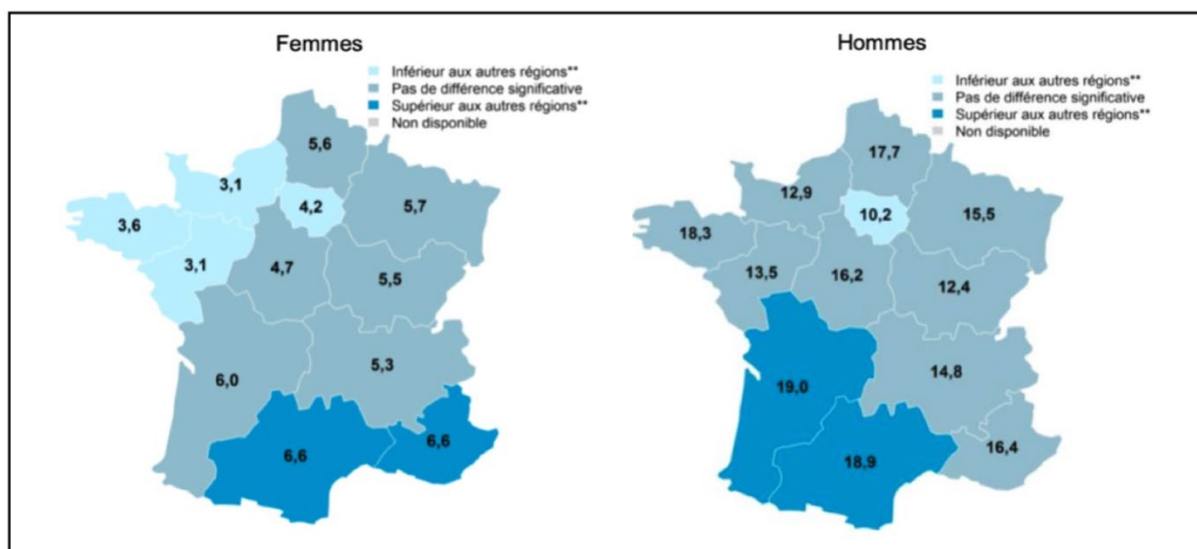


Figure 14 : Prévalences régionales standardisées* de la consommation quotidienne d'alcool chez les adultes de 18 à 75 ans selon le sexe en France métropolitaine en 2017 [142]

* Prévalence standardisée sur le sexe croisé par l'âge pour 100 habitants.

γ. Obésité :

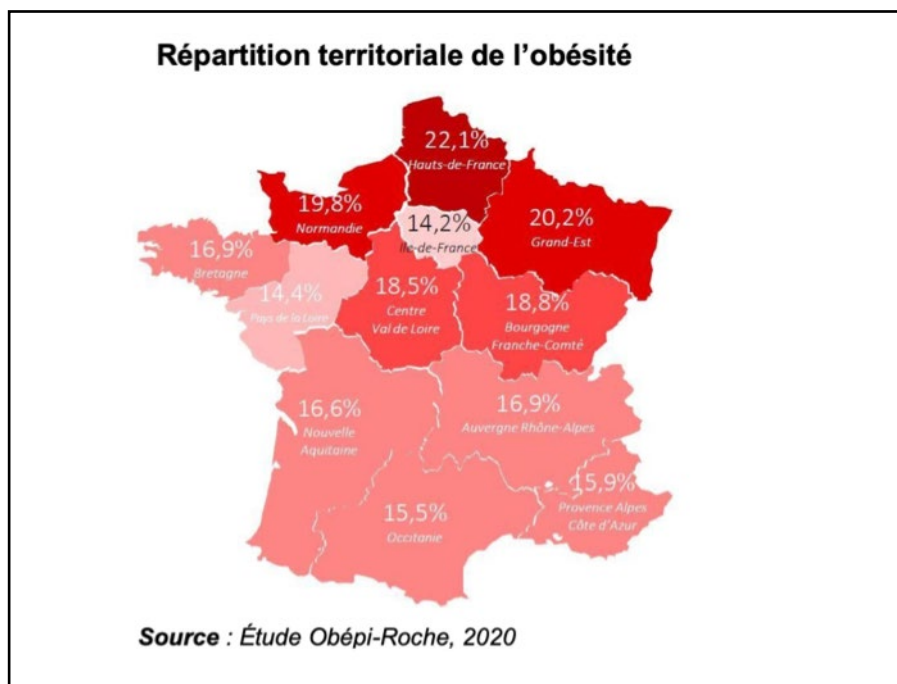


Figure 15 : Répartition de l'Obésité en France métropolitaine en 2020 [143]

Le taux national d'obésité est de 17 %. Les Hauts-de-France est la région de France métropolitaine qui a le plus gros pourcentage avec 22 % soit presque 1 personne sur 4 [143].

Avec l'ensemble des facteurs évoqués précédemment, les habitants des Hauts-de-France ont tout intérêt à se supplémenter en vitamine D même en dehors des mois d'hiver et de consommer des aliments enrichis en vitamine D.

Pour repérer les personnes éligibles à la supplémentation en vitamine D, il existe un test dont le score permet de déterminer le risque d'insuffisance en vitamine D d'un individu (Annexe1).

À Lille, le laboratoire Eurabio en 2018 avec le soutien de l'Institut Pasteur de Lille, a lancé une opération de dépistage gratuite des carences en vitamine D. Le laboratoire SYNLAB a fait de même en 2019.

III. Statut vitaminique des habitants du reste du monde

A. France

Une étude française de 2006 à 2007 auprès de plus de 1587 adultes âgés de 18 à 74 ans a constaté que 80,1 % d'entre eux souffraient d'une carence en vitamine D, avec un taux sanguin inférieur à 30 ng/mL et que 42,5 % des Français sont atteints d'un déficit modéré à sévère. Les personnes les plus vulnérables sont celles qui ne partent pas souvent en vacances, surtout en été, qui ont une peau foncée, qui habitent en dehors du sud de la France et qui mènent une vie peu active [144].

B. Europe

Dans une étude parue dans « l'American Journal of Clinical Nutrition », les chercheurs ont analysé 18 publications de santé concernant des populations européennes de toutes tranches d'âges afin de mieux quantifier le statut en vitamine D en Europe [145].

Les résultats de cette étude ont montré que 13 % des 55 844 participants avaient des concentrations en 25-hydroxyvitamine D inférieures à 30 ng/L en moyenne sur l'année (17,7 % en hiver et 8,3 % en été). Si l'on considère que le déficit en vitamine D correspond à une concentration en 25-hydroxyvitamine D inférieure à 50 ng/L, cela voudrait dire que 40,4 % des personnes se trouvent en déficit de vitamine D. Ce qui est moins important que les résultats français ou encore ceux de la région des Hauts-de-France.

C. Monde

Le tableau suivant (Tableau 11) recense des données de 195 études portant sur 168 389 sujets de 44 pays différents [146]. On remarque que les concentrations moyennes de [25(OH)D] les plus élevées se situent en Amérique du Nord et chez les adultes de la région Asie/Pacifique (Australie et Nouvelle-Zélande principalement). Tandis qu'en Europe et l'Afrique/Moyen- Orient (en dehors des enfants et adolescents d'Afrique), les concentrations sont plus faibles.

Les auteurs des différentes études ont tiré la conclusion suivante : la différence de taux de carence en vitamine D entre les régions du monde est due à un apport supplémentaire systématique de certains aliments en Amérique du Nord et à des habitudes de vie qui favorisent la synthèse de vitamine D par la peau en Australie et en Nouvelle-Zélande (peau claire et exposition solaire), contrairement à des habitudes vestimentaires peu favorables et une peau foncée en Afrique et au Moyen-Orient.

Tableau 11 : Estimation de [25(OH)D] en ng/mL dans le monde en fonction de l'âge [147]

| | 25(OH)D | IC 95 % | 25(OH)D | IC 95 % | 25(OH)D | IC 95 % |
|--------------------------|------------------------------------|----------------|------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| Régions | Enfants/adolescents (>1-17 ans) | | Adultes (18-65 ans) | | Sujets âgés (> 65 ans) | |
| Europe | 20,3 | 13,7-26,7 | 21,2 | 18,0-22,6 | 20,7 | 18,3-23,1 |
| Amérique du Nord | 31,3 | 23,8-39,9 | 28,7 | 23,1-34,4 | 28,7 | 25,9-31,4 |
| Asie/pacifique | 12,8 | 10,0-15,5 | 27,2 | 23,9-30,5 | 26,5 | 24,9-28,1 |
| Moyen-Orient/ Afrique | 30,2 | 22,6-37,8 | 13,9 | 11,7-16,0 | 15,3 | 11,7-18,9 |

IV. Enquête hospitalière au CHR d'Armentières :

A. Le CHR d'Armentières

Hôpital référent, le Centre hospitalier d'Armentières situé dans la région des Hauts-de-France, propose une gamme complète de services médicaux, chirurgicaux, gynécologiques-obstétriques, de réanimation, de gériatrie, de biologie, ainsi que des soins de suite et de réadaptation.

Il compte environ 130 médecins et 1 092 membres du personnel et dispose d'une capacité d'accueil et d'hébergement de 577 lits et places.

B. Etude observationnelle

1) Objectifs :

L'objectif de cette étude est d'estimer le statut vitaminique D d'un échantillon représentatif de la population dans les Hauts-de-France, en réalisant des dosages plasmatiques ou sériques de la vitamine D au sein de cette population afin d'avoir un aperçu global de la situation.

2) Matériels et méthodes :

Cette étude est une enquête observationnelle étalée sur un an de février 2020 à février 2021. Elle compte 5037 dosages effectués chez autant de patients. La base de données rangée sous la forme d'un tableau, a été recueillie grâce à l'équipe de biologie du CHR d'Armentières qui m'a autorisée à effectuer ces travaux de recherche. Le recueil était standardisé.

Les données de l'étude sont des informations anonymisées qui fournissent les dosages de vitamine D (en ng/mL), la date des prélèvements effectués sur 1 an au CHR d'Armentières ainsi que les caractéristiques des patients concernés par ses dosages comprenant leur sexe et leur date de naissance.

Le critère d'inclusion des dosages vitaminiques implique un dosage exploitable et les critères d'exclusion concernent les résultats inexploitables et les doublons (résultats des individus ayant effectués plusieurs dosages durant cette période).

3) Caractéristiques de l'étude :

C'est une étude observationnelle et anonymisée. Il s'agit d'analyser de façon rétrospective les données issues de la biologie médicale concernant les dosages de la vitamine D effectués dans le service. Puis d'effectuer une analyse statistique des données obtenues.

(a) Population concernée :

Lors du recueil des données, il n'y a pas eu de filtre. Toute la population était concernée (tous les genres et tous les âges). Cependant, il est important de préciser que les personnes concernées par l'étude sont des patients hospitalisés en ambulatoire ou en hospitalisation journalière au CHR d'Armentières, quel que soit le motif d'intervention ou du service concerné (y compris la maternité).

Au total, 5037 données ont pu être exploitables, sur les 6556 du départ, avant le tri des données. Il y a eu 28 résultats marqués comme inexploitables par l'automate, (causé par une mauvaise manipulation, une erreur de lecture, un incident durant le transport ou lors de la conservation de l'échantillon...). Et 1491 doublons (c'est-à-dire plusieurs dosages pour une seule et même personne). Pour ceux-là, uniquement le dosage le plus ancien est pris en compte, c'est-à-dire, le premier dosage du patient concerné (Figure 16).

(b) Flow Chart :

Le Flow chart de l'étude est représenté par la figure 16 avec le nombre de dosages impliqués :

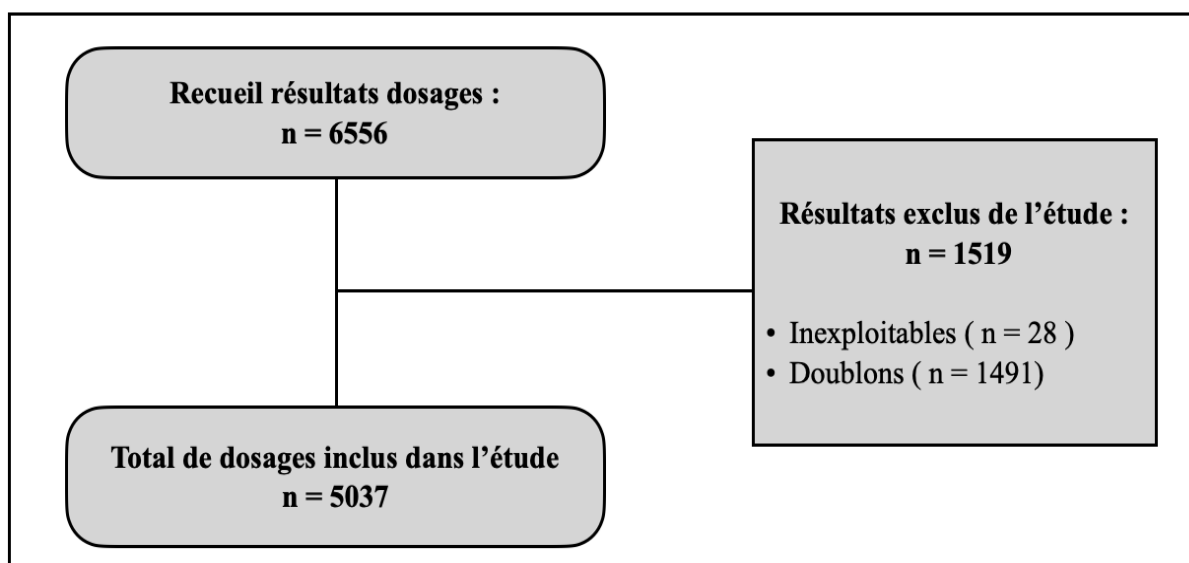


Figure 16 : Flow chart de l'étude

4) Limites de l'étude :

Cette étude ne concerne que des patients ayant eu une hospitalisation ambulatoire ou une hospitalisation journalière au CHR d'Armentières, quel que soit le service concerné. Nous ne parlons pas de volontaires sains choisis sans antécédents médicaux ou de patients choisis pour leurs maladies liées au métabolisme phosphocalcique.

5) Résultats et discussion :

(a) Population étudiée :

α. Sexe :

Sur les 5037 résultats exploitables, les hommes représentent 43,3 % (n1= 2181) et 56,7 % (n2= 2856) pour les femmes qui sont majoritaires dans cette étude. En effet, elles sont fréquemment sollicitées à réaliser des dosages par rapport au risque d'apparition plus élevé de l'ostéoporose. Il leur est plus souvent nécessaire de connaître leur statut vitaminique D. Cette différence est donc cohérente (Figure 17).

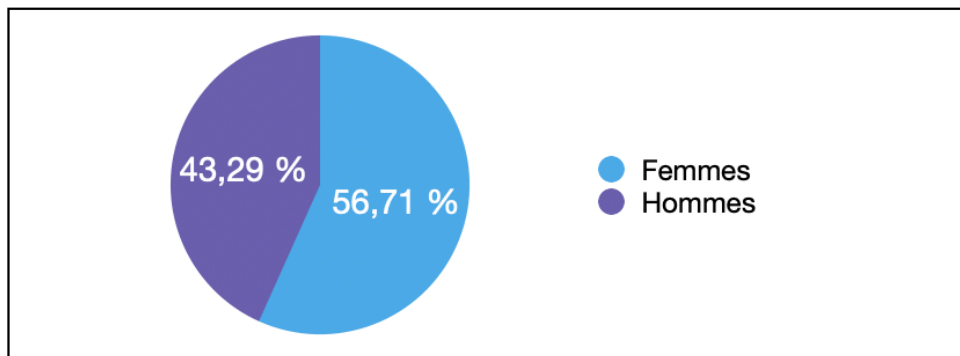


Figure 17: Proportion d'hommes et de femmes inclus dans l'étude

β. Age :

L'âge des patients s'étend de 1 à 107 ans, avec un âge moyen est de 67 ans (écart-type : +/- 22). Dans de cette intervalle, 4,03 % des patients ont moins de 20 ans (na = 203), 12,57 % ont entre 21 et 44 ans (nb = 633), 22,30 % ont entre 45 et 65 ans (nc = 1123), et 61,11% ont plus de 66 ans (nd = 3078), (Tableau 12).

La population âgée (les plus de 65 ans) est la plus représentée dans cette étude. C'est à cet âge que surviennent le plus souvent les problèmes d'ostéoporose et autres maladies osseuses, d'où une surveillance plus fréquente et la pratique de dosages réguliers de vitamine D durant les hospitalisations.

Tableau 12 : Répartition de la population étudiée en fonction de l'âge et du sexe

| Tranches d'âge | Hommes (n1) | Femmes (n2) | Total |
|-------------------|-------------|-------------|---------|
| 0-20 ans (na) | 85 | 118 | 4,03 % |
| 21-44 ans (nb) | 317 | 316 | 12,57 % |
| 45-65 ans (nc) | 608 | 515 | 22,30 % |
| 66-104 ans (nd) | 1171 | 1907 | 61,11 % |

γ. Sexe et âge :

On observe des proportions de population similaires entre les sexes de chaque tranche d'âge, excepté pour la tranche d'âge des plus de 65 ans, majoritairement représentée par des femmes.

