



**HAL**  
open science

# Prévalence et conséquences de l'hypovitaminose D : pandémie à répercussions bucco-dentaires

Élisa Choukroun

► **To cite this version:**

Élisa Choukroun. Prévalence et conséquences de l'hypovitaminose D : pandémie à répercussions bucco-dentaires. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01360202

**HAL Id: dumas-01360202**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01360202v1>**

Submitted on 5 Sep 2016

**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.

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS  
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE  
24 Avenue des Diables Bleus, 06357 Nice Cedex 04

**PRÉVALENCE ET CONSÉQUENCES DE L'HYPOVITAMOSE D :  
PANDÉMIE À RÉPERCUSSIONS BUCCO-DENTAIRES**

Année 2016

Thèse n° 42-57-16-19

**THÈSE**

Présentée et publiquement soutenue devant  
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice  
Le 06/07/2016 par

**Mademoiselle Elisa CHOUKROUN**

Née le 9 septembre 1991 à Menton  
Pour obtenir le grade de :

**DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE  
(Diplôme d'État)**

---

Examineurs :

Monsieur le Professeur	Patrick MAHLER	Président du jury
Monsieur le Docteur	Yves ALLARD	Assesseur
<u>Madame le Docteur</u>	<u>Catherine PESCI-BARDON</u>	<u>Directeur de thèse</u>
Madame le Docteur	Christine VOHA	Assesseur
Monsieur le Docteur	Antoine OUDIN	Membre invité

---

## CORPS ENSEIGNANT

### 56<sup>ème</sup> section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

#### **Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE**

Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle  
Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara  
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme PIERRE Audrey

#### **Sous-section 02 : ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE**

Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle  
Maître de Conférences des Universités : M. FAVOT Pierre  
Assistante Associée-Praticien Associée : Mme OUEISS Arlette  
Assistant Hospitalier Universitaire : M. BUSSON Florian

#### **Sous-section 03 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE**

Professeur des Universités : Mme LUPI-PEGURIER Laurence  
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme SOSTHE Anne Laure  
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme BORSA Leslie

### 57<sup>ème</sup> section : SCIENCES BIOLOGIQUES, MEDECINE ET CHIRURGIE BUCCALE

#### **Sous-section 01 : PARODONTOLOGIE**

Maître de Conférences des Universités : M. CHARBIT Yves  
Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine  
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme LAMURE Julie  
Assistant Hospitalier Universitaire : M. RATHELOT Benjamin

#### **Sous-section 02 : CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE, ANESTHESIE ET REANIMATION**

Professeur des Universités Associées : Mme MERIGO Elisabetta  
Maître de Conférences des Universités : M. COCHAIS Patrice  
Maître de Conférences des Universités : M. SAVOLDELLI Charles  
Maître de Conférences des Universités : M. HARNET Jean-Claude  
Assistant Hospitalier Universitaire : M. PAUL Adrien

#### **Sous-section 03 : SCIENCES BIOLOGIQUES**

Professeur des Universités : Mme PRECHEUR SABLAYROLLES Isabelle  
Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène  
Maître de Conférences des Universités : Mme VOHA Christine

### 58<sup>ème</sup> section : SCIENCES PHYSIQUES ET PHYSIOLOGIQUES ENDODONTIQUES ET PROTHETIQUES

#### **Sous-section 01 : ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE**

Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France  
Professeur des Universités : M. MEDIONI Etienne  
Professeur Emérite : M. ROCCA Jean-Paul  
Maître de Conférences des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie  
Assistant Hospitalier Universitaire : M. MORKOWSKI-GEMMI Thomas  
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DUVERNEUIL Laura  
Assistant Hospitalier Universitaire : M. GANDJIZADEH GHOUCHANI Mir-Payam

#### **Sous-section 02 : PROTHESES**

Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire  
Maître de Conférences des Universités : M. ALLARD Yves  
Maître de Conférences des Universités : M. LAPLANCHE Olivier  
Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie  
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CERETTI Léonor  
Assistant Hospitalier Universitaire : M. OUDIN GENDREL Antoine  
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SABOT Jean-Guy  
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SAMMUT Arnaud

#### **Sous-section 03 : SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES**

Professeur des Universités : M. BOLLA Marc  
Professeur des Universités : M. MAHLER Patrick  
Maître de Conférences des Universités : Mme EHRMANN Elodie  
Maître de Conférences des Universités : M. LEFORESTIER Eric  
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CANCEL Bénédicte

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Patrick MAHLER**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Sous-section sciences anatomiques et physiologiques

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Vous m'avez accompagnée durant toutes mes années de clinique, toujours avec bienveillance, et vous m'avez fait partager votre expérience pour me faire progresser. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de toute ma gratitude, mon profond respect et ma grande reconnaissance pour tout ce que vous m'avez apporté.

## **A Monsieur le Docteur Yves ALLARD**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier  
Sous-section prothèse

Vous compter dans ce jury est un immense plaisir et un honneur. Votre bonne humeur, votre sympathie, et votre disponibilité m'ont permis de progresser dans mes études, et ce toujours avec sérénité. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de toute ma reconnaissance et de ma profonde considération.

## **A Madame le Docteur Christine VOHA**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Maître de Conférence Hospitalo-Universitaire  
Sous-section sciences biologiques

C'est avec un immense plaisir que je vous compte parmi ce jury. Vous avez toujours su m'apporter de précieux conseils et vous avez toujours été disponible lorsque j'en avais besoin. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de toute ma reconnaissance et de ma profonde estime.

## **A Madame le Docteur Catherine PESCI-BARDON**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur de l'Université Nice-Sophia Antipolis  
Praticien Hospitalier. Spécialiste qualifiée en Médecine Bucco-Dentaire  
Responsable des urgences dentaires (UF 1942)

Je vous remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de ce travail. Votre bonne humeur, votre disponibilité et vos connaissances m'ont accompagnées et beaucoup aidées ces deux dernières années. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et de tous mes remerciements.

## **A Monsieur le Docteur Antoine OUDIN-GENDREL**

Docteur en Chirurgie Dentaire – Assistant Hospitalo-Universitaire  
Sous-section prothèse

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury. Les conseils et les bons moments passés avec vous, à la faculté, à l'hôpital ou en dehors auront marqués mes études. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	6
<b>2. GENERALITES</b> .....	7
2.1 Définition .....	7
2.2 Sources .....	7
2.2.1 Exposition solaire .....	8
2.2.2 Alimentation .....	8
2.3 Métabolisme .....	10
2.4 Fonctions .....	13
2.5 Besoins nutritionnels .....	14
2.5.1 Recommandations officielles .....	14
2.5.2 Réalité .....	15
2.5.3 Toxicité .....	16
2.6 Epidémiologie .....	17
2.7 Facteurs de risques .....	18
2.7.1 Facteurs de risques individuels .....	18
2.7.2 Facteurs de risques pathologiques et médicamenteux .....	20
2.8 Eléments suggérant une hypovitaminose D .....	21
2.8.1 Eléments individuels : Facteurs de risque .....	22
2.8.2 Eléments cliniques .....	22
2.8.3 Eléments biologiques .....	22
2.8.4 Eléments radiologiques .....	23
<b>3. CONSÉQUENCES DE LA CARENCE</b> .....	24
3.1 En médecine .....	24
3.1.1 Troubles du métabolisme osseux .....	24
3.1.2 Déficit du système immunitaire .....	27
3.1.3 Prédisposition au cancer .....	29
3.1.4 Perturbation du système neurologique .....	31
3.1.5 Perturbation du système cardio-vasculaire .....	33
3.1.6 Altération de la fonction pulmonaire .....	34
3.1.7 Troubles du métabolisme lipidique .....	34
3.1.8 Altération de la fonction musculaire .....	35
3.1.9 Douleurs .....	36

3.2 En odonto-stomatologie .....	38
3.2.1 Parodontologie .....	38
3.2.2 Implantologie .....	40
3.2.3 Greffes osseuses .....	42
3.2.4 Cancer oro-pharyngés .....	42
3.2.5 Caries .....	43
3.2.6 Traumatologie .....	45
<b>4. ETUDE .....</b>	<b>46</b>
4.1 Introduction .....	46
4.2 Matériel et méthode .....	46
4.2.1 Sujets .....	46
4.2.2 Protocole .....	47
4.2.3 Mesures et calculs .....	48
4.3 Résultats .....	49
4.4 Discussion .....	51
<b>5. CONDUITE À TENIR .....</b>	<b>54</b>
<b>6. CONCLUSION .....</b>	<b>56</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>57</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>61</b>

## 1. INTRODUCTION

La dentisterie moderne tend à intégrer de plus en plus l'influence de facteurs extérieurs lors de la prise en charge des patients. Ces derniers sont désormais perçus davantage dans leur globalité plutôt que sous le seul angle dentaire. L'hygiène de vie et la nutrition en font grandement partie.

