



**HAL**  
open science

## Actualités sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques

Elsa Murry

► **To cite this version:**

Elsa Murry. Actualités sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00650330

**HAL Id: dumas-00650330**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00650330>**

Submitted on 9 Dec 2011

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

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

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2011

**Actualités sur la vitamine D et nouvelles  
perspectives thérapeutiques**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

Elsa MURRY

Née le 13 Avril 1986 à Grenoble

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le 5 Décembre 2011

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE**

Président du Jury : M. FAURE Patrice

Membres :

Mme HININGER-FAVIER Isabelle (directrice de thèse)

Mme JOYEUX- FAURE Marie

Mme DE BEAUCHAMP Isabelle

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice –Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

**Année 2010-2011**

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)**

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Doyen / LAPM, PU-PH)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC-IMAG)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

**ATER (n= 5)**

<b>DEFENDI Frédérica</b>	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
<b>GRATIA Séverine</b>	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
<b>REGENT Myriam</b>	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
<b>ROSSI Caroline</b>	ATER	Anglais Master ISM (JR)
<b>RUFFIN Emilie</b>	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
<b>SAPIN Emilie</b>	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

**MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=7)**

<b>BOUCHET</b>	Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
<b>DUCAROUGE</b>	Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>FAVIER</b>	Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>GRAS</b>	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>HAUDECOEUR</b>	Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
<b>LESART</b>	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
<b>POULAIN</b>	Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

**PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)**

<b>BELLET :</b>	Béatrice	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
<b>TROUILLER</b>	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

---

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**JR** : Jean Roget

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

**PRAG** : Professeur Agrégé

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

**UVHCI** : Unit of Virus Host Cell Interactions

## MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Mise à jour du 08/09/2009

## ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (N=2)

BUSSER Benoit	Biochimie (IAB, AHU- Biochimie)
MONNERET Denis	Biochimie (HP2, AHU- Biochimie)

## ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

## ATER (N = 4.5)

DEFENDI Frederica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

## MONITEURS ET DOCTORANTS contractuels (N= 7)

BOUCHET Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

# REMERCIEMENTS

A Madame Isabelle Hininger-Favier,

Pour m'avoir fait l'honneur de me proposer le sujet de cette thèse et pour m'avoir guider guidé tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre investissement. Je vous adresse mes sincères remerciements et mon plus profond respect.

A Monsieur Patrice Faure,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Je vous prie de bien vouloir accepter l'expression de toute ma gratitude.

A Madame Marie Joyeux-Faure,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Pour tout ce que vous apportez aux étudiants, soyez assurée de ma profonde estime.

A Madame Isabelle De Beauchamp

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer cette thèse. Je t'en remercie sincèrement.

# DEDICACES

## **A mes parents,**

Pour votre soutien tout au long de mes études. Je ne serai jamais arrivée jusque là sans vous. Vous avez toujours été là et m'avez toujours soutenue dans les moments difficiles.

## **A mon frère Antoine,**

Merci pour tous ces moments que nous avons passé ensemble, pour nos éclats de rire et notre complicité. Je profite de cette occasion pour te dire que je suis fière de toi, j'espère que tu trouveras ton bonheur dans les années à venir.

## **A Pierre-Antoine,**

Pour ton soutien, pour m'avoir supporté pendant mes études et pour avoir eu confiance en nous malgré la distance qui nous séparait. A nos projets et à notre future vie à deux qui va commencer à Nice.

## **A Alizé,**

Merci pour ta joie de vivre, tes blagues, ton soutien. Pour les vacances passées ensemble et pour ton écoute dans les moments difficiles. J'espère que nous saurons garder cette complicité qui nous lie et nous rend inséparables.

## **A Lucile,**

Pour ces merveilleux moments passés ensemble, pour ton dynamisme et ta bonne humeur au quotidien.

## **A mes amies de pharmacie, Lise-Caroline, Nadira et Maud,**

J'espère que nos chemins qui se dessinent ne nous éloigneront pas. Vous représentez beaucoup pour moi.



# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES ILLUSTRATION</b> .....	<b>11</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>PREMIERE PARTIE :</b> .....	<b>18</b>
<b>LA VITAMINE D, GENERALITES</b> .....	<b>18</b>
<b>1 . Origine et métabolisme</b> .....	<b>19</b>
1.1. Vitamine D2, vitamine D3 .....	19
1.2. Synthèse .....	21
1.3. Action cellulaire .....	23
1.4. Stockage .....	23
<b>2. Mécanismes de régulation</b> .....	<b>25</b>
<b>3. L'homéostasie phospho-calcique</b> .....	<b>27</b>
3.1. Effet de la vitamine D à concentration élevée .....	27
3.2. Effets de la vitamine D en cas de déficit .....	27
<b>4. Une hormone à part entière</b> .....	<b>29</b>
<b>5. Sources naturelles de vitamine D</b> .....	<b>30</b>
5.1. Sources exogènes .....	30
5.2. Sources endogènes .....	32
<b>6. Besoins nutritionnels en vitamine D</b> .....	<b>32</b>
6.1. recommandations officielles .....	32
6.2. la réalité en France et en Europe .....	34
<b>7. Toxicité</b> .....	<b>36</b>

## **DEUXIEME PARTIE : L'HYPOVITAMINOSE D : CONSEQUENCES OSSEUSES ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....38**

<b>1. Définition et mesure .....</b>	<b>39</b>
<b>2. Facteurs de risques .....</b>	<b>41</b>
2.1. Localisation géographique .....	41
2.2. Saison .....	41
2.3. Type de peau .....	42
2.4. Age .....	43
2.5. Pathologies chroniques .....	44
2.6. Indice de Masse Corporelle (IMC) .....	45
2.7. Traitements médicamenteux .....	45
2.8. Mode de vie .....	46
<b>3. Conséquences osseuses .....</b>	<b>49</b>
<b>4. Le traitement médicamenteux .....</b>	<b>52</b>
4.1. Généralités concernant les différentes spécialités pharmaceutiques .....	52
4.2. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? .....	54
4.3. Schémas thérapeutiques .....	56
4.3.1. Traitement préventif .....	58
4.3.2. Traitement curatif .....	59
4.4. Compléments alimentaires naturellement riches en vitamine D .....	61

## **TROISIEME PARTIE : .....64**

### **EFFETS EXTRA-OSSEUX DE LA VITAMINE D ET NOUVELLES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES .....64**

<b>1. Fonction musculaire et chutes .....</b>	<b>66</b>
<b>2. Cancers .....</b>	<b>71</b>
2.1. mortalité par cancer, toutes localisations confondues .....	71
2.2. Cancer colorectal .....	74
2.3. Cancer de la prostate .....	75
2.4. Cancer du sein .....	77
2.5. Données physiopathologiques .....	78
<b>3. Risque cardiovasculaire .....</b>	<b>79</b>
3.1. La vitamine D : un facteur de risque cardiovasculaire en soi ? .....	79
3.2. Hypertension artérielle .....	81
3.3. Athérosclérose .....	83
3.4. Diabète de type 2 .....	84
3.5. Surpoids, obésité .....	87

<b>4. Système immunitaire.....</b>	<b>89</b>
4.1. Maladies auto-immunes .....	89
4.1.1. Diabète de type 1 .....	89
4.1.2. Sclérose en plaque (SEP) .....	94
4.1.3. Polyarthrite rhumatoïde (PR) .....	95
4.1.4. Lupus érythémateux .....	97
4.1.5. Psoriasis .....	98
4.1.6. Les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) .....	98
4.2 Maladies infectieuses .....	99
4.2.1. Gripes et pneumopathies .....	99
4.2.2. Tuberculose .....	101
4.2.3. Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) .....	101
<b>5. Autres effets .....</b>	<b>102</b>
5.1. Dépression, autisme et schizophrénie .....	102
5.2. Syndrome douloureux chronique .....	104
5.3. Maladie du parodonte et déminéralisation de l'os alvéolaire dentaire ..	105
5.4. Fonction respiratoire, capacité pulmonaire .....	106
5.5. Mucoviscidose .....	107
5.6. DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'âge) .....	107
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>108</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>112</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>122</b>

# TABLE DES ILLUSTRATION

## TABLEAUX

**Tableau I :** Aliments contenant naturellement de la vitamine D

**Tableau II :** Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D pour la population française

**Tableau III :** Protocole de prise en charge de l'hypovitaminose D selon Souberbielle en Décembre 2008

## FIGURES

**Figure 1 :** Structure chimique de la 1,25dihydroxyvitamine D ou Calcitriol

**Figure 2 :** Structures chimiques des vitamines D2 (ou ergocalciférol) et D3 (ou cholécalciférol)

**Figure 3 :** Les grandes étapes de la biosynthèse de la vitamine D

**Figure 4 :** Rôles de la vitamine D dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et actions autocrines

**Figure 5 :** Noyau commun aux hormones stéroïdes

**Figure 6 :** Structure chimique de la prévitamine D3

**Figure 7 :** Relation entre 25OHD et DMO chez les adultes de 20 à 49 ans

**Figure 8 :** Relation entre 25OHD et DMO chez les adultes de plus de 50 ans

**Figure 9 :** Temps mis par les patient(e)s pour marcher 8 pas et se lever d'une chaise, en fonction des concentrations de 25OHD

**Figure 10:** Evolution des pourcentages de patients sans cancer, dans les groupes calcium seul, vitamine D plus calcium ,et placebo, première année incluse

**Figure 11 :** Evolution des pourcentages de patients sans cancer, dans les groupes calcium seul, vitamine D plus calcium et placebo, première année exclue

**Figure 12:** Association entre latitude et mortalité par pathologie cardiaque ischémique, en Europe et dans le Monde

**Figure 13**

**A :** Relation entre pression artérielle systolique (SBP) et distance nord ou sud par rapport à l'équateur.

**B:** Relation entre pression artérielle diastolique (DBP) et distance nord ou sud par rapport à l'équateur.

**Figure 14 :** Relation entre 25(OH) D et glycémie à 60, 90 et 120 minutes après ingestion de glucose

**Figure 15 :** Relation entre 25(OH) D, indice de sensibilité à l'insuline et production d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas

# ABREVIATIONS

**ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique

**ARNm** : Acide Ribo Nucléique messenger

**AFSSA** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

**ANC** : Apport Nutritionnel conseillé

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**CLIA** : Analyse par Chimiluminescence

**CRP** : *C Reactive Protein*

**CYP 450** : Cytochrome P 450

**DBP** : *vitamin D Binding Protein*

**DHA** : Acide Docasahexaénoïque

**7-DHC** : 7-déhydrocholestérol

**DMLA** : Dégénérescence Maculaire Liée à l'âge

**DMO** : Densité Minérale Osseuse

**ECLIA** : Analyse par Electrochimiluminescence

**EDSS** : Expanded Disability Status Scale

**EPA** : Acide eicosapentaénoïque

**FGF 23** : *Fibroblast Growth Factor 23*

**HbA1c** : Hémoglobine Glyquée

**HDL** : *High Density Lipoprotein*

**HTA** : Hypertension

**IC** : intervalle de confiance

**Ig** : immunoglobulines

**IL**: interleukine

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**INCA** : enquête Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires

**LAMB** : laboratoire d'analyses médicales et biologiques

**LCA** : Acide lithocolique

**MGEN** : Mutuelle Générale de l'Education Nationale

**NHANES III** : National Health And Nutrition Examination Survey

**NOD** : Non Obese Diabetic

**25 OHD** : 25-hydroxyvitamine D

**1,25 (OH) 2D** : 1,25 dihydroxyvitamine D

**PSA** : Prostate Specific Antigen

**PR** : Polyarthrite Rhumatoïde

**PTH** : Hormone Parathyroïdienne

**RANK** : *Receptor Activator for nuclear factor K*

**RANK L** : *Receptor Activator for Nuclear Factor K Ligand*

**RDA** : *Recommended Dietary Allowance.*

**RIA** : Dosage radio-immunologique

**RR** : Risque Relatif

**RXR** : *Retinoic X factor*

**SEP** : Sclérose en Plaques

**SPF** : *Sun Protection Factor*

**SUVIMAX** : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oxydants

**UV** : ultraviolets

**VDR** : *Vitamin D Receptor*

**VDRE** : *Vitamin D Responsive Element*

**VEGF** : *Vascular Endothelium Growth Factor*

**VESTAL** : Vitamine D : **ST**Atut Lyonnais durant l'hiver

**VESTALE** : Vitamine D : **ST**Atut Lyonnais en fin d'Eté

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# **INTRODUCTION**



On observe aujourd'hui une très forte augmentation des prescriptions de vitamine D et ce, quelle que soit l'âge, le sexe et l'état physiopathologique du patient. Pourquoi un tel engouement pour cette vitamine ces dernières années ? Aux vues de l'hétérogénéité des prescriptions, y a-t-il des recommandations précises en cas de carence ou selon l'état pathologique et physiologique du patient ?

La vitamine D est en fait considérée comme une hormone, de part sa structure et son mode de fonctionnement similaires aux hormones stéroïdes. Elle possède deux origines, l'une alimentaire et l'autre issue de la synthèse cutanée à partir du rayonnement solaire.

L'évaluation du statut vitaminique D peut être réalisée par le dosage de la 25-hydroxyvitamine D (25 OHD) sérique. La plupart des revues récentes sur le sujet suggèrent que les valeurs de référence de la 25OHD obtenues dans des populations apparemment en bonne santé sont beaucoup trop basses. Les supplémentations habituellement mises en place sont insuffisantes pour atteindre les concentrations recommandées de 75 nmol/L.

Les connaissances sur la vitamine D ont beaucoup progressé. Son rôle le plus connu est son implication dans le métabolisme phosphocalcique. Mais elle ne peut plus être considérée comme uniquement nécessaire à la prévention du rachitisme/ostéomalacie. Son rôle dans la prévention des fractures ostéoporotiques du sujet âgé (en association avec du calcium) est maintenant bien démontré, et la localisation variée de ses récepteurs suggère aujourd'hui son intervention dans différentes autres pathologies : sarcopénie du sujet âgé, évènements cardiovasculaires et hypertension, certains cancers, certaines maladies auto-immunes et infectieuses, troubles psychiatriques...

De très nombreuses données épidémiologiques et expérimentales démontrent déjà certains des effets extra-osseux de la vitamine D, mais ses origines

variées impliquent encore des difficultés à l'étudier. Son utilisation dans d'autres pathologies que l'ostéoporose est porteuse d'espoir thérapeutique. Bien qu'il soit encore trop tôt pour en affirmer les bénéfices, les arguments scientifiques concernant les effets de cette vitamine ne sont pas dénués d'intérêt. La réalisation de plus larges études d'intervention serait nécessaire pour conforter les résultats des études épidémiologiques déjà réalisées.

Un problème pourrait cependant venir à se poser : la probable dépendance de l'organisme à la forme synthétique de cette vitamine, que celle-ci soit prise à de trop fortes doses en une seule fois, ou dans sa forme quotidienne associée ou non à du calcium.

**PREMIERE PARTIE :**  
**La vitamine D, généralités**

# 1 . Origine et métabolisme

## 1.1.Vitamine D2, vitamine D3

La vitamine D est une vitamine liposoluble mais qui doit être considérée comme une prohormone. Elle fait partie des sécostéroïdes. Elle existe sous 2 formes qui sont toutes deux converties en leur principal métabolite actif : la 1,25-dihydroxyvitamine D ou Calcitriol (figure 1).

Ces deux formes sont :

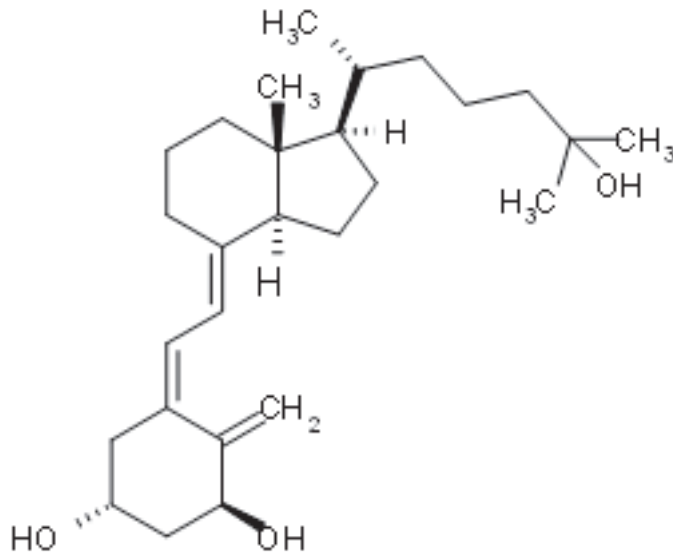
- **La Vitamine D2 ou ergocalciférol (figure 2)** qui est la forme végétale de la vitamine D, non absorbée dans le tractus digestif de l'homme. Elle est d'origine exogène uniquement et elle est présente surtout dans les aliments comme les levures, les champignons et les céréales, et en petite quantité dans tous les végétaux. Son précurseur, la provitamine D2 ou ergostérol, est un dérivé du cholestérol. Sous l'action des UV, le cycle B de l'ergostérol s'ouvre et ensuite, sous l'effet de la température, survient une isomérisation : une double liaison se déplace donnant l'ergocalciférol.
- **La Vitamine D3 ou cholécalciférol (figure 2)**, qui quant à elle a 2 origines :

➤ **Origine endogène :**

Elle est synthétisée par la peau (couche profonde de l'épiderme) à partir du 7- déhydrocholestérol ou pro-vitamine D3 (7-DHC) issu du cholestérol sous l'effet des rayonnements UVB de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm. Le 7-DHC est alors converti en pré-vitamine D3 en ouvrant le cycle B. Une fois formée, cette dernière subit une isomérisation thermique formant soit le cholécalciférol ou vitamine D3, soit des dérivés inactifs (lumistérol et tachystérol).

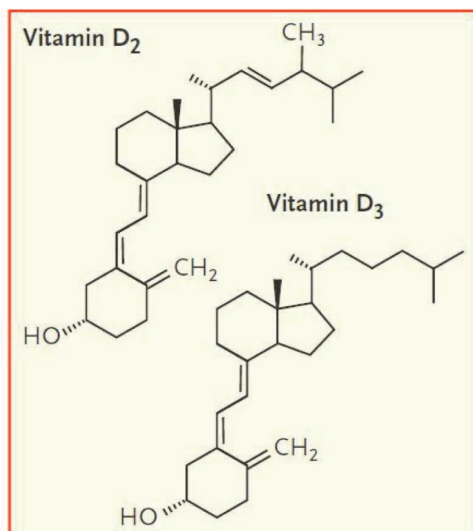
➤ **Origine exogène :**

Elle est retrouvée dans les rares sources alimentaires animales telles que les poissons gras (hareng, saumon, sardine, anchois, maquereau...) et les œufs essentiellement.<sup>1</sup>



**Figure 1 : structure chimique de la 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol<sup>2</sup>**

L'ergocalciférol et le cholécalciférol sont des molécules « sœurs » différenciées par la présence d'un groupe méthyl et d'une double liaison.



**Figure 2 : structure chimique des vitamine D2 (ou ergocalciférol) et D3 (ou cholécalciférol)<sup>2</sup>**

Son unité de mesure est exprimée en Unité internationale (UI) ou en microgramme ( $\mu\text{g}$ ) dans les médicaments, les compléments alimentaires ou l'alimentation ; et en nanomole par litre (nmol/L) ou nanogramme par millilitre (ng/mL) dans les bilans sanguins.

Les équivalents entre les différentes unités sont :

**100 UI= 2,5  $\mu\text{g}$  et 1nmol/L= 0,4ng/mL**

## **1.2. Synthèse**

La vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine de transport, la Vitamin D-Binding Protein (DBP) et à un moindre degré aux lipoprotéines et à l'albumine jusqu'au **foie** où elle est hydroxylée (cytochrome P450 27B1) sur le carbone 25 pour former la **25-hydroxyvitamine D [25(OH)D]** ou **Calcidiol**. Cette hydroxylation n'est pas régulée : plus la quantité de substrat apporté est importante, plus la quantité de 25 (OH) D formée sera grande. La 25 (OH) D repasse ensuite dans la circulation générale avec une demi-vie de l'ordre de 3 à 4 semaines.<sup>3,4</sup>

Elle entre ensuite dans les cellules du **tubule proximal rénal** soit sous forme libre (non liée à la DBP), soit associée à la DBP, en se liant à une protéine de surface : la Mégaline . Grâce à une enzyme : la  $1\alpha$ -hydroxylase , la 25(OH) D est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la **1,25-dihydroxy- vitamine D [ 1,25(OH)2D]** ou **Calcitriol** <sup>3</sup>. La 1,25-dihydroxyvitamine D ou la 1,25(OH)2D est le métabolite actif de la vitamine D, 500 fois plus actif que la 25(OH)D. Sa demi-vie dans le sérum est très brève : 4 à 5 heures.

Environ 80 à 90% de la 25 (OH) D et de la 1,25 (OH)2D sont transportés dans la circulation générale par la DBP. Le restant est lié à l'albumine ou aux lipoprotéines (10 à 20 %) et une faible fraction demeure libre. <sup>5</sup>

De nombreux tissus sont également capables d'hydroxyler la 25 (OH) D en 1,25 (OH)<sub>2</sub>D puisque'ils expriment la 1 $\alpha$ -hydroxylase. Ceci permet d'envisager les propriétés extra-osseuses de la vitamine D que nous verrons dans la troisième partie.

Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via une enzyme, la **24 -hydroxylase** (CYP 24) qui induit la production de composés inactifs [24,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D et 1,24,25 (OH)<sub>3</sub> vitamine D] transformés ensuite en acide calcitroïque inactif et éliminé par voie fécale.<sup>3,4</sup>

La figure 3 montre les étapes subies par le 7-DHC pour former la forme active (Calcitriol) ou les formes inactives (éliminées) de la vitamine D.

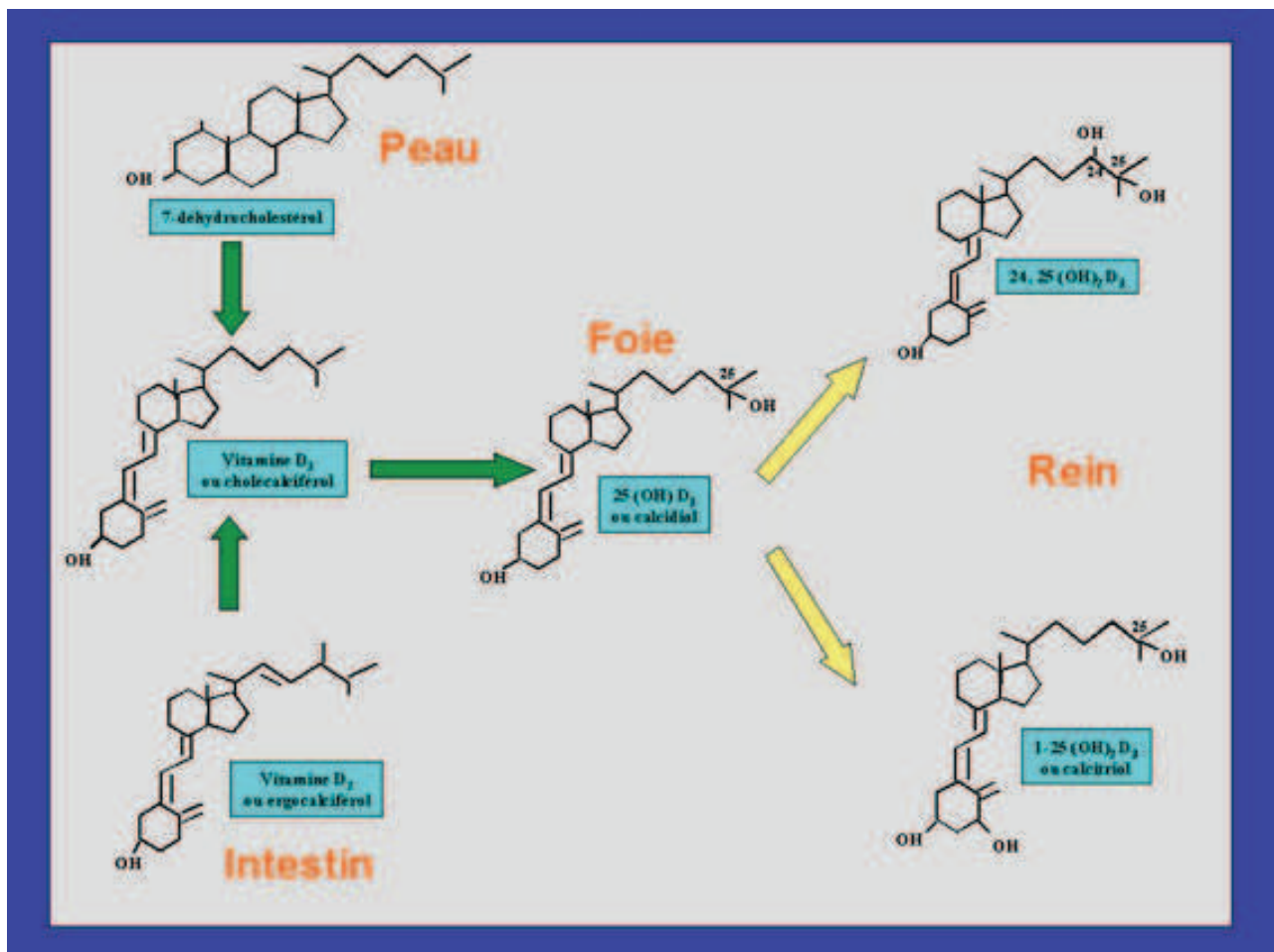


Figure 3 :Les grandes étapes de la biosynthèse de la vitamine <sup>6</sup>

### **1.3. Action cellulaire**

La 1,25 (OH)<sub>2</sub>D agit via un récepteur cytosolique, le VDR (vitamin D receptor), présent dans de nombreux tissus (une trentaine). Ce dernier appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires.

Elle peut exercer des effets **endocrines** (la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D produite par le rein est transportée dans le sang jusqu'à ses tissus cibles), ou **autocrines** (de nombreux tissus expriment la 1-alpha hydroxylase ainsi que le VDR). Dans ce dernier cas, la 25 OHD pénètre dans ces tissus en traversant la membrane plasmique et elle est hydroxylée en 1,25(OH)<sub>2</sub>D dans le cytosol. Sous cette forme plus hydrophile, elle ne « ressort » pas de la cellule et y agit localement. Dans la cellule, la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D se lie au VDR. Le complexe VDR-1,25(OH)<sub>2</sub> D est dirigé vers le noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le complexe RXR-VDR-1,25(OH)<sub>2</sub>D se lie à l'ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la vitamine D » (VDRE), proche de gènes dont l'expression est, ainsi, soit activée, soit réprimée, ce qui module la synthèse de nombreuses protéines <sup>2,7</sup>. L'excès de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D est métabolisé en un composé inactif.

### **1.4. Stockage**

Contrairement aux autres vitamines liposolubles, la vitamine D n'est pas stockée dans le foie mais majoritairement dans le tissu adipeux et dans les muscles sous forme de 25 OHD. Elle est donc mobilisable en cas de diminution des apports qu'ils soient alimentaires ou issus de la synthèse cutanée (période hivernale par exemple).