(b) Taux généraux de vitamine D :

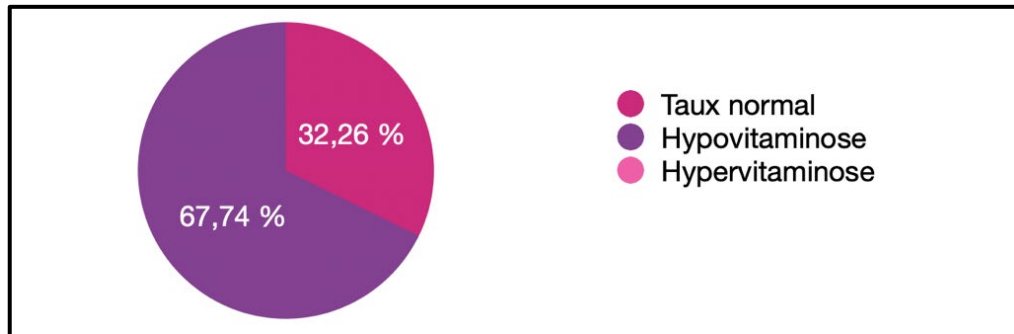


Figure 18 : Répartition des dosages de la vitamine D en fonction des normes attribuées

Si l'on se réfère aux normes des concentrations de [25(OH)D] permettant la classification des hypovitaminoses D :

- Carence : < 10 ng/mL soit 25 nmol/L,
- Déficit : entre 10 et 20 ng/mL soit 25 - 50 nmol/L
- Insuffisance : entre 20 et 30 ng/mL soit 50 - 75 nmol/L
- Toxicité : au-delà de 150 ng/mL

Il apparaît que :

- Une grande majorité soit 67,74 % des dosages est en dessous de 30 ng/mL donc en hypovitaminose D,
- 32,26 % des dosages sont au-dessus de la dose normale,
- Aucun résultat au-delà de la dose toxique, évaluée à 150 ng/mL, n'a été observé dans l'étude, la dose la plus élevée mesurée étant de 144ng/mL.

Tableau 13 : Répartition des dosages de la vitamine D de l'échantillon en fonction du sexe

| Statut vitaminique | Hommes (n1 =2181) | Femmes (n2 = 2856) | Total (n = 5037) |
|------------------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| Hypovitaminose < 30 ng/ml | 32,68 % | 35,06 % | 67,94 % |
| Normal entre 30 et 150 ng/ml | 10,62 % | 21,64 % | 32,26 % |

L'analyse de l'échantillon étudiée montre que : les femmes sont les plus représentées dans la catégorie de personnes qui ont un taux dans la norme (21,64 % sur les 32,26 %). On peut en déduire qu'elles sont plus supplémentées que les hommes (Tableau 13).

Nous avons approfondi et concentré nos analyses sur les données obtenues en rapport avec l'hypovitaminose D :

(c) Données des dosages de la vitamine D dans le groupe en hypovitaminose

α. Vue d'ensemble :

Nous avons vu précédemment que 67,74 % des dosages de l'étude se situent sous la norme soit sous 30 ng/mL. La moyenne totale des 5037 dosages s'élève à **22,98 ng/mL soit 57,45 nmol/L** (+/- 13,7). Cette moyenne témoigne d'une hypovitaminose générale modérée car elle se situe dans la catégorie de l'insuffisance vitaminique D, (entre 20 et 30 ng/mL respectivement 50 et 75 nmol/L).

L'analyse des dosages effectués montre que la majorité de l'échantillon étudié (43,9%) présente une insuffisance vitaminique. En seconde place (35,73 %) ont un déficit en vitamine D et 20,37 % des patients restants sont en état de carence en vitamine D.

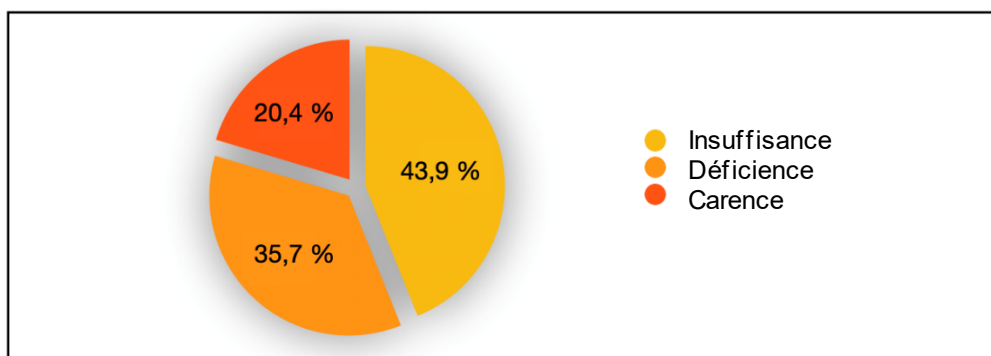


Figure 19 : Répartition des trois niveaux d'hypovitaminose D

On remarque ici que c'est l'insuffisance en vitamine D, avec une proportion de 43,9 %, qui prime dans le statut de l'hypovitaminose (Figure 19).

β. En fonction du sexe :

Tableau 14 : Répartition des hypovitaminoses en fonction du sexe

| Niveau d'hypovitaminose | Hommes (n =2181) | Femmes (n =2856) | Total (n = 5037) |
|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Carence : < 10 ng/mL | 11,08 % | 9,29 % | 20,37 % |
| Déficit : entre 10 - 20 ng/mL | 17,88 % | 17,85 % | 35,73 % |
| Insuffisance : entre 20 - 30 ng/mL | 19,28 % | 24,62 % | 43,9 % |
| Total | 48,24 % | 51,76 % | 100 % |

Même constat pour l'hypovitaminose, le sexe de l'individu ne joue pas sur la fréquence des carences. Les chiffres sont homogènes (Tableau 14).

γ. En fonction de l'âge :

Nous avons observé qu'une grosse proportion des dosages se situaient en dessous de la norme recommandée qui est de 30 ng/mL. Lorsque l'on fait une moyenne des taux vitaminiques par tranche d'âge, toutes sans distinction se situent sous la valeur seuil, qui indiquent une hypovitaminose généralisée (Figure 20).

On remarque que les tranches d'âges plus jeunes et plus âgées souffrent moins de l'insuffisance vitaminique D car ce sont les individus les plus surveillés et donc plus à même d'être supplémentés selon les recommandations officielles. Les personnes qui ont entre 21 et 44 ans, ont la plus basse moyenne en vitamine D. Ce sont des individus actifs, qui ne sont en général pas prioritaires pour la supplémentation systématique.

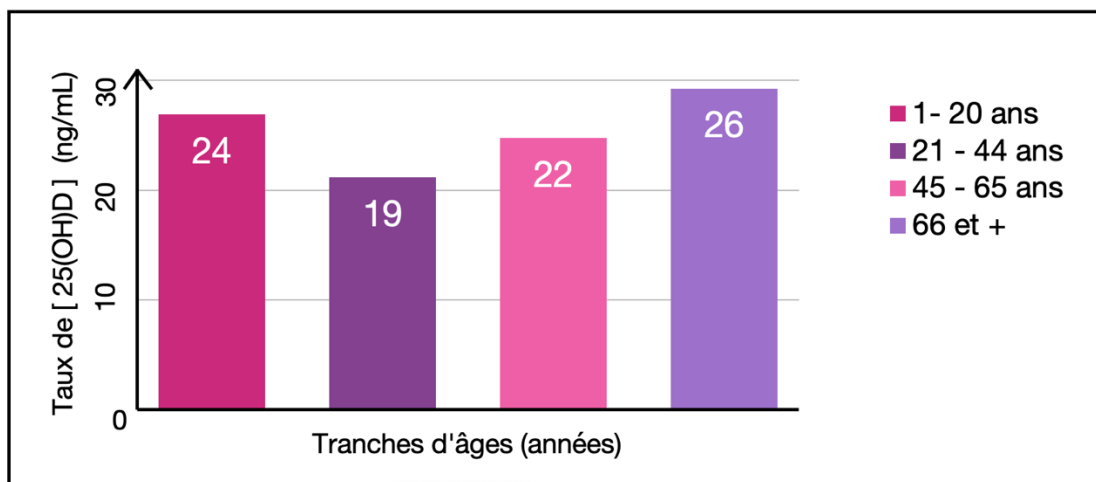


Figure 20 : Répartition des moyennes des dosages en vitamine D en fonction de l'âge

δ. En fonctionne l'âge et du Sexe :

Tableau 15 : Moyenne des taux de vitamine D en fonction de l'âge et du sexe

| Tranches d'âge | Hommes (n1 =2181) | Femmes (n2 = 2856) | Moyenne (n = 5037) |
|----------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 0-20 ans | 25,07 | 23,55 | 24,24 |
| 21-44 ans | 18,03 | 20,21 | 19,07 |
| 45-65 ans | 20,32 | 24,6 | 22,28 |
| 66-104 ans | 23,69 | 27,96 | 26,34 |

Encore une fois on peut attester que le sexe de l'individu ne joue pas sur les taux moyens de vitamine D. Les données sont homogènes (Tableau 15). On note néanmoins une différence des taux plasmatiques plus élevés pour la tranche d'âge des personnes de plus de 66 ans, notamment chez les femmes âgées à cause de leur supplémentation dont elles bénéficient.

(d) Vitamine D et Covid-19 :

α. En fonction des mois de l'année et des confinements :

Il y a bien trop de facteurs pouvant influencer le taux vitaminique synthétisé d'une population sur une année. Les confinements imposés aux populations pour se protéger du virus Covid-19 ont eu lieu du 17 mars au 11 mai 2020 et du 30 octobre au 15 décembre 2020 (les périodes sont représentées en rose dans la figure 21). Ici, on ne voit pas de baisse conséquente du taux de la vitamine D en relation avec la durée des confinements. Le bas taux vitaminique de mai est peut-être la conséquence d'une non-exposition aux UV solaires dû au premier confinement.

Selon l'intensité des UV, on observe des taux plus importants de vitamine D entre juin et septembre, cependant ces résultats ne sont pas assez significatifs pour en tirer toute conclusion.

On remarque un pic du taux sérique moyen de vitamine D au mois de novembre (25,66 ng/mL en moyenne), alors que ce mois de l'année correspond habituellement à un niveau d'UV bas. Cependant, novembre 2020 a été entre 1959 et 2020, l'un des trois mois les moins pluvieux, caractérisé par des conditions exceptionnelles en termes d'ensoleillement et de température [148].

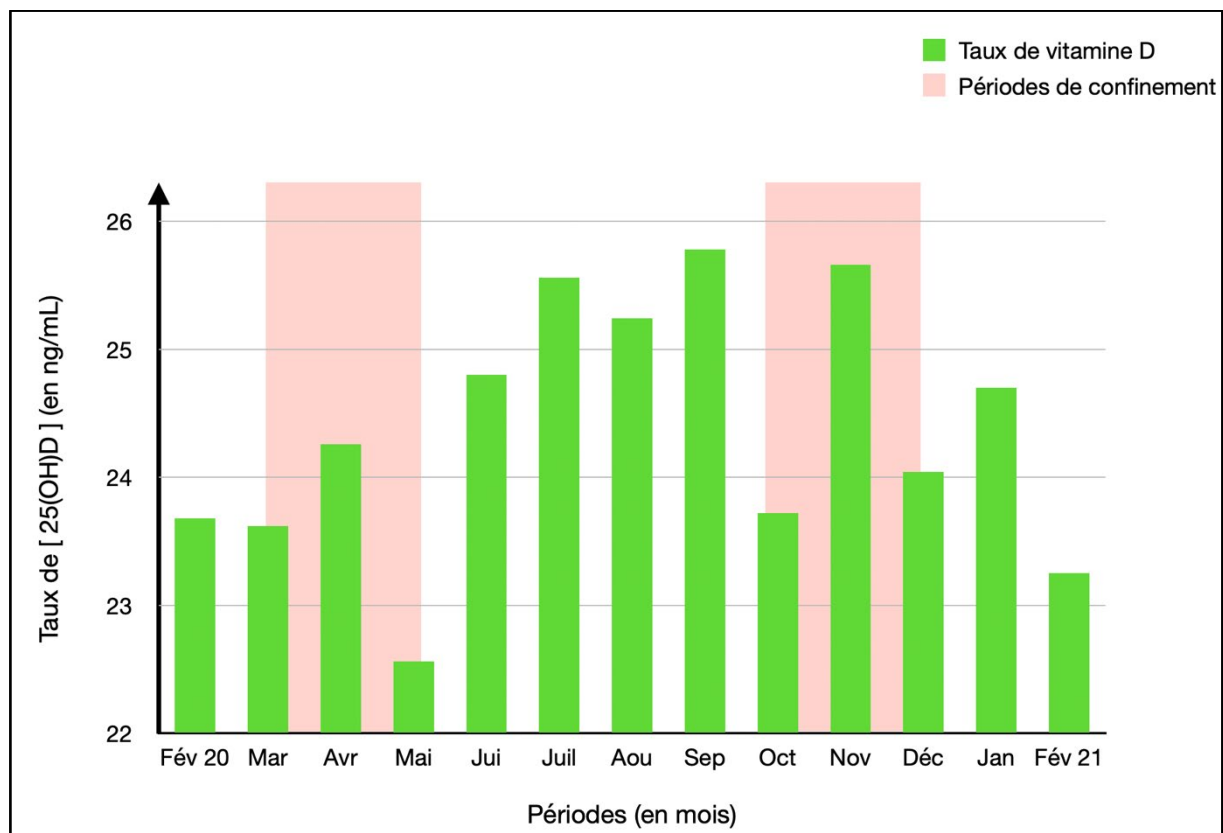


Figure 21 : Taux moyens de vitamine D entre février 2020 et 2021

β. Nombre de dosages :

On remarque une augmentation progressive, sur une année, de la fréquence des dosages de vitamine D à l'hôpital d'Armentières (Figure 22). Les mois de février n'ont pas été inclus dans l'analyse, car l'étude a été menée de fin février 2020 à fin février 2021, et les mois de février ne couvrent pas une période complète comme les autres mois, ce qui aurait pu biaiser les données du graphique. En excluant ces mois, nous avons assuré une comparaison plus équitable des données sur une base mensuelle, évitant ainsi toute distorsion potentielle due à des périodes incomplètes.

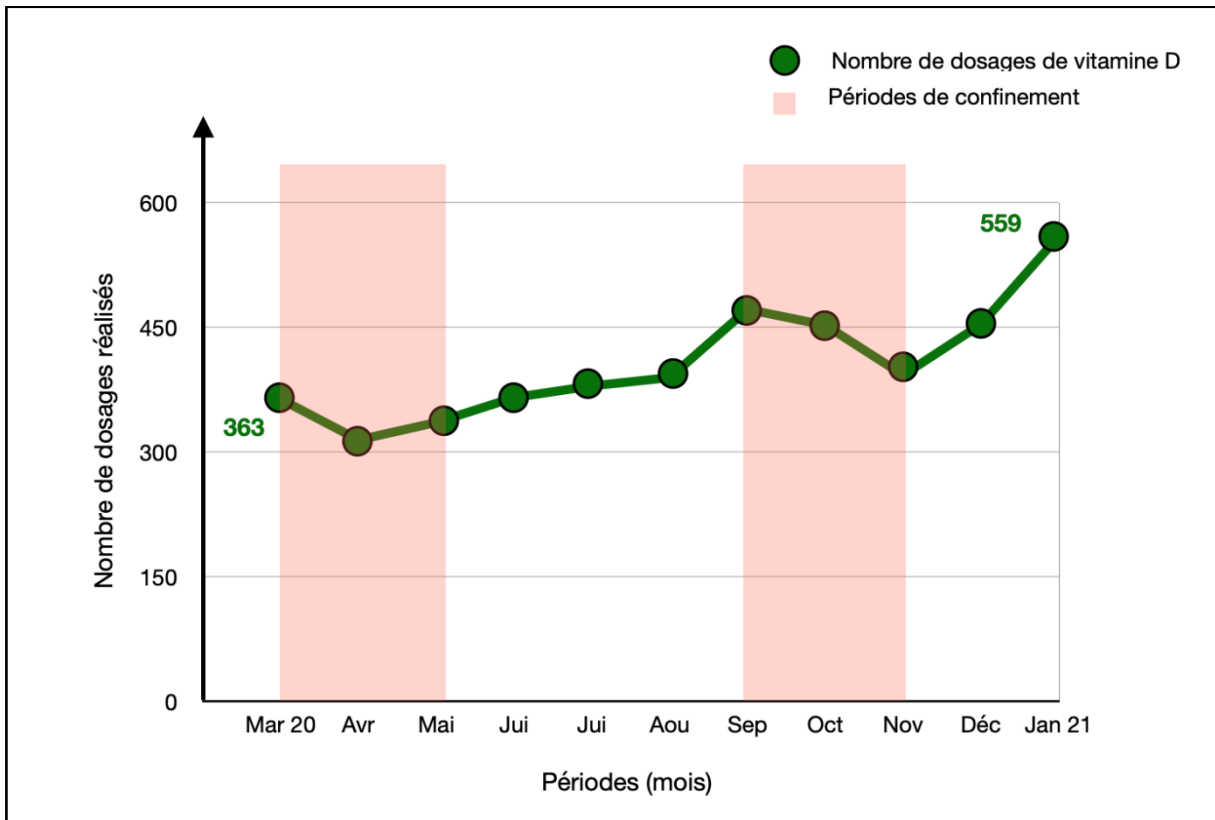


Figure 22 : Nombre de dosages réalisés entre mars 2020 et janvier 2021

C. Conclusion :

Les résultats de notre étude mettent en évidence de manière indiscutable un statut vitaminique insuffisant au sein de la population étudiée dans les Hauts-de-France. Bien que nous n'ayons pas identifié de différences significatives en termes de sexe ou d'âge, une observation notable se dégage pour la tranche d'âge des individus de plus de 66 ans. Au sein de cette catégorie, les femmes âgées semblent être plus attentivement suivies et bénéficient d'une supplémentation en vitamine D plus fréquente que leurs homologues masculins.