Depuis une dizaine d'années, une vitamine particulière, la vitamine D attire l'attention de nombreux chercheurs en raison du tropisme de son action.

Découverte en 1921 pour son implication dans le rachitisme, cette hormone n'est en réalité que la partie visible de l'iceberg. Elle a depuis lors, été mise en avant pour son rôle dans le métabolisme osseux dans les années 40, puis plus récemment pour son rôle dans des affections plus diverses.

De nombreuses études font état d'une déficience large parmi les populations les plus âgées. 40 à 100% de ces dernières seraient atteintes. Cependant, la situation réelle serait bien plus dramatique. Michael Holick, expert mondial de la vitamine D, estime qu'un milliard d'êtres humains serait touché.

Qu'est ce que la vitamine D et quel est son fonctionnement réel ? Quelles sont les conséquences de sa déficience chez l'être humain ? Et surtout quelles sont ses répercussions bucco-dentaires ? En réalité, quel est l'état vitaminique des patients que nous sommes amenés à traiter en chirurgie dentaire ?

Voici les questions auxquelles ce travail tente de répondre.

## 2. GENERALITES

### 2.1 Définition

La vitamine D a été découverte au 20<sup>ème</sup> siècle suite à son rôle dans la survenue du rachitisme. C'est en réalité une pro-hormone liposoluble de la famille des stéroïdes, et non une vitamine au sens propre (Wolpowitz et Gilchrest 2006, Gerard 2009).

Elle existe sous 2 formes équivalentes biologiquement inertes (Kennel et coll., 2010) (Figure 1) :

- La vitamine D<sub>2</sub>, également appelée ergocalciférol, d'origine végétale
- La vitamine D<sub>3</sub>, également appelée cholécalciférol d'origine alimentaire ou synthétisée après exposition au soleil

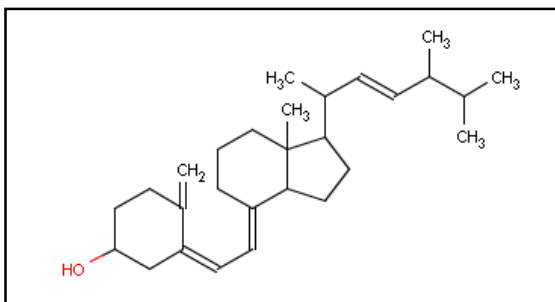


Figure 1.a : Vitamine D<sub>2</sub>

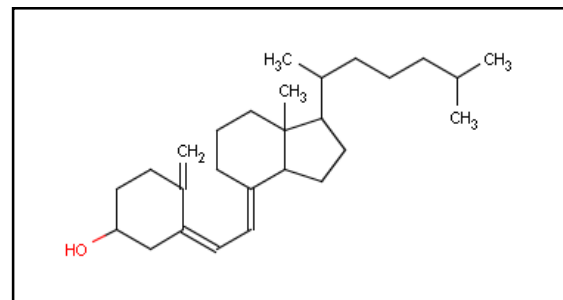


Figure 1.b : Vitamine D<sub>3</sub>

### 2.2 Sources

La vitamine D a plusieurs origines possibles. Elle peut être synthétisée après une exposition au soleil, provenir de l'alimentation ou encore d'une supplémentation orale via des compléments alimentaires.



### 2.1.1 Exposition solaire

La vitamine D est synthétisée sous l'action des rayons UVB de radiation de 290 à 315 nm par les couches profondes de l'épiderme. C'est sa principale voie d'apport (80 à 90%).

La dose recommandée serait atteinte après 5 à 15 minutes d'exposition directe des membres sans protection aucune, trois fois par semaine, entre 10h et 15h.

L'efficacité de la synthèse de la vitamine D dépend du nombre de photons UVB pénétrant l'épiderme, et est donc dépendante de l'heure, de la saison, de la latitude et de la sensibilité cutanée. Cela représente une production moyenne de 3000 UI soit 75µg de vitamine D (Holick, 2007).

Si une quantité suffisante de vitamine D est produite et stockée pendant l'été, cela suffirait à pallier les faibles apports hivernaux (Holick, 2004). Une seule journée pleine d'exposition estivale permet d'assimiler 15 000 à 20 000 UI.

La vitamine D de production cutanée a une demi-vie 2 à 3 fois plus longue dans la circulation que celle d'origine alimentaire (Haddad et coll., 1993).

### 2.1.2 Alimentation

Les sources alimentaires de vitamine D sont rares. Elles concernent principalement les poissons gras (hareng, saumon, sardine, anchois) et les œufs. Les poissons sauvages apportent en général 2 à 6 fois plus de vitamine D que les poissons d'élevage.

Certaines études affirment que consommer des poissons gras au moins 3-4 fois par semaine permettrait d'acquérir la quantité de vitamine D nécessaire (Holick, 2007)

Mais la quantité de vitamine D fournie par l'alimentation reste faible, en général moins de 200 UI par portion soit 5µg.

Dans certains pays, principalement en Amérique du Nord et dans les pays scandinaves, de nombreux produits, produits laitiers surtout, sont enrichis en vitamine D. Cette pratique est encore peu répandue en Europe.

Malheureusement la supplémentation réelle est souvent inférieure à la valeur réelle, d'où la fourchette très large des apports alimentaires de vitamine D. C'est un moyen qui reste optionnel et inconstant.

Une supplémentation en vitamine D peut être facilement envisagée, avec ou sans prescription. Elle se présente sous forme de gouttes, d'ampoules ou de comprimés (Tableau I).

<u>Sources</u>	<u>Teneur en vitamine D</u>	
<u>Origine exogène</u>		
Exposition solaire adéquate : 3000 UI/jour		
<u>Origine endogène naturelle</u>		
Champignons Shiitake	100 à 1600 UI	2,5 à 40 µg/100g
Huile de foie de morue	400 à 1000 UI	10 à 25 µg/100g
Saumon	100 à 1000 UI	2,5 à 25 µg/100g
Sardines, truites	300 UI	7,5 µg/100g
Maquereau	250 UI	6,25 µg/100g
Thon	230 UI	5,75 µg/100g
Jaune d'œuf	20 UI	0,5 à 2 µg/œuf
<u>Origine endogène non naturelle</u>		
Lait enrichi en vitamine D	100 UI	2,5 µg/100g
Yaourt enrichi en vitamine D	100 UI	2,5 µg/100g
Beurre enrichi en vitamine D	50 UI	1,25 µg/100g
<u>Supplémentation</u> : Compléments alimentaires : Compléments alimentaires		
Gouttes	100 à 2000 UI/goutte	2,5 à 50 µg/goutte
Ampoules	50 000 à 100 000 UI/ampoule	1250 à 2500 µg/ampoule
Comprimés	200 à 2000 UI/comprimé	5 à 50 µg/comprimé

Tableau I : Principales sources de vitamine D

## 2.3 Métabolisme

L'exposition aux UVB et leur pénétration dans le derme et l'épiderme permet la conversion du 7-déhydrocholestérol, un dérivé du cholestérol, en pré-vitamine D<sub>3</sub>. Cette dernière, instable, est rapidement convertie en vitamine D<sub>3</sub>, par effet thermique. Les apports alimentaires fournissent les vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> directement après leur incorporation à des chylomicrons (lipoprotéines permettant le transport de substance) vers la circulation veineuse via le système lymphatique.

La vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> est stockée dans les cellules graisseuses pour être utilisée à tout moment. Une fois absorbée en quantité suffisante, cette dernière rejoint la circulation sous ses deux formes, et est transportée jusqu'au foie par sa protéine porteuse, la DBP (Vitamin D Binding Protein) pour y être métabolisée et hydroxylée par la 25-vitamine D hydroxylase, en 25-hydroxy-vitamine D (25-OH-D) aussi appelée calcifédiol. C'est cette forme qui est analysée lors des tests sanguins en laboratoire afin de déterminer le taux sérique de vitamine D.

C'est ce qu'on appelle le statut vitaminique, représentant le « stock » de vitamine D à un temps donné (Holick, 2007). Cette forme inactive circule dans le sang avec une demi vie de 3-4 semaines (Souberbielle et coll, 2008).

La 25-hydroxy-vitamine D est ensuite métabolisée dans le rein par les cellules du tubule proximal en 1,25-dihydroxy-vitamine D ou calcitriol, sa forme active, par la 25 dihydroxy-vitamine D-1 $\alpha$ -hydroxylase (ou CYP27B1).

Mais il est maintenant prouvé que la 1,25-dihydroxy-vitamine D est également produite dans le placenta, cellules épithéliales, cellules osseuses mais aussi dans plusieurs autres tissus (poumons, intestins..).

Cette dernière hydroxylation est principalement régulée par la parathormone (PTH), mais également par la phosphorémie et la calcémie (Figure 2).

Les principaux effets de la vitamine D découlent de l'action endocrine et autocrine du calcitriol via l'activation du récepteur de la vitamine D (VDR : Vitamin D Receptor) au niveau cellulaire. Le calcitriol agit sur l'ensemble de l'organisme via son récepteur cytosolique, le VDR, présent dans de nombreux tissus tels que l'os, la moelle osseuse, la peau, les intestins, le système immunitaire, les ovaires, d'où le nombre important de dysfonctions métaboliques liées à son insuffisance.

Une fois créé, le complexe VDR -  $1,25(\text{OH})^2\text{D}$  est dirigé vers les noyaux cellulaires où il se lie au récepteur de l'acide rétinoïque : le RXR. Ce nouveau complexe RXR - VDR -  $1,25(\text{OH})^2\text{D}$  se lie à l'ADN de certains gènes dont l'expression est ainsi modulée.

Par mesure de simplification, le terme de vitamine D regroupe l'ergocalciférol, le cholécalciférol, le calcifédiol et le calcitriol tout au long de ce travail.

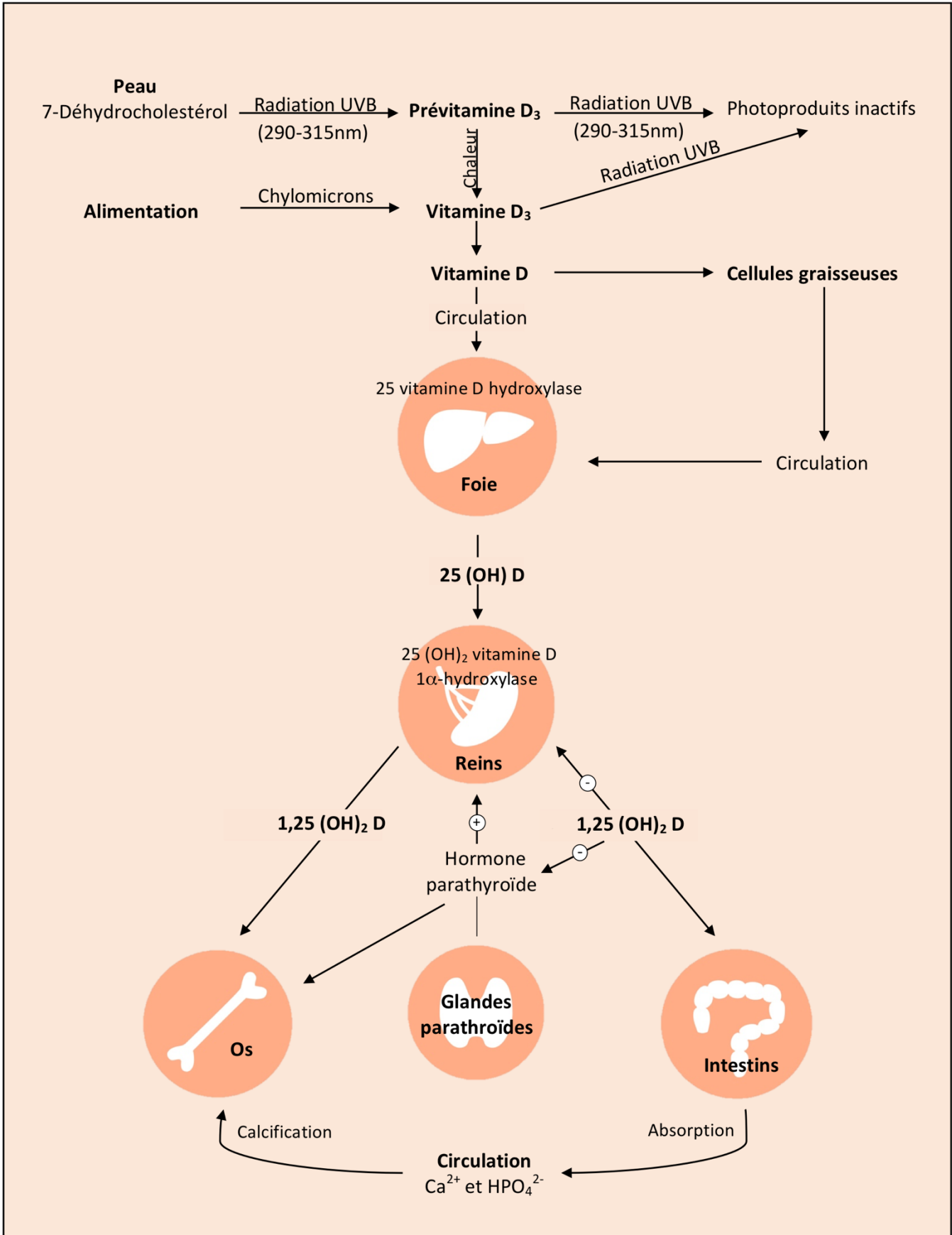


Figure 2 : Métabolisme de la vitamine D

## 2.4 Fonctions

Le principal rôle de la vitamine D est son action calciotrope. Elle est connue pour son rôle dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique pour une minéralisation optimale des os et des dents.

Le ligand du calcium est synthétisé lors de la fixation du complexe VDR –  $1,25\text{ (OH)}^2\text{D}$  (Lips, 2006). En effet, sans vitamine D, seuls 15% du calcium et 60% du phosphore sont absorbés au niveau intestinal (Holick, 2007). Inversement, une concentration optimale de vitamine D (30 à 40 ng/ml), (Heaney et coll., 2001) augmente l'absorption intestinale du calcium de 30 à 40% et autour de 80% pour le phosphore (Heaney et coll., 2003). En cas de taux phosphocalcique inadéquat, la minéralisation de la matrice collagénique est diminuée, aboutissant aux signes classiques de rachitisme voire d'ostéomalacie chez l'adulte (Bischoff-Ferrari et coll., 2006).

Le métabolisme de la vitamine D est intimement lié à celui de l'hormone parathormone (PTH). L'hormone PTH améliore la réabsorption tubulaire du calcium et stimule la production de  $1,25\text{ (OH)}^2\text{D}$  au niveau rénal. Inversement, la vitamine D maintient des concentrations normales de PTH. Les valeurs seuil de taux de PTH sont actuellement en cours de réajustement après de nouvelles publications (Souberbielle et coll., 2006).