La distribution de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule. Le cholécalciférol (D<sub>3</sub>) qui représente 65 % de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme est principalement stocké dans le tissu graisseux (à 75%) tandis que la 25 OHD qui représente 35 % de la vitamine D de l'organisme,



possède une distribution plus ubiquitaire (20 % dans les muscles, 30 % dans le sérum, 35 % dans le tissu graisseux et 15 % dans les autres tissus) <sup>8</sup>

C'est la 25OHD qui représente le stock de vitamine D de l'organisme et qui doit donc être dosée pour estimer le statut vitaminique D de l'organisme.

Comme nous le verrons dans la partie 2.4.4, cette question de stockage pose d'ailleurs le problème de la prise unique de fortes doses de cette vitamine dans sa version de synthèse, qui va prendre la place de la naturelle dans ces organes et bloquer son absorption intestinale et sa transformation en forme active. Mais ceci reste encore à démontrer.

## 2. Mécanismes de régulation

C'est au niveau de l'enzyme **1 $\alpha$ -hydroxylase** rénale que s'effectue le contrôle de la concentration en vitamine D active.

L'hydroxylation rénale est régulée par différents systèmes selon les besoins de l'organisme <sup>9</sup>:

-**la PTH** (parathormone ou hormone parathyroïdienne) stimule l'expression de la 1 $\alpha$ -hydroxylase et donc la conversion de la 25 OHD en 1,25 (OH) 2 D. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH en inhibant la synthèse par les glandes parathyroïdes.

-**la calcitonine** stimule l'expression de la 1 $\alpha$ -hydroxylase et celle de PTH.

-**l'hypocalcémie** et **l'hypophosphatémie** stimulent l'expression de la 1 $\alpha$ -hydroxylase. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibe.

-**le FGF23** (Fibroblast Growth Factor) qui est un facteur libéré par l'os en croissance, témoin d'un climat phospho-calcique satisfaisant, effectue un rétrocontrôle négatif sur la 1 $\alpha$ -hydroxylase et stimule la synthèse de la 24-hydroxylase. De plus, il diminue directement l'absorption phosphocalcique intestinale et la réabsorption rénale. Ceci entraîne une diminution de concentration de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle positif sur la synthèse de FGF 23 par l'ostéocyte.

- **le taux de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D** circulant s'autorégule lui-même : un excès inhibe la production et l'activité de la 1 $\alpha$ -hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase ce qui permet de réduire sa propre concentration. .

- **d'autres hormones** stimulent la production de 1,25OH<sub>2</sub>D (insuline, prolactine, hormone de croissance).

La figure 4 illustre le métabolisme de la vitamine D ainsi que ses actions endocrines et paracrines que nous détaillerons ensuite

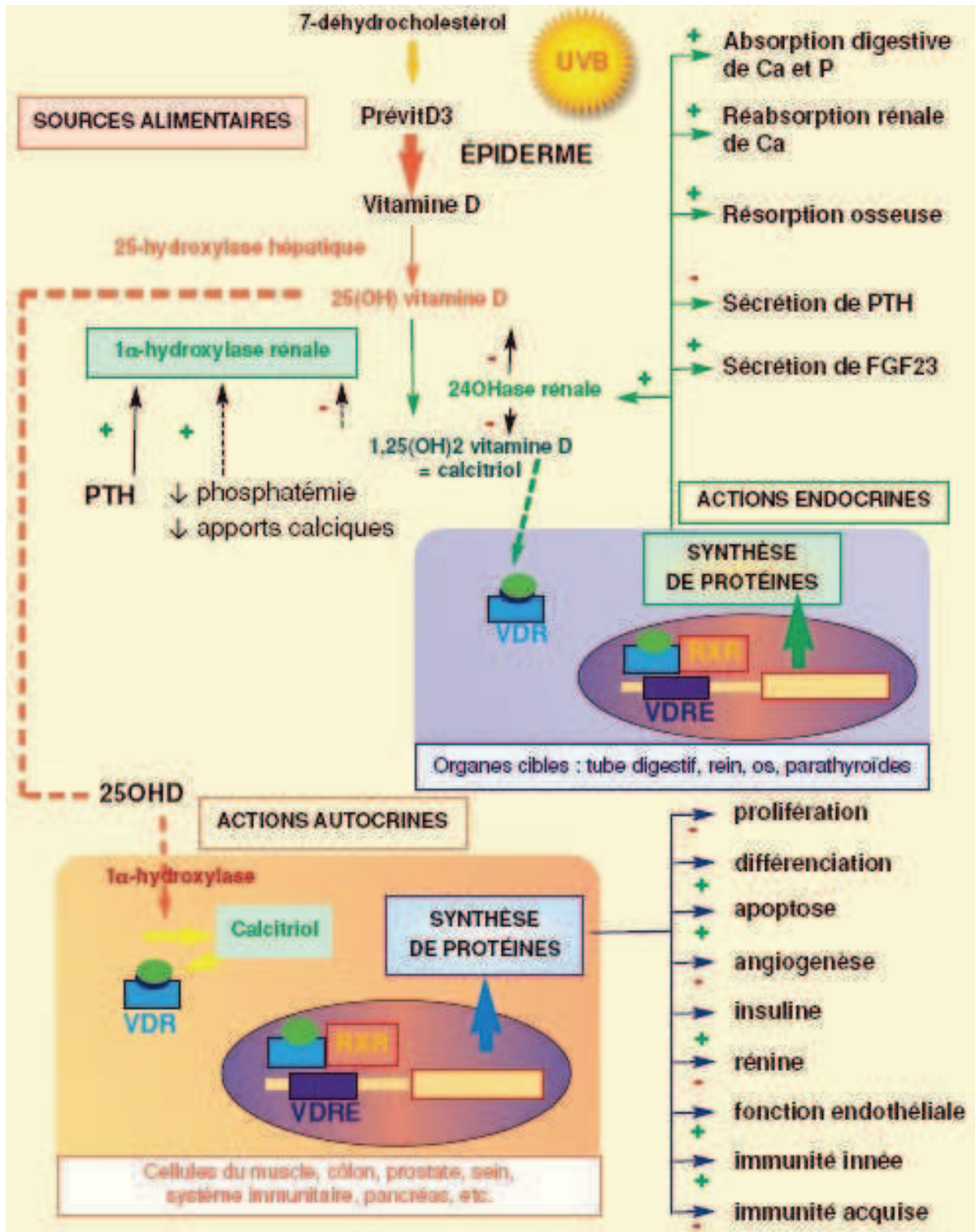


Figure 4 : Métabolisme et actions autocrines et endocrines de la vitamine D <sup>10</sup>

## **3. L'homéostasie phospho-calcique**

### **3.1. Effet de la vitamine D à concentration élevée**

Le rôle le mieux connu de la vitamine D est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

Dans la cellule intestinale, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  induit la synthèse :

- de la protéine TRPV6 (transient receptor potential cation channel, family V, member 6) qui crée un canal calcique au niveau de la bordure en brosse apicale de l'entérocyte, permettant l'entrée de calcium dans la cellule
- de la calbindine 9K qui transporte le calcium dans l'entérocyte.
- de la protéine NPT2b qui est un cotransporteur sodium-phosphate favorisant l'entrée du phosphate dans l'entérocyte <sup>11,12</sup>.

Au niveau rénal, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  augmente la réabsorption tubulaire distale de calcium et la réabsorption tubulaire proximale de phosphore.

Ce processus permet une augmentation significative de la fraction de calcium et de phosphore absorbée par rapport à la quantité ingérée. Ce mécanisme nécessite une concentration plasmatique élevée de vitamine D et il est donc prépondérant lorsque les apports en calcium et phosphore sont faibles dans certaines conditions physiologiques (pendant la croissance ou la grossesse) ou pathologiques (comme l'hyperparathyroïdie)

### **3.2. Effets de la vitamine D en cas de déficit**

Un déficit en vitamine D entraîne une diminution d'absorption du calcium intestinal. Il s'ensuit une tendance à l'hypocalcémie qui augmente les concentrations plasmatiques de PTH. Cette dernière favorise le remodelage osseux, contribuant à long terme à l'ostéoporose du sujet âgé. Dans ce cas d'hypovitaminose modérée, elle stimule les ostéoclastes, libérant ainsi les

minéraux contenus dans la matrice osseuse. Pour cela, elle est d'abord reconnue par les ostéoblastes, qui surexpriment alors le ligand RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor K Ligand). Ce ligand se fixe ensuite sur son récepteur RANK situés sur les pré-ostéoclastes, et l'union du récepteur à son ligand engendre la transformation du pré-ostéoclaste en ostéoclaste mature. Les ostéoclastes sécrètent des collagénases et de l'acide chlorhydrique qui détruisent le tissu osseux et libèrent alors le calcium et le phosphore contenu dans l'os vers la circulation sanguine et augmentent ainsi le produit phospho-calcique.<sup>2</sup>

Il existe une relation étroite, inversement proportionnelle entre les concentrations sériques de PTH et celles de vitamine D. La PTH commence à augmenter quand le taux de 25 (OH) D est inférieur à 30 ng/ml (soit 75 nmol/l)<sup>13</sup>

L'hypovitaminose D chronique a des effets néfastes sur l'os (ostéomalacie) et les muscles (myopathie proximale), y compris chez l'adulte jeune par ailleurs en bonne santé : elle provoque une fragilisation de l'os, qui aboutira à plus ou moins long terme à une ostéoporose, le tout augmentant le risque de fractures.

## 4. Une hormone à part entière

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D doit être considérée comme une hormone stéroïde, au même titre que le cortisol, l'aldostérone ou les hormones sexuelles (œstradiol, progestérone et testostérone).<sup>14</sup>

Tout d'abord d'un point de vue moléculaire, sa structure est comparable, issue du noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène (4 noyaux accolés).

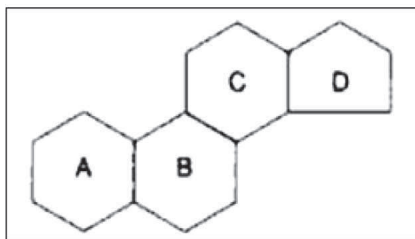


Figure 5 : noyau commun aux hormones stéroïdes

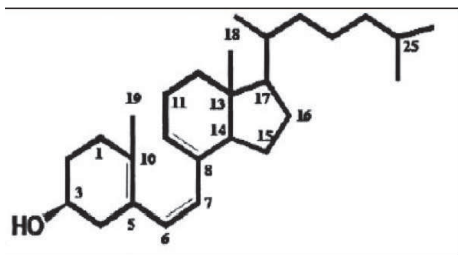


Figure 6: Structure chimique de la prévitamine D3<sup>14</sup>

Ensuite, le **récepteur à la vitamine D** (VDR) présente toutes les caractéristiques des récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdes. En particulier, il est organisé en domaines: domaine de liaison au ligand, domaine de liaison à l'ADN, domaines variables et domaine de transactivation. Comme pour les autres hormones, l'interaction entre la 1,25(OH)<sub>2</sub>D et son récepteur induit un changement de conformation. C'est ce complexe nouvellement formé qui permet alors l'activation de la machine transcriptionnelle, et l'expression de nombreux gènes.<sup>14</sup>

A ce jour, le VDR a été retrouvé dans plus de 35 tissus différents, outre les classiques organes du métabolisme osseux. Tous ces organes ont montré leur capacité à produire leur propre 1,25(OH)<sub>2</sub> D, car ils expriment l'enzyme 1-alpha- hydroxylase. Cela engendre une production paracrine de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, qui n'est pas détectable dans la circulation sanguine mais qui a bel et bien des effets cliniques, comme nous le verrons dans la 3<sup>ème</sup> partie.

## **5. Sources naturelles de vitamine D**

### **5.1. Sources exogènes**

Contrairement aux autres vitamines, la vitamine D n'est pas présente naturellement dans la majorité des aliments habituels que nous consommons. On la retrouve dans certains poissons, notamment les poissons gras, et dans le jaune d'œuf.

Cependant, la quantité de la vitamine D contenue dans ces produits ne suffit que très rarement à couvrir les besoins nutritionnels recommandés. Une autre source de la vitamine D, très riche, est l'huile de foie de morue, autrefois utilisée dans le traitement du rachitisme. De très faibles concentrations de vitamine D sont également présentes dans les viandes, abats, champignons.

On la retrouve aussi dans certains laits et produits laitiers enrichis.<sup>3</sup>

Le tableau suivant présente les apports pour 100g de différentes sources de vitamine D

**Tableau 1 : aliments contenant naturellement de la vitamine D <sup>16</sup>**

<b>ALIMENTS</b>	<b>TENEUR EN VITAMINE D (en UI pour 100g)</b>
huile de flétan	200 000
huile de foie de morue	8500
anguille de mer	520
cabillaud	50
flétan	200
hareng	1250
maquereau	40
sardine	300
saumon	650
sole	60
thon	200
beurre	50
margarine	300
foie de veau	130
foie de volaille	50
lait entier	1
fromage	de 10 à 20
oeuf	70
jaune d'œuf	220
champignons shiitake crus	100
champignons shiitake séchés	1600

Pour exemple, la ration quotidienne pour couvrir les besoins d'un jeune adulte, nécessitant un apport journalier de 200 UI/J devrait être de 1,5 cuillère d'huile de foie de morue ou 20 sardines à l'huile, ou 22 œufs



moyens, ou 50 tranches de 100g de foie de veau, ou 5 plaquettes de 250g de beurre...(voir annexe 1)

## **5.2. Sources endogènes**

La voie endogène est la voie majeure (90%) d'apport de vitamine D pour le mode de vie occidental : l'exposition directe à la lumière du soleil, 5 à 10 minutes bras et jambes, apporte environ 3000 UI de vitamine D3. <sup>17,18</sup>

En France, la synthèse cutanée de vitamine D est maximale en juin, juillet et août, et faible entre novembre et mars. Précisons tout de même qu'un excès de soleil n'engendrera pas d'hypervitaminose D. En effet tout excès de pré-vitamine D3 ou de vitamine D3 dans la peau est transformé en composé inactif par les rayons du soleil eux-mêmes. Une exposition outrancière au soleil ne peut donc pas être responsable d'une hypervitaminose D. Plus précisément, la pré-vitamine D3 subit une photoisomérisation en composants inertes (tachystérol et lumistérol) ou revient à son état de base, le 7-déhydro-cholestérol. <sup>19</sup>

## **6. Besoins nutritionnels en vitamine D**

### **6.1.Recommandations officielles**

Tout d'abord, rappelons la définition de l'ANC ou **apport nutritionnel conseillé** : c'est l'apport d'un nutriment donné pour répondre aux besoins de 97,5% (besoin nutritionnel + 2 écart-type de 15%) des individus d'un groupe homogène donné (selon l'âge, le sexe). Il se distingue des AJR (Apports journaliers recommandés) qui sont définis uniquement sur la valeur du besoin nutritionnel et ne tiennent pas compte des différences liées à l'âge et au sexe.

La définition de l'ANC est européenne. Aux USA, l'ANC équivaut au RDA (Recommended Dietary Allowance).

Les recommandations nationales pour les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) en vitamine D sous entendent que la population s'expose normalement au soleil en sachant alors que la production endogène couvre en moyenne 50 à 80% des besoins quotidiens en vitamine D.

**Tableau 2 : Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D pour la population française<sup>20</sup>**

	<b>UI/jour</b>	<b>µg/jour</b>
<b>Nourrisson</b>	800-1000	20-25
<b>de 1 à 3 ans</b>	400	10
<b>de 4 à 12 ans</b>	200	5
<b>de 13 à 19 ans</b>	200	5
<b>Homme</b>	200	5
<b>Femme</b>	200	5
<b>Femme enceinte, allaitant</b>	400	10
<b>&gt;75 ans</b>	400-600	10-15

Ces recommandations posent problème car la vitamine D a deux origines (cutanée et alimentaire) et si la synthèse cutanée vient à manquer, les ANC seront très insuffisants.

En 2009, l'Américaine National Osteoporosis Foundation recommande des doses plus élevées : 400 à 800 UI chez les adultes avant 50 ans et 800 à 1000 UI de vitamine D par jour ensuite.<sup>21</sup>

En Suisse, 800 UI sont conseillées pour aider à prévenir les fractures ostéoporotiques chez les personnes âgées sortant peu.<sup>21</sup> Cependant certains chercheurs supposent que la dose d'au moins 1 000 UI par jour à partir de l'âge de 20 ans serait optimale dans tous les groupes ethniques et surtout en l'absence d'exposition solaire.<sup>22</sup>

L'exposition solaire recommandée est d'environ 5 à 10 minutes 2 à 3 fois par semaine sur 5 % à 15 % (visage, bras, mains) de la surface corporelle<sup>23</sup>. Ceci équivaut à au moins 430 UI de vitamine D par jour<sup>24</sup>. La durée de l'exposition nécessaire chez les personnes à peau pigmentée est 3 à 4 fois plus longue.

## **6.2. La réalité en France et en Europe**

De nombreuses études européennes montrent un taux d'hypovitaminose D de 28 à 100% chez les personnes en bonne santé. Chez les personnes institutionnalisées ou hospitalisées, ce taux est encore bien plus important (70 à 100%)<sup>25</sup>. En Europe, la population est d'autant plus à risque que très peu d'aliments sont enrichis en vitamine D, contrairement aux Etats Unis ou au Canada<sup>2,26</sup>

Une étude menée en 1997 par le Pr Chapuy sur 20 villes françaises parmi des hommes et des femmes de 20 à 60 ans, met en évidence que 14% de la population étudiée a un taux inférieur à 30nmol/l et que 54,8 % se trouve en dessous de 60 nmol/l.<sup>27</sup>

De même, une étude irlandaise retrouve des taux hivernaux inférieurs à 50nmol/l chez : 35 % des femmes de 23 à 50 ans, 64 % des femmes de 70 à 75 ans et chez 85 % des filles de 11 à 13 ans.<sup>28</sup>

En France, la consommation de vitamine D est habituellement basse. Près de 30% de la population est en déficience voire en carence, et 70% en insuffisance. Selon l'étude SUVIMAX (SUPplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants) réalisée en en 1997 : cette consommation a été

évaluée à  $3,4 \mu\text{g/j} \pm 7,6 \mu\text{g/j}$  soit  $136 \text{ UI/j} \pm 304$ , soit bien inférieur aux recommandations de  $200 \text{ UI/j}$ .<sup>29</sup>

L'enquête alimentaire INCA (enquête Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires) en 1999 révélait que pour 90 % de cette population adulte, la consommation moyenne en vitamine D était de moins de  $200 \text{ UI/j}$  (soit moins de  $5 \mu\text{g/j}$ ) et que 10 % de celle-ci consomme moins de  $40 \text{ UI/j}$  (soit moins de  $1 \mu\text{g/j}$ )<sup>30</sup>

L'enquête INCA 2 menée en 2007 révèle que de 3 à 17 ans ( $n=1444$ ), les garçons consomment environ  $2 \mu\text{g/j}$  (soit  $80 \text{ UI/j}$ ) et les filles seulement  $1 \mu\text{g/j}$  (soit  $40 \text{ UI/j}$ ).<sup>31</sup>

Après un avis favorable de l'AFFSA (Agence Française de sécurité sanitaire des Aliments) et de la commission européenne, depuis 2001, il existe en France du lait et des produits laitiers frais, enrichis en vitamine D (lait :  $0,75$  à  $1 \mu\text{g}/100\text{g}$  – produits laitiers :  $1,25 \mu\text{g}/100\text{g}$ ), et depuis 2004 des huiles enrichies en vitamine D (retrouvées dans les margarines par exemple)

Dans d'autres pays, en plus du lait enrichi en vitamine D (cela depuis les années 1930 aux Etats-Unis), ce sont aussi des céréales, du pain (Etats-Unis) et des jus (Canada, Etats-Unis).<sup>32</sup>

En théorie, combiner les deux sources de vitamine D, soleil et alimentation, permet d'assurer un apport suffisant en vitamine D. Cependant, si l'une ou l'autre des deux sources devient insuffisante, la source restante parvient difficilement à combler le déficit et il faut craindre un état de carence.

Devant la très haute prévalence de l'insuffisance en vitamine D, y compris chez les sujets jeunes en bonne santé, plusieurs auteurs en appellent aux pouvoirs publics pour rehausser les apports journaliers recommandés, et certains posent même la question d'une supplémentation hivernale systématique pour toute la population.<sup>27, 33, 34, 35</sup>

## 7. Toxicité

Un surdosage en vitamine D peut avoir comme conséquences cliniques : asthénie, nausées et vomissements, anorexie, polyurie, polydipsie, déshydratation, céphalées, vertiges, troubles du comportement, lithiase calcique, hypertension, calcifications artérielles, insuffisance rénale<sup>18</sup>. Elle a été décrite avec la vitamine D de synthèse.

Au niveau biologique, l'hypervitaminose D est responsable d'une tendance à l'hypophosphatémie et à l'hypercalcémie, qui elle-même engendre une baisse de la sécrétion de PTH. Cette hypoparathyroïdie sera responsable d'une hypercalciurie, puis de calculs rénaux<sup>36</sup>. A un degré plus important, il existe un risque d'hypercalcémie mais celle-ci n'apparaît que dans des cas extrêmes et vraisemblablement pas à des concentrations de 25(OH)D inférieures à 130 ng/ml (soit plus de 4 fois la norme actuellement recommandée par les experts).

Le seuil sérique de toxicité ne fait pas l'objet de consensus. Il est estimé entre 220 et 375 nmol/l (88 et 150 ng/ml) de 25(OH)D<sup>22</sup>. De même, la dose minimale ingérée toxique chez l'adulte n'est pas sûre et elle est probablement égale à 4 000 à 10 000 UI par jour pendant plusieurs mois.

Chez le nouveau-né, il y a un risque au-delà d'une prise quotidienne supérieure à 50µg par jour soit 2000UI (erreur de dosage des gouttes dans le biberon), où elle se traduit par un bombement douloureux des fontanelles.<sup>37,38</sup> Chez l'enfant elle entraîne une perte d'appétit, une soif intense, de la diarrhée et une polyurie.

Le traitement de l'hypervitaminose comporte l'arrêt de la vitamine D, la diminution de des apports calciques, l'hydratation et l'administration éventuelle de glucocorticoïdes.

Une trop longue exposition au soleil ne provoque pas d'intoxication par la vitamine D et « l'hypercalciurie n'apparaît pas après un été passé au

soleil»<sup>39</sup>. La photosynthèse cutanée est régulée de façon à ce qu'un excès d'UVB favorise la production des métabolites inactifs.

## **DEUXIEME PARTIE :**

**L'hypovitaminose D : conséquences  
osseuses et prise en charge thérapeutique**

## 1. Définition et mesure

Le statut en vitamine D de l'organisme correspond au taux de 25 OHD car, comme nous l'avons vu précédemment, il représente le stock en vitamine D de l'organisme. En terme de bénéfice osseux, le taux de référence est fixé au seuil de **75 nmol/l** (soit 30 ng/ml). Par contre, il semble nécessaire d'avoir un taux supérieur pour obtenir des effets extra-osseux.<sup>40</sup> Une fois ce seuil fixé, on peut retenir les chiffres suivants :

**-insuffisance : 50 à 75 nmol/l (20 à 30 µg/l )**

**-déficit modéré : 30 à 50 nmol/l (12 à 20 µg/l )**

**-déficit sévère < 30 nmol/l. (< 12 µg/l )**

La concentration sérique de vitamine D peut être exprimée soit en ng/ml (ou µg/l) soit en nmol/l. L'équation d'équivalence est la suivante :  $a \text{ [ng/ml ou } \mu\text{g/l]} \times 2,496 = b \text{ [nmol/l]}$ .<sup>41</sup>

La méthode de référence pour évaluer le statut vitaminique D est la mesure de la 25OHD sérique. Son niveau circulant reflète la quantité de vitamine D d'origine endogène synthétisée après exposition cutanée et l'apport nutritionnel en vitamine D.

En France, il existe différents dispositifs de dosage quantitatif de la 25 OHD sérique, notamment les immunodosages basés sur l'électrochimiluminescence (ECLIA) ou la chimiluminescence (CLIA) et les dosages radio-immunologiques (RIA). Quelle que soit la méthode de dosage utilisée, il est important qu'elle reconnaisse à la fois la vitamine D2 (ergocalciférol) et la D3 (cholécalférol) car il existe sur le marché des médicaments ne contenant que de la vitamine D2 (Uvestérol D®, Uvestérol ADEC®, Stérogyl ®). Le risque est de supplémenter excessivement les patients traités par ces médicaments si le kit de dosage utilisé ne reconnaît que la vitamine D3. Il est nécessaire de toujours réaliser les dosages de vitamine D dans le même laboratoire d'analyse car il existe plusieurs



techniques et les taux de vitamine D peuvent différer significativement d'un laboratoire à l'autre. En effet, certains dosent la vitamine D totale (D2 et D3) et d'autres ne dosent encore que la vitamine D3.<sup>42</sup>

Pour exemple, une alerte a été publiée en Novembre 2010 sur le fait que le laboratoire Roche Diagnostics à Meylan (38) commercialise des réactifs aux LAMB (laboratoire d'analyse médical et biologique) français qui sous évaluent significativement le taux de 25 OHD. Roche Diagnostic a donc décidé d'arrêter la commercialisation de ce produit en avril 2011.

Dans un état d'insuffisance en vitamine D, la concentration du métabolite 1,25(OH)<sub>2</sub>D ne sera pas basse comme on pourrait l'attendre, mais normale, haute ou basse. En effet, l'état d'hypovitaminose D est responsable d'une faible absorption calcique intestinale. Cette faible absorption calcique est détectée par les glandes parathyroïdes, qui vont réagir en stimulant la production de PTH. Cette augmentation de la PTH va engendrer une activation de la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale et donc augmenter la production de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Ainsi, on peut retrouver des concentrations élevées de 1,25(OH)<sub>2</sub>D alors que les réserves en vitamine D sont faibles. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D, même si elle est la forme biologiquement active de la vitamine D, n'est donc pas la valeur à mesurer pour évaluer le statut vitaminique d'un sujet. Il est donc de plus en plus recommandé de doser également la PTH pour estimer la réalité d'une insuffisance en vitamine D. Ainsi, la véritable définition de l'hypovitaminose D correspond au plus juste à la concentration de 25(OH)D en dessous de laquelle, chez des sujets en bonne santé, la parathormone (PTH) augmente de façon significative<sup>4</sup>.

L'étude française SUVIMAX a bien montré cette augmentation progressive de la PTH pour des seuils en vitamine D en dessous de 78 nmol/l; et parallèlement pour des concentrations de 25(OH)D supérieures à 78 nmol/l, un taux de PTH en plateau à 36 ng/l.<sup>42</sup>

## **2. Facteurs de risques**

### **2.1. Localisation géographique**

De nombreuses études ont montré que la latitude du lieu de vie influence directement le taux sanguin de vitamine D : plus le lieu de vie est proche de l'équateur, plus l'exposition aux UVB est élevée et donc plus la synthèse de Cholécalférol est importante.