Par ailleurs, l'augmentation du nombre annuel de dosages de vitamine D réalisés entre 2020 et 2021 au CHR d'Armentières témoigne d'un intérêt grandissant pour la surveillance des taux sanguins individuels de vitamine D. Cette tendance révèle clairement l'importance croissante accordée à la santé osseuse et métabolique en matière de prévention pour restaurer un statut vitaminique adéquat.

L'ensemble des constatations de l'étude trouve son explication dans la conjonction de plusieurs facteurs qui caractérisent la région des Hauts-de-France et ses résidents. Parmi ces facteurs, nous pouvons citer une exposition solaire réduite, les caractéristiques phénotypiques de peaux, des habitudes d'exposition au soleil variables, des disparités de pouvoir d'achat, des taux d'obésité en augmentation, de tabagisme et de consommation d'alcool. Ces éléments, propres à la région, appellent à une réflexion profonde quant à la nécessité d'une supplémentation généralisée en vitamine D pour l'ensemble des habitants de la région. En effet, il est évident que ces conditions spécifiques du Nord de la France rendent difficile une couverture vitaminique optimale.

En somme, nos résultats soulignent l'urgence d'une action concertée visant à améliorer le statut vitaminique au sein de cette population locale, en prenant en compte ses spécificités régionales et individuelles. Une meilleure sensibilisation aux enjeux de santé liés à la vitamine D, combinée à des stratégies de supplémentation adaptées, pourrait potentiellement améliorer la qualité de vie et la santé globale des habitants de la région des Hauts-de-France.

Après avoir dressé ce tableau clair des enjeux relatifs du statut vitaminique au sein de la population des Hauts-de-France, la prochaine partie de notre travail se tourne résolument vers l'action, afin d'explorer le rôle central du pharmacien dans ce contexte, en mettant en place un plan d'action à l'officine pour la supplémentation en vitamine D. Des stratégies de supplémentation à sa mise en place, nous présenterons dans le rôle crucial que le pharmacien joue en tant qu'éducateur, conseiller et catalyseur du changement de comportement pour une meilleure santé régionale.

PARTIE III : PLAN D' ACTIONS A L' OFFICINE

I. Stratégies de prévention actuelle de l' hypovitaminose D

A. Une prévention divisée

En France, il y a deux méthodes principales pour la supplémentation de la vitamine D. On peut choisir entre :

- Des doses quotidiennes sous forme de gouttes, souvent prescrites pour les enfants,
- Ou des doses plus importantes sous forme d' ampoules administrées de manière occasionnelle, mensuelles, trimestrielles ou saisonnières.

1) Doses intermittentes :

L' Observance du traitement lors de prises quotidiennes, surtout lorsqu' elles sont associées à celle du calcium, est souvent faible [149]. C' est pourquoi la prescription de doses administrées de manière intermittente est la solution la plus souvent choisie aujourd' hui en France. Deux principes importants sont à respecter, toutefois :

- Ne prescrire que de la vitamine D₃ plutôt que la vitamine D₂ lors de prises « espacées » car elle permet de maintenir un statut vitaminique D satisfaisant beaucoup plus longtemps.
- Exclure les doses très fortes et très espacées, en particulier, chez les femmes les plus âgées.

En France, l' intervalle choisi entre les prises espacées de vitamine D est généralement de 2 ou 3 mois pour les doses de 80 000 et 100 000 UI selon les précédentes recommandations [38] mais certaines données récentes suggèrent que cet intervalle est peut être trop long.

Le point fort des ampoules administrées de façon régulière est essentiellement leur capacité de concentration en vitamine D. Lors de protocoles établis, ils permettent de retrouver rapidement un taux vitaminique sanguin normal ; et se défendent également par la simplicité de prise et de la tenue d' observance du patient comparée aux doses journalières.

(a) Évolution des concentrations en vitamine D dans le temps :

Une étude américaine [150] a permis d' observer des taux sanguins après ingestion d' une ampoule de 70 000 UI, soit une dose comparable aux doses proposées en France (entre 50 000 et 100 000 UI). (Figure 23)

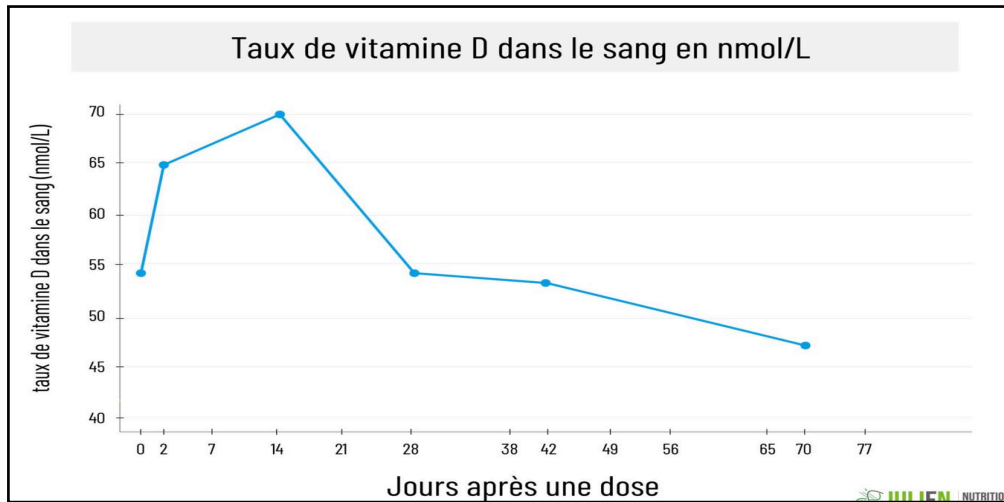


Figure 23 : Évolution du taux de la vitamine D dans le sang après la prise d'une ampoule de 70000 UI chez un individu en insuffisance vitaminique D [150]

La concentration de la vitamine D atteint son maximum à 28 ng/mL soit 70 nmol/L, deux semaines après l'ingestion de l'ampoule (J14) (Figure 23), avant de retomber à son niveau initial à 22 ng/mL un mois plus tard (J28). Sachant qu'il faut atteindre un dosage au-dessus de 30 ng/mL soit 75 nmol/L, cette valeur est à peine atteinte. Les variations de concentrations ne sont pas visibles lors d'une exposition (même prolongée) aux UV ou lors d'une consommation alimentaire classique. La prise isolée d'une seule ampoule ne peut donc pas corriger une carence en vitamine D. La chute rapide des concentrations fait réapparaître les effets d'une carence en vitamine D ce qui ne permet pas d'atteindre les objectifs thérapeutiques.

(b) L'effet des différentes concentrations en vitamine D disponibles sur le marché

Une étude finlandaise a comparé la concentration sérique en vitamine D₃ chez trois groupes de femmes ménopausées ayant reçu chaque trimestre soit un placebo, soit une ampoule de vitamine D₃ à 100 000 UI, soit une ampoule de vitamine D₃ à 200 000 UI [151].

Les résultats ont montré que le groupe recevant 200 000 UI tous les 3 mois avait une concentration sérique de [25(OH)D] plus élevée une semaine après l'ingestion par rapport au groupe recevant 100 000 UI. Cependant, avant la prise suivante, c'est-à-dire après 3 mois, les concentrations sériques de [25(OH)D] étaient identiques dans les deux groupes.

De plus, les auteurs de l'étude ont observé que l'emploi des ampoules fortement dosées en vitamine D, s'accompagne des variations dans le sens inverse des concentrations sériques de la PTH et de Cross-laps (CTX). Le CTX est un marqueur de la résorption osseuse utilisé dans le suivi de l'ostéoporose. En effet, la PTH et le CTX augmentent lorsque la [25(OH)D] baisse, témoignant d'une élévation de la résorption osseuse, c'est-à-dire de l'obtention de l'effet opposé [152].

Les auteurs de l'étude ont conclu que plus on administre une grande concentration de vitamine D, plus les taux sériques de [25(OH)D] chutent rapidement d'où des fluctuations très importantes de la concentration de [25(OH)D] sériques dans l'intervalle de 3 mois qui paraît donc très long.

(c) L'effet des différentes doses de vitamine D sur les chutes

On a impliqué des personnes âgées (dont 67 % de femmes) ayant déjà fait au moins une chute dans l'année précédente. Elles ont été divisées en deux groupes ; un groupe a reçu une dose mensuelle de 60 000 UI de vitamine D₃, et l'autre groupe une dose mensuelle de 24 000 UI et cela pendant un an [153].

Les résultats ont montré que les fortes doses de vitamine D n'ont pas réduit le risque de chutes, mais ont plutôt augmenté le risque de chutes chez le groupe qui a reçu la dose la plus élevée. Il a été suggéré que les concentrations sériques élevées de [25(OH)D] liées aux fortes doses pourraient expliquer ce fait. En effet, les participantes ayant une concentration sériques supérieure à 20 ng/mL de [25(OH)D] à l'inclusion dans l'étude ou atteignant une concentration élevée de [25(OH)D] sous supplémentation ont présenté un risque plus élevé de chutes.

Il en ressort de ces études un consensus selon lequel un écart trop important entre les doses de vitamine D est inutile. Les recommandations de supplémentation tous les 3 mois que l'on peut observer à l'officine est un écart beaucoup trop important. De même des doses trop importantes de vitamine D peuvent engendrer des dégâts osseux et entraîner des chutes. Cependant, les fortes doses restent efficaces pour rattraper rapidement une carence après un dosage déterminant. C'est pourquoi des procédures pour encadrer les pratiques existent. (Figures 24 et 25)

2) Doses journalières :

Les études scientifiques ont davantage tendance à montrer que l'apport quotidien en vitamine D est plus efficace qu'une forte dose ponctuelle. Cette posologie correspond aux besoins de l'organisme, en s'éloignant de fluctuations naturellement absentes dans le métabolisme que ce soit par exposition cutanée ou lors d'ingestion d'aliments riches en vitamine D.

L'idée que de fortes doses mensuelles devraient être proscrites au profit de doses journalières a été défendue dans des éditoriaux [29] et des articles de position [30]. Ceci avait déjà été recommandé par certains experts bien avant ces publications récentes [31,32], et des méta-analyses évaluant l'effet d'une supplémentation de vitamine D sur la force musculaire [33] ou le risque d'infections respiratoires [34] avaient rapporté un effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine D administrée quotidiennement mais pas en fortes doses espacées.

Bien que des données "définitives" soient en nombre limité, ces études soulèvent de nombreuses questions concernant les approches à adopter pour la supplémentation en vitamine D. Actuellement, il n'existe pas de protocole général officiel de prescription de la vitamine D. Des directives sont cependant établies pour les individus à risque d'ostéoporose ou d'autres affections (Figures 24 et 25). À la suite d'échanges avec des professionnels de santé, comprenant 8 médecins généralistes et 1 pharmacien hospitalier, un consensus a émergé : les praticiens reconnaissent la carence généralisée au sein de la population et prescrivent des ampoules de vitamine D à intervalles de trois mois ou de façon mensuelle pour les personnes dites à risque. Bien qu'il existe des doses quotidiennes pour des raisons d'adhérence au traitement, les ampoules sont plus fréquemment prescrites. Cependant, une tendance en faveur de l'utilisation de doses quotidiennes plutôt que de doses plus élevées espacées sous forme d'ampoules se dessine progressivement.

B. Recommandations nationales

1) Personnes à risque :

Le Groupement de Recherche et d'intervention sur les Ostéoporoses (GRIO) a défini des situations pour lesquelles il est nécessaire de connaître la valeur initiale du taux vitaminique de l'individu pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de supplémentation en vitamine D. Ces situations incluent 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.

2) Protocoles :

Il existe aujourd'hui deux protocoles établis pour les patients ostéoporotiques et post-ménopausiques mais aussi pour la population pédiatrique générale. Pour le reste, c'est au médecin traitant d'adapter les doses selon son expertise [153].

(a) Protocole GRIO de 2019 recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausiques :

Chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose

Dans l'attente de la possibilité d'administrations journalière, on continue une administration espacée en privilégiant les doses les moins fortes en espacement plus court (l'avantage est probablement une meilleure observance/adhérence par rapport à une administration journalière.)

- Dans un 1er temps, prescrire une **dose de « recharge »** :
 - **50 000 UI** de vitamine **D3** par semaine pendant **8 semaines** chez les patient(e)s qui ont une **25(OH)D < 20 ng/mL**
 - **50 000 UI** de vitamine **D3** par semaine pendant **4 semaines** chez les patient(e)s qui ont une **25(OH)D entre 20 et 30 ng/mL**
- Après cette phase de recharge, prescrire un « **traitement d'entretien** » :
 - **50 000 UI** par mois de vitamine **D3**
- Après 3 à 6 mois sous ce « traitement d'entretien », redoser la 25(OH)D :

Si la **25(OH)D** est toujours **< 30 ng/mL**, on peut :

 - Ou réduire l'intervalle entre deux prises (par ex : **50 000 UI** toutes les **2 semaines**)
 - Ou augmenter la posologie (par ex : **80 000** ou **100 000 UI** par mois)

Si la **25(OH)D** est **> 60 ng/mL** (situation exceptionnelle) :

 - La seule solution est contradictoire avec les recommandations précédentes
 - Il faut espacer d'avantage les prises (par ex : **50 000 UI** tous les **2 mois**) en attendant une éventuelle disponibilité de formes moins dosées.

Figure 24 : Protocole de supplémentation pour patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose selon les recommandations du GRIO 2019 [153]

Les patients, tout comme la population générale, doivent atteindre une concentration de [25(OH)D] supérieure à 30 ng/mL. Pour adapter le traitement, il est recommandé de mesurer le taux initial et de mettre en route une dose de "recharge", puis sur une longue durée (Figure 24). Après 3 à 6 mois, une vérification de la concentration sérique de [25(OH)D] doit être programmée, suivie d'un ajustement éventuel de la posologie. Il est nécessaire de réaliser un dosage sérique supplémentaire car la façon dont la concentration de [25(OH)D] augmente après une dose de vitamine D₃ varie grandement entre les individus. Certains présentent une faible augmentation et d'autres une augmentation significative [22]. Il convient de noter que ces recommandations ne sont pas gradées et que la méthode utilisée pour les formuler n'est pas clairement spécifiée.

(b) Protocole SFP de 2022 pour la population pédiatrique :

La société française de pédiatrie (SFP) à récemment publié cette proposition de supplémentation [154] :

Population pédiatrique générale :

Suite à un travail des sociétés de pédiatrie avec volonté de simplification et d'alignement des stratégies sur l'Europe, la recommandation est la supplémentation au quotidien si possible, en évitant les méga-doses (**maximum 100 000 unités par prise**), avec des apports en calcium adaptés à l'âge et une supplémentation en Ca++ s'il n'y a aucun produit laitier dans l'alimentation du patient.

Entre 0 et 2 ans :

400 à 800 UI par jour de vitamine D2 ou D3 (cholécalférol)
Pas d'apport différent selon que l'enfant soit en allaitement maternel ou non.

Entre 2 et 18 ans :

- En l'absence de facteurs de risque

Entre **400 et 800 UI par jour** de vitamine D2 ou D3 (recommandé)

Si observance douteuse remplacer par une supplémentation par vitamine D3 :
50 000 UI tous les trimestres ou **80 000 à 100 000 UI en entrée et sortie d'hiver**.

- En présence de facteurs de risque
(Obésité, peau noire, absence d'exposition solaire, régime végétarien)

Entre **800 et 1600 UI par jour** de vitamine D2 ou D3 (recommandé).