En cas de déficience en vitamine D, sous des seuils de 30ng/ml, l'absorption calcique est réduite, ce qui augmente le taux de PTH. Cette augmentation stimule la transformation de  $25\text{(OH)D}$  en  $1,25\text{ (OH)}^2\text{D}$ , ce qui exacerbe la déficience. C'est un réel cercle vicieux qui ne peut être stoppé qu'en traitant l'hypovitaminose D. Si la déficience se prolonge, les glandes parathyroïdes continuent d'être stimulées, aboutissant à une hyperparathyroïdie secondaire.

Au niveau osseux, elle contribue indirectement à la minéralisation.

En quantité suffisante, l'expression du ligand RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Ligand) est augmentée. RANKL est une protéine membranaire qui, une fois fixée à son récepteur RANK, induit l'activation des ostéoclastes. L'activité ostéoclastique

aboutit à la libération du calcium contenu dans le tissu osseux, induisant une élévation de la calcémie et donc sa minéralisation.

Via la PTH, une autre voie permet cette résorption osseuse, par l'activation des ostéoblastes, stimulant la transformation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes.

En cas de déficience modérée, les signes cliniques sont moins évidents. La tendance hypocalcémique, qui en découle, stimule le remodelage osseux ce qui favorise l'ostéoporose à long terme.

Au niveau musculaire, la vitamine D a une action sur la différenciation des myocytes et agit sur le transport intra musculaire du phosphate.

## **2.2 Besoins nutritionnels**

### **2.5.1 Recommandations officielles**

En France, les recommandations officielles pour les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) en terme de vitamine D considèrent une exposition solaire normale au soleil. Pour un adulte en bonne santé, les ANC sont de 200 UI par jour soit 5µg de vitamine D (Martin, 2001). La conversion en µg est facilement réalisable : 1 UI équivaut à 25ng (Tableau II).

Malheureusement, les ANC sont connus pour être insuffisants en cas d'exposition solaire limitée.

Population	ANC en vitamine D	
	UI / jour	µg/jour
Enfant de 1 à 3 ans	400	10
Enfant de 4 à 12 ans	200	5
Adolescent de 13 à 19 ans	200	5
Adulte	200	5
Femme enceinte/ allaitante	400	10
Personne âgée	400 - 600	10 - 15

Tableau II : ANC concernant la vitamine D (Gerard, 2009)

Quant au taux sérique optimal mesuré de vitamine D, il n’y a aujourd’hui pas de consensus international. On admet cependant les catégories suivantes (Bischoff-Ferrari et coll. 2006, Wolpowitz et Gilchrest 2006, The Endocrine Society’s practice guidelines):

- Carence ou déficience sévère : < 10 ng/ml ou 25nmol/L
- Déficit : 10 à 20 ng/ml ou 25 à 50 nmol/l
- Insuffisance : 20 à 30 ng/ml ou 50 à 75nmol/l
- Taux optimal : 30 à 80 ng/l ou 75 à 200 nmol/l

Le taux optimal a été reconsidéré de 20ng/ml à 30 ng/ml depuis les études NHANES III, Women’s Health Study et Nurses’ Health Study.

Il n’y a aucune évidence d’une quelconque variation de ce taux selon l’âge, le sexe ou les origines (Scott et coll., 2015).

### 2.5.2 Réalité

Néanmoins, malgré les ANC, la consommation de la population française est bien en dessous des recommandations officielles. L’étude SUVIMAX menée en France en 1997 auprès de plus de 1500 adultes sur les habitudes alimentaires révèle une consommation



moyenne de 136 UI/jour, soit bien en dessous des valeurs préconisées (Chapuy et coll., 1997). Une autre enquête, INCA, notait une valeur encore inférieure, autour de 104 UI/jour (Volatier, 2000). Pour de telles valeurs, une supplémentation de 400 UI est insuffisante à la rééquilibration efficace des taux de vitamine D.

Heaney recommande des doses encore plus élevées avec 1000 UI par jour sans exposition solaire (Heaney et coll., 2003) et jusqu'à 2000 UI pour les adolescents (El-Hajj Fuleihan et coll., 2006). Une dose journalière de 1000 UI permet d'élever le taux sérique de vitamine D à 28ng/ml (Holick, 2006).

### 2.5.3 Toxicité

La toxicité de la vitamine D ne doit pas être appréciée uniquement à travers son taux sérique, mais plutôt être diagnostiquée comme un syndrome clinique associé à l'hypercalcémie. Une hyperphosphatémie et une hypercalciurie y sont souvent associées. Les symptômes cliniques sont ceux de l'hypercalcémie : nausées, fatigue, déshydratation et constipation et ceux de l'hypercalciurie : polyurie et calculs rénaux.

A la différence de l'hypercalcémie, l'hypervitaminose D n'est pas une urgence médicale à proprement dit. Une surdose de vitamine D reste néanmoins très rare.

En cas d'exposition solaire excessive, tout excès de pré-vitamine D3 ou vitamine D3 est convertie en photo-produits inactifs (lumisterol, tachysterol, suprasterol, toxisterol..) par le rayonnement solaire (Holick 1981, Holick, 2007). Une sur exposition aux UVB, bien que nocive en terme de carcinologie n'entraînerait pas une intoxication à la vitamine D3. Une étude a par exemple remarqué l'absence absolue d'intoxication à la vitamine D chez les maîtres nageurs et autres professions à forte exposition solaire (Holick, 2002). Au niveau alimentaire, il faudrait des apports importants, supérieurs à 10 000 UI par jour, et prolongés pour entraîner une éventuelle toxicité (Kennel et coll., 2010).

Le taux sanguin toxique de vitamine D le plus bas rapporté est de 80ng/ml. C'est une valeur à partir de laquelle le taux de PTH sérique commence à augmenter (Chapuy et coll., 1997). Mais une toxicité est en général constatée au dessus de 150 ng/ml ( Jones, 2008). La conséquence principale d'une « intoxication » est une hausse de la calcémie avec une formation augmentée de calculs rénaux et vasculaires.

Des études récentes ont démontré qu'une supplémentation vitaminique de l'ordre de 1600 UI par jour (ou 50 000 UI mensuels), soit 8 fois la dose préconisée, n'entraînait pas d'intoxication ni de modification des valeurs de PTH ou de la calciurie, (Holick et coll. 1981, Binkley et coll. 2011).

## 2.6 Epidémiologie

Le déficit en vitamine D de la population mondiale peut être assimilé à une pandémie. Plus d'un milliard de personnes seraient affectées par ce déficit. 20% à 80% de la population des pays développés seraient touchés (Holick, 2007). 40 à 100% de la population âgée non institutionnalisée seraient également déficitaires (Chapuy et coll. 1997, Holick 2006).

Le pourcentage d'adultes vivant aux USA avec un taux adéquat de vitamine D (soit supérieur à 30ng/ml) est passé de 60% dans les années 1988-1994 à 30% en 2001-2004 pour les adultes de race blanche, et de 10% à 5% pour les mélanodermes (Ginde et coll., 2009).

En Europe, dans les pays nordiques, la population bien que très peu exposée au soleil une majeure partie de l'année, est largement moins déficiente en vitamine D. Cela est uniquement dû à l'action de santé publique réalisée par l'aide de la supplémentation de nombreux produits laitiers en vitamine D.

En France, depuis 2001 et l'accord favorable de l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation) et la CE, certains produits sont enrichis en vitamine D comme le lait et les produits laitiers à hauteur de 0,75 à 1,25µg/100g. Mais cette supplémentation, entreprise par l'industrie agroalimentaire seule, sans pression de l'état, reste sporadique. Le coût en est plus élevé et son accessibilité par une certaine partie de la population est moindre. La question d'une supplémentation plus systématique, dans le cadre d'une action de santé publique, sans surcoût, se pose, comme le cas de l'iode dans le sel (Gerard, 2009).