Une étude réalisée en France a montré que la répartition géographique des cas de fractures du col du fémur en France présentait des inégalités, avec une incidence plus élevée dans les régions de l'Est et du Centre que dans les régions de l'Ouest et du Sud. S'il peut exister des facteurs confondants comme le niveau socio-économique ou la démographie médicale, le niveau d'ensoleillement et donc le taux de vitamine D, n'en demeurent pas moins une hypothèse forte pour expliquer cette répartition.<sup>43</sup>

L'altitude joue également un rôle positif sur la concentration de vitamine D, par le biais d'un ensoleillement de plus forte intensité en montagne qu'en plaine. En effet, les rayons UVB sont moins atténués s'ils ont une faible distance à parcourir dans l'atmosphère (ce qui est le cas en altitude). De plus en altitude les UVB sont moins atténués par les particules en suspension des zones polluées, celles-ci étant généralement situées autour des grandes villes, plutôt en plaine.<sup>44</sup>

### **2.2. Saison**

De nombreuses études retrouvent un lien entre saison et 25(OH) D. En hiver, le rayonnement solaire est moins important donc le taux sanguin baisse au cours de cette saison.

Ainsi, dans une étude menée à Boston (environ 300 sujets), le pourcentage de personnes carencées variait significativement entre la fin de l'été (11%) et la fin de l'hiver (30%). C'est dans la tranche d'âge des 18-29 ans que les concentrations de 25(OH) D varient le plus, passant de 28 à 36 ng/ml (+30%).

Les auteurs expliquent cela par les grandes différences de comportement entre l'année scolaire et les vacances d'été, alors que les personnes plus âgées ont un mode de vie plus équilibré et une exposition solaire mieux répartie sur l'année. <sup>45</sup>

### **2.3. Type de peau**

De nombreuses études suggèrent que plus la pigmentation de la peau est intense, moins le cholécalciférol (D3) est synthétisé.

Une grande étude américaine basée sur les données NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey) a permis d'obtenir les taux de calcifédiol de 15 390 adultes. Les résultats ont montré une différence significative entre les blancs, hispaniques et noirs. Les afro-américains sont les plus carencés en vitamine D et les hommes blancs le sont le moins, avec toutefois une prévalence de 34,9%. <sup>46</sup>

De même, dans l'étude de G Guardia de 2008, la proportion des personnes présentant une carence en vitamine D était significativement plus élevée chez les personnes de couleur de peau noire, que celle des personnes de couleur de peau claire. <sup>47</sup>

La pigmentation de la peau, si elle est un facteur protecteur vis-à-vis des brûlures du soleil, est une cause majeure de carence en vitamine D, en raison de la mélanine qui absorbe les rayons UVB. Ainsi, les peaux noires nécessitent jusqu'à 5 fois plus de temps d'exposition solaire pour une même délivrance de vitamine D par rapport à une peau claire.

Une attention toute particulière doit être portée aux migrants, chez lesquels le phototype n'est plus adapté à l'environnement. Ainsi, les personnes à phototype clair migrant dans des zones fortement ensoleillées risquent brûlures et cancers de la peau, tandis que les personnes à phototype foncé migrant dans des zones peu ensoleillées risquent d'être carencés en vitamine D. <sup>48</sup>

## 2.4. Age

Chez les personnes âgées, la capacité à synthétiser de la vitamine D à partir des rayons du soleil est diminuée. Cela avait été démontré dans une étude parue en 1989, dans laquelle les concentrations de 25(OH) D ont été mesurées chez des patients, avant et après exposition du corps entier à des UVB en cabine. Après 24h, chez les six sujets d'âge compris entre 20 et 30 ans, la 25(OH)D est passée de 4 à 30 ng/ml ; chez les six sujets d'âge compris entre 62 et 80 ans, la 25(OH)D est passée de 3 à 7 ng/ml<sup>49</sup>. Plus précisément, les peaux des personnes plus âgées contiennent moins de 7- déhydro-cholestérol, et, ils synthétisent donc moins de pré-vitamine D3 (au moins deux fois moins), d'après des études réalisées sur échantillons de peaux obtenus par exérèse chirurgicale<sup>50</sup>. Par conséquent, chez la personne âgée, la bonne tenue du stock de 25(OH) D va dépendre davantage des apports oraux que chez une personne plus jeune.

Par ailleurs, la sécrétion de PTH secondaire à une carence en vitamine D augmente avec l'âge.<sup>51</sup> Cela signifie que, pour une même carence en vitamine D, une personne âgée va développer une hyperparathyroïdie plus importante qu'une personne plus jeune. Cette hyperparathyroïdie étant délétère pour l'os, le statut vitaminique D des personnes âgées doit faire l'objet d'une vigilance accrue. Après la quarantaine, il faudrait surveiller le taux de vitamine D plus souvent, et au minimum tous les hivers.

La puberté constitue également une période à risque de carence en vitamine D. En effet, une étude montre que près de 25% des adolescents âgés de 10 à 15 ans sont en carence de 25 OHD (taux inférieur à 10 ng/ml) en période préhivernale. Le principal facteur de cette hypovitaminose est la majoration des besoins en vitamine D en rapport avec l'accroissement de la demande en calcium du squelette.<sup>52</sup> Il est important de souligner qu'une carence pubertaire induira un pic de masse osseuse plus bas que celui des adolescents non carencés, ce qui peut avoir pour conséquences une ostéoporose précoce.

Chez les nourrissons, l'allaitement maternel exclusif constitue un risque de carence en vitamine D. Il est donc nécessaire de les supplémenter avec par exemple Uvestérol D® (vitamine D2). Les laits infantiles étant supplémentés en vitamine D, les autres nourrissons seront moins à risque de carence.

Chez la femme enceinte, une supplémentation systématique par Uvedose ®100 000 UI est mise en place au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

## **2.5. Pathologies chroniques**

Les pathologies chroniques induisant une hypovitaminose D sont les suivantes :<sup>17</sup>

–**Insuffisance rénale chronique** entraînant un défaut de transformation de la 25(OH)D en 1,25(OH)2D. Les insuffisances rénales modérées (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) entraînent une diminution des taux de vitamine D dans le sang. Les insuffisances rénales sévères et terminales (clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min) entraînent rapidement une hypocalcémie, une hyperparathyroïdie secondaire avec ostéopathies due à des taux de Calcitriol effondrés.

–**Malabsorption** : maladie de Crohn, maladie cœliaque, maladie de Whipple, pancréatite chronique, mucoviscidose, obstruction biliaire.

Le tube digestif servant à absorber les précurseurs de la vitamine D, toute pathologie digestive affectera les taux circulant de 25 OHD.

–**Chirurgie gastrique (By-pass)**

–**Insuffisance hépatique** entraînant un défaut d'hydroxylation de la vitamine D en position 25.

–**Syndrome néphrotique** entraînant une fuite de 25OHD dans les urines

–**Séquelles de brûlures étendues** (diminution de la capacité de la peau à synthétiser la vitamine D3)

–**Tumeurs osseuses** sécrétant le FGF 23 en excès.

–**Hyperparathyroïdie primaire**, qui engendre un excès de transformation de 25(OH) D en 1,25(OH)<sub>2</sub>D, d'où une concentration basse de 25(OH)D

–**Granulomatoses, sarcoïdose, tuberculose et certains lymphomes**, via les macrophages qui transforment également excessivement la 25(OH) D en 1,25(OH)<sub>2</sub>D

–**Hyperthyroïdie**, responsable d'une accélération du métabolisme de la 25(OH)D

–**maladies génétiques** : défaut de production de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D (rachitisme pseudo-carenciel de type I) ; résistance à la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D (rachitisme pseudo-carenciel de type II par mutation/délétion récepteur VDR) ; tubulopathies héréditaires avec perte urinaire de phosphates .

## **2.6. Indice de Masse Corporelle (IMC)**

De nombreuses études montrent que les concentrations de 25(OH)D les plus basses sont significativement associées à un IMC plus élevé.

Une des explications associées à ce phénomène est que l'hyperplasie des cellules adipeuses constatée dans l'obésité engendre une séquestration de la vitamine D dans ces cellules, et diminue sa biodisponibilité. Cela peut aussi être expliqué par une moindre exposition au soleil des personnes en surcharge pondérale.

Dans ces cas-là, la prise quotidienne devrait être au moins de 15µg<sup>2</sup>.

Certains auteurs montrent également une différence significative du taux de cette vitamine selon le sexe : les femmes ayant généralement une masse adipeuse plus importante, auraient des taux de vitamine D plus bas que les hommes <sup>52</sup>

## **2.7. Traitements médicamenteux**

Certains médicaments, comme par exemple les corticoïdes au long cours ou les antirétroviraux entraînent le catabolisme de la 25 OHD et du Calcitriol. Ces médicaments augmentent la transformation de 25(OH)D et 1,25(OH)<sub>2</sub>D en composés inactifs hydroxylés en position 24.

D'autres traitements médicamenteux entrent en compétition avec son métabolisme qui passe par le CYP 450, c'est le cas de certains anticonvulsivants (phénobarbital GARDENAL®, carbamazépine TEGRETOL®, phénytoïne DI-HYDAN® ou DILANTIN®), la Rifampicine, le lithium ainsi que les immunosuppresseurs.<sup>2</sup>

Il est donc absolument indispensable de supplémenter les personnes qui prennent ces médicaments.

La colestyramine (QUESTRAN®) inhibe l'absorption du cholestérol et diminue ainsi l'absorption intestinale de la vitamine D.

Les huiles minérales laxatives (comme l'huile de paraffine) peuvent également moduler l'absorption de la vitamine D.

L' Orlistat (Xenical® ou Alli®) empêche l'absorption des graisses donc de la vitamine D qui est liposoluble.

## **2.8.Mode de vie**

### *Habitudes vestimentaires religieuses*

Le port de vêtements couvrants empêche la synthèse de cholécalciférol.

En 2006, une étude dirigée par l'université de Lyon I menée a été menée chez 96 femmes âgées de 19 à 49 ans portant des vêtements couvrant et habitant la région Rhône-Alpes. Cette étude a montré que 82,5% d'entre elles présentent un déficit sévère en vitamine D (c'est à dire inférieur à 30 nmol/l) et que 99% sont en déficit (soit moins de 50 nmol/l de vitamine D) .<sup>53</sup>

De même, dans plusieurs pays de latitude basse bénéficiant d'un fort taux d'ensoleillement, on retrouve des pourcentages de patientes carencées paradoxalement élevés. C'est le cas du Liban et de la Turquie par exemple, où les proportions de femmes en état d'insuffisance vitaminique D (25(OH)D inférieure à 30 ng/ml) s'élèvent respectivement 76,7% et 84,9%.<sup>54</sup>

En 2009, l'étude VESTAL (VitaminE D :STATut Lyonnais durant l'hiver) incluant 196 femmes âgées de 19 à 49 ans dont 61 portant un vêtement couvrant

(de type voile) et 135 n'en portant pas, montre que parmi les femmes non couvertes, 3 femmes sur 4 présentent une carence en vitamine D et que 96,7 % des femmes couvertes sont également carencées (carence modérée à sévère avec un taux de 25OHD inférieur à 50 nmol/l).<sup>55</sup>

En 2010, l'étude VESTALE (Vitamine D : STATut Lyonnais en fin d'Eté) montre une très discrète tendance à l'augmentation du taux de vitamine D en fin d'été chez les femmes voilées de 19 à 49 ans. La prévalence de l'hypovitaminose D reste cependant importante malgré la fin de la période estivale. Cela met en évidence d'autres facteurs de risque que le port de vêtements couvrants.<sup>56</sup>

### *Habitudes de protection vis-à-vis du soleil*

On retrouve des disparités au sein des pays européens qui ne sont pas celles auxquelles on pourrait s'attendre. Ainsi, une étude montre que 37,3% des femmes ostéoporotiques en Suède présentent une 25(OH)D inférieure à 30 ng/ml, contre 64,7% en Espagne. Ceci peut être expliqué par le type de peau (phototype clair ou mate), mais aussi par les habitudes de vie, comme par exemple s'abriter du soleil aux heures les plus chaudes en Espagne. A l'inverse, les habitants des pays scandinaves s'exposent régulièrement au soleil, et sont volontiers utilisateurs de cabines à UV.<sup>54</sup>

De même, les mesures de protection vis-à-vis du soleil : porter des manches longues en été, éviter de sortir pendant les heures ensoleillées et utiliser systématiquement des écrans solaires, sont autant de facteurs de risque de présenter une hypovitaminose D.

En effet, l'utilisation de crèmes écran solaire diminue la production de vitamine D3 de 92,5% pour un indice Sun Protection Factor SPF 8 et de 99% pour un indice SPF 15.<sup>2</sup>



### *Pratique d'une activité sportive*

Un facteur de risque reconnu d'être porteur d'une carence vitaminique D est le faible niveau d'activité physique, quelle qu'elle soit.

L'étude NHANES III montre des chiffres très significatifs en ce sens. Les auteurs supposent que les personnes ayant l'habitude de faire du sport sont amenées à pratiquer plus souvent des activités de plein air que des personnes plus sédentaires.<sup>57</sup>

### *Autres paramètres*

La synthèse cutanée n'est pas l'unique cause d'hypovitaminose D. Les habitudes alimentaires peuvent aussi la favoriser ou au contraire l'éviter. Par exemple, la consommation de produits enrichis ou de compléments alimentaires de type multivitaminés, diminuent la fréquence d'hypovitaminose D. A l'inverse l'anorexie mentale entraîne l'effondrement du taux sanguin de vitamine D.

### 3. Conséquences osseuses

Le déficit, modéré ou a fortiori sévère (taux inférieur à 30 nmol/l) en vitamine D, peut conduire à plus ou moins long terme au rachitisme chez l'enfant (défaut de minéralisation du squelette en croissance) dont les premiers signes de carence sont la fatigue, les crampes, la peau sèche, une sensibilité aux infections hivernales. Chez l'adulte l'équivalent du rachitisme est l'ostéomalacie (défaut de minéralisation de la matrice osseuse sur un squelette ayant déjà atteint sa taille adulte), qui se traduit au départ par des douleurs articulaires, des troubles de la marche, une faiblesse musculaire et de la tétanie.

La vitamine D est également impliquée dans l'ostéoporose qui est caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux. Il en résulte une augmentation de la fragilité osseuse et du risque fracturaire. L'ostéoporose est diagnostiquée suite à l'examen d'ostéodensitométrie qui permet d'attribuer un score appelé **T-score** qui compare la densité minérale osseuse (=DMO) du sujet à celle de femmes de moins de 30 ans ayant un capital osseux maximum.

La baisse de la concentration sérique de la vitamine D provoque une baisse de la phosphorémie et de la calcémie. En réponse, la sécrétion de la parathormone augmente. Cependant la concentration de 1,25(OH)<sub>2</sub> D reste longtemps normale ou subnormale grâce à l'action de la PTH qui stimule sa production dans les reins. Le bilan sanguin montre souvent : calcium et phosphore normaux ou bas, PTH élevée, 25(OH) D basse et 1,25(OH)<sub>2</sub>D normale.

Le rôle de la vitamine D dans la prévention de l'ostéoporose a été étudié dans des études sur la densité minérale osseuse et le risque fracturaire :

Quelques études suggèrent une relation positive entre les apports en vitamine D et la densité minérale osseuse. L'association positive entre 25(OH) D et DMO atteint un plateau entre 36 et 40 ng/ml ; au-delà, cette association n'existe plus, voire s'inverse.<sup>58</sup> Aucune explication n'est fournie à ce phénomène.

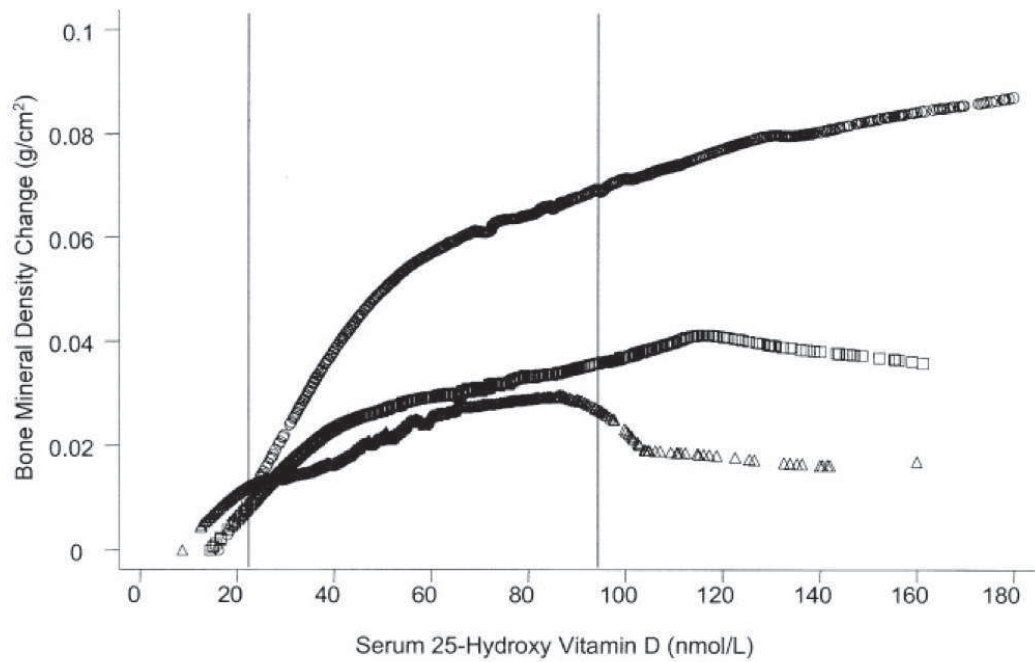


Figure 7 : Relation entre 25OHD et DMO chez les adultes de 20 à 49 ans<sup>58</sup>

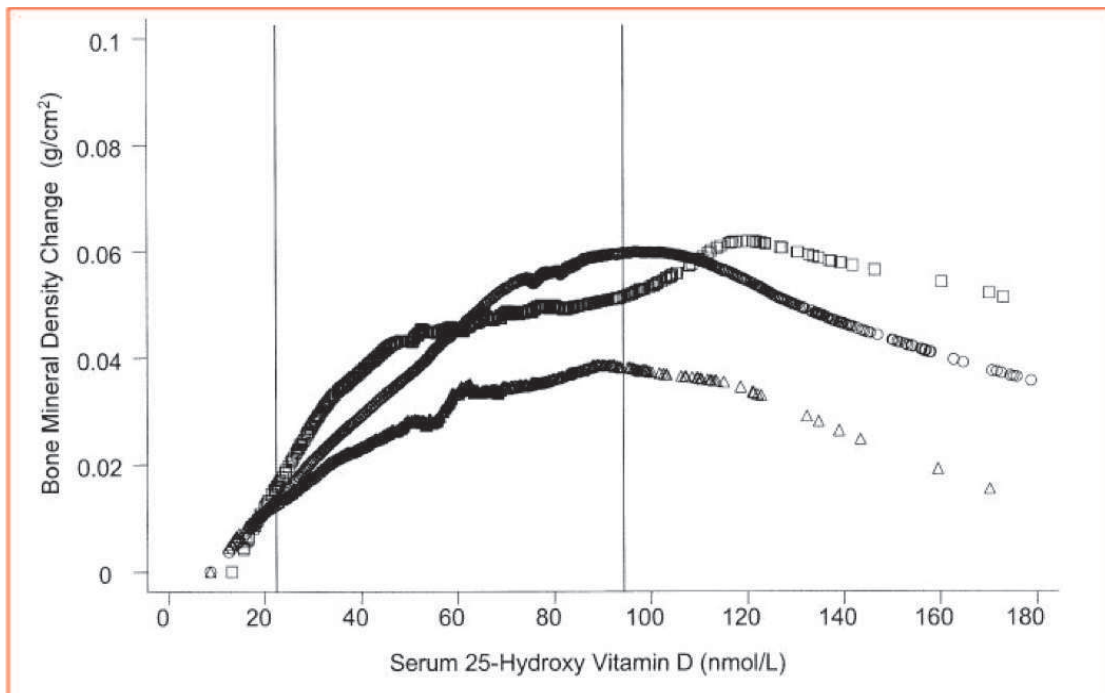


Figure 8 : Relation entre 25OHD et DMO chez les adultes de plus de 50 ans<sup>58</sup>

Plusieurs études d'intervention ont évalué l'effet d'une supplémentation en vitamine D associée ou non à du calcium sur la diminution du risque de fractures périphériques.<sup>59,60,61,62,63</sup>

Une méta-analyse de 2005 a conclu à une réduction du risque relatif de fractures si la doses de vitamine D administrée était supérieure à 700-800UI/j, mais aucun effet antifracturaire n'était noté dans les études qui ont utilisé des doses de 400UI/j .<sup>59,60</sup>

Une méta-analyse réalisée en 2007 a également conclu à l'efficacité de la vitamine D (à des doses d'au moins 800 UI/J) pour réduire le risque de fractures chez les sujets de plus de 50 ans, en particulier lorsqu'elle est associée à du calcium (1200mg de calcium par jour.)<sup>63</sup>

Les résultats ont montré que cet effet anti-fracturaire était plus prononcé chez les sujets de plus de 70 ans que chez ceux de 50 à 70 ans, ainsi que chez ceux qui avaient une concentration basse de vitamine D au début de l'étude.

Un taux normal de **75 nmol/l** de 25 (OH) D dans le sang, contribue à prévenir l'ostéoporose. Dans le cadre de la prévention, on se reportera aux recommandations officielles des apports de la partie 1.4.1 selon l'âge du patient. Ainsi, si l'apport alimentaire n'est pas suffisant, il sera nécessaire de supplémenter en vitamine D les patients (surtout les femmes péri-ménopausiques qui sont les plus touchées) à risque d'ostéoporose. Dans le cadre du traitement de l'ostéoporose, une fois le diagnostic posé, la supplémentation en vitamine D et calcium participeront à la correction d'une éventuelle carence vitamino- calcique. Mais ce traitement devra être complété par le choix d'un antiostéoporotique (comme un biphosphonate, ou un SERM : modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux oestrogènes, ou encore du strontium). En prévention, chez les femmes ménopausées les plus à risque d'ostéoporose, on peut proposer l'administration tous les 3 mois d'une dose de 100 000 UI de vitamine D3 per os, pour réduire le risque de fractures liée à l'ostéoporose selon une étude de 2003.<sup>64</sup>

## **4. Le traitement médicamenteux**

### **4.1.Généralités concernant les différentes spécialités**

#### **pharmaceutiques**

Il est désormais établi qu'en cas d'exposition solaire insuffisante, une supplémentation médicamenteuse hivernale s'avère nécessaire. Ce traitement est simple et sa forme galénique peut être choisie en fonction de l'observance supposée (supplémentation quotidienne à petites doses ou plurimensuelle à doses très élevées), peu coûteux (1 ampoule buvable de 100 000 UI de cholécalciférol coûte en France 1,80 euros), bien toléré et efficace.

La liste des spécialités comportant de la vitamine D figure dans le tableau en annexe 2.

Les spécialités contenant de la vitamine D seule sont disponibles sous forme de gouttes, ampoules buvables ou ampoules injectables. L'administration se fera donc le plus souvent par voie orale. La vitamine D seule pourra être administrée pure ou diluée dans un peu d'eau, de lait ou de jus de fruit sauf pour le Stérogyl® qui devra toujours être pris dilué. La demi-vie d'élimination des spécialités contenant de la vitamine D est de 15 à 40 jours.

Il existe des spécialités contenant de la vitamine D associée soit au fluor, soit au calcium. Celles contenant du fluor sont à administrer pures ou diluées dans un peu d'eau ou de jus de fruit mais il ne faut pas les diluer dans le lait. En effet, l'apport concomitant de calcium contenu dans le lait peut diminuer l'absorption du fluorure de sodium par chélation. Ces spécialités contenant du fluor sont indiquées en prophylaxie de la carie dentaire et de l'hypovitaminose D chez l'enfant de 0 à 18 mois.

Pour les formes associant calcium et vitamine D, le calcium étant faiblement absorbé au niveau digestif, il doit être pris hors des repas pour favoriser son absorption. Ces spécialités sont prescrites dans le cadre de la correction de la

carence vitamino-calcique du sujet âgé ou en association aux traitements de l'ostéoporose.

Les dérivés hydroxylés ne doivent pas être utilisés à la place de la vitamine D dans ses indications habituelles mais sont réservés à des cas précis et sous surveillance stricte. Trois dérivés hydroxylés de la vitamine D sont couramment utilisés en thérapeutique :

-le **Dédrogyl®** ou **Calcifédiol** ou 25 hydroxycalciférol (vitamine D3 hydroxylée en C25). Il permet de court-circuiter l'activation hépatique de la vitamine D. Il est indiqué en cas d'hépatopathies, de traitement anticonvulsivant, de corticothérapie prolongée...

-le **Rocaltrol®** ou **Calcitriol** ou 1,25 hydroxycalciférol (vitamine D3 dihydroxylée). C'est la forme active de la vitamine D, donnée aux patients insuffisants rénaux, ne pouvant pas la métaboliser. Il est indiqué en cas de rachitisme ou d'ostéomalacie vitaminorésistants, d'hypoparathyroïdie.

-le **Un-alpha®** ou  **$\alpha$ -calcidol** ou 1  $\alpha$ -hydroxycalciférol (vitamine D3 hydroxylée en C1). Il s'agit d'une forme rendue active après passage hépatique uniquement, ne nécessitant pas d'hydroxylation rénale. Il est indiqué en cas d'insuffisance rénale, d'hypoparathyroïdie, de pseudohypoparathyroïdie.

Le Rocaltrol® et le Un- alpha® sont toujours à administrer à dose progressive. La calcémie et la phosphorémie doivent être mesurées une fois par semaine pendant la phase d'équilibration du traitement, puis une fois par mois.

Parmi les traitements de l'ostéoporose, l'un d'entre eux associe biphosphonate et vitamine D : le Fosavance®, qui est une association fixe entre l'alendronate monosodique (70 mg) et le cholécalférol (2800 ou 5600 UI).

Le **Fosavance®70mg/2800 UI** doit être pris une seule fois par semaine. Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les patientes

à risque d'insuffisance en vitamine D.

Le **Fosavance** ®70mg/5600 UI est indiqué chez les patientes ostéoporotiques post ménopausiques ne recevant pas d'apport supplémentaire en vitamine D. Il se prend une seule fois par semaine également.

Comme tous les biphosphonates, ces traitements doivent être pris 30 minutes avant le petit déjeuner avec un grand verre d'eau. Le comprimé ne doit être ni sucé, ni croqué et pendant ces 30 minutes le patient ne doit ni boire, ni manger, ni s'allonger.

Les rares contre-indications à un traitement par vitamine D sont : l'hypercalcémie (>105 mg/L soit 2,6 mmol/L), la lithiase urinaire calcique, l'hypercalciurie (>300mg/24h soit 7,5mmol/24h chez l'adulte ou > 5mg/kg/24h soit 0,125 mmol/kg/24h chez l'enfant), l'immobilisation prolongée (pour les fortes doses) et l'hypersensibilité connue à la vitamine D (exceptionnelle).

Dans les indications nécessitant des doses fortes et répétées, la surveillance de la calciurie et de la calcémie sont obligatoires chez l'adulte comme chez l'enfant. Le traitement sera alors interrompu si ces constantes atteignent les taux contre indiqués.

La vitamine D peut être prescrite pendant la grossesse. Elle peut également être prescrite pendant l'allaitement selon les besoins, mais cette supplémentation ne remplacera pas l'administration de vitamine D chez le nouveau-né.