Si observance douteuse remplacer par une supplémentation par vitamine D3 :
50 000 UI toutes les 6 semaines ou **80 000 à 100 000 UI tous les trimestres**.

Figure 25 : Protocole de supplémentation pour la population pédiatrique générale selon les recommandations du SFP 2022 [154]

Si des formes pharmaceutiques de vitamine D adaptées à une administration quotidienne, comme des comprimés ou des capsules molles contenant de 1 000 à 1 500 UI de vitamine D₃ étaient disponibles dans le futur, il serait envisageable de prescrire une dose de 3000 à 5000 UI/j pendant environ 3 mois chez les patients qui ont une concentration sérique de [25(OH)D] inférieure à 20 ng/mL, à la condition qu'ils soient observants. Ensuite, un traitement de 1 000 à 3 000 UI/j serait recommandé sur une base continue, avec ajustement de la posologie en fonction des résultats de contrôle. Ces propositions thérapeutiques sont en accord avec les recommandations antérieures du GRIO, qui préconisait également des doses plus intermittentes.

II. Choisir sa vitamine D

A. Spécialités contenant de la vitamine D

1) Suivant les origines

(a) Origine synthétique

La vitamine D synthétique est fabriquée en laboratoire à partir de substances chimiques de base. Le processus de production varie en fonction du type de vitamine D synthétique que l'on souhaite obtenir.

La vitamine D₂, ergocalciférol, est généralement produite à partir de l'ergostérol, un stérol végétal présent dans les plantes et les levures. L'ergostérol est d'abord traité avec de l'ozone puis exposé à des rayons ultraviolets, ce qui permet sa transformation en ergocalciférol.

Pour produire de la vitamine D₃ synthétique, on utilise une substance appelée le squalène, un hydrocarbure présent dans l'huile de foie de requin et d'autres sources animales, ou fongiques. De cette substance on en extrait du 7-DHC [155]. Le 7-DHC obtenu est ensuite exposé à des rayons ultraviolets qui permettent de le transformer en cholécalciférol, la vitamine D₃.

(b) Origine naturelle

α. Vitamine D₃ origine animale

- **Huile de foie de morue** : Elle est riche en Oméga-3 et en acides gras essentiels. Elle possède aussi une grande concentration de vitamine D₃. Cependant, les poissons gras situés en bout de chaîne alimentaire sont contaminés par des substances chimiques telles que les métaux lourds et les polluants organiques persistants (POP). Ces substances chimiques peuvent se retrouver dans l'environnement en raison de l'utilisation de pesticides, de la pollution industrielle et de l'émission de gaz à effet de serre. Elles et peuvent également s'accumuler dans la chaîne alimentaire, notamment dans les poissons gras qui se nourrissent de petits poissons contaminés. Les huiles nécessitent donc de subir une étape de filtrage qui enlève non seulement les contaminants, mais aussi une partie de la vitamine présente. De plus, une cuillère à soupe de cette huile apporte 130% des besoins journaliers en vitamine A qui peut provoquer un risque important de toxicité.
- **Lanoline de mouton** : Le cholestérol de la laine de mouton est extrait à la soude. Puis, à l'aide de solvants on obtient le 7-déhydrocholestérol [156]. Cette molécule, exactement comme la synthèse cutanée ou les formes synthétiques, sera exposée aux UV pour former de la vitamine D₃.

β. Vitamine D₃ Origine non animale

- **Le lichen** : Une vitamine D₃ dite « végétale » est extraite du lichen boréal *Cladonia rangiferina*. Après une extraction à l'alcool et des enzymes, puis exposée aux UV, on obtient une synthèse de vitamine D₃ dite « végétale ».
- **Les algues** : La vitamine D₃ végétale peut être également extraite à partir d'algues rouges appelées rhodophytes. Plusieurs algues peuvent être utilisées. Elles se cultivent facilement, ce qui rend cette source écologique. L'extraction et la synthèse se déroulent de façon similaire au lichen.

γ. Sources naturelles de Vitamine D₂

Certains végétaux contiennent une molécule appelée ergostérol. Elle est extraite avec de l'alcool, puis soumise à des rayons UV, pour aboutir à de la vitamine D₂ naturelle (ergocalciférol). Elle est issue généralement de champignons comme le shiitake, aussi appelé champignon parfumé (*Lentinula edodes*).

(c) Formes d'activité

α. Forme inactive

La [25(OH)D] est la forme liée, celle que l'on retrouve dans les analyses. C'est sous cette forme qu'elle est stockée et son action est principalement axée sur son rôle osseux et le métabolisme du calcium.

β. Forme active

La [1,25(OH)₂D₃] est la forme libre et active de la vitamine D. Elle est assimilée dans les cellules. Elle joue un rôle prépondérant sur le système immunitaire. Sa demi-vie est très courte. Il est donc recommandé de privilégier un apport quotidien afin d'avoir des effets sur les cellules et le système immunitaire.

2) Différentes galéniques :

(a) Huile en gouttes :

La vitamine D est une vitamine liposoluble. Pour une bonne biodisponibilité, elle doit être mélangée dans une huile [157]. La stabilité d'une huile végétale peut varier car elle peut s'oxyder sous l'effet de la lumière et de l'oxygène. Lorsqu'une huile rancit, elle engendre la dégradation de la vitamine D. Le rancissement peut avoir des effets négatifs sur la santé. Sur du long terme, la consommation d'une huile rance peut engendrer des inflammations. La teneur en acides gras (AG) insaturés d'une huile est proportionnelle à sa tendance à l'oxydation. L'huile de colza, de tournesol ou de soja qui sont riches en AG insaturés sont plus à risque de s'oxyder. Il est donc recommandé de privilégier des huiles plus stables, telles que l'huile d'olive, l'huile de tournesol oléique ou l'huile de coco et de vérifier que l'huile contienne des antioxydants, tels que la vitamine E [158].

Des spécialités remboursables existent (Tableau 16), accessibles aussi sans ordonnance. La vitamine D est obtenue par synthèse chimique. Il est préférable de prendre Zyma D®, car l'Adrigyl® contient plus d'excipients. Le Stérogyl® contient de la vitamine D₂ ergocalciférol et de l'alcool et est moins bien assimilée. [159]

Tableau 16 : Liste non exhaustive des spécialités renfermant de la vitamine D sous forme de gouttes délivrables en pharmacie sur prescription médicale [159]

| | Forme de Vitamine D | Quantité par goutte | Liste |
|------------------|--|---------------------|-------|
| Stérogyl® | Ergocalciférol (D ₂) | 1000 UI | II |
| Zyma D® | Cholécalciférol (D ₃) | 300 UI | |
| Adrigyl® | | 333 UI | |
| Dédrogyl® | Calcidiol (métabolite inactif) | 5 µg | |
| UN-ALFA® | Alfacalcidiol (D ₃ hydroxylée) | 0,1 µg | |

Il existe des huiles non remboursables dont la source de vitamine D est naturelle. On peut citer :

- *Nutri&Co®, contient de la vitamine D d'origine végétale (lichen boréal) intégrée à une huile de colza. Le prix du flacon de 15 ml est de 20€ en moyenne (à 1000 UI ou 25 µg la goutte, soit 0,06€/J pour 1000 UI/J). Pour 1 goutte par jour, la quantité est suffisante pour 330 jours.*
- *Pileje® D3 Biane Gouttes : comprenant de l'huile vierge de colza. Le flacon de 20 ml est en moyenne à 14€ (à 200 UI, 5 µg la goutte, soit 0,12 €/J pour 1000 UI/J). Pour 3 gouttes par jour, la quantité est suffisante pour 116 jours.*

(b) Micro-émulsions :

Il existe des formulations liquides sous forme de micro-émulsions. L'huile est emprisonnée dans un corps gras (dans de la gomme d'acacia par exemple) (Figure 26). Ces micro-émulsions présentent des avantages tels qu'une excellente absorption et une bonne stabilité. Elles sont aussi plus faciles à mélanger avec de l'eau que les formulations huileuses [160].

- *D-Mulsion Forte® : 50 µg (2000 UI) de vitamine D₃ en goutte journalière. Le flacon de 29,6 ml coûte 30 € en moyenne (quantité suffisante pour 740 jours.)*

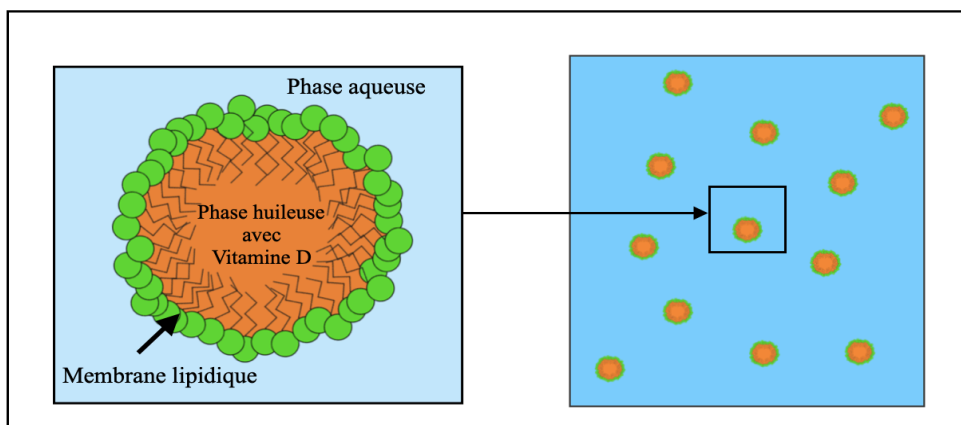


Figure 26 : Schéma d'une micro-émulsion en phase huileuse dans une phase aqueuse

(c) Capsules molles :

Les capsules molles contiennent de l'huile avec de la vitamine D. Elles offrent une meilleure protection contre l'oxydation que les formulations huileuses, éliminant ainsi le besoin d'ajouter de la vitamine E. Elles représentent une option pratique pour les personnes qui préfèrent éviter la forme ampoule. Voici une liste de formes remboursables et délivrables sur prescription médicale (Tableau 15) :

Tableau 17 : Liste non exhaustive des capsules molles délivrables en pharmacie d'officine sur prescription médicale [159]

| Princeps | Forme de Vitamine | Concentration par capsule | Liste |
|------------|---|---------------------------|-------|
| UVEDOSE® | Cholécalciférol (D ₃) | 50 000 UI | II |
| KIPOS® | | 100 000 UI | |
| LUZADEL® | Calcidiol (métabolite inactif) | 266 µg | |
| UN-ALFA® | Alfacalcidiol (D ₃ hydroxylée) | 0,25 µg ou 0,5 µg ou 1 µg | |
| ROCALTROL® | Calcitriol (métabolite actif) | 0,25 µg | |

Il existe des capsules molles accessibles à la vente sans ordonnance pour des doses quotidiennes d'une capsule par jour :

- *PharmaNord®* : boîte de 80 à 1000 UI par capsule molle (> 12 €).
- *Pileje®* : boîte de 30 à 1000 UI par capsule molle (> 13 €).

(d) Comprimés et gélules sèches :

La vitamine D₃ est également disponible sous forme sèche en gélules contenant de la poudre ou en comprimés de poudre agglomérée. Cependant, ces formes ne sont pas recommandées car elles ne sont pas facilement absorbées et contiennent souvent de nombreux additifs (constituant plus de 95% de la composition totale).

On peut citer :

- *UPSA® vitamine D3* : boîte de 30 à 1000 UI par comprimé (> 7 €).

(e) Gélules micro-encapsulées :

La micro-encapsulation est une technique qui permet de transformer une forme huileuse en poudre en utilisant généralement de la gomme d'acacia. Cette méthode présente plusieurs avantages tels qu'une meilleure absorption par rapport à l'huile brute et une protection de la vitamine D contre l'oxydation grâce à son enrobage. La vitamine D micro-encapsulée peut ensuite être encapsulée dans des gélules.

On peut citer :

- *Dynveo®* : boîte de 60 à 1000 UI par gélule micro-encapsulée (> 13,5 €).

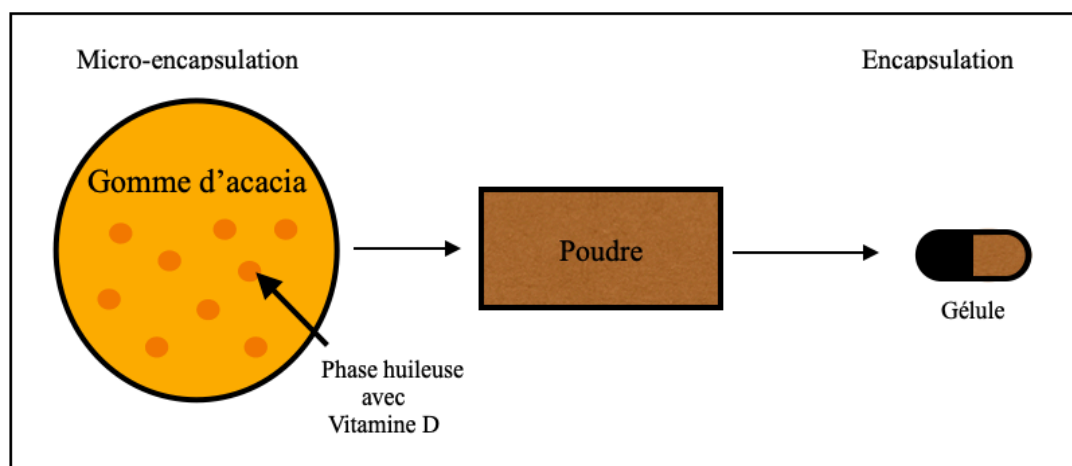


Figure 27 : Schéma d'une micro-encapsulation en gélules

(f) Forme liposomale :

La vitamine D₃ peut être trouvée sous forme liposomale. Elle est encapsulée dans des mini particules graisseuses. Les liposomes peuvent être sous forme sèche ou liquide. Cette forme a montré une meilleure assimilation pour de nombreux produits. Dans le cas de la vitamine D, une étude menée par un fabricant sur 20 adultes âgés de 20 à 50 ans a montré une assimilation 12 fois supérieure à celle d'une vitamine D en comprimés [161].

Une autre étude indépendante a révélé que des concentrations sanguines de vitamine D étaient significativement retrouvées dans les heures suivant la prise de la vitamine D₃ liposomale, alors que ce n'était pas le cas avec la forme huileuse. En outre, la stabilité de la vitamine D liposomale peut également être maîtrisée à condition que la fabrication soit de qualité [162].

On peut citer :

- *BIOCYTE® vitamine D liposomale : boîte de 30 à 2000 UI par gélule (> 13 €)*

(g) Ampoules buvables sur ordonnance :

Les ampoules buvables de vitamine D ont le statut de médicament et sont délivrables sur présentation d'une ordonnance renouvelable jusqu'à un an. Elles se présentent sous forme d'huile contenant de la vitamine D₃ synthétique en grosse concentration.

Les spécialités qui existent sous forme d'ampoules sont présentées ci-dessous (Tableau 18) :

Tableau 18 : Liste non exhaustive d'ampoules de vitamine D délivrables en pharmacie d'officine sur prescription médicale [159]

| Princeps | Forme de vitamine D | Concentration par Ampoule | Générique | Liste |
|-----------|---|---|------------|-------|
| UVEDOSE® | Cholécalciférol (D ₃) | 50 000 UI | — | II |
| | | 100 000 UI | Oui | |
| ZymaD® | | 50 000 UI | | |
| | | 80 000 UI | | |
| | | 200 000 UI | | |
| Sterogyl® | | Ergocalciférol (D ₂) Injectable/buvable huileuse | 600 000 UI | |
| | Ergocalciférol (D ₂) Buvable, alcoolique | — | | |

B. Critères de choix de la forme galénique

1) La biodisponibilité :

La manière dont les différentes formes de vitamine D sont absorbées par l'organisme peut varier. La formulation peut avoir un impact direct sur l'efficacité et la capacité à augmenter les taux sanguins de vitamine

D. Les plus efficaces sont les formes micro-encapsulées, liposomales ou les émulsions. Les formes huileuses ont une bonne assimilation que ce soit en gélule ou en flacon liquide. Cependant les formes à éviter sont les formes sèches en gélules et les comprimés.

2) La stabilité :

Selon la Pharmacopée Helvétique 9 : « *Un médicament est considéré comme pratiquement stable lorsque, dans un laps de temps déterminé, ses propriétés essentielles ne changent pas ou changent au plus dans des proportions tolérables ; de plus, il est entendu que le médicament doit être conservé dans des conditions appropriées et prescrites de température, d'humidité et d'exposition à la lumière et qu'un contenant convenable a été utilisé* » [163].

Les principaux processus de dégradation sont :

- L'hydrolyse (dégradation par l'eau ou l'humidité qui concerne les formes sèches),
- L'oxydation (dégradation par l'oxygène qui concerne les huiles à risque de rancissement)
- La photo-dégradation (dégradation à la lumière du soleil)
- La contamination bactérienne.