## 2.7 Facteurs de risques

### 2.7.1 Facteurs de risques individuels

- L'âge : à 70 ans, une personne ne conserve que 25% de ses capacités de production de vitamine D par rapport à une personne de 20 ans, de par une baisse de la production de 7-déhydrocholestérol (Holick et coll. 1989, Lips 2001). De plus l'exposition solaire et la teneur en vitamine D de l'alimentation à cet âge sont souvent réduites.
- Enfants et jeunes enfants : la tendance actuelle à l'allaitement maternel fournirait une quantité moindre de vitamine D au nourrisson (le lait de femme est moins riche en cette vitamine comparé au lait infantile industriel supplémenté (Specker et coll. 1985, Kreiter et coll. 2000, Nesby-O'Dell et coll. 2002, Sullivan et coll. 2005).
- Enfants prématurés
- Femmes enceintes ou allaitantes : 76% d'entre elles seraient déficitaires (Bodnar et coll. 2007, Lee et coll. 2007).

- Obésité : la vitamine D est liposoluble et une fois stockée dans les cellules graisseuses, sa mise à disposition devient difficile. Les adultes d'IMC supérieur à 30 doivent consommer 2 à 5 fois plus de vitamine D que le reste de la population afin de maintenir un taux optimal (Wortsman et coll. 2000, Holick 2007).
- Mode de vie : l'exposition à travers une vitre ne permet aucune synthèse de vitamine D (Holick, 2011), tout comme à travers les vêtements. Les habitants des pays du Golfe ou les vêtements sont très couvrants sont surtout concernés (Sedrani 1984, El-Hajj Fuleihan et coll. 2001, Khoja et coll. 2006).  
La peur cultivée du soleil et de ses méfaits a entraîné un changement du mode de vie de la société actuelle, en effet 87% des dermatologues australiens ont été diagnostiqués comme déficients en vitamine D à la fin de l'été (Czarnecki et coll., 2009).
- Protection solaire : l'application d'un écran solaire d'indice 8 diminuerait la production de vitamine D de plus de 95%, et celle d'un indice 15 la diminuerait de plus de 99% (Matsuoka et coll. 1987, Matsuoka et coll. 1988, Holick 2006). D'autres études montrent des résultats divergents (Marks et coll., 1995). Heureusement, l'application de crème solaire est en général largement inférieure à celle recommandée, ce qui limite ces inconvénients.
- Couleur de peau : les peaux pigmentées requièrent une exposition 5 à 10 fois plus longue pour la même quantité de vitamine D produite. En effet, la mélanine, responsable de la pigmentation, est en compétition avec le 7-DHC pour l'absorption des photons UVB. Une personne à la peau foncée requiert 10 à 50 fois d'exposition solaire supplémentaire qu'une personne à peau claire, pour produire la même quantité de vitamine D (Clemens et coll. 1982, Holick 2011)
- La situation géographique joue également un rôle. L'angle d'incidence des rayons du soleil intervient sur leur pénétration dans la couche d'ozone, qui filtre et absorbe efficacement les longueurs d'onde inférieures à 315nm. L'exposition dans des

endroits de latitude supérieure à 35° (ce qui correspondant à 2 lignes passant au nord et au sud du continent africain) serait très réduite voire nulle de novembre à mars (Webb et coll., 1988). Par exemple, une étude portant sur les habitants de villes situées au nord (Boston aux USA, Edmonton au Canada et Bergen en Norvège) a montré une production de vitamine D insuffisante pendant 4 à 6 mois de l'année. Cependant, même dans les zones les plus ensoleillées, la population peut être carencée en hiver, à hauteur de 73% selon certaines études (Reusch et coll., 2009).

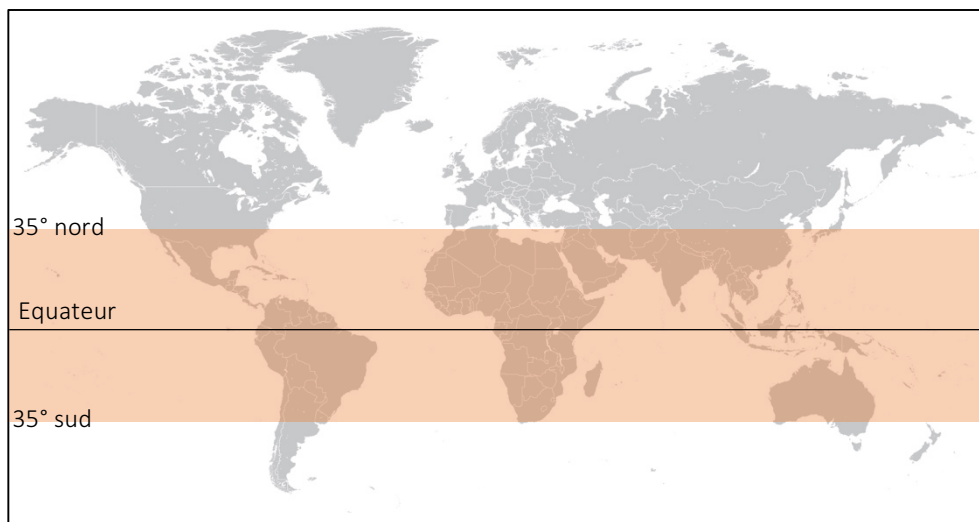


Figure 3 : Mappe monde schématisant les latitudes 35° nord et 35° sud

- Pollution : L'ozone et le dioxyde de carbone qui filtrent les rayons UVB et polluent les mégapoles sont à l'origine d'une production moindre de vitamine D (Holick, 2004).

### 2.7.2 Facteurs de risques pathologiques et médicamenteux

On retrouve certains certains syndromes lors desquels la prise de médicaments peut également avoir une influence négative.

- Syndrome de malabsorption et maladies auto immunes (ex : Maladie de Crohn, chirurgie by pass) : les patients concernés ne parviennent pas à assimiler correctement la vitamine D, lyposoluble, et nécessitent des doses supérieures (Holick, 2007).
- Insuffisance rénale, maladies rénales chroniques, syndrome néphrotique (diminution du taux de DBP)
- Certains traitements médicamenteux comme les anti inflammatoires stéroïdiens (Prednisolone), les anti convulsivants (qui augmentent l'activité de la 24-hydroxylase) ou encore les traitements contre le VIH (Lee et coll. 2007, Scott et coll. 2015).

## 2.8 Eléments suggérant une hypovitaminose D

Le tableau clinique d'une hypovitaminose D est peu spécifique : les signes sont essentiellement paracliniques. On a souvent pensé que le taux vitaminique D des pays développés était adéquat car les médecins s'arrêtent en général à l'exploration de la calcémie à partir des bilans sanguins mais un taux calcique adéquat ne correspond pas forcément, et loin de là, à un taux vitaminique adéquat. Il s'ensuit un fréquent retard de diagnostic de l'hypovitaminose. L'étude de Nellen et de son équipe en 1996 montre qu'il s'écoule entre 7 et 103 mois soit plus de huit ans entre le premier symptôme et le diagnostic de déficience en vitamine D.

Les éléments suivants, qu'ils soient individuels, biologiques ou radiologiques, devraient permettre au chirurgien dentiste d'envisager une éventuelle déficience du patient, et ainsi pouvoir demander un bilan sanguin pour prendre en charge cette anomalie biologique.

### 2.8.1 Éléments individuels : Facteurs de risque

Se rapporter à la sous section 2.7.1 Facteurs de risque

### 2.8.2 Éléments cliniques

Lors de l'hypovitaminose D, on retrouve divers symptômes non spécifiques mais qui doivent attirer l'attention bien que parfois ordinaires :

- Faiblesse musculaire
- Asthénie chronique
- Ostéomalacie
- Douleurs osseuses et musculaires chroniques diffuses non spécifiques
- Dépression

Une étude de 2003 trouve 80 à 90% de déficients parmi des enfants et adultes atteints de douleurs, myalgies et faiblesse musculaire (Plotnikoff et Quigley, 2003).

### 2.8.3 Éléments biologiques

- Calciurie diminuée
- Taux de PTH augmenté
- Taux de phosphatase alcaline élevé
- Taux de calcium ou phosphore sérique diminué

#### 2.8.4 Éléments radiologiques

- Perte de densité osseuse radiologique, hyper-transparence avec aspect flou et cotonneux des contours osseux
- Fissures ou stries de Looser-Milkman, qui réalisent des lignes perpendiculaires à la corticale osseuses, souvent localisées au bassin, au fémur ou aux côtes.
- Déformations osseuses
- Fractures ou pseudo fractures multiples



## 3. CONSEQUENCES DE LA CARENCE

### 3.1 En médecine

La déficience en vitamine D est maintenant reconnue comme étant l'une des conditions médicales la plus répandue au monde (Holick, 2006).