#### **4.2. Vitamine D2 ou vitamine D3 ?**

Les vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalfiérol) sont utilisées comme traitement avec une fréquence variable dans les différents pays. A titre d'exemple : aux Etats-Unis la vitamine D3 n'est pas commercialisée dans des doses unitaires supérieures à 2 000 UI et l'ergocalciférol est le seul qui existe en doses élevées. En Nouvelle Zélande, le cholécalfiérol existe sous forme de 50 000 UI. En France, la vitamine D3 est prépondérante : elle est le composant actif (unique

ou non) des 48 spécialités en dosages très variés contre 9 spécialités contenant la vitamine D2. En effet, il a été montré que pour une même dose de vitamine D administrée, la vitamine D3 permet d'augmenter la 25(OH)D de façon plus importante que la vitamine D2.

Ceci a été démontré par Armas *et al* en 2004 dans une étude comparant l'évolution des concentrations sériques de 25 OHD au cours du temps, sur une période de 28 jours et après une dose unique de D2 ou D3 (2000 $\mu$ g ou 50 000 UI) chez des individus âgés de 20 à 61 ans en bon état général mais carencés en vitamine D. Les résultats ont montré que l'élévation des concentrations sériques est similaire pendant les 3 premiers jours, ce qui montre que l'absorption des deux calciférols est comparable. Par contre, au 13<sup>ème</sup> jour après l'absorption, les concentrations de 25OHD sont bien différentes selon la vitamine absorbée au départ. En effet, les 10 sujets ayant assimilé la D2 ont vu leur concentration de 25 OHD revenir à celle de départ, alors que ceux qui ont pris la D3 ont des concentrations de 25 OHD qui se maintient au dessus des valeurs initiales au moins jusqu'au 28<sup>ème</sup> jour. Selon les auteurs, 2000  $\mu$ g (50 000 UI) de D2 seraient équivalents à environ 125  $\mu$ g (5000 UI) de vitamine D3.<sup>65</sup>

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer l'efficacité supérieure de la vitamine D3 :

- la vitamine D2 a une affinité moindre avec leur transporteur (Vitamin D Binding Protein), et avec la 25 hydroxylase hépatique. En effet la 25 hydroxylase mitochondriale convertit la D3 cinq fois plus vite que la D2, en 25 OHD.

- la vitamine D2 peut être transformée en composé inactif 24(OH)D ou 24,25(OH)2D dès le passage hépatique, alors que la vitamine D3 doit d'abord être hydroxylée au niveau du rein en 1,24,25(OH)3D ou 24,25(OH)2D avant de devenir un composé inactif. Il en résulte que la demi-vie de circulation de la vitamine D2 est de 19 à 48 heures alors que celle de la D3 est de plusieurs semaines.

- les composés issus de la vitamine D2 ont une affinité plus faible avec leur



récepteur nucléaire, le Vitamin D Receptor VDR. <sup>66</sup>

Malgré ces constatations, certains auteurs comme Holick dans une étude menée en 2008, montrent que l'efficacité de la D2 et de la D3 à élever les taux sanguins de vitamine D sont similaires. Selon cet auteur, la dose de vitamine D nécessaire pour corriger une hypovitaminose D est de 50 000 UI de vitamine D2 toutes les semaines pendant 8 semaines, et afin de maintenir un taux sanguin adéquat, il faut poursuivre par la même dose toutes les 2 à 4 semaines. Une prise régulière de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 3 semaines semble également efficace. <sup>2</sup>

### **4.3. Schémas thérapeutiques**

En France, Souberbielle et son équipe se sont inspirés des travaux de Holick pour mettre en place un protocole de traitement de la carence, et de l'entretien. L'objectif est d'atteindre un taux sérique de **75 nmol/L** (30 ng/ml) de **25 OHD**. Le protocole de supplémentation à adopter en fonction du taux de 25 OHD est résumé dans le tableau ci-dessous. Une fois la carence corrigée, pour maintenir une concentration sérique de 75 nmol/L, il faut administrer une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 2 à 3 mois. <sup>2</sup>

**Tableau III : protocole de prise en charge de l'hypovitaminose D selon Souberbielle en Décembre 2008**

Taux de 25 OHD	Supplémentation à adopter	Entretien
<25nmol/L	4 prises de 100 000 UI tous les 15j (400 000 UI soit 4 ampoules d'Uvedose®)	100 000 UI tous les 2-3 mois
De 25 à 50 nmol/L	3 prises de 100 000 UI tous les 15j (300 000 UI soit 3 ampoules d'Uvedose®)	100 000 UI tous les 2-3 mois
De 50 à 75 nmol/L	2 prises de 100 000 UI tous les 15j (200 000 UI soit 2 ampoules d'Uvedose®)	100 000 UI tous les 2-3 mois

En janvier 2011, des recommandations sans dosage préalable sont proposées par le Docteur Canadien Bosomworth du fait de la quasi innocuité d'un surdosage en vitamine D et parce que la carence est selon lui « épidémique ». Il recommande une supplémentation systématique de 1000 à 2000 UI par jour pour les patients de plus de 1 an. Pour les patients à risque élevé , comme les obèses, les malades chroniques ou les plus âgés, il faudrait supplémenter cette population avec au moins 2000 UI de vitamine D (D2 ou D3) par jour . <sup>67</sup>

Les recommandations françaises actuelles sont les suivantes :

#### **4.3.1. Traitement préventif**

- **Prévention de la « carence simple » (sans nécessité de dosage préalable)**

##### **Sujets âgés > 70 ans et femmes ménopausées :**

1 ampoule d' Uvédose® 100 000 UI tous les 3 mois.

Ou 800 UI/j par exemple sous forme associée : 1000 mg Ca/800 UI Vit D, 1 comprimé par jour

La surveillance biologique n'est pas indispensable.

##### **Grossesse :** au cours du 6ème mois

1 ampoule d' Uvédose® 100 000 UI permet de diminuer le risque d'hypocalcémie néonatale.

##### **Enfant**

- supplémentation quotidienne jusqu'à 2ans puis hivernale jusqu'à 5 ans

- jusqu'à 2 ans si lait enrichi (le plus souvent) 10 à 12,5 µg/j (400 à 500 UI/j) ou 2,5 mg trimestriel (= 100 000 UI = 1 ampoule Uvédose®)
- jusqu'à 2 ans si allaitement ou lait non enrichi : 25 à 37,5 µg/j (1 000 à 1500 UI/j)
- jusqu'à 5 ans, pendant l'hiver : 1 ampoule d'Uvédose® 100 000 UI à renouveler à 3 mois.

La surveillance biologique n'est pas indispensable

➤ **Prévention de la carence par hépatopathie, anticonvulsivants**

Dédrogyl® : 1 à 5 gouttes/j (1 gte = 5µg)

Surveillance : entre 1 et 3 mois puis une fois par an de la calcémie, calciurie (doit rester < 4mg/kg/j), de la clairance à la créatinine.

**4.3.2.Traitement curatif**

Une ampoule de 100 000 UI permet d'augmenter la 25(OH)D3 d'environ 10 ng/ml dans les huit jours.<sup>2</sup>

➤ **Traitement de la carence/insuffisance « simple »**

**Insuffisance (12-30 ng/ml):**

-**Si pas d'hypophosphorémie** : une ampoule d' Uvédose® 100 000 UI, à renouveler à 1 mois puis à 3 mois (puis retour au schéma de prévention).

-**Si hypophosphorémie** : 1 ampoule d' Uvédose ®100 000 UI /mois jusqu'à normalisation de la phosphorémie (puis retour au schéma prévention).

**Carence (<12 ng/ml) :**

2 ampoules d' Uvédose ®100 000 UI / mois pendant 2 mois puis une ampoule /mois si persistance de l' hypophosphorémie et jusqu'à sa normalisation de la phosphorémie (puis retour au schéma prévention).

Ou 1 ampoule de Stérogyl 15A ® à renouveler à 6 mois si le taux de 25 OHD est encore bas.

**Surveillance** entre 1 et 3 mois puis une fois par an de la calcémie, de la phosphorémie, de la calciurie (doit rester < 4mg/kg/j), et de la clairance à la créatinine.

La 25 OH D est à doser entre 6 et 12 mois après le début du traitement

➤ **Traitement de la carence par hépatopathie, traitement anticonvulsivant**

Dédrogyl® : 4 à 10 gouttes / jour (1 gte = 5µg)

Surveillance entre 1 et 3 mois puis 1 fois par an de la calcémie, de la phosphorémie, de la calciurie (doit rester < 4mg/kg/j), de la clairance à la créatinine.

La 25 OH D est à doser entre 6 et 12 mois après le début du traitement.

➤ **Traitement de l'ostéomalacie (adulte).**: Uvesterol® (D2), Zymad® (D3), Dédrogyl® (25 OH D)

112,5 µg (4 500 UI/J), 3 mois minimum (= 405 000 UI en 3 mois)

ou 525 µg (21 000 UI/j) si hypocalcémie et/ou hypophosphorémie, jusqu'au retour aux normales et toujours associés à 1-1,5 g de calcium (puis retour au schéma prévention).

- Surveillance : calcémie tous les mois, calciurie tous les 3 mois.

- Guérison : en 6 mois, habituellement obtenue pour une dose cumulative totale de 200 000 à 800 000 UI de vitamine D naturelle.

La durée du traitement est définie en fonction de la sévérité initiale du tableau.

#### **4.4. Compléments alimentaires naturellement riches en vitamine D**

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la vitamine D répond désormais à la définition d'une hormone. On peut donc se demander s'il n'y a pas un risque de voir se développer une dépendance à la vitamine D de synthèse, comme on le voit par exemple chez les personnes traitées pour une insuffisance thyroïdienne avec la lévothyroxine de synthèse : la sécrétion de la thyroïde finit par se tarir et la glande par s'atrophier. Dans un livre provocateur, « vitamine D, hormone solaire source d'éternelle jeunesse ? » paru en mars 2011, le docteur Dupont en vient même à émettre l'hypothèse d'une carence en vitamine D liée à la perte de la fonction de synthèse endogène induite par la vitamine D de synthèse. Selon l'auteur, les modifications génétiques récemment découvertes, et qui portent sur la perte de la capacité de synthétiser la vitamine D par la peau, pourraient être liées à la supplémentation en vitamine de synthèse des générations précédentes. Dans le cadre de la prophylaxie de la carence vitaminique D, il préconise donc une supplémentation par des vitamines naturelles végétales ou animales plutôt que sous forme synthétique.<sup>68</sup>

Ainsi, les huiles de foie de morue et de flétan sont de bonnes sources de vitamine A et D mais également d'acides gras polyinsaturés indispensables. Elles ont fait la preuve de leur intérêt puisque pendant des années les nordiques s'en sont servis pour éviter les carences de ces vitamines. L'huile de foie de morue apporte également les omégas 3, notamment les deux acides gras nécessaires à la synthèse des prostaglandines qui interviennent dans la régénérescence cellulaire, la croissance et la transmission de l'influx nerveux: les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA). Il est préférable de prendre ces huiles en capsules, car elles y sont à l'abri de la lumière et de l'air, ce qui évite leur oxydation.

Ces huiles sont utiles tant chez l'adulte que chez l'enfant, et pendant la grossesse : la supplémentation est profitable également pendant la conception, en

fin de grossesse, chez les enfants en pleine croissance et à partir de la cinquantaine. Cependant, comme sous cette forme huileuse on ne peut pas dépasser une certaines quantités (2 capsules par jour par exemple), on peut compléter par un apport de vitamine D végétale, qui est la nouvelle forme proposée en compléments alimentaires

### **Exemples de compléments alimentaires naturellement riches en vitamine D :**

#### ***OEMINE AD : les huiles de foie de poisson riches en vitamines A et D3***

Ce complément est destiné à optimiser l'apport en vitamine D et A naturelles chez l'enfant et les personnes âgées. Il est composé d'huile de foie de flétan et de morue. Deux capsules de OEMINE AD correspondent à la prise d'une cuillère à café d'huile de foie de morue, mais avec un peu plus de vitamine D en raison de la présence d'huile de foie de flétan qui est 10 fois plus riche.

Composition par gélule : vitamine D3 : 2 µg ; rétinol : 810 unités

Conseil d'utilisation : 2 capsules par jour

#### ***OEMINE D2 : levure riche en vitamine D2***

Il s'agit d'une innovation, basée sur la constatation ancienne que l'on peut favoriser la concentration en vitamine D dans les organismes végétaux ou dans les levures en les soumettant aux UVB. Cette source de vitamine D naturelle était restée en retrait, car la vitamine de synthèse avait pris le pas sur la naturelle, puisque bien moins onéreuse à produire. Mais comme depuis quelques années, de plus en plus de personnes rejettent le synthétique et préfèrent le naturel, cette source de vitamine peut représenter une alternative. La levure riche en vitamine D est donc très intéressante. Il s'agit de levure banale (*Saccharomyces Cerevisiae*) soumise aux UVB, ce qui catalyse son ergostérol organique en ergocalciférol (vitamine D2). Une fois pasteurisée, la levure est mise en gélules. Chaque gélule contient 5 µg de vitamine D2. Elle y est associée à de la levure de bière. Des études ont montré que cette vitamine de type végétal était aussi

efficace que la forme D3 synthétique pour faire remonter le taux de 25 (OH) D dans le sérum. D'autres études confirment également son effet identique sur l'ossification. Cette vitamine sera une bonne alternative non seulement pour les végétariens qui ne veulent pas absorber l'huile de foie de poisson, mais aussi parce qu'elle permet de moduler la dose quotidienne.

Composition par gélule : vitamine D2 : 5 µg

Conseil d'utilisation : 2 à 6 gélules par jour pour se rapprocher des standards recommandés lors des carences (de 10 à 20 voire 30 µg selon que l'on est en insuffisance, déficience ou en carence).



## **TROISIEME PARTIE :**

**Effets extra-osseux de la vitamine D et  
nouvelles perspectives thérapeutiques**

Alors que le déficit en vitamine D a traditionnellement été défini en terme d'effets osseux, de nombreux tissus n'ayant rien à voir avec le métabolisme de l'os ou du calcium, possèdent le VDR et répondent à la 1,25 (OH) 2D. Ainsi, l'expression du VDR a été largement étudiée et s'avère ubiquitaire : tissu osseux, intestin, rein, cartilage, thyroïde, parathyroïde, hypophyse, surrénales, testicule, ovaire, pancréas, cellules immunitaires ( lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques) , muscle, tissu cardiaque, glande mammaire, tractus digestif, appareil urinaire, cerveau. Ceci explique le rôle important de la vitamine D dans de nombreux processus physiologiques autres que le métabolisme phosphocalcique et osseux.

Une méta-analyse de 2007 montre que la supplémentation en vitamine D (57211 patients recevant en moyenne 528 UI/j de vitamine D) versus placebo diminue la mortalité globale (toutes causes confondues) de la population d'environ 10%.<sup>69</sup>

Cependant, alors que les concentrations de 25OHD sériques varient fortement avec la latitude et la saison, les concentrations de 1,25 (OH) 2D sont relativement stables (grâce à une hyperparathyroïdie secondaire lorsque la 25(OH)D est trop basse) et l'effet endocrine de la vitamine D ne peut donc pas expliquer cette variabilité géographique dans l'incidence des maladies. En fait ces cellules expriment la 1 $\alpha$ -hydroxylase, qui permet la synthèse de la 1,25(OH) 2D à partir de la 25OHD , et utilisent la 25OHD circulante pour fabriquer leur propre 1,25 (OH)2D qui agit ensuite de manière autocrine (ou « intracrine ») c'est à dire localement, sur les cellules environnantes.

Les déterminants de la 1 $\alpha$ -hydroxylase extra-rénale sont probablement différents de ceux de l'enzyme rénale et le niveau de vitamine D pour ces organes est inconnu mais est probablement supérieur au niveau requis pour éviter les pathologies osseuses. On peut donc supposer que certaines pathologies puissent être influencées par une insuffisance en vitamine D, même en l'absence de signes osseux d'insuffisance en vitamine D.

# 1. Fonction musculaire et chutes

A partir de l'âge de 70 ans, une femme sur trois tombe chaque année (*Cochrane Database Syst Rev* 2003), et, après une fracture du col du fémur, 20% à 25% des patient(e)s décèdent dans l'année<sup>70</sup>. Les chutes sont donc un problème majeur de santé publique face auxquels les praticiens sont pratiquement dépourvus.

Des études ont montré, à partir de biopsies musculaires que l'expression du VDR dans les cellules musculaires diminuaient avec l'âge, sans qu'il ait été démontré de relation entre cette diminution et les concentrations de vitamine D.<sup>71</sup>

Dans une étude portant sur la prévention des chutes conduite chez 392 patients âgés de plus de 65 ans, la prévalence de la carence en vitamine D (concentration de 25OHD inférieure ou égale à 50 nmol/l soit 20ng/ml) est de 40 % chez les hommes et les femmes ayant fait des chutes.<sup>72</sup>

Deux études principales, ont mis en évidence l'association significative qu'il existe entre carence en vitamine D et chutes :

Tout d'abord, l'étude *Longitudinal Aging Study Amsterdam* en 2003, a montré que l'hypovitaminose D et l'hyperparathyroïdie étaient responsables d'un risque accru de sarcopénie chez la personne âgée. La population comprenait 1008 sujets ayant testé leur force musculaire d'agrippement (dynamomètre manuel), et 339 d'entre elles ayant subi un examen par absorptiométrie biphotonique à 3 ans d'intervalle afin d'évaluer leur masse musculaire squelettique. La sarcopénie était définie comme une perte de plus de 40% de la force musculaire d'agrippement ou une perte de plus de 3% de la masse musculaire totale. Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC, les comorbidités, le tabagisme, le niveau d'activité physique, la saison lors du prélèvement et la créatininémie, les concentrations de 25(OH)D inférieures à 10 ng/ml étaient corrélées à une

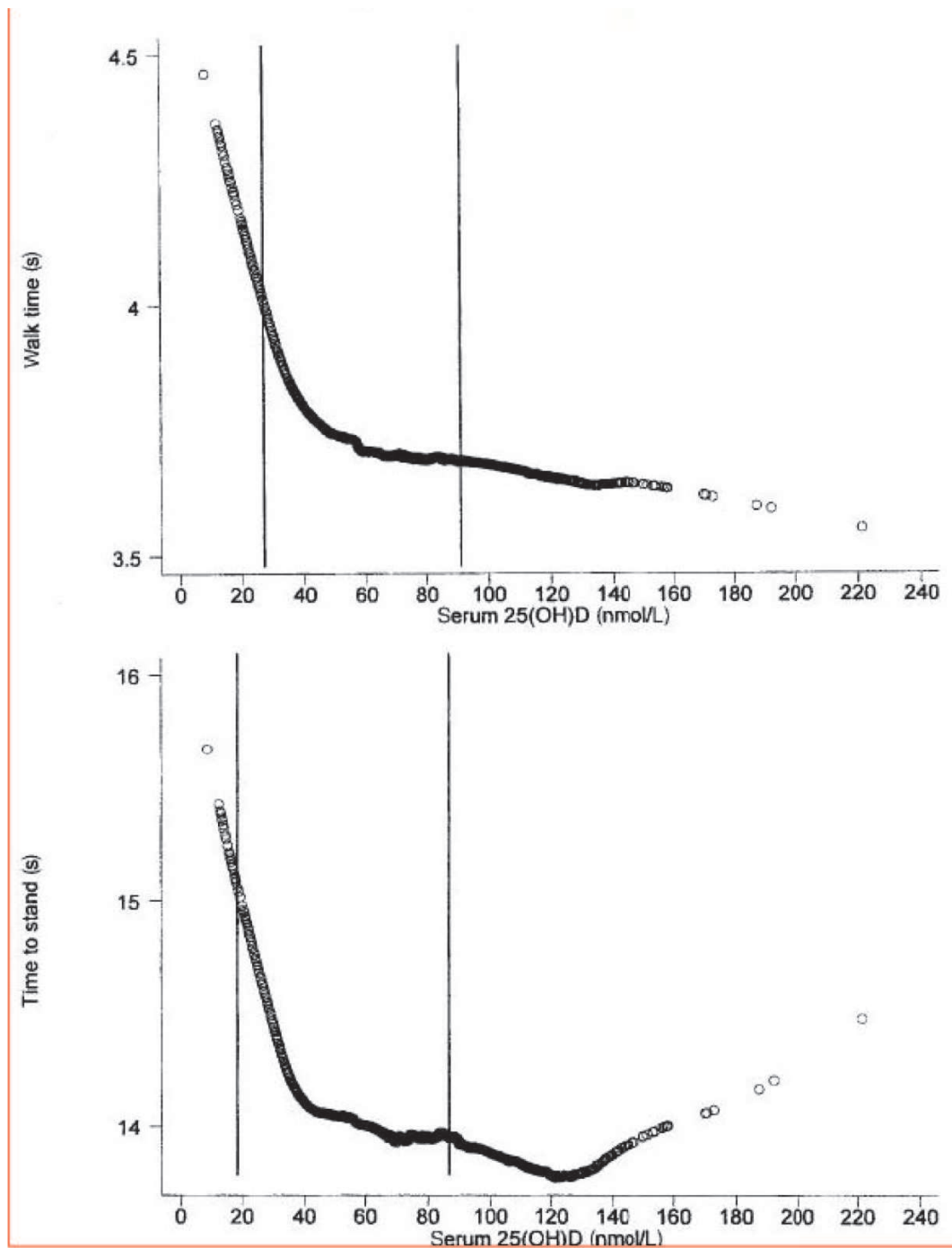
multiplication du risque de sarcopénie par 2,57 (IC=1,40-4,70) à partir de la force d'agrippement, et les concentrations inférieures à 20 ng/ml (50nmol/l) multipliaient le risque par 2,25 (IC=1,11-4,56) à partir de la perte de masse musculaire. De même, une PTH supérieure à 4 pmol/l était un facteur de risque fort de sarcopénie pour la force d'agrippement (RR=1,71 ; IC=1,07-2,73) et pour la perte de masse musculaire (RR=2,35 ; IC=1,05- 5,28.)<sup>73</sup>

Dans l'étude InCHIANTI publiée en 2007, basée sur une population italienne de 976 sujets de plus de 65 ans (âge moyen : 74,8 ans), les sujets ont été soumis à des tests évaluant leur capacités physiques : vitesse de marche sur 4 mètres, capacité à se relever d'une chaise plusieurs fois de suite, capacité à maintenir l'équilibre dans différentes position et enfin force musculaire de la main. Les résultats ont été ajustés sur l'âge, le niveau d'éducation, le tabagisme, les comorbidités, l'IMC, l'activité physique, les apports caloriques journaliers, et l'état cognitif (Mini Mental State), ainsi que sur la créatininémie, l'hémoglobinémie et l'albuminémie. Les concentrations de 25(OH)D étaient significativement associées aux mesures de force de la main dans les deux sexes ; en revanche, les autres tests de mesure de capacité physique n'ont montré de corrélation avec le niveau de 25(OH)D que chez les hommes.<sup>74</sup>

Une étude italienne parue en 2008, a comparé les profils génétiques de patients âgés ayant déclaré une chute dans les trois derniers mois : le polymorphisme des génotypes BsmI et FokI du gène codant pour le récepteur à la vitamine D (VDR) a été incriminé dans la susceptibilité individuelle à la dépression, le déclin cognitif, la perte de force musculaire ou le risque de fracture. Dans cette étude, le génotype bb s'est révélé être un facteur protecteur de chute (odds ratio=0,14 ; IC= 0,03-0,60) par rapport au génotype BB. En revanche le polymorphisme du gène FokI n'a pas montré d'impact sur le risque de chute.<sup>75</sup>

Ces études d'observation sont cependant insuffisantes pour affirmer un lien de causalité entre vitamine D et force musculaire : le déficit en vitamine D pourrait être seulement révélateur d'une pathologie sous jacente et donc du risque de mortalité associé aux chutes. Par exemple, on peut imaginer qu'une personne ayant une capacité physique diminuée sorte moins de chez elle, et par conséquent s'expose moins aux rayons du soleil et fabrique moins de vitamine D.

Une étude d'intervention réalisée en 2004 dans la cohorte américaine de la National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III), a montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorait significativement les résultats de personnes âgées à différents tests d' « agilité » (marcher 8 pas, se lever d'une chaise et se rasseoir 5 fois de suite). Cette cohorte comprenait 4100 personnes âgées en moyenne de plus de 60 ans (moyenne d'âge : 71,4 ans), vivant chez elles et issues de la population générale. Les concentrations de 25(OH) D étaient significativement associées à un gain d'agilité, avec des tests de marche améliorés de 0,27 seconde, et des tests de lever d'une chaise améliorés de 0,67 seconde, dans le quintile de 25(OH) D le plus élevé par rapport au quintile le plus bas. Le gain était le plus fort pour une concentration de 25(OH) D comprise entre 9 et 16 ng/ml, mais continuait de progresser jusqu'à des concentrations de 25(OH)D de 37,6 ng/ml, comme le montre la figure 9 .Ce gain en terme d'agilité, et en particulier le test de lever depuis une chaise, est particulièrement important pour le risque de chute. En effet, il a été montré que l'impossibilité de se lever d'une chaise multipliait par deux le risque de fracture du col du fémur. On notera que dans les valeurs les plus élevées de 25(OH) D, l'agilité diminue. Les auteurs attribuent ce phénomène au fait que ces concentrations les plus élevées sont observées chez des personnes supplémentées, par exemple en raison d'une ostéoporose ou d'une mobilité déjà réduite, ce qui induit un biais dans l'évaluation des capacités physiques de ces personnes. <sup>76</sup>



**Figure 9 : Temps mis par les patient(s) pour marcher 8 pas et se lever d'une chaise, en fonction des concentrations de 25OHD<sup>76</sup>**

En 2006 est réalisée une étude randomisée contre placebo, sur une durée de 3 ans, chez 199 hommes et 246 femmes recrutés en ambulatoire. Dans le groupe traité (700 UI de cholécalciférol et 500 mg de calcium par jour), une diminution du risque de chute de 46% chez les femmes a été observée, et ce

bénéfice est encore plus marqué chez les femmes n'ayant que peu ou pas d'activité physique (diminution du risque relatif de 65%).<sup>77</sup>

Par ailleurs, en 2007, une autre étude a montré que l'apport de 800 UI/jour de vitamine D2 versus placebo, chez des sujets résidant en maison de retraite, **diminuait le risque de chuter de 72%**. L'étude était réalisée chez 124 personnes âgées sur une période de 5 mois. Les sujets recevaient 200 UI/j de cholécalciférol, ou 400 UI, ou 600 UI, ou 800 UI ou un placebo ; Alors que dans les groupes 200, 400 et 600, il n'y a pas eu de différence significative avec le groupe placebo, le groupe 800 UI a affiché un risque relatif de 0,28 (IC=0,11-0,75).<sup>78</sup>

Ces deux études ont pour avantage de prendre pour critère de jugement principal non plus les capacités musculaires mais directement le nombre de chutes, qui est l'élément le plus important en clinique.