Une augmentation de la température accélère les phénomènes d'hydrolyse, d'oxydation et de prolifération bactérienne. Il convient donc de trouver une galénique qui limite ces quatre processus.

3) Le coût :

Le coût varie en fonction de la technique et du matériel utilisé. Les techniques de micro-encapsulation, les formes liposomales et les gélules certifiées bio sont les plus coûteuses. La technique de micro-émulsion est plus intéressante niveau qualité prix et les huiles sont les moins coûteuses pour des qualités correctes. Le prix est relatif aussi à la durée de consommation possible.

Tableau 19 : Exemples de formes galéniques en fonction de leur assimilation, leur stabilité et leur coût

| Formes galéniques | Assimilation | Stabilité | Coût par an |
|--|--------------|--------------------|-------------|
| Comprimés ou gélules | Faible | Faible | Moyen |
| Vitamine D bio gélules | Faible | Faible | Elevé |
| Vitamine D huileuse (colza, tournesol) | Moyenne | Faible | Faible |
| Vitamine D huileuse (coco, tournesol oléique, huile d'olive) | Moyenne | Bonne | Faible |
| Comprimés ou gélules micro-encapsulées | Bonne | Très bonne | Elevé |
| Micro-émulsions | Très bonne | Bonne | Moyen |
| Liposomales | Très bonne | Bonne à très bonne | Elevé |

| | | |
|--|--|---|
| Echelle d'évaluation : | | |
|  Avantageux |  Peu avantageux |  Désavantageux |
| Echelle de coût : | | |
| Faible : > 15 € | Moyen : > 70 € | Elevé : > 110 € |

III. Rôle du pharmacien à l'officine

A. Communiquer avec le patient

1) Précautions à prendre avant la dispensation de la vitamine D :

(a) Les dosages conseillés :

Une limite supérieure de sécurité (LSS) de vitamine D journalière a été déterminée par l'EFSA pour un sujet adulte. Elle est définie comme l'apport journalier chronique maximal d'une vitamine ou d'un minéral considéré comme peu susceptible de présenter un risque d'effets indésirables sur la santé de toute la population.

L'AS (Apport suffisant) est un apport quotidien moyen recommandé qui repose sur des approximations observées ou déterminées expérimentalement ou sur des estimations de l'apport nutritionnel d'un ou de plusieurs groupes de personnes apparemment en bonne santé, qui maintiennent vraisemblablement un état nutritionnel adéquat. [164]. L'AS est la référence nutritionnelle retenue dès lors que :

- le BNM (Besoin Nutritionnel Moyen) et la RNP (Référence Nutritionnelle pour la Population) ne peuvent pas être estimés, faute de données suffisantes.
- La valeur de RNP peut être estimée mais n'est pas jugée satisfaisante.

Par exemple pour un adulte en bonne santé, la dose quotidienne recommandée (AS) est de 600 UI par jour et la LSS se situe à 4000 UI par jour. C'est-à-dire qu'il n'y a aucun risque à se supplémenter en-dessous de cette valeur, selon les autorités européennes (Tableau 20).

Tableau 20 : Doses recommandées en vitamine D par jour en fonction de l'âge. [165]

| <i>1 UG = 40 UI</i> | Références nutritionnelles pour la vitamine D (µg et UI/j) | | | |
|--|---|--------|------------|---------|
| | AS | | LSS | |
| Nourrissons | 10 µg | 400 UI | 25 µg | 1000 UI |
| Enfants de 3 à 10 ans | 15 µg | 600 UI | 50 µg | 2000 UI |
| Adolescents de 11 ans à Adultes | 15 µg | 600 UI | 100 µg | 4000 UI |

(b) Les contre-indications :

Les contre-indications d'une supplémentation en vitamine D comprennent :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- Insuffisance rénale sévère,
- Lithiase calcique,
- Hypercalcémie/hypercalciurie

En effet, la vitamine D est métabolisée dans les reins, mais en cas d'insuffisance rénale, elle ne peut plus être convertie en sa forme active, d'où un surdosage peut par une accumulation de la forme inactive de la vitamine D qui se traduit par une hypercalcémie. Cela peut entraîner des problèmes graves, tels que des calculs rénaux, des douleurs articulaires, une confusion mentale et des convulsions. Par conséquent, il est important de ne pas dépasser la dose recommandée de vitamine D en cas d'insuffisance rénale et de surveiller régulièrement calcémie.

- Tumeurs, pathologies ou conditions entraînant une hypercalcémie/hypercalciurie
- Consommation concomitante de médicaments qui augmentent la calcémie
- Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie auto-immune qui peut entraîner une production excessive de vitamine D par les cellules affectées, comme le ferait une tumeur. Une supplémentation en vitamine D peut alors entraîner une augmentation supplémentaire des taux de vitamine D sériques, ce qui peut aggraver l'hypercalcémie et d'autres effets négatifs associés à un surdosage de vitamine D.

2) Mises en garde :

(a) Excès de vitamine D :

L'excès de vitamine D peut être nocif, surtout chez les nourrissons. Cela peut entraîner une hypercalcification précoce des os et engendrer une craniosténose. Les signes de toxicité non spécifiques sont : nausées, vomissements, perte d'appétit, constipation, faiblesse et perte de poids. Cela peut également endommager les reins, entraîner l'hypercalcémie et causer des problèmes cardiaques. Les cas de toxicité en vitamine D recensés se sont produits lors d'abus de supplémentation. Mais pour en arriver au surdosage il faut en avoir surconsommé pendant plusieurs semaines.

En 2020, deux cas graves d'intoxication à la vitamine D ont été rapportés à l'ANSES (nutrivi-gilance) suite à la prise par des nourrissons d'un complément alimentaire acheté sur internet, dont le dosage en vitamine D était particulièrement élevé (10 000 UI par goutte) [166].

(b) Qualité du produit :

Il est important de parler de la qualité et la quantité d'un produit aux patients car la prise de vitamine D à des doses trop élevées ou trop faibles ou la prise d'huile riche en vitamine D rancies ou renfermant des excipients et des impuretés pouvant conduire à une intoxication en cas de consommation à long terme.

(c) L'automédication / l'autosupplémentation :

Le plus gros risque est l'auto-supplémentation inconsciente ou à son insu. En effet, l'huile de foie de morue est le premier aliment le plus riche en vitamine D, une huile classique qui n'a subi aucune modification et qui présente un danger en cas de consommation trop fréquente. Elle contient aussi de la vitamine A toxique à de plus faibles doses.

3) Discussions : les a priori

(a) Perturbateur endocrinien :

La vitamine D₃ possède une activité endocrinienne, donc un potentiel effet de perturbation endocrinienne [147]. Elle est identifiée en Europe dans la liste des substances « perturbateurs endocriniens » mais c'est le surdosage en cholécalférol qui est en cause. Son utilisation médicale a, au contraire, des effets bénéfiques. Même si son impact endocrinien est bénéfique pour la santé, il est nécessaire de le mentionner sur les compléments alimentaires afin d'en informer le grand public. De nos jours l'ANSES met en place des avenants pour retirer cette notion qui pourrait inquiéter les patients et les amener à moins accepter la supplémentation en vitamine D.

La spécialité Adrigyl® est un cas qui a suscité des interrogations sur la sécurité du butylhydroxytoluène (BHT), un antioxydant couramment utilisé dans les produits de conservation et présent dans l'alimentation. En 2012, l'EFSA a fixé la dose journalière admissible (DJA) à 0,25 mg/kg/jour pour le BHT sur la base d'études de cancérogénèse et de reprotoxicité. Cependant, pour les nouveau-nés et les enfants, la quantité de BHT par prise contenue dans Adrigyl® est respectivement environ 60 fois inférieure et 150 fois inférieure à la DJA. [167]

En 2016, après avoir analysé l'ensemble des données disponibles sur le BHT, l'ANSES a conclu qu'il n'était pas possible de déterminer avec certitude si le BHT avait des propriétés perturbatrices endocriniennes.

L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) est actuellement en train d'évaluer le BHT dans le cadre du processus REACH (Enregistrement, Evaluation et Autorisation des Substances Chimiques), ce qui pourrait conduire à de nouvelles recommandations sur son utilisation.

(b) Coliques du nourrisson :

Zyma D® et coliques : aucune étude n'a permis de mettre en évidence un quelconque lien de cause à effet. Cependant, de nombreux cas ont été recensés. Si un parent s'inquiète des coliques de son enfant, il vaut mieux se tourner vers une autre spécialité connue. Il existe cependant un lien avec les troubles digestifs. On peut penser à la mauvaise absorption de l'huile (en l'ingérant avec de l'eau par exemple) ce qui empêche son absorption d'où une lubrification anormale des intestins, accélérant ainsi le transit. Une étude chez des nourrissons en Italie a conclu qu'il ne fallait pas supplémenter au-delà de 400 UI de vitamine D par jour au risque de provoquer des diarrhées [168].

(c) Exposition solaire prolongée :

On ne peut pas refaire un stock de vitamine D en un seul jour. De même, l'exposition prolongée au soleil n'entraîne pas d'hypervitaminose D. En effet, l'organisme exerce un rétro-contrôle et arrête la production de celle-ci. C'est pourquoi il faut profiter des jours ensoleillés pour reconstituer ses stocks de vitamine D avant l'arrivée de la saison froide. Cela implique de s'exposer au soleil plusieurs fois par semaine à raison d'une courte période (environ 10 à 15 minutes), entre 11h et 15h, en ayant les bras et les jambes exposés. Il est inutile de s'exposer au soleil avant 11 heures ou après 16 heures car la proportion d'UVB (responsables de la synthèse de vitamine D) par rapport aux UVA n'est pas favorable. Il faut à protéger son visage avec un chapeau. Pendant la période d'octobre à avril, il est difficile de synthétiser de la vitamine D même si l'on s'expose au soleil [37] [38].

(d) Exposition dans les cabines UV :

L'exposition aux rayons UV (naturels ou artificiels) permet à la peau de synthétiser de la vitamine D. Les UVB sont responsables de la synthèse de la vitamine D₃. Cependant, une exposition excessive aux rayons UV peut causer des dommages à la peau, tels que des coups de soleil, des rides, un vieillissement prématuré et un risque accru de cancer. Il est donc important de prendre des précautions appropriées pour se protéger des rayons UV, comme l'utilisation de crèmes solaires et des vêtements de protection.

(e) Covid-19 :

La vitamine D n'est pas un antidote. Des études ont montré qu'une carence en vitamine D peut aggraver un état inflammatoire comme dans le cas d'une infection par le covid. Cependant, l'absence de carence n'empêchera pas d'attraper le virus de la covid mais réduirait les risques de gravité de la maladie. [119]

4) Conseils de délivrance et de bon usage :

(a) Privilégier la vitamine D₃ plutôt que la vitamine D :

Les chercheurs estiment que la vitamine D₂, en raison de sa structure moléculaire plus fragile, pourrait être moins efficace car elle se dégrade plus rapidement dans l'organisme avant de pouvoir exercer son rôle. Une récente compilation de 24 études de grande qualité portant sur 1 277 patients a récemment abouti à la conclusion que la vitamine D₃ (cholécalférol) est plus efficace que la vitamine D₂ (ergocalciférol) pour augmenter le taux sérique global de vitamine D [169] [170] .

(b) Privilégier les doses quotidiennes :

Comme on a pu le voir précédemment (Partie III. I. A. 1), une forte dose mensuelle de vitamine D permet d'atteindre un taux sanguin suffisant deux semaines après l'ingestion et chute rapidement à la suite de ce pic. Afin d'obtenir des taux efficaces, il est essentiel de maintenir un apport régulier en vitamine D quotidien ou hebdomadaire. Cependant, pour une supplémentation efficace et plus homogène, il est préférable d'éviter les prises mensuelles et encore moins tous les 3 mois comme il est parfois prescrit [171].

(c) Bon usage de la vitamine D :

Que ce soit avant, après ou entre les repas, l'aspect le moins important en fin de compte est le moment de la prise, tant que la supplémentation est accompagnée des acides gras nécessaires pour faciliter l'absorption de cette hormone liposoluble par l'organisme.

Pour une huile en flacon, il faut la conserver à l'abri de la lumière. En effet, la stabilité d'une huile végétale peut varier car elle peut s'oxyder sous l'effet de la lumière et de l'oxygène [163]. L'huile de colza, de tournesol ou de soja sont plus à risque de s'oxyder. Il est recommandé de privilégier des huiles plus stables, telles que : l'huile d'olive, l'huile de tournesol oléique ou l'huile de coco, et de vérifier que l'huile contienne des antioxydants, tels que la vitamine E.

(d) Associations synergiques :

La combinaison de certains nutriments avec la vitamine D peut favoriser leur assimilation par l'organisme. Cette synergie bénéfique s'applique aussi bien aux aliments consommés pendant les repas qu'aux compléments alimentaires. Voici quelques nutriments et minéraux qui peuvent être associés à la vitamine D afin d'optimiser leur absorption :

α. Vitamine D et calcium :

La vitamine D, qualifiée d'hormone, joue deux rôles fondamentaux. Premièrement, elle améliore l'absorption du calcium (et du phosphore) par l'intestin tout en réduisant leur fuite dans les urines. Deuxièmement, elle facilite la mobilisation du calcium présent dans les os [54].

β. Vitamine D et magnésium :

Le magnésium et la vitamine D sont deux nutriments essentiels qui jouent un rôle crucial dans les fonctions physiologiques de plusieurs organes. Le magnésium contribue à l'activation de la vitamine D, laquelle régule l'homéostasie du calcium et du phosphate, influençant ainsi la croissance et le maintien des os [172]. Toutes les enzymes impliquées dans le métabolisme de la vitamine D dépendent du magnésium, qui agit en tant que cofacteur dans les réactions enzymatiques se déroulant dans le foie et les reins. Une carence en l'un de ces deux nutriments peut être associée à divers troubles, tels que des anomalies osseuses, des maladies cardiovasculaires et le syndrome métabolique. Il est donc nécessaire de veiller à consommer la quantité recommandée de magnésium afin de bénéficier pleinement des effets bénéfiques de la vitamine D.

γ. Acides gras et vitamine D :

La vitamine D étant liposoluble, sera mieux absorbée en prise concomitante avec des acides gras (durant un repas ou une collation par exemple).

δ. Oméga-3 et vitamine D :

Une étude [173] a révélé que les oméga-3 ont la capacité d'activer la vitamine D, ce qui suggère une synergie entre ces deux nutriments. Selon les chercheurs, des nouvelles découvertes permettent de mieux comprendre comment les oméga-3 protègent contre la calcification vasculaire et les maladies cardiaques.

ε Vitamine D et vitamine K2 :

Les vitamines D₃ et K₂ maintiennent une ossature normale. Elles travaillent ensemble au stockage du calcium dans les os. La vitamine D₃ provoque la formation d'ostéocalcine et la vitamine K₂ l'active afin d'incorporer le calcium dans les os. Lors de l'assimilation de compléments de vitamine D fortement dosés et en l'absence de vitamine K₂, des calculs rénaux ainsi qu'une calcification nocive peuvent se développer. C'est pourquoi la vitamine D devrait constamment être assimilée conjointement avec de la vitamine K₂, que ce soit dans le cadre d'un traitement initial ou d'un traitement de maintien (100 à 200 µg de vitamine K₂ devraient être

quotidiennement consommés) [174]. On en trouve dans l'alimentation notamment dans les produits riches en graisses animales (Tableau 21).

Tableau 21 : Principales sources alimentaires en vitamine K2 [174]

| Aliments | Quantité de vitamine K2 (en μg) |
|------------------------------|---|
| Jaune d'œuf cru | 32,1 μg |
| Beurre doux | 15 μg |
| Salami | 9 μg |
| Steak haché cru (10% MG) | 6,7 μg |
| Crème de lait fluide | 5,4 μg |
| Emmental | 5,23 μg |
| Lait entier UHT | 0,9 μg |
| Yaourt au lait entier nature | 0,68 μg |
| Saumon d'élevage cru | 0,5 μg |

5) Contrôle et surveillance :

Il s'avère difficile de s'intoxiquer à la vitamine D en respectant les doses prescrites par le médecin ou conseillées par le pharmacien. Il n'est pas nécessaire de contrôler son taux vitaminique D. Cependant, s'il y a un doute ou la présence de signes cliniques d'hypo/hypervitaminose D. Il est vivement conseillé de consulter son médecin traitant afin d'effectuer une prise de sang avec un dosage vitaminique D.

B. Fiche conseil

En complément de cette thèse, une fiche synthétique a été élaborée (Voir Annexe 2) pour offrir une vue d'ensemble claire et concise de l'ensemble des informations abordées dans ce travail. Cette fiche résume les principaux points, des normes biologiques aux doses quotidiennes recommandées, en passant par un aperçu de la situation actuelle de la vitamine D dans la région, en France et en Europe. Elle rappelle également qui sont les personnes à risque et met en évidence les contre-indications médicamenteuses. De plus, elle offre des exemples concrets de supplémentation disponibles en pharmacie. Cette fiche conseil vise à être un outil pratique pour les professionnels de la santé, les patients et toute personne intéressée par le sujet, en fournissant des recommandations claires pour une supplémentation en vitamine D efficace et adaptée à chaque situation.