C'est après avoir découvert le tropisme du VDR, récepteur de la vitamine D, dans de nombreux types cellulaires (près de 30) que les chercheurs ont commencé à s'intéresser aux pathologies et affections reliées à la vitamine D. En effet on retrouve ce dernier dans les glandes parathyroïdes mais également dans des organes tels que le cerveau, poumons, intestins, gonades, foie, pancréas, cœur et muscles striés mais aussi dans des cellules telles que les kératinocytes cutanés, promyélocytes et lymphocytes B et T.

Ainsi la vitamine D contrôle directement ou indirectement près de 200 gènes. C'est de ce contrôle dont nous allons étudier les conséquences.

#### 3.1.1 Troubles du métabolisme osseux

L'impact osseux de la vitamine D est le plus connu, du fait de l'implication de cette dernière dans le métabolisme phosphocalcique. En effet, le VDR, présent au sein des ostéoblastes, induit un signal stimulant la production de RANKL (responsable de l'activation des ostéoclastes) à leur surface. RANKL, en se liant à RANK, va également stimuler la maturation des pro-myélocytes en monocytes puis pré-ostéoclastes et ostéoclastes matures (Jimi et coll. 1996, Yasuda et coll. 1998, Suda et coll. 2003). Une fois matures, ces derniers auront pour rôle de mobiliser et de libérer le calcium et les collagénases stockés dans l'os pour maintenir des concentrations adéquates et permettre une minéralisation optimale.

Une déficience vitaminique D a également pour conséquence une hyperparathyroïdie. Ceci entraîne logiquement un turn-over osseux plus important, une perte osseuse augmentée ainsi qu'une baisse de la densité osseuse par une forte résorption. En effet,

les ostéoclastes, activés par une hypovitaminose D, dissolvent la matrice collagénique osseuse et provoquent micro fissures osseuses, ostéopénie, ostéoporose et les conséquences pathologiques qui en découlent (Holick, 2007).

Un défaut de minéralisation ou de calcification peut également faire partie des symptômes : c'est l'ostéomalacie (Galesanu et Mocanu, 2015), dans laquelle les surfaces trabéculaires et corticales sont couvertes de liserés ostéoïdes (Lips, 2006). Elle se développe dans les cas de carences avec des taux inférieurs à 10 ng/ml (Scott et coll., 2015) et n'est pas observée dès lors que les taux supérieurs à 30 ng/ml. Dans les formes plus tardives et graves, des déformations squelettiques peuvent apparaître.

Chez l'enfant, le rachitisme est la première conséquence connue d'une déficience en vitamine D. Il se traduit par une hypominéralisation osseuse ainsi que de nombreuses déformations squelettiques. Il a été prouvé qu'un taux sérique prolongé inférieur à 25 ng/ml, accroît le risque de développer un rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte (Norman et Bouillon, 2010).

Une équipe a étudié les différents paramètres osseux chez des adolescents selon leur taux de vitamine D (Cheung et coll., 2016). Les clichés sont sans équivoque (Figure 3).

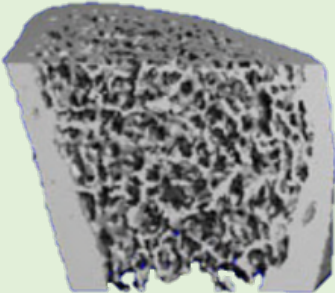
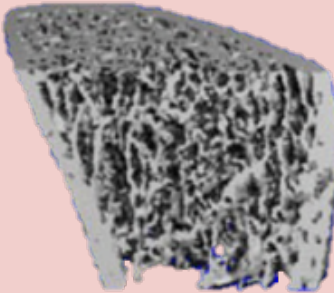
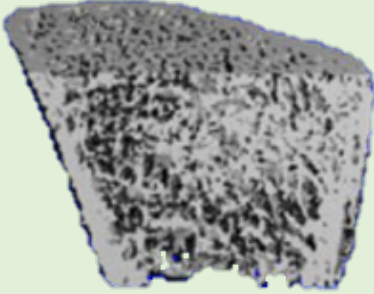
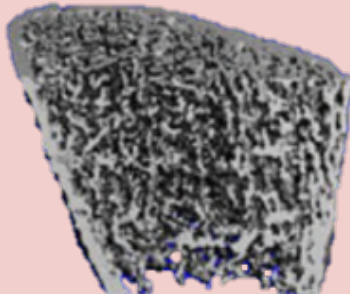
	Taux de vitamine D adéquats	Taux de vitamine D inadéquats
Filles	 <p>Exemple pour un taux de 21,6ng/ml</p>	 <p>Exemple pour un taux de 8 ng/ml</p>
Garçons	 <p>Exemple pour un taux de 35 ng/ml</p>	 <p>Exemple pour un taux de 5 ng/ml</p>

Figure 4 : Comparaison de l'aspect de l'os sous HR-pQCT (High Resolution Quantitative Computer Tomography) de garçons et filles selon leur taux sérique de vitamine D (Cheung et coll., 2016)

A partir de la quarantaine, les adultes commencent à perdre en moyenne 0,5% de leur masse osseuse par an, augmentant le risque d'ostéoporose et de fractures par perte de densité osseuse. En effet, l'ostéoporose atteindrait 33% des femmes entre 60 et 70 ans et 66% des femmes de plus de 80 ans. Ceci a pour conséquences d'augmenter significativement le risque de fêlures et de fractures, notamment au niveau du col du fémur. Ce phénomène est accentué par la ménopause et encore plus exacerbé par une hypovitaminose D : l'hypocalcification osseuse empêche la bonne minéralisation du collagène (Jackson, 2006)

A l'inverse, des études ont démontré qu'une supplémentation journalière de 700 à 800 UI de vitamine D associée à du calcium réduisait le risque de fractures de 15% à 43%

selon les études en augmentant la densité osseuse (Chapuy et coll. 1992., Bischoff-Ferrari et coll. 2006, Weaver et coll. 2016). Néanmoins certaines études restent contradictoires (Frost et Nguyen 2016, Jin et coll. 2016).

L'allèle commun du gène codant pour le VDR (Récepteur de la Vitamine D) peut être utilisé pour prédire la densité osseuse et le turn-over osseux. 75% de la signalétique de la densité osseuse passe par le métabolisme de la vitamine D. Le taux d'expression du VDR est un bon indicateur pour se faire une idée de l'homéostasie calcique, du métabolisme osseux et de la densité osseuse (Morrison et coll., 1994).

Désormais, il est conseillé une absorption optimale de calcium et vitamine D dès l'enfance ainsi qu'une activité physique adéquate pour maximiser le potentiel de minéralisation dès le plus jeune âge et ce pour le reste de la vie.

### 3.1.2 Déficit du système immunitaire

La vitamine D a été définie comme un immuno modulateur naturel suite à de nombreuses études, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Des recherches ont également démontré la présence du VDR et d' $1\alpha$  hydroxylase dans les lymphocytes T, lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques et dans les cellules présentatrices d'antigènes.

En effet, lors de la présence de micro organismes dans le corps humain, une réponse immunitaire se met en place : au contact de ces derniers, les Toll Like Receptors (TLR) des leucocytes vont permettre le déclenchement d'une cascade de réactions aboutissant à la production de « substances anti bactériennes humaines », des peptides anti microbiens, comme la cathélicidine ou la défensine. Mais il a été mis en évidence que cette réponse ne peut se faire qu'en présence d'un taux adéquat de vitamine D via le VDR (Liu et coll., 2006). Des études en laboratoire ont prouvé que la vitamine D<sub>3</sub> a une action inhibitrice sur les staphylocoques dorés, streptocoques pyogènes, *E. coli* et certaines autres bactéries (Feindt et Stroder, 1977). En présence de 50000 à 90 000

UI/ml ces organismes sont tués ou leur croissance fortement inhibée. Certains écrits rapportent que déjà à l'époque, Hippocrate prônait l'héliothérapie (traitement de certaines maladies par exposition au soleil) comme lutte efficace contre les infections.