Une étude publiée en 2008, menée chez 242 sujets âgés en moyenne de 77ans, la supplémentation de calcium 1000mg et de vitamine D3 800UI, réduit significativement le risque de chutes de 27 % à 12 mois et de 39% à 20 mois. Les concentrations de vitamine D atteintes dans cette étude étaient à 12 et à 20 mois de 84+/- 18nmol/l et de 48+/- 16 nmol/l respectivement.<sup>79</sup>

**En résumé, ces études confirment l'effet de la vitamine D sur la réduction du risque de chutes, et cet effet est observé à partir d'une dose de 800UI. Il n'existe aucune donnée sur les seuils à atteindre pour constater un effet sur le risque de chute mais on peut retenir un seuil de 40ng/ml (100nmol /l) compte tenu de l'effet sur la fonction musculaire.**

Cet effet sur la fonction musculaire pourrait être lié d'une part à une action directe sur la taille des fibres musculaires de type 2 et d'autre part sur l'augmentation du pool calcique intracellulaire permettant la contraction

musculaire.<sup>4</sup> Une autre hypothèse avancée est celle de l'hyperparathyroïdie associée à l'hypovitaminose D. Chez l'animal, un excès artificiel de PTH engendre une diminution du nombre de fibres musculaires, une augmentation du catabolisme protéique et une diminution des apports mitochondriaux en oxygène.

## **2. Cancers**

De nombreuses enquêtes épidémiologiques ont suggéré que des concentrations élevées de 25OHD sont associées à une réduction de la fréquence des cancers et à une réduction de la mortalité liée au cancer<sup>80,81</sup> Des études ont montré qu'il existe un lien entre des concentrations élevées de 25OHD et la réduction du risque de tout type de cancers (mélanomes exclus), à savoir, entre autres : le cancer colorectal, le cancer de prostate, du poumon, des ovaires, du sein, de l'estomac, du rein, du pancréas, de la vessie et de l'utérus, ainsi que le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple.

### **2.1. Mortalité par cancer, toutes localisations confondues**

Une étude parue en 2002, met en relation les décès par cancer aux Etats- Unis de 1950 à 1994 avec l'exposition aux rayonnements UVB, région par région, depuis 1992. Une relation inverse significative entre les décès et les UVB est retrouvée pour 13 cancers : estomac, œsophage, côlon, rectum, pancréas, poumon, vessie, rein, prostate, utérus, sein et lymphome non hodgkinien<sup>82</sup>

Dans une deuxième analyse publiée en 2003, les résultats sont ajustés à différents facteurs confondants : le tabac, le régime alimentaire, le lieu de vie urbain ou rural ou le niveau économique. Mais les relations inverses citées précédemment persistent même après ajustement.<sup>83</sup>

En 2006 les résultats d'une cohorte de 47 800 hommes suivis entre 1986 et 2000 ont été publiés. Leurs statuts vitaminiques D ont été évalués à partir de six



facteurs : les apports alimentaires de vitamine D, la quantité de temps passée à l'extérieur, la pigmentation de la peau, le lieu de résidence, l'IMC et la prise de suppléments vitaminiques. Pendant le suivi, 4286 cancers ont été diagnostiqués, dont 2025 mortels. Les résultats ont montré qu'une augmentation de la concentration de 25(OH)D de 10 ng/ml était associée à une diminution de l'incidence des cancers de 17% (RR=0,83 ; IC=0,74-0,92) et une diminution de la mortalité de 29% (RR=0,71 ; IC=0,60- 0,83).<sup>84</sup>

En 2003, une étude d'intervention est réalisée chez des femmes ménopausées issues du Nebraska (latitude 41,4°N, comparable à Barcelone), sur 4 ans.

Leur concentration moyenne de 25(OH)D à l'entrée était de 28,7 ng/ml, ce qui est assez élevé. Elles ont été séparées en trois groupes de façon randomisée et ont reçu soit de la vitamine D3 (1100 UI par jour) et du calcium (1500 mg par jour), soit du calcium et un placebo, soit deux placebo. La concentration moyenne de 25(OH)D dans le groupe traité, à un an, s'est élevée à 38,5 ng/ml. Pendant l'étude il y a eu 50 cancers diagnostiqués (majoritairement la première année). Les cancers étaient des cancers du sein, du rectum, de l'ovaire, de la vessie, de l'œsophage, du rein, du poumon, du pancréas, des myélomes et des lymphomes.

Dans le groupe calcium + vitamine D, il a été observé une diminution du risque relatif de cancer de 60%. En excluant les cancers survenus pendant la première année de l'étude, dont on peut supposer qu'ils évoluaient antérieurement à la mise sous vitamine D, ce risque diminue encore à 77%, et se démarque du groupe calcium seul dans lequel une diminution du risque relatif de cancer avait aussi été constatée (diminution connue pour les cancers colo-rectaux en particulier). Les schémas 12 et 13 montrent les pourcentages de patients restés sains dans les trois groupes.<sup>85</sup>

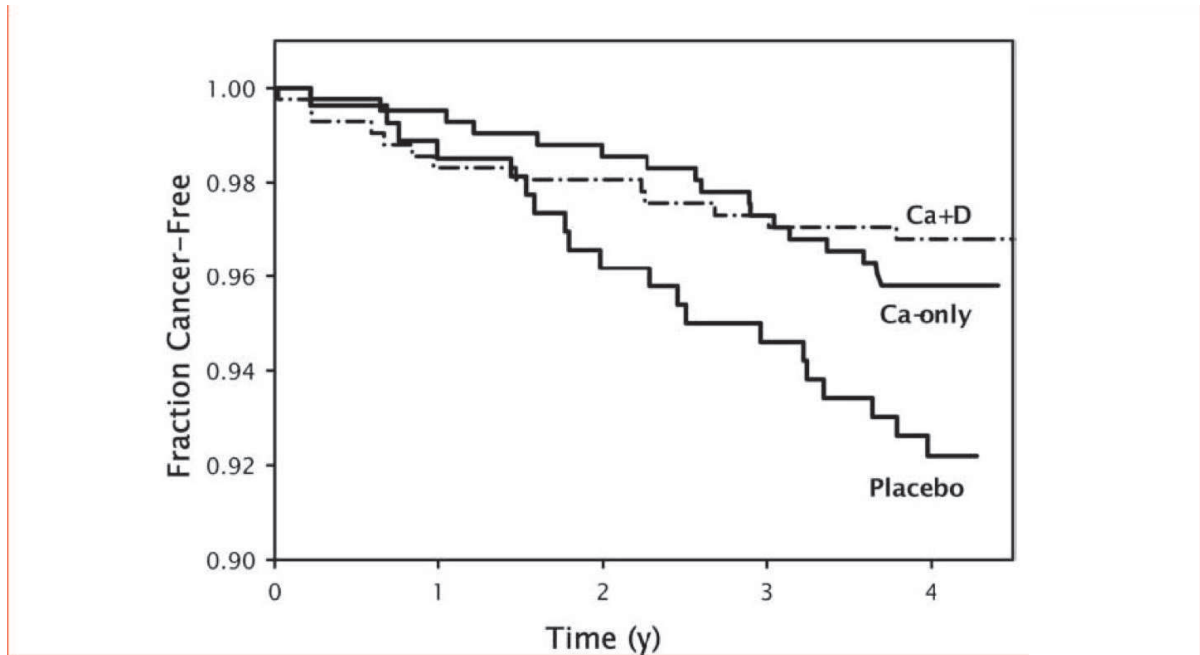


Figure 10: Evolution des pourcentages de patients sans cancer, dans les groupes calcium seul, vitamine D plus calcium et placebo, première année incluse<sup>85</sup>

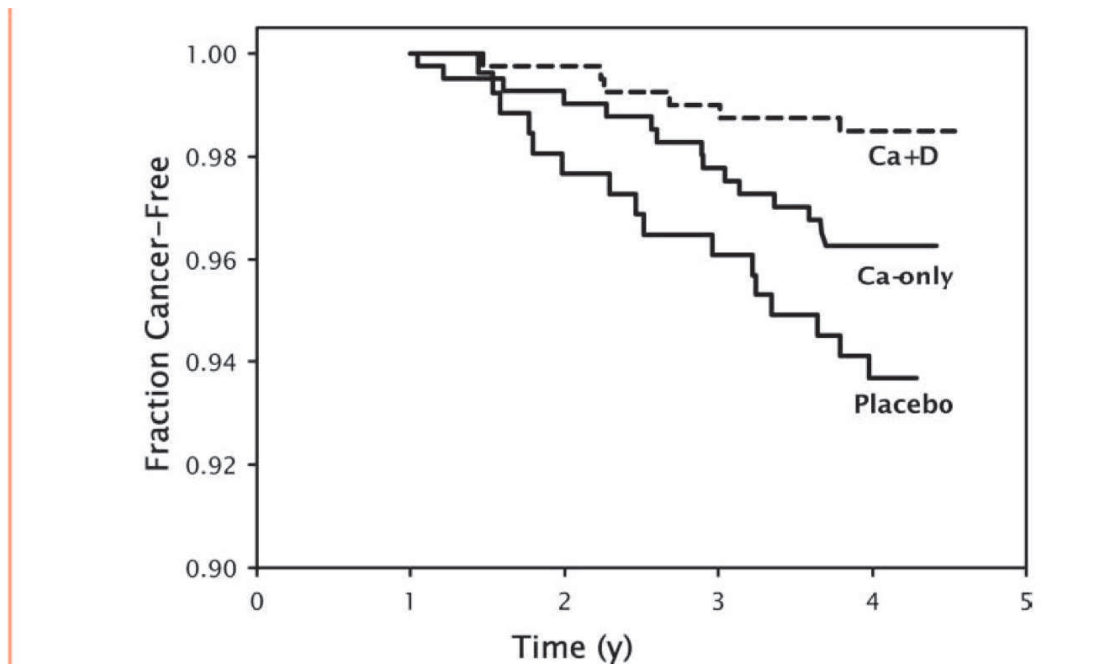


Figure 11 : Evolution des pourcentages de patients sans cancer, dans les groupes calcium seul, vitamine D plus calcium et placebo, première année exclue<sup>85</sup>

## **2.2. Cancer colorectal**

Une alimentation riche en graisses est associée à une excrétion fécale accrue d'acides biliaires, notamment d'acide lithocolique (LCA). Celui-ci est peu résorbé dans la circulation entéro-hépatique et est donc retrouvé en grande partie dans le côlon. A forte concentration, il entraîne des cassures de l'ADN et inhibe l'action des enzymes de réparation. Son rôle carcinogène est important et a été démontré : chez l'animal, il favorise l'apparition de néoplasies du colon et, chez l'homme atteint de cancer du colon, il est présent en concentration très élevée.

Il a été démontré chez le rat qu'une supplémentation en vitamine D et calcium réduit l'incidence du cancer du côlon et inhibe le phénomène de carcinogénèse induit par une alimentation riche en acides gras ou par l'instillation intra-rectale de LCA.

En 2002, une étude américaine propose un mécanisme qui pourrait expliquer le rôle protecteur de la vitamine D dans le cancer du côlon. L'activation du récepteur à la vitamine D, par la vitamine D mais également par le LCA, induit une expression accrue du cytochrome P450 qui détoxifie le LCA au niveau hépatique et intestinal. La vitamine D protégerait donc du cancer du côlon dans les conditions normales, en protégeant le système entérique des effets néfastes du LCA. Cet effet protecteur est compromis lorsque la voie de détoxification est saturée, soit par une alimentation trop riche en LCA, soit par un déficit en vitamine D. <sup>86</sup>

Dans une étude effectuée sur 8 ans, 67 témoins ont été associés aux 34 cas de cancer du côlon développés pendant l'étude (2 témoins par cas) comparables pour le sexe, l'âge, et le mois auquel a été effectué le prélèvement sanguin. Les résultats ont mis en évidence un risque relatif de développer un cancer du côlon diminué de 75% chez les sujets ayant une 25(OH)D comprise entre 27 et 32 ng/ml, et de 79% chez ceux ayant une 25(OH)D entre 33 et 41 ng/ml. <sup>87</sup>

En 2004 , dans une étude relativement similaire, réalisée chez des femmes américaines sur une période de 11 ans, 193 cas de cancer colorectaux ont été diagnostiqués, auxquels ont été associés deux témoins par cas. Après ajustement sur l'IMC, le tabagisme, les antécédents familiaux, l'activité physique, la prise de traitement oestro-progestatif, la prise d'aspirine et le régime diététique, le risque relatif de développer un cancer colorectal était inversement corrélé à la moyenne de 25(OH)D, et les femmes du quintile supérieur (médiane de 25(OH)D=35,3 ng/ml), avaient un risque diminué de 47% par rapport aux femmes du quintile inférieur (médiane de 25(OH)D=14,9 ng/ml). A noter, cette relation n'existait que chez les femmes de plus de 60 ans, et pour les cancers du côlon distal et du rectum (par opposition aux cancers du côlon proximal)<sup>88</sup>

En 2005, une méta-analyse qui incluait ces deux études et seize autres, a montré que 50% des cas de cancer colorectal pourraient être prévenus lorsque les apports en vitamine D passent de 100 à 1000UI/j, ou que les concentrations de 25(OH)D passent de 12 à 33 ng/ml. Si les concentrations basales de 25(OH)D étaient supérieures à 12 ng/ml, le gain serait bien sur moindre, sans toutefois que l'on sache de combien il serait et jusqu'à quelles concentrations de 25(OH)D on obtient toujours un bénéfice <sup>89</sup>

### **2.3. Cancer de la prostate**

Une première étude parue en 1992, analysant la répartition géographique du cancer de prostate aux Etats-Unis a révélé une corrélation inverse très significative entre l'incidence du cancer de prostate et le taux d'ensoleillement. Les auteurs soulignent qu'en dehors de la vitamine D, aucun facteur connu d'eux n'était en mesure d'expliquer cette association.<sup>90</sup>

Une étude finlandaise réalisée sur environ 19 000 hommes en 2000, a montré un risque relatif de développer un cancer de prostate multiplié par 1,7 chez les

hommes ayant une concentration de 25(OH)D inférieure à la médiane par rapport aux autres. Chez les hommes les plus jeunes (moins de 52 ans), Ce coefficient s'élevait à 3,1, ce qui laisse supposer que la carence en vitamine D prédispose à un cancer de prostate plus précoce et plus agressif. <sup>91</sup>

Dans une étude cas témoins publiée en 2001, il a été montré que la maladie se développait moins souvent et se développait plus tard (3 à 5 ans plus tard) chez les patients qui s'exposaient le plus au soleil. L'exposition au soleil était évaluée par les coups de soleil dans l'enfance, les vacances passées à l'étranger, l'inclinaison à prendre des bains de soleil, et l'exposition quotidienne au soleil, qui se sont révélés être des facteurs protecteurs vis-à-vis du cancer de prostate. <sup>92</sup>

Des études *in vitro* ont montré que la vitamine D3 et la vitamine D2 étaient capables de bloquer l'activité des cellules cancéreuses prostatiques. <sup>93</sup>

La vitamine D est déjà utilisée pour traiter le cancer de la prostate résistant aux traitements hormonaux : Dans une étude de phase 2, où le Taxotère® était associé ou non à de l'inécalcitol (analogue du calcitriol ou vitamine D mais moins hypercalcémiant) les auteurs ont observé des résultats favorables : sur 42 patients, 33 ont un taux de PSA (Prostate specific Antigen) diminué de 30 % au cours des trois premiers mois de traitement soit un **taux de réponse thérapeutique évalué à 87%**. Avec le Taxotère seul en revanche la taux de réponse thérapeutique estimé sur la baisse du PSA était de seulement 65%, soit un gain de plus d'un tiers des patients avec l'association Taxotère® inécalcitol <sup>94</sup>

## **2.4. Cancer du sein**

Une étude de 2007 suggère que la vitamine D pourrait réduire le risque de cancer du sein de 50%. Mais quand on s'intéresse aux doses utilisées, elles sont évidemment bien supérieures à celles qui conduisent à une concentration sérique de 70nmol/L. En effet, pour réduire de 50% le risque de cancer du sein, il faudrait atteindre un taux de 130 nmol/L, ce qui implique une prise quotidienne de 4000 UI de vitamine D ! <sup>95</sup> De telles doses semblent difficiles à utiliser de façon préventive en médecine traditionnelle.

Plus récemment, l'étude épidémiologique française E3N réalisée auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN), s'est intéressée à la relation entre concentrations sériques de vitamine D et de calcium et risque de cancer du sein. Sur 98 995 femmes volontaires, 17540 femmes qui ont donné un échantillon sanguin entre 1995 et 1998 et disposaient de données alimentaires détaillées sur leur consommation en vitamine D et calcium. Parmi celles-ci, 636 cas de cancer de sein ont été identifiés. Ces cas ont été appariés chacun à deux témoins n'ayant pas développé de cancer du sein en fonction de leur âge (+/- 2 ans), du statut ménopausique au moment de la prise de sang, de leur âge à la ménopause (+/- 2 ans), du centre de recueil (même région parmi les 40 centres de prélèvement) et de leur date de prélèvement (même année).

D'une part, les résultats de l'étude ont permis de montrer que seulement 25% des femmes avaient une concentration sérique en vitamine D comprise dans la zone des valeurs recommandées. (30 à 80 ng/ml). Par ailleurs il a été montré une **diminution significative de 25 % du risque de cancer du sein** chez les femmes ayant les concentrations sériques les plus élevées en 25 (OH) D (>27,0ng/ml) comparées aux femmes ayant les valeurs les plus faibles (<19 ,8ng/ml) <sup>96</sup>. En revanche aucune association n'a été mise en évidence entre la concentration sérique en calcium et le risque de cancer du sein.

Des études d'intervention sont nécessaires pour évaluer l'intérêt d'une supplémentation chez des femmes carencées pour la réduction du risque de cancer du sein.

## **2.5. Données physiopathologiques**

La vitamine D régule l'expression de plus de 200 gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Ainsi, elle induit l'apoptose de certaines cellules cancéreuses en bloquant la production de la protéine Bcl-2 (l'expression de cette protéine inhibe l'apoptose)<sup>97</sup> et en inhibant la néoangiogénèse et le risque de dissémination métastatique<sup>98</sup>.

Il est important de noter que la concentration de 1,25(OH)<sub>2</sub>D n'augmente pas en cas de concentration élevée de 25(OH)D, par le biais d'une exposition intense aux UVB ou en cas d'apport *per os* important. Une explication de ce phénomène pourrait être l'expression par les cellules de la prostate, du côlon ou du sein, du gène de la 1alpha-hydroxylase. Ces cellules peuvent ainsi produire leur propre 1,25(OH)<sub>2</sub>D, qui agit à l'échelle locale sans être relarguée dans la circulation. C'est l'effet « autocrine » ou « paracrine » de la vitamine D. De façon notable, quand une cellule exprime un gène sous l'influence d'un facteur donné (par exemple l'exposition à *Mycobacterium tuberculosis*), elle exprime en même temps le gène de la 24-hydroxylase, de sorte que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D produite sera aussitôt inactivée. Ceci permet une activité de type « on-off » extrêmement rapide. L'ensemble de ce phénomène est dépendant de la concentration de substrat disponible, c'est-à-dire de la concentration de 25(OH)D dans le liquide extra-cellulaire, et explique pourquoi il ne faut pas se fier à la seule valeur de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, mais bien à celle de 25(OH)D. De même, le seuil de 25(OH)D nécessaire pour assurer ce fonctionnement « paracrine » est peut-être supérieur à celui nécessaire pour assurer le fonctionnement endocrine (régulation de l'homéostasie phospho-calcique), mais ce seuil demeure encore indéterminé.<sup>85</sup>

En résumé la vitamine D semblerait protéger de certains cancers et il serait certainement utile de veiller au statut vitaminique D en prévention. Dans le cas où le diagnostic de cancers serait confirmé, notamment au niveau de la prostate, des études d'intervention avec de fortes doses de vitamine D jusqu'au seuil de 50 µg par jour en association avec les traitements thérapeutiques de chimiothérapie permettraient de confirmer ou d'invalider l'intérêt de ce geste.

### 3. Risque cardiovasculaire

Comme pour le risque de cancer, le fait de vivre à une latitude haute est associé à un sur-risque de développer une hypertension (HTA), et plus généralement de développer une maladie cardio-vasculaire.<sup>99</sup>

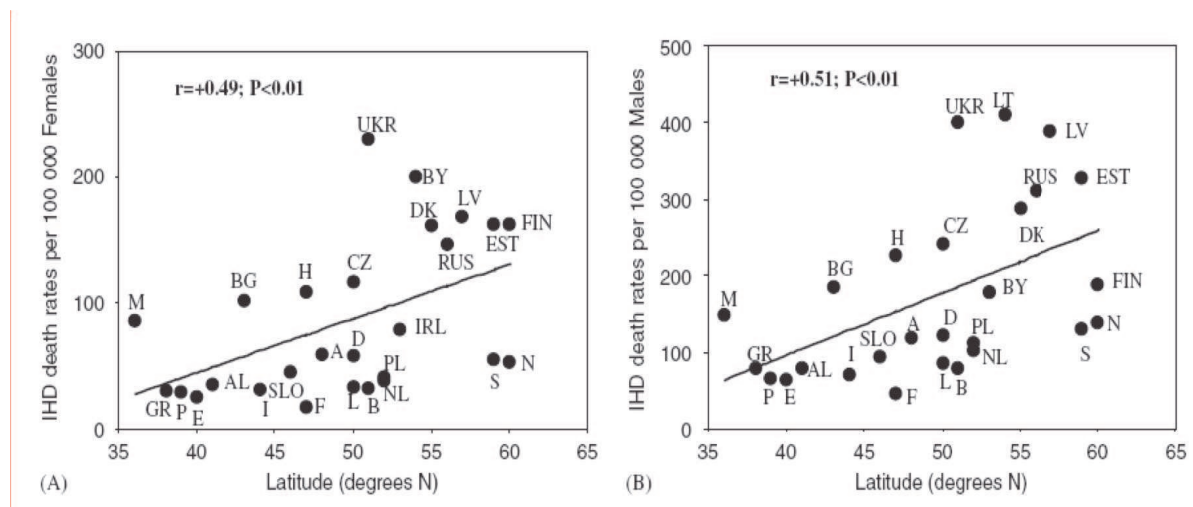


Figure 12: Association entre latitude et mortalité par pathologie cardiaque ischémique, en Europe et dans le Monde<sup>99</sup>

#### 3.1. La vitamine D : un facteur de risque cardiovasculaire en soi ?

Plusieurs travaux suggèrent que l'hypovitaminose D serait un facteur de risque cardio-vasculaire. Ainsi, dans une étude longitudinale réalisée en 2008 sur



1739 hommes et femmes, de 59 ans en moyenne à l'inclusion, pendant 5 ans 1/2, 120 sujets ont développé un premier événement cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, angor, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou insuffisance cardiaque). Parmi les sujets qui avaient une carence en vitamine D, définie par une 25(OH) D inférieure à 15 ng/ml, le risque relatif de développer un tel événement était augmenté de 62% (RR=1,62 ; IC=1,11-2,36 ; p=0,01). Cette association était constatée après ajustement sur les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire que sont : l'âge, le sexe, la PAS, la prise d'un traitement anti-hypertenseur en cours, le diabète, le tabagisme, le rapport cholestérol total/HDL, l'IMC et la créatininémie. Ces résultats se maintenaient également après ajustement sur l'activité physique ou la concentration de protéine C-réactive.<sup>100</sup>

Une publication de la Johns Hopkins University School of Medicine de Baltimore confirme également le lien entre carence en vitamine D et risque vasculaire cérébral : la carence en vitamine D serait peut être même une cause de surmortalité par accident vasculaire cérébral (AVC). Elle augmenterait par deux les risques d'AVC fatal. Les auteurs de l'étude conseillent fortement la généralisation du dépistage et du traitement des carences en vitamine D.<sup>101,102</sup>

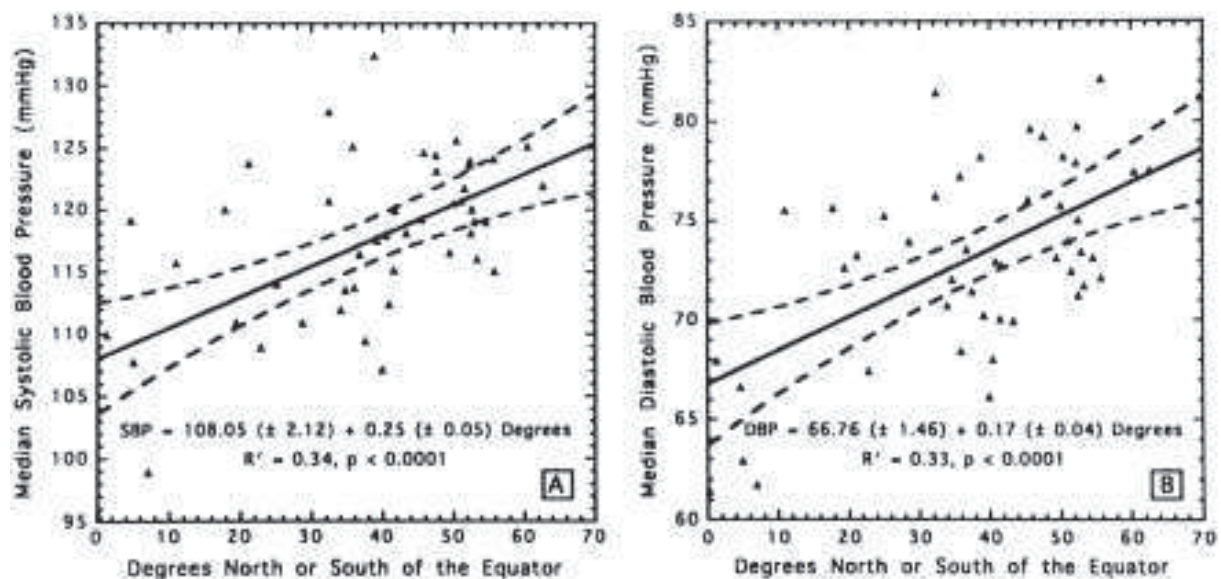
Les facteurs évoqués pour expliquer le lien entre vitamine D et santé cardio-vasculaire sont nombreux. Tout d'abord, comme elle pourrait agir sur l'« hypertension » (voir paragraphe 3.3.2), la 1,25(OH) 2D agit sur le système rénine-angiotensine en inhibant l'expression du gène de la rénine. D'autre part, les cellules des muscles lisses de la paroi des vaisseaux, et les cellules endothéliales expriment le récepteur à la vitamine D. Elles sont également capables de produire leur propre 1,25(OH) 2D . Lors d'une hypertrophie myocardique, les gènes mis en jeu dans la production du peptide atrial natriurétique sont surexprimés. Ces gènes possèdent des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) et sont réprimés par la 1,25 (OH) 2D chez l'animal et en

culture cellulaire <sup>103</sup>

Une étude menée par Zittermann en 2006 met également en relation déficit en vitamine D, insuffisance cardiaque congestive et taux sanguins élevés de marqueurs inflammatoires tels que la CRP (protéine C réactive) et IL-10 (interleukine -10) <sup>104</sup>

### **3.2. Hypertension artérielle**

L'étude INTERSALT en 1997 a démontré un lien entre latitude et HTA : chez plus de 10 000 participants, les pressions artérielles systoliques et diastoliques étaient corrélées à la distance par rapport à l'équateur. <sup>105</sup>



**Figure 13:**

**A :** Relation entre pression artérielle systolique (SBP) et distance nord ou sud par rapport à l'équateur. Les symboles représentent la latitude des centres INTERSALT

**B :** Relation entre pression artérielle diastolique (DBP) et distance nord ou sud par rapport à l'équateur.

Pour les 2 graphiques, les lignes brisées représentent les limites d'un intervalle de confiance à 95% <sup>105</sup>

Des variations saisonnières de pression artérielle ont aussi été observées dans les climats tempérés : la pression artérielle est plus haute en hiver, lorsque les rayonnements UVB sont les plus faibles, alors qu'elle est la plus basse en été, lors du pic de rayonnement UVB.