Conclusion :

La vitamine D est une vitamine essentielle à la vie. Elle est présente à la fois dans l'alimentation et est synthétisée par la peau sous l'exposition aux UV. Au fil des années, la recherche a révélé que sans elle, apparaît des états de malformations osseuses dès les premiers jours de vie et une carence peut provoquer ou intensifier des pathologies chroniques et/ou pré-existantes [122]. Cette thèse a examiné en profondeur la vitamine D, en passant en revue ses aspects biologiques, ses rôles et indications dans le domaine de la santé puis a analysé une étude observationnelle rétrospective sur un an de dosages vitaminiques dans les Hauts-de-France, pour terminer avec le rôle du pharmacien dans la délivrance de la vitamine D à l'officine.

Notre étude met en évidence que la carence en vitamine D est une problématique de santé publique importante dans les Hauts-de-France. L'analyse des résultats de 5037 dosages correspondant à des mesures individuelles de vitamine D effectuées chez des patients hospitalisés au CHR d'Armentières sur une année complète, confirme que l'insuffisance vitaminique D est une condition courante dans les Hauts-de-France et que sa prévalence était élevée, tout âge et tout sexe confondu.

Le soleil, principale source de la vitamine D étant limité dans le Nord, à cause de la météo et de la santé globale de ses habitants, il est essentiel d'identifier d'autres sources pour couvrir les besoins en vitamine D de la population. L'alimentation non plus ne permet pas de procurer assez de vitamine D pour satisfaire la norme adéquate. Les compléments alimentaires et les aliments fortifiés en vitamine D constituent des options à considérer pour prévenir la carence en vitamine D.

Il est également important de sensibiliser la population et les professionnels de santé à cette problématique. Le rôle du pharmacien d'officine est crucial dans la prévention et le traitement de la carence en vitamine D, en conseillant les patients sur les sources alimentaires et les compléments en vitamine D adaptés à leurs besoins. Il faudra prendre en compte l'observance des traitements et les stratégies de prescription ciblant les patients les plus à risque, notamment les personnes fragiles.

Enfin, des dosages de vitamine D peuvent également contribuer à détecter les carences et permettre une prise en charge précoce et efficace des personnes appelées à bénéficier d'un dosage remboursé par la sécurité sociale.

Il existe des protocoles de supplémentation de vitamine D pour les patients ostéoporotiques et post-ménopausiques [153] mais aussi pour la population pédiatrique [154]. Pour ces patients, le dosage adéquat de la vitamine D doit être prescrit en fonction des caractéristiques individuelles.

En dehors de ces situations particulières, les habitants des Hauts-de-France n'ont pas d'obligation de contrôler leur statut vitaminique D. Cependant, en cas de suspicion de carence en vitamine D avérée, on peut alors mettre en place une stratégie de traitement. On peut alors leur conseiller de prendre 600 à 4000 UI / jour (soit 15 µg à 100 µg/ jour) sans risque d'hypervitaminose.

De nombreuses formes galéniques accessibles sans ordonnance à prises quotidiennes existent, adaptables aux caractéristiques de chaque patient (véganes, enfants, adultes, ceux qui ont des problèmes de déglutition, ceux qui n'aiment pas les formes en gouttes...) à condition qu'ils aient une bonne observance. Sinon, cette stratégie journalière sera inutile et les patients ne bénéficieront pas de ses avantages. Une mauvaise observance est mesurable à l'officine, en entretien individuel, avec une discussion ouverte avec le patient. Ceci peut aboutir à une consultation médicale afin de bénéficier des ampoules ou de capsules mensuelles de vitamine D.

En somme, notre étude a souligné l'importance de prendre en compte l'insuffisance de vitamine D dans la région des Hauts-de-France et la nécessité de sensibiliser la population et les professionnels de santé à cette problématique. Le rôle du pharmacien d'officine dans la délivrance de la vitamine D est indispensable. Il peut aider les patients à comprendre les conséquences d'une carence prolongée et conseiller les formes adaptées disponibles sur le marché ainsi que les précautions d'emploi. Le respect de ces conseils permettra d'éviter les surdosages et la question des effets indésirables potentiels.

Le pharmacien pourra également proposer la supplémentation selon les recommandations en vigueur [165]. La prise en charge de la carence en vitamine D doit être pluridisciplinaire et nécessite une parfaite coordination entre les professionnels de santé.

Ce travail a permis de mettre en lumière l'importance de la vitamine D pour la santé humaine, en soulignant son rôle clé dans le métabolisme musculo-squelettique et dans les mécanismes immunitaires. Cette étude a également montré la prévalence de l'avitaminose D dans la région des Hauts-de-France et du rôle crucial que les pharmaciens d'officine doivent jouer dans la délivrance de la vitamine D, un rôle qui passe par la sensibilisation et l'éducation des patients.

Références bibliographiques :

- [1] DGOS_Michel.C et DGOS_Michel.C, « Parcours de santé, de soins et de vie », Ministère de la Santé et de la Prévention. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/parcours-des-patients-et-des-usagers/article/parcours-de-sante-de-soins-et-de-vie>
- [2] « Effet bénéfique de la vitamine D dans la Covid : quelles sont les données ? | La Revue du Praticien ». Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/effet-benefique-de-la-vitamine-d-dans-la-covid-quelles-sont-les-donnees>
- [3] A. Piraux, « Vitamine D et Covid-19 », *Actual. Pharm.*, vol. 60, n° 605, p. 52-55, avr. 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2021.02.012.
- [4] M. Courbebaisse, J.-C. Souberbielle, D. Prié, et É. Thervet, « Effets non osseux de la vitamine D », *médecine/sciences*, vol. 26, n° 4, Art. n° 4, avr. 2010, doi: 10.1051/medsci/2010264417.
- [5] « Les gens du Nord plus à risque de carence en vitamine D », *Les gens du Nord plus à risque de carence en vitamine D | Univadis*. Disponible sur : <https://www.univadis.fr/viewarticle/les-gens-du-nord-plus-a-risque-de-carence-en-vitamine-d-491463>
- [6] M. Garabedian, « La vitamine D : les nouvelles fonctions d'une ancienne vitamine », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 7, n° 3, p. 271-275, mai 2000, doi: 10.1051/ocl.2000.0271.
- [7] H. Göring et S. Koshuchowa, « Vitamin D Deficiency in Europeans Today and in Viking Settlers of Greenland », *Biochem. Biokhimiia*, vol. 81, n° 12, p. 1492-1497, déc. 2016, doi : 10.1134/S0006297916120117.
- [8] J. L. Schlienger et L. Monnier, « Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 13, n° 4, p. 375-383, juin 2019, doi : 10.1016/S1957-2557(19)30106-3.
- [9] O. Collectif, « Tuberculose : place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 22, n° 2, p. 367, avr. 2005, doi : 10.1016/S0761-8425(05)85525-1.
- [10] « Quel est l'impact de la vitamine D sur le microbiote ? » Disponible sur : https://www.vslxperience.com/microbiote_et_vitamine_d
- [11] É. Lemarié-Cuchor, « Prévention de la carence en vitamine D chez l'adulte de 18 à 65 ans : habitudes de prescription et évaluation clinique du statut vitaminique par le médecin généraliste haut-normand ».
- [12] S. B. Mohr, « A Brief History of Vitamin D and Cancer Prevention », *Ann. Epidemiol.*, vol. 19, n° 2, p. 79-83, févr. 2009, doi : 10.1016/j.annepidem.2008.10.003.
- [13] « L'intoxication par la vitamine D chez le nourrisson - EM consulte ». Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/66103/l-intoxication-par-la-vitamine-d-chez-le-nourrisso>
- [14] « Vitamine - Définition et Explications », *Techno-Science.net*. Disponible sur : <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Vitamine.html>
- [15] E. Masson, « Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves », *EM-Consulte*. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/848505/figures/vitamine-d-metabolisme-et-evaluation-des-reserves>
- [16] « IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). Nomenclature of vitamin D. Recommendations 1981 », *Mol. Cell. Biochem.*, vol. 49, n° 3, p. 177-181, déc. 1982, doi: 10.1007/BF00231180.
- [17] « Phylogeny of bipolar *Cladonia arbuscula* and *Cladonia mitis* (Lecanorales, Euascomycetes) - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12679071/>

- [18] « In situ analysis of the bacterial community associated with the reindeer lichen *Cladonia arbuscula* reveals predominance of Alphaproteobacteria - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18631179/>
- [19] J.-C. Guillard, *La vitamine D*. in Professions santé. Paris: Lavoisier-Médecine sciences, 2015.
- [20] L. Ovesen, C. Brot, et J. Jakobsen, « Food Contents and Biological Activity of 25-Hydroxyvitamin D: A Vitamin D Metabolite to Be Reckoned With? », *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 47, n° 3, p. 107-113, 2003.
- [21] « Vitamine D_Note de cadrage », 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf
- [22] « 2013 - Vitamine D_Note de cadrage.pdf ». Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf
- [23] « Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments ». Disponible sur : <https://ciqual.anses.fr/>
- [24] Arrêté du 11 octobre 2001 relatif à l'emploi de vitamine D dans le lait et les produits laitiers frais (yaourts et laits fermentés, fromages frais) de consommation courante.
- [25] « Arrêté du 8 octobre 2004 relatif à l'emploi de vitamine D 3 dans les huiles végétales - Légifrance ». Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000256119>
- [26] E. Masson, « Vitamine D : effets sur la santé. Recommandations de bon usage », EM-Consulte. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/276722/vitamine-d-effets-sur-la-sante-recommandations-de->
- [27] E. Masson, « Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses », EM-Consulte. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/791885/peau-soleil-et-vitamine-d-realites-et-controverses>
- [28] « Aqueous solubilisation of vitamin D3 in normal man - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6265326/>
- [29] « Texte intégral ». Disponible sur : <https://www.jci.org/articles/view/105327/files/pdf>
- [30] E. Reboul et al., « Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters », *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 55, n° 5, p. 691-702, mai 2011, doi: 10.1002/mnfr.201000553.
- [31] « Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin): Multiple tasks - ScienceDirect ». Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076095001048>
- [32] J. B. Cheng, M. A. Levine, N. H. Bell, D. J. Mangelsdorf, et D. W. Russell, « Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, n° 20, p. 7711-7715, mai 2004, doi: 10.1073/pnas.0402490101.
- [33] J. F. de Brito Galvao, L. A. Nagode, P. A. Schenck, et D. J. Chew, « Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease », *J. Vet. Emerg. Crit. Care San Antonio Tex* 2001, vol. 23, n° 2, p. 134-162, 2013, doi: 10.1111/vec.12036.
- [34] « Vitamin D (3) in fat tissue - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18338271/>
- [35] R. P. Heaney, R. L. Horst, D. M. Cullen, et L. A. G. Armas, « Vitamin D3 distribution and status in the body », *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 28, n° 3, p. 252-256, juin 2009, doi: 10.1080/07315724.2009.10719779.

- [36]** D. J. Owens, R. Allison, et G. L. Close, « Vitamin D and the Athlete: Current Perspectives and New Challenges », *Sports Med.*, vol. 48, n° 1, p. 3-16, mars 2018, doi: 10.1007/s40279-017-0841-9.
- [37]** « UV (artificiels et solaires), vitamine D et cancers non cutanés - Synthèse - Ref : SYNUVVITD11 ». Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/UV-artificiels-et-solaires-vitamine-D-et-cancers-non-cutanes-Synthese>
- [38]** « Vitamine D : actualité et recommandations ». Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-319/vitamine-d-actualite-et-recommandations>
- [39]** E. Tissandié, Y. Guéguen, J.-M. A.Lobaccaro, J. Aigueperse, et M. Souidi, « Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées », *médecine/sciences*, vol. 22, n° 12, Art. n° 12, déc. 2006, doi: 10.1051/medsci/200622121095.
- [40]** « Mallet_metabolismevitD.pdf ». Disponible sur : https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/11/Mallet_metabolismevitD.pdf
- [41]** S. Liu, L. Vierthaler, W. Tang, J. Zhou, et L. D. Quarles, « FGFR3 and FGFR4 Do not Mediate Renal Effects of FGF23 », *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 19, n° 12, p. 2342-2350, déc. 2008, doi: 10.1681/ASN.2007121301.
- [42]** V. Coxam, M.-J. Davicco, et Y. Wittrant, « Vitamine D et santé osseuse », *OCL*, vol. 21, n° 3, Art. n° 3, mai 2014, doi: 10.1051/ocl/2014008.
- [43]** A. J. Brown, A. Dusso, et E. Slatopolsky, « Vitamin D », *Am. J. Physiol.*, vol. 277, n° 2, p. F157-175, août 1999, doi: 10.1152/ajprenal.1999.277.2.F157.
- [44]** A. S. Dusso, A. J. Brown, et E. Slatopolsky, « Vitamin D », *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, vol. 289, n° 1, p. F8-28, juill. 2005, doi: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
- [45]** M. Priemel et al., « Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients », *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 25, n° 2, p. 305-312, févr. 2010, doi: 10.1359/jbmr.090728.
- [46]** A. C. Alioli, « Etude du rôle du récepteur LPA1 dans l'ostéogénèse au cours de la croissance du squelette : implication dans l'acquisition de masse osseuse ».
- [47]** « document.pdf ». Disponible sur : <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=abbb29e0b80c85dfd88657e14eac153befd5b5>
- [48]** S. W. Muir et M. Montero-Odasso, « Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 59, n° 12, p. 2291-2300, déc. 2011, doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03733.x.
- [49]** E. G. Nguyen-Tang, P. Parvex, A. Goischke, et A. Wilhelm-Bals, « Carence en vitamine D et rachitisme : dépistage et traitement, aspects pratiques pour le clinicien », *Rev Med Suisse*, vol. 638, p. 384-389, févr. 2019.
- [50]** P. Lips et al., « The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 67, n° 4, p. 644-650, oct. 1988, doi: 10.1210/jcem-67-4-644.
- [51]** M. Ishijima et al., « Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women », *Calcif. Tissue Int.*, vol. 85, n° 5, p. 398-404, nov. 2009, doi: 10.1007/s00223-009-9295-x.
- [52]** A. R. Poole, F. Nelson, A. Hollander, A. Reiner, I. Pidoux, et M. Ionescu, « Collagen II turnover in joint diseases », *Acta Orthop. Scand. Suppl.*, vol. 266, p. 88-91, oct. 1995.