Des taux inadéquats sont donc corrélés à une moindre résistance aux infections nosocomiales et respiratoires comme la tuberculose (risque multiplié par 5), où monocytes et macrophages sont incapables d'initier une réponse immunitaire efficace de par une expression limitée de cathélicidine (Holick, 2006). Les infections par colonies bactéries gram +, pneumocoques invasifs et méningocoques sont plus communes en cas de taux faibles. Ce même mécanisme aurait également des effets similaires sur les infections virales comme l'hépatite ou la grippe, où une supplémentation quotidienne de 1200 UI a permis de réduire le risque de contracter ces pathologies de 33% chez des écoliers japonais (Urashima et coll., 2010).

En cas de déficience, certes la réponse immunitaire se trouve affaiblie mais retrouve une pleine efficacité seulement après une cure de 8 semaines de supplémentation (Yang et coll., 1993).

Mais la vitamine D aurait également un rôle dans la survenue des maladies auto immunes (Saggese et coll., 1989). Un taux adéquat de cette vitamine permet une réponse immunitaire de qualité et peut atténuer et inhiber la progression de certaines maladies auto immunes comme la sclérose en plaques, la polyarthrite rhumatoïde (Cantorna et coll., 1996), le lupus érythémateux, le diabète de type 1 (Mathieu et coll., 1994) ou encore la maladie de Crohn. Par exemple, un taux sérique au dessus de 24ng/ml protégerait des scléroses multiples, avec 41% de protection augmentée à chaque 20ng/ml supplémentaires au dessus de ce taux (Munger et coll., 2006). Logiquement, il y a une plus grande fréquence de ces maladies chez les patients déficients en vitamine D (Hyppönen et coll. 2001, Munger et coll., 2006).

Dans plusieurs études, un des facteurs majeurs est l'importance de l'aspect précoce de la prise vitaminique, qui aurait un effet protecteur au très long court. Une étude

finlandaise visant à supplémenter quotidiennement près de 10 000 nouveaux nés à hauteur de 2000 UI par jour a été réalisée avec un suivi de 31 ans. Le taux de diabète de type 1 a été diminué de près de 80%. Inversement, en cas de déficience, le risque est augmenté de 200%, ce qui pourrait présenter un réel intérêt de santé publique (Hyppönen et coll., 2001). Toujours dans ce même esprit de prévention, une supplémentation in utéro permettrait de réduire les allergies et leurs conséquences chez les jeunes enfants (Camargo et coll., 2007).

Des recherches récentes se sont également penchées sur le rôle possible de la vitamine D dans les phénomènes inflammatoires. Celle-ci promeut la différenciation des monocytes en macrophages, prévenant la diffusion de cytokines inflammatoires.

Une déficience vitaminique est responsable d'une hausse sérique de facteurs inflammatoires, dont la protéine C réactive et les interleukines 2 et 10 (Mousa et coll., 2016).

Même si les mécanismes de la régulation des maladies auto immunes sont encore mal connus, les résultats sont suffisants pour mener des investigations supplémentaires sur les traitements à base de vitamine D et son caractère indispensable au bon déroulement de la réponse immunitaire. Les premières observations cliniques font pour le moment part de signes cliniques moins marqués ainsi qu'une prévalence moindre en cas de supplémentation vitaminique.

Elle aiderait également à la prévention des rejets de greffes, avec une efficacité supérieure aux traitements antibiotiques préventifs (Hullett et coll., 1998).

### 3.1.3 Prédilection au cancer

Le lien entre atteinte cancéreuse et taux de vitamine D a fait dernièrement l'objet de nombreuses publications : plus de 1000 articles y font référence. Le lien entre l'apparition de cancer et la latitude est l'un des sujets médicaux les plus documentés.

Mais ce n'est que récemment que l'absorption « latitude – dépendante » de la vitamine D a été suggérée comme liée au processus cancéreux.

En effet, la  $1,25\text{ (OH)}^2\text{ D}$  régulerait un certain nombre de gènes contrôlant la prolifération et la différenciation des cellules malignes (Shabahang et coll. 1994, Nagpal et coll. 2005, Holick 2007, Chung et coll. 2009). Certaines études vont même jusqu'à trouver une relation directe entre les deux (Gorham et coll., 2005).

Il a été démontré une diminution significative du risque relatif de développer un cancer chez des personnes ayant un taux adéquat de vitamine D. Cela concerne 13 différents types de cancers, dont les cancers colo-rectaux (Garland et coll. 1989, Feskanich et coll. 2004, Gorham et coll. 2005, Holick 2006), prostatiques (Hanchette et Schwartz 1992, Bodiwala et coll. 2003), pancréatiques (Skinner et coll., 2006), les cancers du sein (Garland et coll., 1990), mais également les lymphomes non Hodgkiniens (Chang et coll., 2005). Concernant le cancer du colon, les études demeurent contradictoires (Wactawski-Wende et coll., 2006).

Un rapport fait état d'un risque relatif de cancer du sein réduit de 60 à 77% chez des femmes ménopausées après une supplémentation quotidienne de 1100 UI (Lappe et coll., 2007).

Mais il a également été rapporté son aptitude à en retarder l'apparition jusqu'à 3 à 5 ans. Cela serait dû à la transformation de la  $25\text{ (OH)D}$  en  $1,25\text{ (OH)}^2\text{ D}$  au sein même des tissus. Inversement, une insuffisance en vitamine D favoriserait la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses (Tangpricha et coll., 2005).

Une fois la cellule maligne présente, la vitamine D permettrait également d'induire son apoptose et de limiter sa propagation, sa prolifération et l'angiogenèse (en particulier pour les cellules endothéliales activées et les vaisseaux au sein des tumeurs, qui moins vascularisées deviennent moins agressives en réduisant leur potentiel malin) (Simboli-Campbel et coll. 1996, Mantell et coll. 2000)

Les 2 ratios sont inversement proportionnels : pour des taux inférieurs à 20ng/ml, le risque serait augmenté de 30 à 50% mais les cancers seraient également plus agressifs d'après une étude portant sur 19 000 individus (Ahonen et coll., 2000). Ce risque passe à 253% à 8 ans en cas de carence, en dessous de 12 ng/ml (Holick, 2006). Les mécanismes sont encore mal connus : cela serait dû au fait que de nombreux tissus ainsi que les cellules cancéreuses soient capables de produire la  $1,25(\text{OH})^2\text{D}$  *in situ* (poumons, intestin, colons, os, peau...).

Grant affirme que plus de 25% de décès liés au cancer du sein en Europe pourraient être liés au manque d'UVB et d'exposition solaire, et donc une synthèse réduite de vitamine D (Grant, 2001). Tous cancers confondus, cela représenterait près de 21 000 décès annuels (Grant, 2002). Si des études futures confirment ces dires, cela pourrait révolutionner la médecine moderne.

Le problème que pose la relation vitamine D - cancer vient essentiellement de l'effet carcinogène d'une exposition solaire excessive. La limite entre les deux est donc floue. Néanmoins, certaines études ont démontré qu'une exposition solaire raisonnable réduisait le risque de décès par mélanome malin une fois ce dernier apparu, par rapport à une exposition moindre, que ce soit pour des adultes ou des enfants, par un processus de réparation de l'ADN (Berwick et coll., 2005).

#### 3.1.4 Perturbation du système neurologique

Nous savons désormais que le VDR est largement retrouvé dans les tissus cérébraux (Eyles et coll., 2005). De récentes études ont démontré qu'un niveau optimal de vitamine D dès la période fœtale, permettrait un bon fonctionnement de l'activité transcriptionnelle du VDR dans le cerveau. On note également une induction positive des facteurs de croissance nerveux, permettant ainsi un fonctionnement et un développement mental et cérébral optimal ainsi qu'une mémoire accrue (Bennett et



coll., 2013). Les dernières recherches font également écho d'une protection du système nerveux central via l'homéostasie phospho-calcique et d'une aide à la remyélinisation (Gezen et coll. 2014, Galesanu et Mocanu 2015) .