Afin d'analyser le lien entre HTA et vitamine D, une étude comportant 613 hommes âgés de 40 à 75 ans et 1 198 femmes âgées de 30 à 55 ans, suivis pendant 4 à 8 ans paraît en 2007. Chez les sujets présentant une 25(OH)D < 15 ng/ml, par rapport à ceux présentant une 25(OH)D > 30 ng/ml, le risque relatif de présenter une HTA à 4 ans était multiplié par 3,18 (95% IC : 1,39 à 7,29) . Les auteurs concluent donc que la concentration de 25(OH)D est inversement corrélée au risque de développer une hypertension. <sup>106</sup>

Une étude d'intervention parue en 1998 montre que l'exposition à des UVB, versus des UVA, à raison de trois fois par semaine pendant six semaines, chez des personnes atteintes d'hypertension artérielle modérée non traitée, permet une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique de 6 mmHg. Dans le groupe soumis aux UVB, la 25(OH) D est passée de 23 ng/ml à 60 ng/ml, alors que dans le groupe soumis aux UVA, elle n'a pas évolué. De même, dans le groupe UVB, les pressions artérielles ont significativement diminué alors qu'elles n'ont pas diminué dans le groupe soumis aux UVA. <sup>107</sup>

Une autre étude d'intervention parue en 2001, chez 148 femmes âgées présentant une carence en vitamine D, a montré que la prise de vitamine D plus calcium versus calcium plus placebo réduit de 9% la pression artérielle systolique. Dans cette étude, les patientes étaient supplémentées par 800 UI de vitamine D3 pendant 8 semaines. La moyenne des concentrations de 25(OH) D est passée de 10,2ng/ml à 25,9ng/ml. <sup>108</sup>L'information sur ces valeurs de 25(OH)D est très importante car l'effet bénéfique de la vitamine D sur la pression artérielle pourrait n'être observé que chez les sujets initialement

carencés, ce qui explique pourquoi certaines études d'intervention plus larges, chez des sujets peu ou pas carencés, supplémentés par des doses ne faisant pas varier significativement la concentration de 25(OH)D, ne montrent pas de résultats significatifs.

D'un point de vue physiopathologique, cette corrélation entre HTA et vitamine D s'explique par deux phénomènes principaux. Tout d'abord, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D contrôle l'expression du gène de la Rénine, dans le sens d'une diminution de la production de Rénine et d'Angiotensine. Ce mécanisme est indépendant du métabolisme phosphocalcique et agit par l'intermédiaire du VDR. Chez la souris, la suppression de l'expression du VDR engendre une augmentation drastique de la production de Rénine, une HTA et une cardiomyopathie hypertrophique. Par ailleurs, il a été montré *in vitro* que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D bloque la prolifération des cellules musculaires lisses, ce qui peut ralentir le processus de formation d'une thrombose artérielle. <sup>106,109</sup>

### **3.3. Athérosclérose**

La vitamine D s'oppose à au moins deux des phases majeures de l'évolution néfaste vers l'athérosclérose : l'inflammation et la calcification des artères.

Dans une étude épidémiologique récente, publiée en 2011 et visant à évaluer l'impact de la vitamine D sur la souplesse des artères, les chercheurs ont mesuré la capacité de l'artère brachiale à se dilater. Cette dilatation était plus faible chez les patients en carence de vitamine D. Parallèlement, ils ont observé que les cellules endothéliales deviennent plus sensibles à l'inflammation et perdent leur souplesse. <sup>110</sup>

De même, une étude réalisée en 2009 chez les patients présentant de l'athérosclérose avec des plaques d'athérome carotidiens a montré, lors du suivi sur plusieurs années, que ceux qui avaient été déficients en vitamine D avaient

des lésions plus importantes, et qu'il y avait une relation proportionnelle entre l'importance de la carence et l'épaisseur des plaques.

Chez les patients en insuffisance rénale, ayant notamment une déficience en fraction active de la vitamine D, il a été rapporté une prévalence élevée de calcification vasculaire chez ceux qui sont carencés en vitamine D. L'analyse multifactorielle de cette étude a montré que quels que soient l'âge ou l'importance du diabète ou des maladies cardiovasculaires associées, les calcifications étaient directement liées à la carence en vitamine D.<sup>111</sup>

### **3.4. Diabète de type 2**

La carence en vitamine D diminue la production d'insuline, augmente la résistance à l'insuline et est associée au syndrome métabolique. Le lien entre vitamine D et métabolisme du glucose a été mis en évidence pour la première fois chez des souris pour lesquelles on a constaté que l'absence du récepteur à la vitamine D induisait une altération de la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas (cf partie IV.1.1 sur le diabète de type 1).

Chez l'Homme, la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas a été évaluée dans une étude publiée en 2004. Une épreuve de charge au glucose chez 126 volontaires sains a montré que la concentration en 25(OH)D était positivement liée à l'indice de sensibilité à l'insuline (plus l'organisme est « chargé » en vitamine D, plus il est sensible à l'insuline), et négativement liée à l'activité des cellules  $\beta$  du pancréas (moins l'organisme est chargé en vitamine D, moins il sécrète d'insuline)<sup>112</sup>

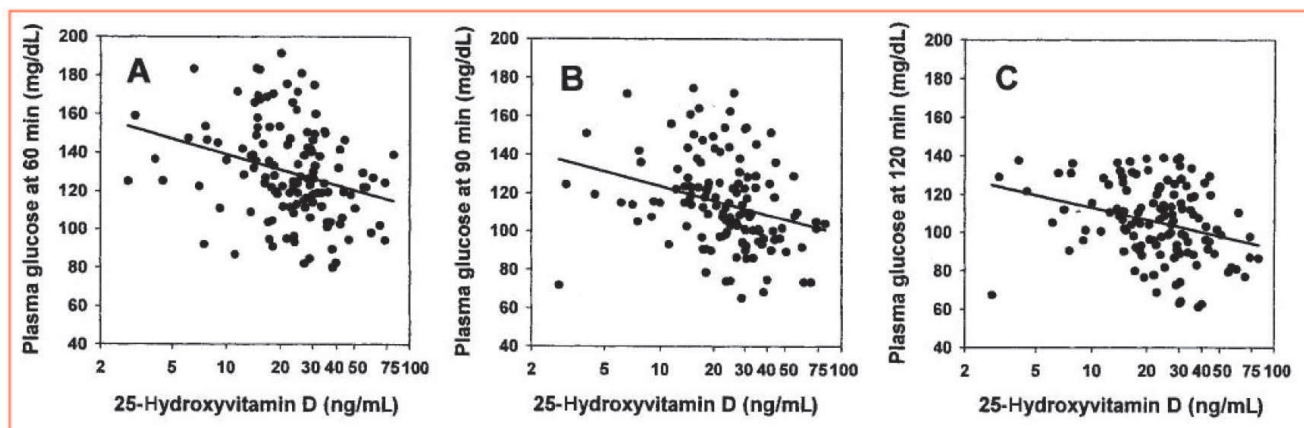


Figure 14 : Relation entre 25(OH)D et glycémie à 60, 90 et 120 minutes après ingestion de glucose <sup>112</sup>

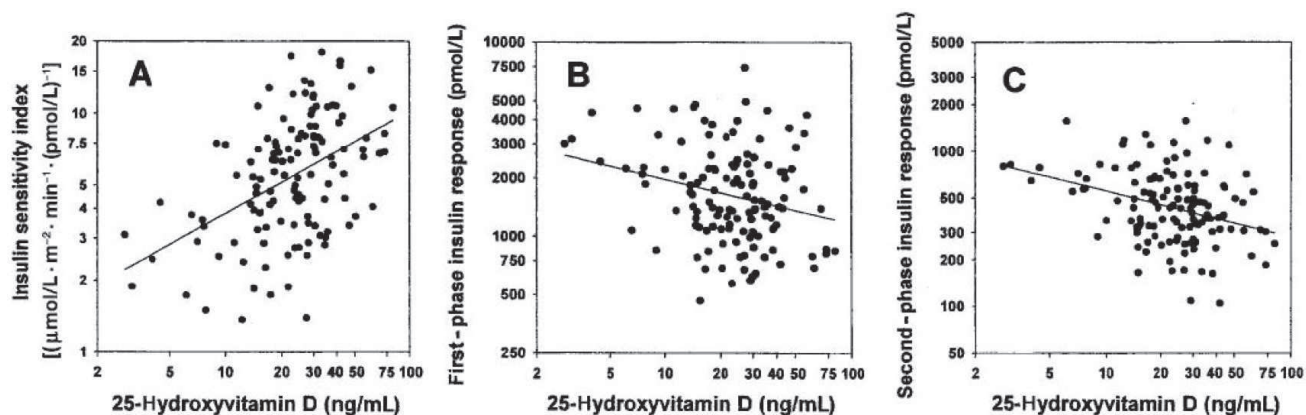


Figure 15 : Relation entre 25(OH)D, indice de sensibilité à l'insuline et production d'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas <sup>112</sup>

Dans une étude américaine publiée en 2006, comportant 83779 femmes suivies de 1980 à 2000, les apports en vitamine D et calcium ont été évalués par des questionnaires tous les deux à quatre ans. Au total, 4 843 cas de diabète de type 2 ont été diagnostiqués pendant le suivi. A la fois le calcium et la vitamine D ont montré des effets bénéfiques sur le risque de développer un diabète, mais surtout leurs effets s'additionnaient. Ainsi, l'association combinée d'un apport de vitamine D supérieur à 800 UI/j et de calcium supérieur à 1200 mg/j montre un risque relatif de développer un diabète de type 2 diminué de 33% (RR=0,67; IC=0,49- 0,90) comparativement à des apports de vitamine D inférieurs à 400 UI/j et de calcium inférieurs à 600 mg/j. Cette étude présente

l'avantage d'avoir été réalisée sur un large échantillon, mais son principal défaut est lié à la façon dont a été évalué le statut vitaminique D, à savoir par le biais des sources alimentaires uniquement, et pas par l'exposition solaire, qui est la source majeure de vitamine D. <sup>113</sup>

Dans une autre étude parue en 2006, réalisée dans une cohorte britannique suivie depuis la naissance en 1958, les taux les plus faibles de 25(OH)D étaient associés avec de plus hauts pourcentages d'HbA1c. <sup>114</sup>

En 2008, une étude finlandaise a également retrouvé une diminution de risque relatif de développer un diabète de type 2, mais uniquement chez les hommes. Sur un suivi compris entre 17 et 22 ans, 412 diagnostics de diabète de type 2 ont été dénombrés, auxquels ont été attribués 986 témoins de même âge, sexe, vivant dans la même municipalité et ayant été prélevés à la même saison. Chez les hommes, après ajustement sur l'IMC, l'activité physique, le tabagisme et le niveau d'éducation, le risque de développer un diabète dans le quartile supérieur de vitamine D (moyenne de 25(OH) D à 27,6 ng/ml), par rapport au quartile inférieur (25(OH)D à 89 ng/ml) était diminué de 82% (OR=0,28 ; IC=0,10-0,81 ;  $p < 0,001$ ). Cette étude présente l'avantage d'avoir évalué le statut vitaminique D non pas sur les apports oraux, ni même sur l'exposition solaire déclarée, mais directement sur la mesure de 25(OH)D sérique. <sup>115</sup>

Une étude de 2011 a montré que la vitamine D peut contribuer à rétablir l'équilibre glycémique. 90 sujets diabétiques répartis au hasard en 3 groupes ont consommé deux fois par jour pendant 12 semaines les uns une boisson nature, dans le second groupe une boisson enrichie avec 500 UI de vitamine D et 150mg de calcium, et dans le troisième groupe, une boisson contenant 500 UI de vitamine D et 250 mg de calcium. Dans les deux groupes supplémentés par 25  $\mu$ g par jour, les valeurs glycémiques à jeûn ont baissé au bout de 3 mois en moyenne de 13 %, l'hémoglobine glyquée de 0,4%, le tour de taille d'environ 4%, et l'indice de masse grasseuse de 1%, tandis que la vitamine D augmentait

de 32 %. Les auteurs en ont déduit que la prise quotidienne de vitamine D à **25 µg par jour** avec ou sans calcium ajouté, améliore l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques de type 2. <sup>116</sup>

### **3.5. Surpoids, obésité**

Plusieurs études constatent l'association entre obésité et carence vitaminique D. Une étude américaine a été réalisée en 2004 sur 154 sujets obèses (IMC moyen: 37,3) versus 148 témoins. Le choix des témoins était ajusté sur l'âge (moyenne : 37 ans), le sexe et la couleur de peau. Les résultats ont révélé que les concentrations de 25(OH) D étaient inversement reliées à l'IMC (moyenne dans le groupe obèse : 23,5 ng/ml, moyenne dans le groupe non-obèse : 31 ng/ml), ainsi qu'à la quantité de masse grasse du corps, déterminée par absorptiométrie biphotonique (p=0,001).

Les auteurs de cette étude attribuent ces corrélations au stockage de la vitamine D dans les cellules adipeuses et voient donc plutôt l'obésité comme une cause de la carence en vitamine D que l'inverse <sup>117</sup>

En 2007, une étude espagnole a retrouvé des résultats identiques à partir d'une cohorte de 43 femmes avec obésité morbide (IMC > 40), 28 femmes avec obésité non morbide (IMC entre 30 et 40) et 50 femmes avec IMC inférieur à 30. Les femmes obèses avaient des concentrations de 25(OH)D significativement plus basses que celles avec un IMC inférieur à 30 (15,2 ng/ml et 18,7ng/ml versus 22,7 ng/ml, p=0,001). Par ailleurs, la concentration de 25(OH)D était inversement associée au poids, à l'IMC, au rapport tour de taille / tour de hanches, et à la quantité de masse grasse corporelle (p=0,0001). Cette relation entre masse grasse et 25(OH) D persistait même après ajustement sur le poids, l'IMC et le rapport taille / hanches. Les auteurs expliquent cette relation par le stockage de la vitamine D dans les adipocytes, mais soulignent qu'un facteur comportemental peut également jouer un rôle dans cette association, par



une mobilité réduite des personnes avec obésité morbide, et une moindre exposition au soleil pour des raisons esthétiques, avec des vêtements plus couvrants, etc...<sup>118</sup>

Enfin, en 2008, une étude réalisée sur 2187 sujets réaffirme que l'IMC est inversement lié à la 25(OH) D sérique. Cette étude montre également, comme l'étude américaine citée plus haut, que les valeurs de 1,25(OH) D diminuent au fur et à mesure que l'IMC croît. Ils en concluent que la 1,25(OH) D n'est pas un facteur biologique déterminant dans le développement de l'obésité.<sup>119</sup>

En Juillet 2011, une étude ayant pour objectif d'évaluer l'effet sur 12 mois d'une perte de poids via une restriction calorique et /ou la pratique d'une activité physique sur les niveaux de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] est réalisée chez 439 femmes ménopausées, en surpoids ou obèses. La restriction calorique avait pour objectif d'atteindre une perte de poids de 10% et la pratique de sport consistait à 45 min d'activité 5 fois par semaine. Aucun changement significatif des niveaux sériques de 25(OH)D n'a été trouvé entre les groupes d'intervention et le groupe contrôle. Cependant, les femmes ayant perdu <5%, entre 5-9,9%, 10-14,9% et >15% de leur poids initial ont vu leur taux de 25(OH)D augmenter de 2,1, 2,7, 3,3 et 7,7 ng/mL respectivement (p=0.002). Cette étude indique qu'une perte de poids importante permet d'augmenter le taux de 25(OH)D circulante, perte de poids qui peut être atteinte par une restriction calorique et/ou, la pratique d'une activité physique.<sup>120</sup>

Cependant aucune étude d'intervention n'a pu démontrer une baisse de l'IMC avec une supplémentation vitaminique D. Dans un essai randomisé contre placebo en 2008, sur un échantillon de 455 sujets obèses ou en surpoids traités pas 20000UI de vitamine D3 par semaine, Il n'y a pas eu de modification significative du poids au terme de l'étude (1 an).<sup>121</sup> Par conséquent, le lien de causalité entre carence en vitamine D et obésité reste donc à prouver.

## **4. Système immunitaire**

Les effets de la vitamine D sur les maladies inflammatoires ou immunitaires s'expliquent en partie par la présence du récepteur à la vitamine D (VDR) dans les cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques), ainsi que d'une 1alpha-hydroxylase (qui hydroxyle la 25-hydroxyvitamine D3) dans ces mêmes cellules, ce qui leur permet une production locale de la forme active de la vitamine D.

### **4.1. Maladies auto-immunes**

Après le cancer et les maladies cardiovasculaires, les maladies auto-immunes sont la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. Il semblerait que la vitamine D empêche le développement de réactions auto-immunes pathogènes. Elle possède des propriétés immunosuppressives ou immunomodulatrices qui entraînent une baisse de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines, ce qui pourrait entre autres expliquer l'effet protecteur de la vitamine D au niveau pancréatique. Des études épidémiologiques ont constaté que le fait de vivre à des latitudes élevées augmentait le risque de développer une sclérose en plaque (SEP), un diabète de type 1, ou une maladie de Crohn <sup>122</sup>. Chez les modèles animaux, la supplémentation en vitamine D a montré sa capacité à diminuer l'incidence ou à atténuer la gravité de l'encéphalomyélite auto-immune, du lupus, de la polyarthrite rhumatoïde ou du diabète de type 1. <sup>4,122</sup>

#### **4.1.1. Diabète de type 1**

Le risque de développer un diabète de type 1 pourrait être associé à des facteurs intervenant durant la grossesse ou la petite enfance. Ainsi, une étude Norvégienne montre que les mères consommant de l'huile de foie de morue

durant leur grossesse ont des enfants qui ont moins de risque de devenir diabétiques. Mais on ne sait pas si cet effet est dû à la vitamine D, à la vitamine A, aux oméga 3 (acides eicosapentaïque ou docosahexaïque) ou à la combinaison de ces 3 produits contenus dans l'huile de foie de morue.<sup>123</sup>

D'autre part, une étude menée dans le nord de la Finlande, a permis de suivre les apports en vitamine D de 12058 enfants nés, lors de leur 1<sup>ère</sup> année. Le nombre de diabétiques de type 1 parmi ces enfants a été recensé fin décembre 1997. En Finlande, l'apport en vitamine D est recommandé chez les enfants en raison du nombre de jours faible d'ensoleillement. 94% des enfants inclus dans cette étude ont reçu la dose recommandée de vitamine D ( 2000UI/j à cette époque) durant la première année de leur vie, parmi eux, 11,7% ont reçu un apport irrégulier et 0,3% n'ont pas été supplémentés en vitamine D. L'apport de vitamine D à une dose régulière et adéquate a permis de réduire le risque de diabète de type 1 de ces enfants de 80 % par rapport à ceux qui ont reçu une dose insuffisante ou de manière irrégulière. Ainsi, l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants n'ayant pas reçu de vitamine D est de 204/100000, elle est de 96/100000 pour les enfants qui ont reçu une dose insuffisante tandis qu'elle n'est que de 24/100000 chez les enfants normalement supplémentés. Cette association a sans ambiguïtés été démontrée dans plusieurs autres études.<sup>124</sup>

Par ailleurs, les taux sériques de vitamine D ont été mesurés tout au long de l'année chez des diabétiques de type 1 récemment diagnostiqués, ainsi que chez des sujets sains. Les résultats montrent que les taux plasmatiques moyens de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D sont plus bas chez les diabétiques que chez les sujets sains ( 39+/- 2 *versus* 55 +/- 4pg/ml) . D'autre part, on observe une variation saisonnière chez le groupe contrôle avec une nette augmentation en été (63+/- 4pg/ml) et une baisse en hiver (33+/- 3 pg/ml). On n'observe pas vraiment de variation saisonnière chez les diabétiques de type 1 puisque le taux est quasiment constant quelque soit la saison (41+/- 2pg/ml en été et 37 +/- 3pg/ml

en hiver). Chez le diabétique de type 1 il y a donc une perte du rythme saisonnier au niveau des taux sériques de vitamine D, associée à une incapacité à augmenter sa synthèse en période estivale. Les taux plasmatiques restent dans la norme (20 à 50 pg/ml) mais il apparaît quand même que le métabolisme de la vitamine D est réellement perturbé au cours de cette maladie.<sup>125</sup>

Au niveau génétique, différentes études se sont intéressées aux récepteurs de la vitamine D, car ils peuvent affecter la concentration en 1,25 dihydroxyvitamine D3 et la réponse à la vitamine D par voie orale. Quatre variants du gène ont été identifiés<sup>126</sup> :

→FokI sur l'exon 2

→Bsm I et ApaI sur l'intron 8

→Taq I sur l'exon 9

Dans une étude hollandaise menée dans des familles ayant des enfants diabétiques, le test transmission de Fok I- déséquilibre (diabète de type 1) a révélé une augmentation significative de la transmission de cet allèle qui est présent chez 60% de ces jeunes diabétiques ( P=0,01)<sup>127</sup>

Au japon, d'autres résultats montrent une fréquence significativement plus élevée de l'allèle BsmI chez les diabétiques de type 1 par rapport aux sujets sains (p= 0,001). Cette différence est d'autant plus marquée que le déclenchement de la maladie est brutal.<sup>128</sup> Cette transmission préférentielle de l'allèle Bsm I chez les familles diabétiques de type 1 est retrouvée chez les Indiens (Asie)<sup>129</sup>.

Ces études démontrent une association entre le polymorphisme du gène du récepteur à la vitamine D et le diabète de type 1, cette association semble être liée à l'origine ethnique des sujets.

D'autres études ont été réalisées pour voir si la vitamine D pouvait prévenir l'apparition du diabète. Chez des souris NOD (Non Obese Diabetic), modèle animal du diabète de type 1 humain, l'apport préventif de vitamine D ( $5\mu\text{g}/\text{kg}$  tous les 2 jours) permettait de réduire le développement de la maladie. En effet, l'incidence des diabétiques était de 56% dans le groupe contrôle alors qu'elle n'était que de 8% dans le groupe des femelles NOD traitées.<sup>130</sup>

Une autre étude permet de mettre en évidence une sécrétion insulinaire significativement augmentée chez les souris NOD traitées par la vitamine D (15,1 versus 6,7 pmol/mg,  $p < 0,05$ ) ce qui confirme un effet protecteur de la vitamine D sur les cellules  $\beta$  pancréatiques.<sup>127</sup>

Chez un autre modèle de souris (CD1), l'alpha-hydroxyvitamine D3 (précurseur de la 1,25 (OH) $_2$  D) a démontré son efficacité. L'administration multiple de faibles doses de streptozotocine induit chez ces souris une hyperglycémie et une destruction des cellules  $\beta$  (chez 26 des 28 souris CD1 témoins). Une administration conjointe d'alpha-hydroxyvitamine D3 permet de réduire le nombre de souris diabétiques qui n'est alors plus que de 12 sur 29 souris. Cela permet également de démontrer un effet dose dépendant de ce précurseur de la vitamine D :  $0,3\mu\text{g}/\text{kg}$  est une dose efficace mais  $0,2\mu\text{g}/\text{kg}$  n'a aucun effet.<sup>131</sup>

Lorsqu'on injecte à des souris NOD des produits diabétogènes comme le cyclophosphamide, cela entraîne un diabète qui semble être dû à une perturbation des cellules régulatrices et notamment des cytokines. Il y a alors une augmentation des taux d'ARNm, des Th1 like et d'autres cytokines. L'administration de vitamine D entraîne une suppression significative de la production de ces ARNm.

Chez certaines de ces souris traitées préventivement par de la vitamine D ( $5\mu\text{g}/\text{kg}$  tous les 2 jours), il a été observé une protection nette contre le diabète induit par le cyclophosphamide. En effet, seules 17% de ces souris prédisposées

au diabète ont développé cette maladie contre 68% dans le groupe ayant reçu le placebo<sup>132</sup>.

Il a été démontré expérimentalement qu'un déficit en vitamine D entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline conduisant à une intolérance au glucose irréversible puis au diabète. Le mécanisme d'action exacte de la protection des cellules  $\beta$  pancréatiques par la vitamine D est encore inexpliqué, mais plusieurs hypothèses ont été émises.

Le diabète serait dû, entre autres à une infiltration des cellules  $\beta$  par des cellules Th1 dépendantes de l'interleukine 12 (IL12), La présentation d'antigènes anti-îlots par les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes) serait à l'origine de ce phénomène<sup>133</sup>.

Un analogue de la 1,25 dihydroxyvitamine D3 (le TX 527), non hypercalcémiant, ne change pas la morphologie ou la fonction des cellules dendritiques, mais il modifie le profil de ces cellules et leurs capacité de réponse aux lymphocytes T. Il empêche ainsi la prolifération des lymphocytes T.<sup>134</sup> L'action de la 1,25 dihydroxyvitamine D3 est similaire : elle diminue l'expression des CD<sub>40</sub>, CD<sub>80</sub> et CD<sub>86</sub> et la sécrétion des IL12, ce qui rend les cellules dendritiques plus « tolérantes » par rapport à l'immunité. Elle entraîne l'inhibition de la réponse des lymphocytes T à un auto-antigène pancréatique, ce qui bloque l'infiltration des cellules  $\beta$  et le développement du diabète<sup>135</sup>.

Les analogues de la vitamine D entraînent également une baisse de la transcription de IkappaB alpha, un inhibiteur du facteur nucléaire NFkappa B et un arrêt de la translocation nucléaire de NFkappa Bp65<sup>136</sup>. Ce nouveau mécanisme d'action des analogues de la vitamine D est potentiellement intéressant pour le traitement ou la prévention du diabète de type 1 mais reste à développer.

#### **4.1.2. Sclérose en plaque (SEP)**

La sclérose en plaques (SEP) est une affection démyélinisante des centres nerveux, par un processus d'autoimmunisation. Elle se caractérise par des plaques de scléroses disséminées en plus ou moins grand nombre dans la substance blanche cérébrale de la moelle épinière. Ces lésions sont visibles par IRM. D'un point de vue clinique, selon la localisation des lésions, on observe le plus souvent : une paraplégie spasmodique, un tremblement et un nystagmus. Cette affection évolue longuement par poussées successives.<sup>137</sup>

Des preuves que la sclérose en plaques est plus fréquente chez les populations ayant de plus faibles concentrations en vitamine D ou une faibles exposition aux ultraviolets ont été mises en évidence dans diverses études.

Dans une étude récente réalisée en 2010, le taux de vitamine D de 170 patients atteints de SEP (14,5 +/- 9,2 µg/ml) est comparé à celui de 170 témoins (16,7 +/- 9,6 µg/ml) appariés en âge (+/- 4ans), sexe et date de prélèvement. Il en résulte que les patients atteints de SEP ont un taux plasmatique en vitamine D significativement inférieur aux témoins. Le biais étant que le handicap lié à la maladie influence les sorties à l'extérieur du patient, et diminue ainsi son exposition aux rayonnements solaires, ce qui limite alors la synthèse cutanée de vitamine D. Cependant, le taux plasmatique de vitamine D est inversement corrélé au handicap lié à cette maladie mesuré par le score EDSS (Expanded Disability Status Scale).<sup>138</sup>

Cette étude n'a pas permis de montrer de corrélation entre le taux de vitamine D et le taux des poussées annuelles, ni entre ce taux et la présence des lésions à l'IRM.