- [53]** « Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20112402/>
- [54]** B. M. P. Tang, G. D. Eslick, C. Nowson, C. Smith, et A. Bensoussan, « Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 370, n° 9588, p. 657-666, août 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61342-7.
- [55]** H. A. Bischoff-Ferrari et al., « Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 80, n° 3, p. 752-758, sept. 2004, doi: 10.1093/ajcn/80.3.752.
- [56]** « Texte intégral ». Disponible sur : <https://academic.oup.com/ajcn/article-pdf/80/3/752/23714385/752.pdf>
- [57]** « 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6310748/>
- [58]** « Induction of gap junctional intercellular communication by vitamin D in human skin fibroblasts is dependent on the nuclear Induction of gap junctional intercellular communication by vitamin D in human skin fibroblasts is dependent on the nuclear vitamin D receptor - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8681462/>
- [59]** R. Gniadecki, B. Gajkowska, et M. Hansen, « 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 Stimulates the Assembly of Adherens Junctions in Keratinocytes: Involvement of Protein Kinase C », *Endocrinology*, vol. 138, p. 2241-8, juill. 1997, doi: 10.1210/en.138.6.2241.
- [60]** R. Wf, S. T, et F. Mw, « Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) », *J. Clin. Invest.*, vol. 74, n° 4, oct. 1984, doi: 10.1172/JCI111557.
- [61]** B. D. Mahon, S. A. Gordon, J. Cruz, F. Cosman, et M. T. Cantorna, « Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation », *J. Neuroimmunol.*, vol. 134, n° 1-2, p. 128-132, janv. 2003, doi: 10.1016/s0165-5728(02)00396-x.
- [62]** T. P. Staeva-Vieira et L. P. Freedman, « 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 168, n° 3, p. 1181-1189, févr. 2002, doi: 10.4049/jimmunol.168.3.1181.
- [63]** C. Daniel, N. A. Sartory, N. Zahn, H. H. Radeke, et J. M. Stein, « Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 324, n° 1, p. 23-33, janv. 2008, doi: 10.1124/jpet.107.127209.
- [64]** « The vitamin D analog, TX527, promotes a human CD4+CD25highCD127low regulatory T cell profile and induces a migratory signature specific for homing to sites of inflammation - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21131424/>
- [65]** J. S. Adams, O. P. Sharma, M. A. Gacad, et F. R. Singer, « Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis », *J. Clin. Invest.*, vol. 72, n° 5, p. 1856-1860, nov. 1983, doi: 10.1172/JCI111147.
- [66]** « Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497887/>
- [67]** J. Kong et al., « VDR attenuates acute lung injury by blocking Ang-2-Tie-2 pathway and renin-angiotensin system », *Mol. Endocrinol. Baltim. Md*, vol. 27, n° 12, p. 2116-2125, déc. 2013, doi: 10.1210/me.2013-1146.
- [68]** « Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061361/>

- [69]** T. Lawler et S. Warren Andersen, « Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Risk: A Systematic Review of Mendelian Randomization Studies », *Nutrients*, vol. 15, n° 2, p. 422, janv. 2023, doi: 10.3390/nu15020422.
- [70]** « Engel, 2010 cancer du sein et vitamin d - Recherche Google ». Disponible sur : <https://www.google.com/search?q=Engel%2C+2010+cancer+du+sein+et+vitamin+d&aq=Engel%2C+2010+cancer+du+sein+et+vitamin+d&aq=chrome..69i57.7266j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
- [71]** K. Wu, D. Feskanich, C. S. Fuchs, W. C. Willett, B. W. Hollis, et E. L. Giovannucci, « A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 99, n° 14, p. 1120-1129, juill. 2007, doi: 10.1093/jnci/djm038.
- [72]** H. Maalmi et al., « Association between Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Colorectal Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis », *Nutrients*, vol. 10, n° 7, p. 896, juill. 2018, doi: 10.3390/nu10070896.
- [73]** C. Yuan, I. M. Shui, K. M. Wilson, M. J. Stampfer, L. A. Mucci, et E. L. Giovannucci, « Circulating 25-hydroxyvitamin D, vitamin D binding protein, and risk of advanced and lethal prostate cancer », *Int. J. Cancer*, vol. 144, n° 10, p. 2401-2407, mai 2019, doi: 10.1002/ijc.31966.
- [74]** Z. Song, Q. Yao, Z. Zhuo, Z. Ma, et G. Chen, « Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose–response meta-analysis », *Endocr. Connect.*, vol. 7, n° 12, p. R294-R303, oct. 2018, doi: 10.1530/EC-18-0283.
- [75]** B. M. Wolpin et al., « Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Pancreatic Cancer », *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 21, n° 1, p. 82-91, janv. 2012, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0836.
- [76]** H. G. Skinner, D. S. Michaud, E. Giovannucci, W. C. Willett, G. A. Colditz, et C. S. Fuchs, « Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 15, n° 9, p. 1688-1695, sept. 2006, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0206.
- [77]** B. Kheiri, A. Abdalla, M. Osman, S. Ahmed, M. Hassan, et G. Bachuwa, « Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review », *Clin. Hypertens.*, vol. 24, p. 9, juin 2018, doi: 10.1186/s40885-018-0094-4.
- [78]** J. Mitri, M. D. Muraru, et A. G. Pittas, « Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review », *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 65, n° 9, p. 1005-1015, sept. 2011, doi: 10.1038/ejcn.2011.118.
- [79]** X. Li, Y. Liu, Y. Zheng, P. Wang, et Y. Zhang, « The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Nutrients*, vol. 10, n° 3, p. 375, mars 2018, doi: 10.3390/nu10030375.
- [80]** Y. Ling et al., « Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: An updated meta-analysis », *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, vol. 40, n° 11, p. 5531-5537, nov. 2021, doi: 10.1016/j.clnu.2021.09.031.
- [81]** « Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials - PubMed ». Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797342/>
- [82]** A. A. Litonjua, « Vitamin D Deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma », *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 12, n° 2, p. 179-185, avr. 2012, doi: 10.1097/ACI.0b013e3283507927.

- [83] J. H. Baek et al., « The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy », *J. Pediatr.*, vol. 165, n° 4, p. 849-854.e1, oct. 2014, doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.058.
- [84] C. Aranow, « Vitamin D and the Immune System », *J. Investig. Med. Off. Publ. Am. Fed. Clin. Res.*, vol. 59, n° 6, p. 881-886, août 2011, doi: 10.231/JIM.0b013e31821b8755.
- [85] S. C. Hall et D. K. Agrawal, « Vitamin D and Bronchial Asthma: An overview of the last five years », *Clin. Ther.*, vol. 39, n° 5, p. 917-929, mai 2017, doi: 10.1016/j.clinthera.2017.04.002.
- [86] W. Dankers, E. M. Colin, J. P. van Hamburg, et E. Lubberts, « Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential », *Front. Immunol.*, vol. 7, p. 697, janv. 2017, doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
- [87] M. Chakhtoura et S. T. Azar, « The Role of Vitamin D Deficiency in the Incidence, Progression, and Complications of Type 1 Diabetes Mellitus », *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2013, p. 148673, 2013, doi: 10.1155/2013/148673.
- [88] N. Berriche-Yahi, A. Tahar, H. Asselah, S. Ayoub, D. Hantala, et E.-A. Koceir, « [Effects of oral vitamin D3 supplementation in Crohn's disease patients: Modulation of clinical active/remission phases by pro-inflammatory cytokines profile and oxidative stress] », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 80, n° 1, p. 29-46, févr. 2022, doi: 10.1684/abc.2021.1698.
- [89] P. Ostkamp et al., « Sunlight exposure exerts immunomodulatory effects to reduce multiple sclerosis severity », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 118, n° 1, p. e2018457118, janv. 2021, doi: 10.1073/pnas.2018457118.
- [90] B. Heidari, K. Hajian-Tilaki, et M. Babaei, « Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis: Epidemiological, Immunological, Clinical and Therapeutic Aspects », *Mediterr. J. Rheumatol.*, vol. 30, n° 2, p. 94-102, juin 2019, doi: 10.31138/mjr.30.2.94.
- [91] N. E. Lane, « Vitamin D and Systemic Lupus Erythematosus: Bones, Muscles, and Joints », *Curr. Rheumatol. Rep.*, vol. 12, n° 4, p. 259-263, 2010, doi: 10.1007/s11926-010-0106-1.
- [92] M. D. Kearns et V. Tangpricha, « The role of vitamin D in tuberculosis », *J. Clin. Transl. Endocrinol.*, vol. 1, n° 4, p. 167-169, août 2014, doi: 10.1016/j.jcte.2014.08.002.
- [93] J. J. Cannell et al., « Epidemic influenza and vitamin D », *Epidemiol. Infect.*, vol. 134, n° 6, p. 1129-1140, déc. 2006, doi: 10.1017/S0950268806007175.
- [94] K. Shah, V. P. Varna, U. Sharma, et D. Mavalankar, « Does vitamin D supplementation reduce COVID-19 severity?: a systematic review », *QJM Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 115, n° 10, p. 665-672, oct. 2022, doi: 10.1093/qjmed/hcac040.
- [95] S. A. Spector, « Vitamin D and HIV: Letting the Sun Shine In », *Top. Antivir. Med.*, vol. 19, n° 1, p. 6-10, nov. 2016.
- [96] D. W. Eyles, T. H. J. Burne, et J. J. McGrath, « Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease », *Front. Neuroendocrinol.*, vol. 34, n° 1, p. 47-64, janv. 2013, doi: 10.1016/j.yfrne.2012.07.001.
- [97] E. Kočovská, E. Fernell, E. Billstedt, H. Minnis, et C. Gillberg, « Vitamin D and autism: clinical review », *Res. Dev. Disabil.*, vol. 33, n° 5, p. 1541-1550, 2012, doi: 10.1016/j.ridd.2012.02.015.
- [98] J. Wang et al., « Research Progress on the Role of Vitamin D in Autism Spectrum Disorder », *Front. Behav. Neurosci.*, vol. 16, p. 859151, mai 2022, doi: 10.3389/fnbeh.2022.859151.

- [99]** C. Lefebvre d'Hellencourt, C. N. Montero-Menei, R. Bernard, et D. Couez, « Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line », *J. Neurosci. Res.*, vol. 71, n° 4, p. 575-582, févr. 2003, doi: 10.1002/jnr.10491.
- [100]** S. Spedding, « Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws », *Nutrients*, vol. 6, n° 4, p. 1501-1518, avr. 2014, doi: 10.3390/nu6041501.
- [101]** M. de la Puente Yagüe, L. Collado Yurrita, M. J. Ciudad Cabañas, et M. A. Cuadrado Cenual, « Role of Vitamin D in Athletes and Their Performance: Current Concepts and New Trends », *Nutrients*, vol. 12, n° 2, p. 579, févr. 2020, doi: 10.3390/nu12020579.
- [102]** K.-L. Hu, C.-X. Zhang, P. Chen, D. Zhang, et S. Hunt, « Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis », *Nutrients*, vol. 14, n° 5, p. 999, févr. 2022, doi: 10.3390/nu14050999.
- [103]** C. Flot, « Rachitisme carentiel de l'enfant en France: une étude épidémiologique multicentrique, aspects diagnostiques et thérapeutiques ».
- [104]** S. W. Stanbury, « Vitamin D and Hyperparathyroidism », *J. R. Coll. Physicians Lond.*, vol. 15, n° 4, p. 205-217, oct. 1981.
- [105]** Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Black RE, Baqui AH. Pharmacokinetics of a single oral dose of vitamin D3 (70,000 IU) in pregnant and non-pregnant women. *Nutr J.* 2012 Dec 27;11:114. doi: 10.1186/1475-2891-11-114. PMID: 23268736; PMCID: PMC3552819.
- [106]** C. Chu, O. Tsuprykov, X. Chen, S. Elitok, B. K. Krämer, et B. Hocher, « Relationship Between Vitamin D and Hormones Important for Human Fertility in Reproductive-Aged Women », *Front. Endocrinol.*, vol. 12, p. 666687, avr. 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.666687.
- [107]** A. Alkundi, R. Momoh, A. Musa, et N. Nwafor, « Vitamin D intoxication and severe hypercalcaemia complicating nutritional supplements misuse », *BMJ Case Rep. CP*, vol. 15, n° 7, p. e250553, juin 2022, doi: 10.1136/bcr-2022-250553.
- [108]** « Larry E. Johnson, MD, PhD | Auteur », *Manuels MSD pour le grand public*. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/authors/johnson-larry>
- [109]** « Bon usage de la vitamine D chez l'enfant : privilégier les médicaments aux compléments alimentaires ». Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/26542-bon-usage-de-la-vitamine-d-chez-l-enfant-privilegier-les-medicaments-aux-complements-alimentaires.html>
- [110]** « Vitamine D et Covid-19 : cas de surdosages toxiques au Centre anti-poison du CHU de Lille », *La Voix du Nord*. Disponible sur : <https://www.lavoixdunord.fr/927994/article/2021-01-31/vitamine-d-et-covid-19-le-chu-de-lille-appelle-la-vigilance>
- [111]** « Hypervitaminose (intoxication par la vitamine) D - Troubles nutritionnels », Édition professionnelle du Manuel MSD. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des-vitamines/hypervitaminose-intoxication-par-la-vitamine-d>
- [112]** « Vitamin D Deficiency and COVID-19 ». Disponible sur : <https://www.biu.ac.il/en/article/10675>
- [113]** « John Libbey Eurotext - COVID-19 | Le rôle émergent de la vitamine D comme un traitement inespéré de la Covid-19 ». Disponible sur : https://www.jle.com/fr/contenu_libre.phtml?code_contenu=covid19-role-emergent-vitamine-d
- [114]** « Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study) - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33184146/>

- [115]** M. Entrenas Castillo et al., « Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 203, p. 105751, oct. 2020, doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751.
- [116]** G. Annweiler et al., « Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study », *Nutrients*, vol. 12, n° 11, p. 3377, nov. 2020, doi: 10.3390/nu12113377.
- [117]** « Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065275/>
- [118]** S. F. Ling et al., « High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study », *Nutrients*, vol. 12, n° 12, p. 3799, déc. 2020, doi: 10.3390/nu12123799.
- [119]** « COvid-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33371905/>
- [120]** M. F. Holick, « Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application », *Ann. Epidemiol.*, vol. 19, n° 2, p. 73-78, févr. 2009, doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.
- [121]** H. A. Bischoff-Ferrari, T. Dietrich, E. J. Orav, et B. Dawson-Hughes, « Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults », *Am. J. Med.*, vol. 116, n° 9, p. 634-639, mai 2004, doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.029.
- [122]** M. Priemel et al., « Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients », *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.*, vol. 25, n° 2, p. 305-312, févr. 2010, doi: 10.1359/jbmr.090728.
- [123]** « utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_rapport_devaluation.pdf ». Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_rapport_devaluation.pdf
- [124]** « HPLC - Chromatographie liquide à haute performance ». Disponible sur : https://microbiologie-clinique.com/hplc-chromatographie-liquide-haute-performance.html?utm_content=cmp-true
- [125]** A. de la Hunty, A. M. Wallace, S. Gibson, H. Viljakainen, C. Lamberg-Allardt, et M. Ashwell, « UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet and Nutrition Survey », *Br. J. Nutr.*, vol. 104, n° 4, p. 612-619, août 2010, doi: 10.1017/S000711451000214X.
- [126]** E. Masson, « La spectrométrie de masse et ses principales applications en biologie médicale », *EM-Consulte*. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/706782/la-spectrometrie-de-masse-et-ses-principales-appli>
- [127]** « Dosage de la vitamine D ». Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/laboratoire-danalyses-medicales/exercice-liberal/memos/dosage-vitamine>
- [128]** « utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_rapport_devaluation.pdf ». Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_rapport_devaluation.pdf
- [129]** N. J. Farpour-Lambert, R. Rizzoli, et S. Suter, « Santé osseuse de l'adolescent », *Rev Med Suisse*, vol. 2425, p. 379-383, févr. 2003.

- [130] A. Laszlo, « Sarcopénie du sujet âgé : connaissances et bénéfices de l'exercice physique », *Rev Med Suisse*, vol. 538, p. 1898-1900, nov. 2016.
- [131] M. Wacker et M. F. Holick, « Sunlight and Vitamin D », *Dermatoendocrinol.*, vol. 5, n° 1, p. 51-108, janv. 2013, doi: 10.4161/derm.24494.
- [132] « Durée du jour et latitude », *astrolabe-science*. Disponible sur : <https://www.astrolabe-science.fr/duree-du-jour-et-latitude/>
- [133] « Table : Classification de Fitzpatrick pour les types de peau », *Manuels MSD pour le grand public*. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/classification-de-fitzpatrick-pour-les-types-de-peau>
- [134] M. Dobrinas, C.-B. Eap, J. Cornuz, M. K. Serra, et M. Puhl, « Aspects génétiques de la consommation de tabac et prise en charge clinique », *Rev Med Suisse*, vol. 210, n° 26, p. 1463-1467, juill. 2009.
- [135] « ORLISTAT EG », *VIDAL*. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/orlistat-eg-52789.html>
- [136] « Vitamine D et cancer - Cancer Environnement », *Cancer Environnement*. Disponible sur : <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/nutrition-activite-physique/vitamine-d-et-cancer/>
- [137] « Climat Hauts de France en 2022 ». Disponible sur : <https://www.linternaute.com/voyage/climat/hauts-de-france/region-32>
- [138] « Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee ». Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303333?sommaire=3353488>
- [139] « Immigrés et descendants d'immigrés - Immigrés et descendants d'immigrés en France | Insee ». Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6793391>
- [140] « Revenus et pauvreté des ménages en 2018 – Unité urbaine 2020 d'Albitreccia (2A104) | Insee ». Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5011970?geo=UU2020-2A104>
- [141] « En 2022, la France compte toujours près de 12 millions de fumeurs quotidiens ». Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/en-2022-la-france-compte-toujours-pres-de-12-millions-de-fumeurs-quotidiens>
- [142] « Consommation d'alcool en France : où en sont les Français ? » Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2020/consommation-d-alcool-en-france-ou-en-sont-les-francais>
- [143] « r21-744-syn.pdf ». Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r21-744/r21-744-syn.pdf>
- [144] SPF, « Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007) ». Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/statut-en-vitamine-d-de-la-population-adulte-en-france-l-etude-nationale-nutrition-sante-enns-2006-20073>
- [145] « Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864360/>
- [146] J.-C. Souberbielle, « Épidémiologie du déficit en vitamine D », *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.*, vol. 14, n° 1, p. 7-15, mars 2016, doi : 10.1684/pnv.2016.0589.
- [147] « Inclusion du cholécalférol à la liste des substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne ». Disponible sur : <https://www.senat.fr/questions/base/2022/qSEQ220902596.html>
- [148] Hugo, « Un confinement bien ensoleillé ! », *Météo Nord-Pas-de-Calais*. Disponible sur : <https://meteo-npdc.fr/2020/05/05/un-confinement-bien-enseleille/>