Dans une étude cas témoin menée chez plus de 7 millions de sujets entre 1992 et 2004, le taux de vitamine D (25 OH D) supérieur ou égal à 99,1 nmol/l (bien supérieur au seuil optimal de 75 nmol/l ou 30 ng/ml) est lié à une réduction de

62% du risque de développer une sclérose en plaques. Un apport de 400 UI quotidien de vitamine D réduit de 41 % le risque de développer une SEP.<sup>139</sup>

Il a aussi été clairement démontré que la prise de vitamine D peut empêcher complètement l'encéphalomyélite allergique expérimentale, un modèle chez la souris qui est largement accepté comme étant l'équivalent animal de la SEP chez l'Homme. Les conditions de faible lumière solaire, où la vitamine D est peu produite, offrent un risque supplémentaire de SEP. Cette théorie peut expliquer la distribution géographique de cette maladie qui est proche de zéro dans les régions équatoriales, et augmente considérablement avec la latitude dans les deux hémisphères. Elle peut aussi expliquer deux anomalies géographiques, l'une en Suisse où les cas de SEP sont plus fréquents à basse altitude qu'à haute altitude (lié au plus fort ensoleillement en altitude), et l'autre en Norvège avec une forte prévalence de la SEP dans les parties intérieures du pays, et une plus faible le long de la côte où la consommation d'huile de poisson riches en vitamine D est plus importante. En outre, d'après les travaux expérimentaux sur l'encéphalite auto-immune, la vitamine D non seulement réduit le risque de SEP, mais constituerait un fort potentiel thérapeutique de cette maladie.<sup>140</sup>

Il sera donc important de vérifier le statut vitaminique D chez les patients atteints de SEP et de le corriger par un traitement substitutif d'une ampoule buvable de 100 000 UI de cholécalciférol (D3) mensuel en cas d'hypovitaminose D avérée.<sup>141</sup>

#### **4.1.3. Polyarthrite rhumatoïde (PR)**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire chronique. Elle se caractérise par des manifestations articulaires inflammatoires, bilatérales et symétriques, frappant de préférence les articulations distales des membres. Elle progresse par poussées entraînant des douleurs, des déformations et peut conduire à une impotence fonctionnelle.



En 2006, dans l'étude WHI comportant 29368 femmes américaines âgées de 55 à 69 ans, suivies pendant 11 ans, 152 cas de PR ont été diagnostiqués et confirmés. Parmi les patientes qui déclaraient un apport élevé de vitamine D (tertile supérieur par rapport au tertile inférieur), le risque relatif de développer une PR était de 0,66 (IC=0,43-1,00). Cependant, comme nous l'avons signalé précédemment, l'évaluation du statut vitaminique par le biais des apports alimentaires seuls est insuffisant, la plus grande partie du stock de vitamine D provenant de l'exposition solaire. Des études ultérieures basées sur les concentrations de 25(OH)D directement seraient nécessaires.<sup>142</sup>

Une étude récente en rhumatologie a ainsi démontré qu'il existait une relation significative entre le statut de la vitamine D et la poussée d'arthrite. Cette étude portait sur 143 femmes âgées de 50 ans en moyenne, atteintes d'arthrite. Les concentrations de 25 (OH)D dans le sérum étaient souvent très basses (inférieures à 30 ng/ml). Chez 16% des patientes les concentrations plasmatiques de 25 (OH)D étaient situées en dessous de 12,5nmol/L, ce qui est considéré comme une déficience sévère comme nous l'avons vu dans la partie précédente. En hiver, 73% des patients avaient une concentration 25 (OH)D en dessous du seuil normal. Les valeurs les plus basses étaient retrouvées chez les patients dont l'activité de la maladie était la plus sévère. Les auteurs en ont conclu que la déficience en vitamine D chez les patients susceptibles de présenter une arthrite, en aggravait le pronostic.<sup>143</sup>

Les lymphocytes T CD4 expriment le VDR à leur état de base, mais après activation, ils l'expriment cinq fois plus. La 1,25(OH) 2D inhibe alors la prolifération des lymphocytes (en particulier les lymphocytes Th1), diminue la production de cytokines, et modifie la production d'interleukines. Sous l'influence de la 1,25(OH)2D, la production d'IL6 est diminuée. Cette interleukine stimule habituellement les lymphocytes Th17 ; ceci étant reconnu avoir un rôle primordial dans les réactions auto-immunes.

Sur les lymphocytes B, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D diminue la production d'anticorps, en particulier d'auto- anticorps.

Enfin, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D inhibe la différenciation des monocytes en cellules dendritiques, et diminue la capacité de présentation des antigènes. En revanche, elle stimule la différenciation des monocytes en macrophages, stimule la phagocytose et par là, la destruction des bactéries par les macrophages. En réalité, plusieurs particularités distinguent ces productions extra-rénales de 1,25(OH)<sub>2</sub>D : par exemple dans les cellules présentatrices d'antigènes, elle peut être induite par l'interféron Gamma ; de plus, elle est inhibée par la présence des cellules dendritiques matures et pas par la PTH comme dans les cellules rénales.<sup>144</sup>

#### **4.1.4. Lupus érythémateux**

Le lupus est une maladie auto-immune chronique qui peut prendre différentes formes :

- Cutané : dans ce cas il entraîne l'apparition d'une éruption sur le visage localisée au niveau des pommettes et du nez
- Systémique ou disséminé : il atteint alors les organes et entraîne entre autre une arthrite, une insuffisance rénale et des troubles neurologiques mettant en jeu le pronostic vital des patients atteints.

Il semble également exister une corrélation inverse entre statut vitaminique D et l'intensité de la maladie lupique. Des travaux menés sur des souris atteintes de lupus érythémateux disséminé montrent que l'administration de vitamine D (sous forme de vitamine D<sub>3</sub>) prévient le développement des lésions cutanées et réduit la protéinurie .<sup>145</sup>

#### **4.1.5. Psoriasis**

Le psoriasis est une affection de la peau encore mal connue, caractérisée par la formation de squames sèches qui s'enlèvent facilement au grattage, formant des « tâches blanches » qui laissent sous-elles une surface rouge saignant facilement appelé signe de la rosée sanglante. Les lésions sont situées le plus souvent au niveau des coudes, genoux, cuir chevelu, et plus rarement au niveau des paumes des mains ou aux plantes des pieds.

Le traitement topique du psoriasis comporte une corticoïde associé (Daivobet®) ou non (Daivonex®) au calcipotriol, analogue de la vitamine D. Celle-ci permet de freiner la prolifération des kératinocytes et de réduire l'inflammation cutanée.

Parmi les traitements du psoriasis, la photothérapie par UVB est utilisée dans le cas de psoriasis grave atteignant plus de 40 % du corps mais l'hypothèse d'un lien avec la vitamine D synthétisée lors de l'exposition solaire reste encore en suspens.<sup>2</sup>

#### **4.1.6. Les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)**

Les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) regroupent la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique, deux maladies qui se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif, source de lésions destructrices (ulcérations). Une revue de la littérature confirme le risque élevé de déficit en vitamine D chez les enfants souffrant de MICI. Plusieurs mécanismes entrent probablement en jeu : malabsorption intestinale, diminution des apports, moindre exposition au soleil, traitements interférant dans le métabolisme de la vitamine D. Les auteurs conseillent de doser le taux de 25 OHD au moment du diagnostic et tous les 6 mois, et surtout pendant les mois d'hiver dans les latitudes nord. Ils insistent sur le fait que chez ces enfants

souffrant de MICI, la concentration sérique de 25 OH-vit D n'est pas corrélée à la densité minérale osseuse et ne doit pas être utilisée comme mesure indicative de celle-ci. <sup>146,</sup>

## **4.2 Maladies infectieuses**

Deux propriétés semblent essentielles pour expliquer l'effet de la vitamine D au niveau du système immunitaire :

-l'inhibition de la prolifération lymphocytaire T par la vitamine D

-la capacité des macrophages à synthétiser cette vitamine <sup>147,148</sup>

### **4.2.1. Gripes et pneumopathies**

Le classique « rhume » est causé par plus de 200 virus différents montrant tous un net pic d'activité en hiver. Il existe une relation inverse entre l'incidence de la grippe et la température extérieure, celle-ci étant étroitement liée à l'ensoleillement. Dans une étude a été réalisée en Russie chez 834 hommes jeunes inoculés par une souche de virus influenza vivant atténué à différentes périodes de l'année, les sujets inoculés en hiver avaient huit fois plus de risque de présenter des signes cliniques d'infection (fièvre) que ceux inoculés en été. <sup>149</sup>

D'après l'étude NHANES III, le risque d'infections des voies respiratoires hautes est plus élevée en cas de 25 (OH)D basse (<10ng/ml) par comparaison aux personnes avec une 25 (OH)D >30 ng/ml (OR : 1,36 ; p=0,04)

D'autre part, dans une étude réalisée en Inde en 2004, les enfants ayant une 25(OH)D inférieure à 10 ng/ml avaient 11 fois plus de risque de développer une infection respiratoire basse.

Une étude interventionnelle consistant à exposer 410 athlètes à des doses d'UVB pendant trois ans, avec un groupe témoin 446 athlètes non exposés, a permis de conforter cette hypothèse. Ainsi, dans le groupe témoin, les sujets

ont eu 50% d'infections respiratoires virales supplémentaires, 300% de jours d'absence en plus et les maladies duraient 30% plus longtemps chez eux.

Par ailleurs, lors de la récente épidémie de grippe A H1N1, il a été constaté au Canada et aux USA que les personnes ayant un bon statut vitaminique D résistaient mieux à l'infection grippale. Les autorités sanitaires ont ainsi recommandé, depuis que ces observations ont été réalisées, que l'on donne de la vitamine D lors des périodes d'épidémies grippales.<sup>149</sup>

Des expériences de cultures de cellules in vitro soutiennent la thèse selon laquelle la vitamine D aurait des effets antiviraux directs, tout particulièrement contre les virus enveloppés<sup>52</sup>

La vitamine D régule en fait positivement la production de Cathélicidine humaine, peptide qui joue le rôle de véritable antibiotique naturel à large spectre.

Ces peptides sont présents dans le tractus pulmonaire, et jouent donc un rôle primordial dans la défense contre les infections respiratoires.

La vitamine D permet également de réduire la production de cytokines pro-inflammatoires, ce qui pourrait expliquer certains des bienfaits de la vitamine D, puisque l'infection grippale A H1N1 donne naissance à une tempête inflammatoire de cytokines.

Les auteurs concluent que la vitamine D pourrait être un traitement préventif de choix des infections respiratoires virales hivernales, et que le potentiel pharmacologique de la vitamine D demeure à l'heure actuelle sous-exploité.<sup>150</sup>

### **4.2.2. Tuberculose**

Les monocytes et les macrophages exposés à *Mycobacterium tuberculosis* augmentent leur transcription des gènes codant pour le VDR et la 1-alpha-hydroxylase. Ainsi, la production de 1,25(OH)<sub>2</sub> D augmente et cela engendre la production de cathélicidine, peptide capable de stimuler l'immunité et de détruire *Mycobacterium tuberculosis* et d'autres agents infectieux. Les cathélicidines, de même que les défensines également produites dans ces circonstances, ont des propriétés antimicrobiennes et anti-endotoxiniques. Ces peptides sont présents dans le tractus pulmonaire, et jouent donc un rôle primordial dans la défense contre les infections respiratoires. A noter, quand la valeur de 25(OH)D descend en-dessous de 20 ng/ml, les monocytes ne déclenchent plus cette réaction.<sup>2,,69</sup>

### **4.2.3. Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)**

Une étude réalisée en 2010 sur 94 patients porteurs de VIH (50 femmes et 44 hommes de 21 à 71 ans) montre que 52 patients présentent un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/ml, 35 sont carencés (taux inférieur à 10 ng/ml), et 7 ont un taux normal. Du fait des complications osseuses et cardiovasculaires liées à l'infection virale et aux traitements, les auteurs concluent qu'il est donc important de contrôler régulièrement les taux de vitamine D et de corriger les carences dans cette population précisément.<sup>151</sup>

## **5. Autres effets**

### **5.1. Dépression, autisme et schizophrénie**

On sait qu'il existe des récepteurs à la vitamine D dans le système nerveux central. Elle affecte les neurotransmetteurs et de nombreux facteurs neurotropes, et semble également utile pour lutter contre les troubles psychiatriques.

Sa carence a été rattachée avant tout à la *dépression*.

Dans une étude réalisée aux Pays Bas à partir sur 1282 patients âgés de 65 à 95 ans, 26 d'entre eux présentaient un épisode dépressif majeur et 169 des symptômes dépressifs mineurs. Dans ces deux groupes, les concentrations moyennes de 25 (OH)D étaient de 19ng/ml contre 22 ng/ml dans le reste de la cohorte. La sévérité de la dépression, après ajustement sur l'âge, le sexe, le statut tabagique, l'indice de masse corporelle et le nombre de pathologies chroniques associées, était également corrélée à la concentration de 25 (OH)D.

En Angleterre, une autre étude menée par le ministère de la santé et publiée en 2010, visant à étudier l'association entre vitamine D et dépression, et regroupant près de 2070 participants âgés en moyenne de 65 ans, a également montré que les symptômes dépressifs étaient associés à une carence en vitamine D, avec des valeurs de 25 (OH)D inférieures à 10 ng/ml.<sup>152</sup> Les auteurs ne savent pas si l'insuffisance en vitamine D est la cause ou la conséquence des symptômes dépressifs observés, mais le lien de causalité entre les deux évènements ne semble pas faire de doute.<sup>153</sup>

Un des arguments avancés est la distribution importante du récepteur à la vitamine D (VDR) dans l'hypothalamus, et sa possible influence sur la synthèse de facteurs tels que la sérotonine, l'acétylcholine acétylase ou la testostérone.<sup>154</sup>

Une autre étude Norvégienne, portant sur 441 patients, recrutés dans une population en surpoids ou obèse, dans laquelle les carences en vitamine D et les dépressions sont fréquentes, le protocole était le suivant : les patients recevaient 20000UI de cholécalciférol, ou 40000UI de cholécalciférol, ou un placebo, une fois par semaine pendant un an. La concentration moyenne de départ de 25(OH) D était de 21 ng/ml ; elle était à la fin de l'étude de 44,8ng/ml dans le groupe qui recevait 40000 UI, 35,2 ng/ml dans le groupe qui recevait 20000 UI, et 20ng/ml dans le groupe placebo. Dès le début de l'étude, les patients ayant une 25 (OH) D inférieure à 16 ng/ml avaient des scores plus élevés sur l'échelle de la dépression. A la fin de l'étude, dans les 2 groupes 20000 et 40000, les scores étaient significativement plus bas que dans le groupe placebo (diminution des symptômes dépressifs). <sup>155</sup>

En ce qui concerne la dépression saisonnière, le lien entre le système pinéal sécréteur de mélatonine, et qui se régénère sous l'effet du soleil, et le système endocrinien de la vitamine D n'a pas encore été établi. Des études menées chez l'animal ont montré que l'action hormonale de la vitamine D porterait plutôt sur la région limbique. Lorsqu'elle est affectée, cette zone peut occasionner des dépressions plus durables et plus sévères. La vitamine D pourrait donc se révéler utile en complément dans les dépressions profondes. <sup>156</sup>

La *schizophrénie* et l'*autisme* ont été également liés à la carence en vitamine D selon certaines hypothèses. La vitamine D a en fait été incriminée dans la survenue de la schizophrénie depuis que l'on s'est aperçu qu'il existait un lien entre la faible consommation de poisson, d'acides gras polyinsaturés oméga-3 et de vitamine D, et la prévalence des symptômes de type psychotiques. Dans les années 2002-2003, plus de 33000 femmes âgées de 30 à 49 ans ont été vues en consultation pour des troubles psychotiques. Les symptômes étaient bien moins importants chez celles qui mangeaient du poisson 3 à 4 fois par semaine, comparativement aux femmes qui n'en mangeaient jamais. La même relation existait avec un apport élevé en oméga-3. Les femmes qui avaient une



consommation régulière de vitamine D avaient également près de 40% de moins de symptômes psychotiques.<sup>157</sup>

Il a aussi été possible de relier la déficience prénatale en vitamine D et le risque de schizophrénie. Il a été rapporté de faibles concentrations de 25 (OH)D chez les patients adultes porteurs de cette maladie, sans que l'on sache si la carence en vitamine D est ou non un simple facteur prédisposant à la maladie. Quelques cas ont été décrits en psychiatrie, où l'amélioration a coïncidé avec un apport efficace en vitamine<sup>158,159</sup>. Notamment en Finlande, où les études ont montré une réduction du risque de schizophrénie chez les enfants supplémentés en vitamine D.<sup>160</sup>

Ce qui pourrait renforcer l'hypothèse du lien entre schizophrénie et carence en vitamine D, c'est le fait qu'on a souvent observé chez ces patients une fonte musculaire et une tendance à l'ostéoporose. Ce sont deux autres symptômes de la carence en vitamine D.<sup>161</sup>

## **5.2. Syndrome douloureux chronique**

L'ostéomalacie est associée à des douleurs osseuses isolées ou généralisées. Dans une étude menée en 2003 chez 150 personnes admises aux urgences pour douleurs musculaires ou osseuses, dont les diagnostics divers allaient de la fibromyalgie à la dépression en passant par le syndrome de fatigue chronique, 93 % d'entre elles avaient en réalité une carence en vitamine D méconnue (<20ng/ml) et 28% une carence sévère (<8ng/ml). Ces résultats sont d'autant plus notables qu'il ne s'agissait ni de personnes âgées, ni de personnes institutionnalisées. Au contraire, chez les sujets de moins de 30 ans (n=33), la concentration moyenne était de 9,18 ng/ml, et chez les femmes en âge de procréer (n=39), la concentration moyenne était de 9,56ng/ml. Cette étude permet de conclure sur l'importance de dépister l'hypovitaminose D, au stade avant l'ostéomalacie, chez les sujets se plaignant de douleurs musculo-squelettiques diffuses.<sup>162</sup>

Ce phénomène reste encore inconnu mais pourrait être expliqué par l'hyperhydratation d'une matrice osseuse insuffisamment minéralisée. Celle-ci « pousse » sur le périoste et le rend douloureux. Une méthode de diagnostic de l'ostéomalacie est ainsi de presser le périoste à des endroits où il est immédiatement sous la peau, comme le tibia ou le sternum, et de rechercher la présence d'une douleur anormale. <sup>2,163</sup>

### **5.3. Maladie du parodonte et déminéralisation de l'os alvéolaire dentaire**

De même qu'un faible apport alimentaire en vitamine D et en calcium chez les personnes s'exposant peu au soleil accélère la perte osseuse et l'ostéoporose, cela peut aggraver et accélérer l'inflammation du parodonte. Et ceci concourt à la perte osseuse et au déchaussement des dents.

Dans une étude menée en 2001, les dentitions de 145 patients ont été examinées (moyenne d'âge : 71 ans). Dix-huit mois plus tard puis à 5 ans, le risque relatif d'avoir perdu une ou plusieurs dents était augmenté de 40% puis 50% chez les patients non supplémentés par rapport à ceux qui avaient reçu une supplémentation vitamino-calcique. <sup>164</sup>

Dans une autre étude menée en 2009 sur une cohorte de 51 sujets recevant un traitement parodontal, un groupe était supplémenté par 5 $\mu$ g / jour de vitamine D et 1000mg/j de calcium et l'autre ne prenait pas de supplémentation. Les signes de maladie parodontale étaient bien moins importants dans le groupe auquel on avait administré de la vitamine D et du calcium que dans celui qui n'en avait pas. Les signes étant une moindre profondeur au sondage de gencive, moins de saignements, et surtout bien moins de déminéralisation de l'os alvéolaire. <sup>165</sup>

Ceci montre son importance dans un contexte de vieillissement de la population et de cout croissant de leur prise en charge.

#### **5.4. Fonction respiratoire, capacité pulmonaire**

Les sujets ayant une concentration de 25(OH)D supérieure à 35ng/ml ont un débit expiratoire de pointe significativement augmenté.

Les enfants nés de mères ayant présenté une carence en vitamine D pendant la grossesse sont à risque accru de développer une maladie des bronches de type bronchiolite ou asthme du nourrisson. D'autre part, chez les enfants asthmatiques, un déficit en vitamine D (25 OH-D < 30ng/ml) est un facteur associé à une augmentation de la fréquence des exacerbations.

Chez les enfants asthmatiques, la 25 (OH)D sérique est négativement corrélée à la concentration sérique en IgE et au nombre d'aéroallergènes positifs (déterminés par le prick-test). De plus chez ces enfants il existe une association entre 25 (OH)D basse et besoins plus élevés en corticoïdes inhalés.<sup>166,167</sup>

## **5.5. Mucoviscidose**

On observe une augmentation des risques fracturaires osseux chez les adultes jeunes atteints de mucoviscidose, qui est directement corrélée avec une insuffisance des teneurs sériques en vitamine D. Et cela, bien que ces personnes soient supplémentées par de fortes doses de vitamine D de synthèse (20 $\mu$ g par jour).

Ce facteur est attribué à une malabsorption des graisses, ce qui empêche l'absorption de cette vitamine liposoluble prise par voie orale. En revanche, tous les patients qui allaient au soleil avaient une nette correction de la carence. L'exposition au soleil doit donc être encouragée avant toute chose chez les personnes atteintes de mucoviscidose. <sup>168</sup>

## **5.6. DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'âge)**

De fortes concentrations de vitamine D pourraient protéger les femmes âgées de moins de 75 ans d'une DMLA précoce. Dans une étude réalisée début 2011, des chercheurs de l'université de Buffalo, à New York, ont étudié la relation entre DMLA et taux de vitamine D chez plus de 1 250 femmes. Bien qu'aucun lien entre les deux paramètres ne soit apparu, les 968 femmes âgées de moins de 75 ans, qui avaient des taux élevés de vitamine D, présentaient un risque moindre de développer une DMLA (59% de risque en moins entre le plus hauts et les plus bas niveaux de vitamine D).

Les auteurs concluent que des taux élevés de vitamine D pourraient ainsi protéger contre le développement de la DMLA. <sup>169</sup> Des études d'intervention seraient nécessaires pour valider cette association.

# CONCLUSION

## **Actualités sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques**

### **CONCLUSION GENERALE**

Les connaissances concernant le métabolisme de la vitamine D ont beaucoup évolué ces dernières années. Il est désormais établi que la vitamine D agit comme une hormone stéroïdienne via un récepteur nucléaire, en activant la transcription de plus de 500 gènes. L'apport exogène par l'alimentation est faible puisque peu d'aliments en contiennent, hormis les poissons gras qui restent assez peu consommés.

Le mode de vie urbain et les campagnes de prévention concernant les risques de cancers et de vieillissement de la peau lors d'une exposition abusive aux UVB (cancers cutanés notamment), amènent aujourd'hui les populations à s'exposer de moins en moins au soleil, ou avec des écrans solaires de plus en plus filtrants. Désormais la carence en vitamine D atteint toutes les générations et non plus seulement les sujets âgés. De fait, l'hypovitaminose D est largement sous-diagnostiquée, d'autant plus que les symptômes de cette carence sont peu spécifiques et frustrés : asthénie générale, douleurs ostéo-musculaires et faiblesse générale. A long terme, il y a un risque de fragilisation osseuse pouvant mener à de l'ostéoporose.

L'étude de la répartition ubiquitaire des récepteurs à la vitamine D, ainsi que de l'enzyme 1 $\alpha$ -hydroxylase dans l'organisme, a permis de démontrer que la vitamine D exerce également un grand nombre d'effets pluritissulaires à haut potentiel thérapeutique. Ces récepteurs ont été identifiés non seulement au niveau du tissu osseux et de l'intestin, mais également au niveau des muscles, des cellules immunitaires, du cartilage, du rein, du tissu

cardiaque, des glandes mammaires, des surrénales, des testicules, des ovaires, du pancréas, de l'intestin, de l'hypophyse, de la thyroïde, des parathyroïdes, de l'appareil urinaire et plus récemment du cerveau. Ces effets dépassent largement le bénéfice sur le métabolisme osseux et des rôles potentiels sur les maladies musculaires, les cancers, les maladies cardiovasculaires, les maladies inflammatoires ou autoimmunes, la douleur, la dépression etc... ont été rapportés dans de nombreuses études au cours de cette dernière décennie. Mais ces études sont pour la plupart que de type observationnelles, et elles doivent maintenant être confirmées par des études interventionnelles randomisées et en double aveugle afin de pouvoir attribuer à la vitamine D des effets précis qui pourraient, s'ils venaient à se confirmer, être d'une grande utilité en terme de santé publique et de recommandations nutritionnelles.

On constate depuis récemment dans le pratique quotidienne officinale, une augmentation des prescriptions de vitamine D. Suite à la parution de nouvelles recommandations et de nombreux articles et revues récentes sur ces nouvelles propriétés, on observe une prise de conscience générale de l'intérêt de cette vitamine sur la santé. Il semble, du fait de la quasi innocuité d'une hypervitaminose D (hors association à une hypercalcémie) et de l'intérêt osseux déjà bien connu, que les recommandations actuelles devraient être revues à la hausse et être rédigées plus précisément, selon l'âge et la physiopathologie.

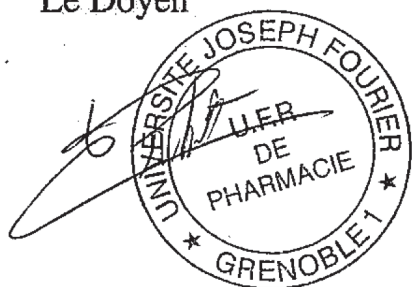
Toutefois, le maniement des spécialités pharmaceutiques contenant de la vitamine D comporte encore des inconnues. A long terme, une forme de dépendance à cette vitamine de synthèse ne peut être exclue. Les suppléments synthétiques fortement dosés dont nous disposons en France ne sont pas utilisés dans les pays anglo-saxons, et les études pharmacocinétiques à leur égard sont peu nombreuses. Certains complexes vitaminiques de synthèse donnés aux enfants à base de vitamine A, D, E, K sont d'ailleurs aujourd'hui

sous la surveillance de la pharmacovigilance. Par principe de précaution, une proposition serait, dans un premier temps, de favoriser la synthèse de vitamine D endogène par une exposition mesurée et contrôlée au soleil. Une autre alternative au traitement de synthèse serait d'utiliser la forme naturelle de la vitamine D, qui est déjà disponible soit sous forme huileuse animale (poisson) soit sous forme végétale (levure exposée au soleil) dans certains compléments alimentaires. Le rôle du conseil à l'officine concernant cette vitamine et hormone est justifié en terme de prévention et de bénéfice sur la santé, qui ne serait plus limité à l'os. Il pourrait également être étendu aux risques liés à la forme et au dosage.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble le 26/10/2011

Le Doyen



Le président de thèse

C.H.U. DE GRENOBLE  
PÔLE DE BIOLOGIE  
Département de Biochimie,  
Toxicologie et Pharmacologie  
Responsable Pr R. FAURÉ

**Thèse doctorat pharmacie UJF Grenoble 2011**

**MURRY Elsa**



# BIBLIOGRAPHIE

1. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D : intégral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* 1998 Jun ; 67 (6) : 1108-10.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
3. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Molecular Biol* 2006; 92 (1) :4-8.
4. Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, Cavalier E and Cormier C. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008; 69(6):501-10.
5. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr ; 87 (4) : 1087-91.
6. [http:// www.chambon.ac-versaille.fr/ science/bioch/index.htm](http://www.chambon.ac-versaille.fr/science/bioch/index.htm) , consulté le 20 décembre 2010.
7. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):491-499.
8. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D<sub>3</sub> distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr* 2009 ; 28 :252-6.
9. Briot K, Adran M, Cortet B, Fardellone P, et al. Vitamine D : effets osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Med* 2009 ; 38 : 43-54.
10. [http:// www.JIM.fr](http://www.JIM.fr) consulté le 23 décembre 2010.
11. Hoenderop J, Nilius B, Bindels R. Calcium absorption across epithelia *Physiol Rev* 2005 ; 85 : 373-422.
12. White KE, Biber J, Murer H, Econs MJ. Chromosomal localization involved in phosphate homeostasis : the type IIb sodium-phosphate cotransporter and stanniocalcin-2. *Somat Cell Mol Genet* 1998 ; 24 :357-62.
13. Cavalier E, Souberbielle JC. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. *Med Nuc.* 2009 ; 33 : 16-17.
14. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):491-499.
15. Holick MF, Chen TC: Vitamin D deficiency : a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(4):1080-1086.
16. Souci SW, Fachmann W, Kraut H. La composition des aliments. 5<sup>e</sup> édition Stuttgart : Medpharm scientific Publishers ; 1994.
17. Schwalfenberg G : Not enough vitamin D. *Can Fam Physician* 2007; 53:841-854.
18. Everett PC. The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in a haematology-oncology clinic. *Clinical Journal of Oncology Nursing.* 2008; 12 (1):33-35.
19. Souberbielle J-C, Friedlander G, Kahan A et al. Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases.

Joint Bone Spine 2006; 73:249-53.

20. Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3<sup>ème</sup> édition, ed.T. Doc.2001, Paris.

21. Ross CA, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary references intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC : Institute of Medecine ; 2010.

22. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of Vitamin D on Falls: A Meta-analysis. JAMA 2004; 291:1999-2006.

23. Hirani V, Primatesta P. Vitamine D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. Age Ageing 2005; 34:485-91.

24. Robinson JK. Sun Exposure, Sun Protection, and Vitamin D. JAMA 2005; 294:1541-3.

25. Holick MF. High prévalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006 Mar ; 81 (3) 353-73.

26. Schala SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. Osteoporos Int. 1998 ; 8 Suppl 2 : S7-12.

27. Chapuy MC, Preziosi P Maamer M, Anaud S , et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int. 1997 ; 7 (5) : 439-43.

28. Hill TR, Flynn A, Kiely M, Cashman KD. Prevalence of suboptimal vitamin D statuts in Young, adult and elderly Irish subjects. Ir Med J. 2006 Feb ; 99 (2) : 48-9.

29. Chapuy MC, Preziosi P , Maamer M, Arnaud D, Galand P, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population . Osteoporos Int. 1997 ; 7 (5) : 1133-40.

30. Volatier JL. Enquête INCA (enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires, Collection AFSSA) Paris 2000.

31. Synthèse de l'étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2. AFSSA 2007.

32. Mosekilde L. Vitamine D and the elderly. Clin Endocrinol 2005; 62: 265-81.

33. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B. Garland CF, Heaney RP, Holick MF, HoUis BW, Lamberg- Allardt C, McGrath .TJ, Norman AW, Scragg R, Whiting SJ, Willett WC, Zitterman A. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. Am J Clin Nutr 2007; 85:649- 650.

34. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. J Intern Med 2000; 247:260-8.

35. Viljakainen HT, Palssa A, Karkkainen M, Jacobsen J and Lamberg-Allardt C. How much do the elderly need? J Am Coll Nutr 2006; 25(5):429-35.

36. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S et al. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. Am J Clin Nutr 2008; 88:513S-9S.

37. Holick MF The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. J Nutr 2005; 135: 2739-48.

38. Gilchrest BA. Sun exposure and vitamine D sufficiency. Am J Clin Nutr 2008; 88: 570-577.

39. Souberbielle J-C, Friedlander G, Kahan A et al. Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases.

Joint Bone Spine 2006; 73: 249-53.

40. Audran M, Briot K. Analyse critique du déficit en vitamine D. Rev Rhum 2010 ;17:139-43.

41. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS et al. Relationship Between Serum Parathyroid Hormone Levels, Vitamin D Sufficiency, and Calcium Intake. JAMA 2005;294: 2336-41.

42. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, et al. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? Rev Med Interne 2008 ; 29 :815-20.

43. Webb AR. Who, what, where and when – influences on cutaneous vitamin D synthesis. Prog Biophys Molecular Biol 2006; 92:17-25.

44. Melamed ML, Michos ED, Post W and Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. Arch Intern Med 2008;168(15):1629-37.

45. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC and Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. Am J Med 2002; 112:659-62.

46. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, et al. The prévalence of hypovitaminosis D among US adults : data from the NHAES III. Ethn Dis. 2005 Autumn ; 15 (4 Suppl 5) : S5-97-101.

47. Guardia G, Parikh N, Eskridge T, Phillips E, Divine G and Sudhaker Rao D. Prevalence of vitamin D déplétion among subjects seeking advice on osteoporosis a five-year cross-sectional studywith public health implications. Osteoporos Int 2008; 19:13–19.

48. Webb AR. Who, what, where and when – influences on cutaneous vitamin D synthesis. Prog Biophys Molecular Biol 2006; 92:17-25.

49. Holick MF. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet 1989;334(8671):1104-5 .

50. MacLaughlin J and Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. J Clin Invest 1985; 76(4):1536-8.

51. De Cock C, Bruyere O, Collette J and Reginster JY. Vitamin D inadequacy in French osteoporotic and osteopenic women. Joint Bone Spine 2008;75(5):567-72.

52. Duhamel JF, Zeghoud F, Semp C, Boudaillez B, Odievre M, et al. Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Etude interventionnelle sur les effets biologiques d'un apport répété de 100 000 UI de vitamine D. Arch Pediatr 2000 ; 7 : 148-53.

53. Belaid S, et al. Hypovitaminosis among 18-to-49 years old women wearing concealing clothes, an ignored reality in général practice. Press Med D, Lyon I ; 2009.

54. Lips P, Hosking D, Lippuner K et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Intern Med 2006;260: 245-54.

55. Contardo-Bouvard G, et al. Etude VESTAL : l'hypovitaminose D chez les femmes de 19 à 49 ans durant l'hiver : prévalence et facteurs de risque. Th Med D, Lyon I ; 2009.

56. Lablanqui J. Etude VESTALE : prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes âgées de 19 à 49 ans en fin d'été. Etudes des facteurs de risque et des conséquences cliniques de la carence en vitamine D . Th Med, Lyon ; 2010.

57. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension 2007;49:1063-9.

58. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ and Dawson-Hughes B. Positive association

- between 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116(9):634-9.
59. Jackson RD et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-83.
60. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257- 64.
61. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD and O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (review). *The Cochrane Library* 2006, Issue 4.
- 62 . Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D and Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(4):1415–23.
63. Tang B, Eslick G, Nowson C, Smith C and Bensoussan A. 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* 2007; 370:657-66.
64. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholécalférol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community : randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003 ; 326 (7387) : 469.
65. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5387-91.
66. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, Cavalier E. Mouvement thérapeutique Vitamine D2 ou vitamine D3 ? *Rev med Interne*. 2008 ; 29 : 815-20.
67. Bosomworth NJ. Atténuer la carence épidémique en vitamine D : la tourmente des données scientifiques. *Can Fam Physician* 2011 ; 57 : 1-6.
68. Dupont P. La vitamine D, hormone solaire, source d'éternelle jeunesse ? *Clara Fama, Plaisance*, 2011.
69. Autier P, Gandini S, Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1730-77.
70. De Cock C, Bruyere O, Collette J and Reginster JY. Vitamin D inadequacy in French osteoporotic and osteopenic women. *Joint Bone Spine* 2008;75(5):567-72.
71. Bischoff-Ferrari H.A, bochers M, Gudat F, Dürmeller U, Stâhelin HB, Dick W. vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 265-269.
72. Vind A.B, Andersen H.E, Schwartz P. The prévalence of osteoporosis and vitamin D deficiency/ insufficiency among elderly people with falls in Denmark. *J Bone Miner Res* 2007 ; S 344.
73. Visser M, Deeg DJH and Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone as detremnants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12):5766-72.
74. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, Johnson MA, Schwartz GG and Kritchevsky SB. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2007;62(4):440-6.

75. Onder G, Capoluongo E et al. Vitamin D receptors polymorphisms and falls among older adults living in the community: results from the iSIRENTE Study. *J Bone Miner Res* 2008; 23(7):1031-6.
76. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW and Dawson-Hughes B. Higher 25- hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged >60 years. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-8.
77. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ and Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women. A 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166:424-30 .
78. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF and Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(2):234-9 .
79. Pfeifer M, Begerow B, Minne H.W, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community- dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2008 ; 10 : 662-7.
80. Garland C.F, Gorham E.D, Lipkin M, Newmark H, Mohr S.B, et al. The rôle of vitamin D in cancer prévention. *Am J Public Health* 2006 ; 96 :252-261.
81. Luscombe C.J, Fryer A.A, French M.E, Liu S, Saxby M.F, Jones P.W, et al. Exposure to ultraviolet radiation association with susceptibility and age at présentation with prostate cancer *Lancet* 2001 ; 358 : 641-642.
82. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94:1867-75.
83. Grant WB. Ecologie studies of solar UV-B radiation and cancer mortality rates. *Recent Results. Cancer Res.* 2003; 164:371-377.
84. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-9.
85. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR and Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(6):1586-91.
86. Makishima M, Lu T. Cancer du colon : effet protecteur de la vitamine D. *Science Mai* 2002 ; 296-1313-6.
87. Garland CF, Comstock G, Garland FC, Helsing K, Shaw E, Gorham E. Serum 25 hydroxy vitamin D and colon cancer: eight year prospective study. *Lancet* 1989; 334:1176-8.
88. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW and Giovannucci EL. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(9):1502-8.
89. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97:179-94.
90. Hanchette C, Schwartz G. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70:2861-9.
91. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25- hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;

11:847-52 .

92. Luscombe CJ, Fryer AA, French ME, et al. Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. *Lancet* 2001; 358:641-2.

93. Chen TC, Schwartz GC, Burnstein KN, Lokeshwar BL, Holick MF. The in vitro evaluation of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 19-nor-1- $\alpha$ , 25 dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> as therapeutic agents for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2000 Mar ; 6(3) : 901-8.

94. Hybrigenics. Inecalcitol, analogue de la vitamine D et cancer de la prostate. *Revue Francophone des laboratoires.* 2010 ; 418 :16.

95. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB. Vitamin D and prevention of breast cancer : pooled analysis. *J steroid Biochem Mol Biol* 2007 ; 103 (3-5) : 708-11.

96. Boutten A, Engel P, Fagherazzi G et al. Serum 25 (OH) vitamin D and risk of breast cancer : a nested case- control study from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev.* 2010 ; 19 (9) : 2341-50.

97. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, et al. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006 ; 102 : 156-62.

98. Ooi LL, Zhou H, Kalak R, et al. Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 1823-6.

99. Zitterman A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Molecular Biol* 2006; 92:39-48 .

100. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:503-511

101. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J.* 2010 Sep ; 31 (8) : 2253-61.

102. Grandi NC, Breitling LP, Vossen CY et al. Serum vitamin D and risk of secondary cardiovascular disease events in patients with stable coronary heart disease. *Am Heart j.* 2010 Jun ; 159(6) : 1044-51.

103. Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1996 ; 9 : 1557-88.

104. Zittermann A. Vitamine D disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 ; 92 : 39-48.

105. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographical and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-6.

106. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007;49:1063-9

107. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF and Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352:709-10.

108. Pfeifer M, Begerow B, Minne II, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D<sub>3</sub> and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1633-7.

109. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine

- regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229-38.
110. Kristen L. Jablonski ; Michel Chonchol ; Gary L. Pierce et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in a middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2011 ; 57 :63-69
111. Reis JP, von Mühlen D, Michos ED et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009 dec ; 207 (2). Epub 2009 Jun 6.
112. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-5.
113. Pittas G, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29:650–6.
114. Hyppönen E and Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the British Birth Cohort : the role of obesity. *Diabetes Care* 2006; 29:2244-6.
115. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, Rissanen H, Montonen J and Reunanen A. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19(5):666- 71 .
116. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M et al. Daily consumption of vitamin D-or vitamin D+ calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes : a randomized clinical trial. *Am j Clin Nutr* 2011 Feb 2.
117. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1196-9.
118. Vilarrasa N, Maravall J, Estepa A, Sánchez R, Masdevall C, Navarro MA, Alía P, Soler J and Gómez JM. Low 25- hydroxyvitamin D concentrations in obese women: their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables. *J Endocrinol Invest* 2007;3 0(8):653-8.
119. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S and Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008; 47(2):87-91.
120. Marie Deniel. D'après C.Mason, L.Xiao, I.Imayama, C.R Duggan, C.Bain, K. E Foster-Schubert, A.Kong, K.L Campbell, C-Y Wang, M.L Neuhouser, L.Li, R.W Jeffery, K.Robien, C.M Alfano, G.L Blackburn, and A.McTiernan. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 94, n°1: 95-103. July 1, 2011
121. Sneve M, Figenschau Y and Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008;159(6):675-84.
122. Arnson Y, Amital H and Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1137-42.
123. Stene LC, Ulriksen J , Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia*, 2000, 43 (9) : 1093-1098.
124. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : a birth cohort study. *The Lancet*, 2001, 358 : 1500-1503.
125. Baumgartl H.J, Standl E, Schmist –Gayt H, Kilb H.J, Janka H.U, Ziegler A.G. Changes of vitamin D<sub>3</sub> serum concentrations at the onset of immune –mediated type 1 (insulin

- dépendant) diabète mellitus. *Diabetes Research*, 1991, 16 (3) : 145-148.
126. Pani M.A, Knapp M, Donner H, Braun J, Baur M.P, Usadel K.H, Badenhoop K. Vitamin D receptor allèle combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in germans. *Diabetes* 2000 ; 49 (3) : 504-507.
127. Hypponen H. et al. Seasonality of birth in patients with type 1 diabetes. *The Lancet*, 2002 ; 359 : 1246-1248.
128. Motohashi Y et al. Vitamin d receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2003 ; 88 (7) : 3137-3140.
129. Mc Dermott M.F, Ramachandran A, Ongunkolade B .W et al. Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia*, 1997 ; 40 (8) : 971-975.
130. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabète in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3, *Diabetologia*, 1994 ; 37 (6) : 552-558.
131. Inaba M, Nishizawa Y, Song K, Tanishita H, Okuno S, Miki T, Mori H. Partiel protection of 1 alpha- hydroxyvitamin D3 against the development of diabète induced by multiple low dose streptozotocin injection in CD-1 mice. *Metabolism*, 1992 ; 41 (6) 631-635.
132. casteels K, Waer M, Bouillon R , Depovere J, valckx D, Laureys J, Mathieu C. 1,25 dihydroxyvitamin D3 restores sensitivityto cyclophosphamide-induced apoptosisin non-obese diabetic (NOD) mice and protects against diabète. *Clinical and expérimental immunology*, 1998 ; 112 (2) : 181-187.
133. Gregori S, giarratana n, Smirldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1,25 dihydroxyvitamin D3 analog enhances regulatory T-cells and arrest autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* ,2002 ; 51 : 2119-2125.
134. Van Halteren A.G.S, Van Etten E, De Jong E.C, Bouillon R, Roep B.O, Mathieu C. Redirection of human autoreactive T-cells upon interaction with dendritic cells modulated by TX 527, an analog of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Diabetes* 2002 ; 51 : 2119-2125 .
135. Adorini L et al. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabets. *New York academy of sciences*, 2003 ; 987 : 258-261.
136. Giarratana N, Penna G, Amuchastegui S, Mariani R, Daniel K.C, Adorini L. A vitamin D analogue down régulates proinflammatory chemokine production by pancreatic islets inhibiting T cell recruitment and type 1 diabetes development. *Journal of immunology*, 2004 ; 173 (4) : 2280-2287.
137. Garnier Delamare. *Dictionnaire illustré des termes de médecine*. 28<sup>ème</sup> Ed.
138. Neau JP, Artaud-Uriot MS, Bournaud JY, Lhomme V et al. Vitamine D et sclérose en plaque. Etude prospective d'une cohorte de patients de la région de Poitou charentes. *Rev Neurol* 2010 : doi : 10. 1016/J.neurol 2010.10.002.
139. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E et al. Vitamine D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004 ;62:60-5 .
140. Hayes CE, Cantorna MT, DeLuca HF. Vitamin D ansd multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997 ; 216 : 21-7.
141. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis one of the environmental risk factor for multiple sclerosis ? *Brain* 2010 ; 133 :1869-88.
142. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake



- is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:72-7.
143. Heidari B, Hajian-Tilaki K, Heidari P. The status of sérum vitamin D in patients with rheumatoid arthritis and undifferentiated inflammatory arthritis compared with control. *Rheumatol Int* 2011 Jan 19.
144. Arnson Y, Amital H and Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1137-42.
145. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates the expression of expérimantal murine lupus of MRL/1 mice. *Autoimmunity* 1992 ; 12 :143-8.
146. TarahO'Malley, Roschelle Heuberger. "Vitamin D status and supplementation in pediatric gastrointestinal disease". *Journal for Specialists in Pediatric Nursing* 2011; 16(2): 140-50
147. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (Calcitriol). *J Clin Invest* 1984 ; 74 :1451-5.
148. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA et al. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983 ; 72 : 1856-60.
149. Lofti A, Abdel-Nasser AM, Hamdy A, Omran AA, El-Rehany MA. Hypovitaminosis D in female patients with chronic low back pain. *Clin Rheumatol*. 2007 Nov ; 26 (11) : 1895-901.
150. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF and Giovannucci E. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134(6):1129-40.
151. Chaigne B, Barrault-Anslett MF, Pop C, et al. Prevalence de l'hypovitaminose D chez 94 patients atteints du VIH. *Rev Med Int* 2010 ; 31 S : 181.
152. Stewart R, Hirani V. Relationship between vitamin D levels and dépressive symptoms in older résidents from a national Survey population. *Psychosom Med* 2010 Sep ; 72 (7) : 608-12.
153. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT and Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(5):508-12.
154. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.
155. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J and Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008; 264(6):599-609.
156. Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, Rein T. Cross talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *J Neurochem*. 2006 Jan ; 96 (2) : 500-9.
157. Hedelin M, Löf M , Olsson M, Lewander T, Nilsson B, Hultman CM, Weiderpass E. Dietary intake of fish, oméga-3, oméga-6 polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prévalence of psychotic-like symptoms in a cohorte of 33,000 women from the général population. *BMC psychiatry*. 2010 May 26 ; 10 :38.
158. Humble MB. Vitamin D, light and mental health. *J Photochem Photobiol B*. 2010 Nov 3 ; 101 (2) : 142-9.
159. Humble MB, Gustafsson S, Bejerot S. Low sérum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-

OHD) among psychiatric out-patients in Sweden : relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jul ; 121 (1-2) : 467-70.

160. Mc Grath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Jarvelin MR, Chant D , Isohanni M. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia : a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* ; 2004 Apr 1 ; 67 (2-3) : 237-45.

161. Hummer M, Malik P, Gasser RW, Hofer A, Kemmler G, Moncayo Naveda RC, Rettenbacher MA, Fleischhacker WW . Osteoporosis in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005 Jan ; 162 (1) :162-7 .

162. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1463-70.

163. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3):353-373.

164. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS and Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001;111(6):452-6.

165. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, Dixon DA, Langenwalter EM, Mueller C, Civitelli R. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009 Sep ; 60 (9) : 1433-9.

166. Black PN and Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutritional Examination Survey. *Chest* 2005;128:3792-8.

167. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA et al. Maternal Intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85:788-95

168. Robberecht E, Vandewalle S, Wehlou C, Kaufman JM, De Schepper J. Sunlight is an important determinant of vitamin D serum concentrations in cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Jan 19.

169. Amy E. Millen, PhD, Rick Volland, PhD et al. Vitamin D Status and Early Age-Related Macular Degeneration in Postmenopausal Women. *Arch Ophthalmol.* 2011 April; 129(4): 481–489.

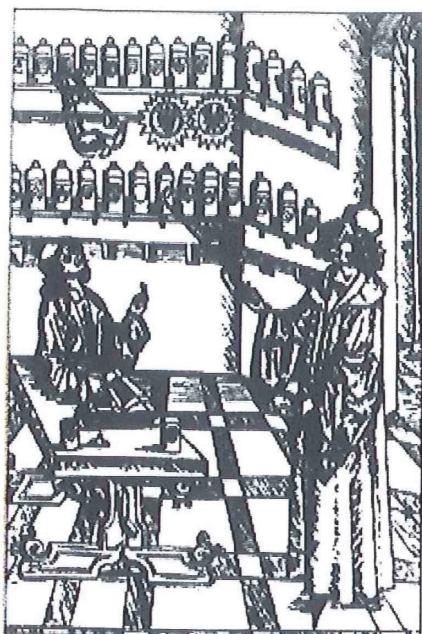
# ANNEXES

## Annexe 1 : Rations quotidiennes ou hebdomadaires pour couvrir les besoins en vitamine D

	<b>Ration quotidienne nécessaire Pour couvrir les besoins</b>	<b>Ration hebdomadaire nécessaire pour couvrir les besoins</b>
Huile de foie de morue	1,5 cuillère à café	10,5 cuillères à café
Girolles	12 portions de 60g	84 portions de 60g
Harengs au vinaigre	2 portions de 60g	14 portions de 60g
Sardines à l'huile	20 sardines	140 sardines
Œufs durs	22 œufs moyens	154 œufs moyens
Foie de veau	50 tranches de 100g	350 tranches de 100g
Beurre	5 plaquettes de 250g	35 plaquettes de 250g

## Annexe 2 : Liste non exhaustive des spécialités contenant de la vitamine D

VITAMINE D3 (CHOLECALCIFEROL)		VITAMINE D2 (ERGOALCIFEROL)	
<b>En association avec du fluor:</b>		<b>En association avec du calcium:</b>	
ZYMADUO	150 et 300 UI/gtte	FRUBIOSE	1000 UI/amp
FLUOSTEROL	800 UI/dose	<b>En association avec d'autres vitamines et oligo-éléments</b>	
<b>En association avec du calcium:</b>		UVESTEROL A D E C	1000 UI/ml
FORCICAL VITAMINE D3	400 UI/cp	VITALIPIDE	200 UI/flacon (nutrition parentérale)
METOCALCIUM	400 UI/cp	HYDROSOL POLYVITAMINE	500 UI/25 gttes
OSTEOCAL D3	400 UI/cp	<b>Sans association:</b>	
OSSEANS VITAMINE D3	400 UI/cp		400 UI/gtte, 600 000 UI/amp PO ou
IDEOS	400 UI/cp	STEROGYL	600 000 UI/amp IM
DENSICAL VITAMINE D3	400 UI/cp	UVESTEROL	800, 1000 ou 1500 UI/dose
CALTRATE VITAMINE D3	400 UI/cp		
CALPEROS D3	400 UI/cp	<b>25(OH)D3 (CALCIFEDIOL)</b>	
CALCOS VITAMINE D3	400 UI/cp	DEDROGYL	15 µg/gtte
CALCIFORTE VITAMINE D3	400 UI/cp		
CALCIDOSE VITAMINE D	400 UI/cp	<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D3 (CALCITRIOL)</b>	
OROCAL VITAMINE D3	200, 400 et 800 UI/cp	ROCALTROL	0,25 µg/capsule
FIXICAL VITAMINE D3	400 et 800 UI/cp	SILKIS	3 µg/g pommade (psoriasis)
CALCIPRAT VITAMINE D3	400 et 800 UI/cp		
CACIT VITAMINE D3	440 et 880 UI/cp	<b>1-alpha(OH)D3 (ALPHACALCIDOL)</b>	
EPTAVIT	880 UI/cp	UN ALPHA	0,25; 0,5 et 1 µg/capsule PO; 0,1 µg/gtte PO; 1µg/1 ml et 2 µg/2 ml IV
<b>En association avec un bisphosphonate:</b>		ALPHACALCIDOL	0,25 et 1 µg/capsule
ACTONELCOMBI	800 UI/sachet		
ADROVANCE	2800 et 5600 UI/cp par semaine soit 400 et 800 UI/j		
FOSAVANCE	2800 et 5600 UI/cp par semaine soit 400 et 800 UI/j		
<b>En association avec d'autres vitamines et oligo-éléments</b>			
SURVITINE	75 UI/capsule		
CARENCYL	100 UI/cp		
CERNEVIT	220 UI/flacon IV (nutrition parentérale)		
PROTOVIT	400 UI/cp		
ELEVIT	500 UI/cp		
<b>Sans association:</b>			
VITAMINE D3 BON	200 000 UI/amp IM		
UVEDOSE	100 000 UI/amp PO ampoules PO: 80 000		
ZYMAD	et 200 000 UI, flacon : 300 UI/gtte		



# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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



# RESUME

Les connaissances concernant la vitamine D ou Calcitriol ont beaucoup évolué ces dernières années.

La vitamine D ne répond pas à la définition stricte de « vitamine ». Elle est désormais considérée comme une hormone : elle agit via un récepteur nucléaire, et elle est synthétisée de façon endogène à 90% à partir du cholestérol et du rayonnement solaire UVB.

Le renforcement des mesures de protection vis à vis du soleil a conduit, cette dernière décennie, à une hypovitaminose D mondiale qui atteint toutes les populations, quels que soient l'âge ou le sexe. Le problème est que cette hypovitaminose est souvent sous-diagnostiquée car si les symptômes de la carence sont bien connus, ceux du subdéficit sont peu spécifiques. A long terme, cela conduit à une fragilisation osseuse pouvant mener à l'ostéoporose.

L'étude de la répartition dans l'organisme des récepteurs de la vitamine D ou VDR a permis, ces dernières années, d'attribuer à la vitamine D un grand nombre d'effets pluritissulaires, à haut potentiel thérapeutique. Ainsi, on retrouve le VDR au niveau tissu osseux, des muscles, des cellules immunitaires, du cartilage, du rein, du tissu cardiaque, des glandes mammaires, des surrénales, des testicules, des ovaires, du pancréas, de l'intestin, de l'hypophyse, de la thyroïde, des parathyroïdes, de l'appareil urinaire et du cerveau.

Les recommandations actuelles concernant les apports quotidiens en vitamine D devraient être revus à la hausse et être rédigés plus précisément, selon l'âge et la physiopathologie. Elles pourraient aussi être élargies à d'autres indications si les études en cours d'évaluation dans de nombreuses affections (diabète de type 1, immunité, certains cancers, trouble de l'humeur..) confirmaient le bénéfice soulevé par des études épidémiologiques.

Dans l'indication actuelle, une supplémentation par la vitamine D naturelle (huiles de poisson ou vitamine D produite à partir de levures) est cependant à privilégier du fait de la possible apparition d'une dépendance à la vitamine D de synthèse.

Mots clés : *vitamine D, Calcitriol, hypovitaminose, VDR, effets pluritissulaires, supplémentation.*