- [149]** « La supplémentation en vitamine D chez l'adulte : doit-on changer nos pratiques ? » Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/la-supplementation-en-vitamine-d-chez-ladulte-doit-changer-nos-pratiques>
- [150]** Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Black RE, Baqui AH. Pharmacokinetics of a single oral dose of vitamin D3 (70,000 IU) in pregnant and non-pregnant women. *Nutr J.* 2012 Dec 27;11:114. doi: 10.1186/1475-2891-11-114. PMID: 23268736; PMCID: PMC3552819.
- [151]** « CT-15572_CACIT_VITAMINE_D3_PIS_RI_Avis1_CT15572.pdf ». Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15572_CACIT_VITAMINE_D3_PIS_RI_Avis1_CT15572.pdf
- [152]** H. S. Choi et al., « Korean Society for Bone and Mineral Research Task Force Report: Perspectives on Intermittent High-dose Vitamin D Supplementation », *J. Bone Metab.*, vol. 24, n° 3, p. 141-145, août 2017, doi: 10.11005/jbm.2017.24.3.141.
- [153]** J.-C. Souberbielle et al., « La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques », *Rev. Rhum.*, vol. 86, n° 5, p. 448-452, oct. 2019, doi: 10.1016/j.rhum.2019.02.014.
- [154]** « Apport de vitamine D Nouvelles recommandations - AFPA », AFPA Association Française de Pédiatrie Ambulatoire. Disponible sur : <https://afpa.org/2022/03/27/apport-de-vitamine-d-nouvelles-recommandations/>
- [155]** « tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/exercice/EXERCICE183.htm ». Disponible sur : <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/exercice/EXERCICE183.htm>
- [156]** P. V. Charlet, A. C. François, et A. M. Leroy, « RECHERCHES SUR LA COMPOSITION CHIMIQUE DES TOISONS DE BREBIS. I. - CARACTÉRISTIQUES DES TOISONS DE BREBIS DITES MOUILLEUSES », *Ann. Zootech.*, vol. 2, n° 1, p. 11-32, 1953, doi: 10.1051/animres:19530102.
- [157]** D. C. Fonzo-Christe et D. B. Guignard, « Stabilité et conservation des médicaments ».
- [158]** « Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: A systematic review - PMC ». Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033429/>
- [159]** « VITAMINE D3 BON - VIDAL ». Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/vitamine-d3-bon-11336.html>
- [160]** T.-T. Tang, X.-B. Hu, D.-H. Liao, X.-Y. Liu, et D.-X. Xiang, « Mechanisms of microemulsion enhancing the oral bioavailability of puerarin: comparison between oil-in-water and water-in-oil microemulsions using the single-pass intestinal perfusion method and a chylomicron flow blocking approach », *Int. J. Nanomedicine*, vol. 8, p. 4415-4426, 2013, doi: 10.2147/IJN.S51469.
- [161]** P. Dalek et al., « Bioavailability by design — Vitamin D3 liposomal delivery vehicles », *Nanomed.*, vol. 43, p. 102552, juill. 2022, doi: 10.1016/j.nano.2022.102552.
- [162]** M. Mohammadi, B. Ghanbarzadeh, et H. Hamishehkar, « Formulation of Nanoliposomal Vitamin D3 for Potential Application in Beverage Fortification », *Adv. Pharm. Bull.*, vol. 4, n° Suppl 2, p. 569-575, déc. 2014, doi: 10.5681/apb.2014.084.
- [163]** V. Sautou, Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. Clermont-Ferrand] [Pau: SFCP GERPA, 2013.
- [164]** « Vitamine D : L'EFSA définit des valeurs nutritionnelles de référence pour la vitamine D | EFSA ». Disponible sur : <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/161028>

- [165]** « Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>
- [166]** EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), « Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive », EFSA J., vol. 10, n° 3, mars 2012, doi: 10.2903/j.efsa.2012.2588.
- [167]** « Inclusion du cholécalférol à la liste des substances présentant des propriétés de perturbation endocrinienne ». Disponible sur : <https://www.senat.fr/questions/base/2022/qSEQ220902596.html>
- [168]** J. Critch, « Les coliques du nourrisson : les interventions alimentaires ont-elles un rôle à jouer? », Paediatr. Child Health, vol. 16, n° 1, p. 50-52, janv. 2011.
- [169]** « GAS CHROMATOGRAPHIC BEHAVIOR OF VITAMINS D2 AND D3 | Journal of the American Chemical Society ». Disponible sur : <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja01509a054>
- [170]** « Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552031/>
- [171]** « La vitamine D fortement dosée ». Disponible sur : <https://www.vitamined.net/la-vitamine-d-fortement-dosee/>
- [172]** A. M. Uwitonze et M. S. Razzaque, « Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function », J. Am. Osteopath. Assoc., vol. 118, n° 3, p. 181-189, mars 2018, doi: 10.7556/jaoa.2018.037.
- [173]** W. S. An et al., « Omega-3 fatty acid supplementation increases 1,25-dihydroxyvitamin D and fetuin-A levels in dialysis patients », Nutr. Res. N. Y. N., vol. 32, n° 7, p. 495-502, juill. 2012, doi: 10.1016/j.nutres.2012.06.005.
- [174]** « The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review - PMC ». Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5613455/>
- [175]** M. Deschasaux, « Vitamine D : statut, polymorphismes génétiques, risque de cancer et modulation par des facteurs individuels ».

Annexes :

Annexe 1 : Score de détection du risque d'insuffisance en vitamine D [175]

| SCORE PERMETTANT DE DÉTECTER LES SUJETS À RISQUE D'INSUFFISANCE EN VITAMINE D (25OHD < 20 ng/mL) EN POPULATION GÉNÉRALE | |
|---|---------------|
| Déterminants du statut vitaminique D | Points |
| Sexe | |
| Homme | 0 |
| Femme | 1,5 |
| Indice de masse corporelle (en kg/m²) | |
| < 25 | 0 |
| Entre 25 et 30 | 1,5 |
| > 30 | 2,5 |
| Activité physique | |
| Irrégulière | 1,5 |
| < 1 heure de marche par jour | 1,5 |
| > 1 heure de marche par jour | 0 |
| Latitude de résidence | |
| < 48°N (au sud d'une ligne mi-Bretagne - mi-Alsace) | 0 |
| > 48°N (au nord de cette ligne) | 2 |
| Saison | |
| Juin-novembre | 0 |
| Décembre-janvier | 1,5 |
| Février-mars | 2,5 |
| Avril-mai | 0 |
| Exposition solaire habituelle | |
| Faible à très faible | 3 |
| Modérée | 1,5 |
| Forte | 0 |
| Phototype selon Fitzpatrick | |
| I : brûle facilement, ne bronze pas | 1,5 |
| II : brûle facilement, bronze peu | 1,5 |
| III : brûle modérément, bronze progressivement | 0 |
| IV : brûle peu, bronze bien | 0 |
| V : brûle rarement, bronze intensément | 1,5 |
| VI : ne brûle pas, pigmentation profonde | 1,5 |
| | TOTAL |

Tableau 1. Ce score a été développé à partir des résultats de l'étude SU.VI.MAX et concerne les adultes de 35 à 65 ans. D'après la réf. 28. Il faut faire la somme des points attribués pour chaque item. Un score ≥ 7 correspond à un risque élevé d'insuffisance en vitamine D avec une valeur prédictive positive de 70 %. Plus précisément, un score ≥ 7 et < 9 correspondait dans cette étude à un risque modéré d'insuffisance en vitamine D et un score ≥ 9 correspondait à un fort risque.

Fiche conseil : La vitamine D

A. A quoi sert la Vitamine D ?

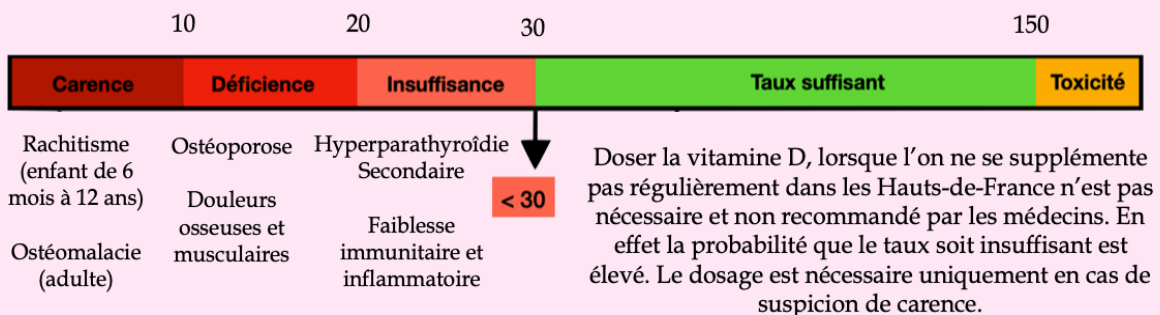
- Elle permet l'absorption du magnésium, du calcium régule le métabolisme du phosphore afin de maintenir nos os et dents en bonne santé.
- Selon certaines études, elle joue un rôle important dans le cas des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaque, l'arthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires de l'intestin et aide dans le traitement du psoriasis et dans beaucoup d'autres maladies comme certains cancers et les maladies cardiovasculaires
- La vitamine D intervient directement sur les fonctions cellulaires de l'immunité. Elle augmente notre résistance aux virus qui causent des troubles respiratoires.



B. On distingue deux sources :

| Types de Vitamine D | Sources | |
|----------------------|--|---|
| | Alimentaire : 10 % | Exposition solaire : 90 % |
| D₂ | Origine végétale : champignons (shiitakés, girolles...), levures, céréales, légumes verts crus, huiles végétales... | Pas de Vitamine D ₂ synthétisée par exposition solaire |
| D₃ | Origine animale : huile de foie de poisson, les poissons gras, les abats, le jaunes d'œuf, le lait enrichi, le beurre... | La principale source de vitamine D provient de notre peau, qui sous l'action des UVB transforme le précurseur de la vitamine D en vitamine D ₃ . |

C. Echelle des dosages Vitamine D (ng/mL) :

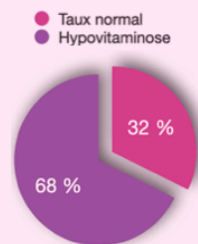


D. Recommandations de supplémentation quotidienne :

| 1 µg = 40 UI | Références nutritionnelles pour la vitamine D (µg et UI/j) | | | |
|--|--|--------|-------------------------------|---------|
| | Apport Suffisant | | Limite Supérieure de Sécurité | |
| Nourrissons | 10 µg | 400 UI | 25 µg | 1000 UI |
| Enfants de 3 à 10 ans | 15 µg | 600 UI | 50 µg | 2000 UI |
| Adolescents de 11 ans à Adultes | 15 µg | 600 UI | 100 µg | 4000 UI |

E. La vitamine D : sommes-nous tous carencés ?

- Dans notre étude établie en 2019-2020 sur une analyse des concentrations sériques en vitamine D de 5037 patients hospitalisés au CHR d'Armentières, situé dans la région des Hauts-de-France, 68 % des patients étaient en hypovitaminose D.
- Une étude de 2006-2007 auprès de plus de 1500 adultes a constaté que 80 % des français souffraient d'une carence en vitamine D. [1]
- Une estimation du taux sérique vitaminiq ue D moyen Européen a été réalisée en 2016, il se situait à 20,7 ng/mL, reflétant une hypovitaminose majoritaire en Europe. [2]



Proportion d'hypovitaminose D (< 30 ng/mL) notre l'étude.

Comment supplémenter en vitamine D ? :

Identifier les personnes à risque d'hypovitaminose D :

- Les personnes à l'exposition solaire insuffisante : régions peu ensoleillées et/ou polluées (Hauts-de-France) ;
- Les bébés et les enfants en bas âge ;
- Les femmes enceintes ;
- Les personnes âgées : A partir de 65 ans (l'aptitude de la peau à synthétiser la vitamine D diminue) ;
- Les alcooliques ;
- Les personnes atteintes de maladies rénales, intestinales et hépatiques ;
- Les personnes qui possèdent une peau Fitzpatrick I, II, V, VI ;
- Les personnes suivant un régime sans graisses : La vitamine D faisant est stockée dans les cellules adipeuses.

Il est recommandé à toute personne à risque ou qui présente des symptômes de carence, de prendre rendez vous avec son médecin traitant.

CONTRES-INDICATIONS :

En cas d'**hypercalcémie** (calcium trop élevé dans le sang), d'**hypercalciurie** (dans les urines), **lithiase calcique** et **Sarcoïdose**.



Interactions médicamenteuses :

- Les **anticonvulsivants**, la **rifampicine** et les **glucocorticoïdes** augmentent la dégradation de la vitamine D.
- Les **biphosphonates**, le **lithium**, les **antifongiques**, la **ciclosporine** et certains **antirétroviraux** utilisés pour le VIH inhibent la synthèse de la forme active de la vitamine D.
- L'**Orlistat®**, les **IPP** et les **hypolipémiants** réduisent l'absorption de la vitamine D.

Un conseil adapté à chaque patient :

Il faut adapter la forme galénique et la fréquence de prise en fonction des besoins et des habitudes de la personne :

- **Observance** : doses quotidiennes/hebdomadaires/mensuelles (toutes les 3 semaines au maximum).
- **Origine** : la vitamine D₃ est plus conseillée, il en existe aujourd'hui d'origine végétale issue des lichens boréal.
- **Huiles** : privilégier les formes huileuses, l'absorption est optimisée contrairement aux formes sèches (comprimés).
- **Conservation** : les huiles s'oxydent (éviter colza et tournesol), à l'abri de la lumière ou dans un flacon opaque.
- **Prix** : les formes les mieux absorbées sont les formes liposomales, micro-encapsulées et les micro-émulsions accessibles à des prix plus élevés.

Exemples de supplémentation de la vitamine D accessible sans ordonnance :

| Formes | Produits | Doses recommandées | Quantité à l'année | Prix à l'année |
|---------------|---|--|--------------------|----------------|
| Huile | ZYMAD® 10 000 UI / ml : 1 goutte = 300 UI (7,5 µg) | Adulte : 5 gouttes par jour ou 35 gouttes par semaine Enfant : 3 gouttes par jour ou 20 gouttes par semaine | 6 flacons | > 18 € |
| | Aragan D ₃ protect 20 ml : 1 goutte = 400 UI (10 µg) | Adulte et enfants : 2 gouttes par jour ou 14 gouttes par semaine | 1 flacon | > 13 € |
| Capsule molle | PharmaNord®D-Pearls : 1 capsule = 1000 UI (25µg) | Adulte et enfants : 1 capsule molle par jour | 5 boîtes | > 65 € |
| | Pileje® D3 biane : 1 capsule = 1000 UI (25µg) | | 12 boîtes | > 156 € |

[1] SPF, « Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007) ».

[2] K. D. Cashman et al., « Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? », Am. J. Clin. Nutr., vol. 103, n° 4, p. 1033-1044, avr. 2016.

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE

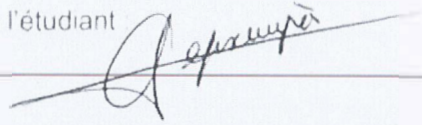
Nom et Prénom de l'étudiant MONSIEUX Claire INE 21500204

Date, heure et lieu de soutenance

Le 20 Mars 2024 à 18h15 Amphithéâtre ou salle Pauling

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant 

Avis du directeur de thèse

Nom Nambica


Prénom Nicolas

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable

Je certifie que la thèse provisoire de M. ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date 23/01/24
Signature: 

Avis du président du jury

Nom Gressier

Prénom Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable

Date 23/01/24
Signature:

Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le Premier Assesseur,

Anne GARAT

Le 02/02/24
Le Doyen

D. ALLORGE



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : MONSEMPÈS
Prénom : Claire

Titre de la thèse : Vitamine D ; Sommes-nous tous carencés dans les Hauts-de-France ? Et si on en parlait au comptoir !

Mots-clés : Vitamine D, carences, Hauts-de-France, étude, taux vitaminique, dispensation, officine, stratégies thérapeutiques, rôle du pharmacien

Résumé :

A travers cette thèse, nous avons conduit une enquête approfondie sur les carences en vitamine D dans la région des Hauts-de-France. Les nuances des déficits en vitamine D qui affectent les habitants de cette région, résultent de divers facteurs, notamment le climat, une exposition solaire limitée et les habitudes alimentaires modernes. Les résultats de notre étude réalisée au sein du Centre Hospitalier Régional d'Armentières, révèlent l'étendue du problème et ses répercussions sur la santé. Nos analyses ont mis en évidence une préoccupation majeure : la carence en vitamine D touche l'ensemble de la population, indépendamment du sexe ou de l'âge, avec une prévalence alarmante de plus de la moitié (68%) des participants souffrant d'hypovitaminose D. Ce travail éclaire non seulement sur les enjeux des carences en vitamine D, mais propose également des pistes prometteuses en matière de stratégies de prévention et de prise en charge visant à améliorer la santé dans les Hauts-de-France.

Membres du jury :

Président : Pr. GRESSIER Bernard, Professeur des universités, Praticien hospitalier en pharmacie clinique au CHR d'Armentières

Directeur, conseiller de thèse : Mr. KAMBIA Nicolas, Maître de conférences en pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Lille, UFR3S

Assesseur : Mme. GOUIEZ HOUSNI Assia, Docteur en Pharmacie, Adjointe à la Pharmacie Delobelle à Fretin