Des études menées dans les années 1990 à 2000 ont mis en évidence le lien entre le rayonnement solaire et la schizophrénie (McGrath et coll., 2002). De même, davantage de personnes nées en hiver, où le rayonnement UVB est au plus faible, sont touchées par la schizophrénie (Bradbury et Miller, 1985). Les études suivantes ont logiquement concentré leurs recherches sur la vitamine D.

L'hypovitaminose D a récemment été reliée à une incidence augmentée de dépression, de schizophrénie et de troubles atypiques du développement (Kilpinen-Loisa et coll. 2009, Moy et coll. 2016) Elle serait également un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (Annweiler et coll. 2013, Littlejohns et coll. 2014), de la maladie de Parkinson, de démence et de déclin cognitif, avec 20% de risque augmenté en cas de déficience après 30 ans de recul (Yeshokumar et coll., 2015). Elle endommagerait certaines protéines du cerveau et augmenterait le taux de 3-NT (biomarqueur du vieillissement cérébral) et modifierait également l'activité mitochondriale chez le rat (Keeney et coll., 2013).

La vitamine D en taux insuffisant augmenterait donc les risques de survenue de ces maladies, mais en serait également un accélérateur (Llewellyn et coll., 2010).

La vitamine D a donc un effet protecteur sur ces affections mais aussi sur les fonctions neuropsychologiques en général (Karakis et coll., 2016). Une supplémentation pourrait intervenir dans un cadre thérapeutique (Kilpinen-Loisa et coll. 2009, Annweiler et coll. 2014, Yeshokumar et coll. 2015)

Les affections neurologiques peuvent donc être considérées comme des témoins d'hypovitaminose D et ainsi suggérer un dosage rapide afin d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Les études sont encore peu nombreuses et contradictoires (Kendell et Adams 2002, Karakis et coll. 2016, Van den Berg et coll. 2016). D'autres seront nécessaires pour pouvoir comprendre le mécanisme et approfondir de la question.

### 3.1.5 Perturbation du système cardio vasculaire

Le taux sérique de vitamine D et le risque cardio vasculaire seraient en corrélation même si ce lien n'est pas encore clairement établi. Mais ce qui est certain, c'est son action sur la pression artérielle, via le contrôle de l'expression du gène de la rénine, substance responsable de la production de l'angiotensine (Li et coll., 2002).

Une expérience sur des souris dont le gène du VDR a été inactivé, a montré une hypertension élevée ainsi qu'un taux de survie réduit. Le risque relatif de maladies cardio-vasculaires est également réduit de moitié en cas de taux vitaminiques normaux, d'après une méta-analyse de 16 études (Wang et coll., 2012).

C'est donc un des facteurs à prendre en compte dans le traitement de l'hypertension : une supplémentation fait baisser significativement la pression artérielle jusqu'à des valeurs normales (Pfeifer et coll. 2001, Forman et coll. 2013), avec des résultats obtenus similaires aux traitements médicamenteux habituels (Krause et coll., 1998).

Pour le moment, seule l'hypertension a pu être statiquement reliée au taux de vitamine D. Des études isolées ont également fait la relation avec l'angor (Anderson et coll., 2010), certaines cardio-myopathies (Vacek et coll., 2012) et des hypertrophies ventriculaires.

D'autres recherches restent nécessaires pour comprendre les mécanismes et confirmer ces conclusions qui sont encore discutées (Messenger et coll. 2012, Al Mheid et coll. 2013).

### 3.1.6 Altération de la fonction pulmonaire

Pour des taux supérieurs à 20ng/ml, on note une hausse significative du volume expiré et de la capacité pulmonaire (Li et coll. 2011, Black et Scragg 2005).

Mais l'information la plus importante est l'incidence de la vitamine D sur la survenue de l'asthme, qui touche près de 40% de la population des pays développés (Jones et coll., 2011). Une équipe de chercheurs chinois a prouvé la prévalence de 89% de la survenue d'asthme chez des patients déficients en vitamine D (Li et coll., 2011).

Pour des taux inférieurs à 20ng/ml, le taux sérique de vitamine D est un facteur prédictif puissant du risque de survenue d'asthme (Bener et coll., 2012), compte tenu du fait que 68% des asthmatiques sont déficients en vitamine D.

Ces résultats sont encore plus flagrants chez les jeunes patients, de moins de 20 ans, chez qui l'effet protecteur de la vitamine D est plus important, d'autant plus que les taux sériques sont optimaux à de jeunes âges (Hollams et coll., 2011)

Mais il est vrai que les personnes asthmatiques tendent à éviter les activités en plein air où allergènes sont très présents. Ils synthétisent donc moins de vitamine D, ceci pouvant biaiser lors des études. De plus, les résultats des études sur modèles animaux restent encore contradictoires (Searing et Leung, 2010).

### 3.1.7 Troubles du métabolisme lipidique

Nous avons vu que le métabolisme protéinique via les protéines cérébrales était affecté par la vitamine D. Mais le métabolisme lipidique est aussi concerné. En effet le 7-déhydrocholestérol est le précurseur à la fois du cholestérol et de la vitamine D. Une méta analyse de 11 études prospectives a mis en lumière un risque de défaillance métabolique multiplié par 4 en cas d'insuffisance en vitamine D avec une augmentation

de l'incidence du diabète de type 2. Une autre étude sur 4800 individus sur 20 ans a démontré qu'une supplémentation diminuait également le risque de diabète de type 2 de 33% (Pittas et coll., 2006). Une supplémentation en vitamine D permettait de diminuer l'insulino-résistance et l'intolérance au glucose mais elle serait également plus efficace que la metformine, considérée comme le traitement de choix (Chiu et coll., 2004).

Quant au cholestérol, dans un rapport de la Women's Health Initiative Study, une supplémentation quotidienne calcium-vitamine D a été associée à une augmentation du taux de HDL circulant (« bon » cholestérol, avec des propriétés anti oxydatives) et une diminution du LDL (« mauvais » cholestérol) et des triglycérides et donc un profil lipidique plus favorable.

Etonnamment, les statines, traitement de choix de l'hypercholestérolémie, permettent une augmentation significative du taux circulant de vitamine D. Il semblerait que traiter l'hypercholestérolémie permettrait d'améliorer l'hypovitaminose D et inversement (Yavuz et coll., 2009).

### **3.1.8 Altération de la fonction musculaire**

Les douleurs et faiblesses musculaires surviennent lors du rachitisme et l'ostéomalacie (Bischoff-Ferrari et coll. 2006, Holick, 2006) .

Les faisceaux musculaires sont pourvus de récepteurs de vitamine D et leur activation permet une activité maximale, concernant autant la vitesse que la force de contraction. Une production protéinique supérieure améliore les capacités physiques.

Une supplémentation en vitamine D améliorerait donc les performances et réduirait aussi logiquement le risque de chutes qui en découlent, de l'ordre de 22% à 46%,

comparé à des prises calciques seules ou de placebo (Dhesi et coll. 2002, Bischoff-Ferrari et coll. 2004, Bischoff-Ferrari et coll.2006). Ce chiffre atteint même 72% pour les personnes institutionnalisées (Broe et coll., 2007). La population féminine est celle qui bénéficie le plus de ces apports.

Inversement, ces capacités physiques se trouvent limitées en cas de déficience vitaminique, selon une étude ayant comparé les capacités de marche, de descente des escaliers, et d'autres mouvements tels que se relever, s'habiller etc, sur une durée de 6 ans (Sohl et coll., 2013).

Les expérimentations ont permis d'établir les doses minimales de supplémentation à 800 UI et non 400 UI comme il était précédemment conseillé, qui n'ont aucun effet bénéfique. Des doses plus importantes seraient nécessaires pour les personnes en état de réelle carence et sans autres apports en vitamine D (Bischoff-Ferrari et coll., 2006). Ces résultats sont très intéressants, notamment au vu du taux de morbidité associée aux prothèses de hanches ou de genoux, souvent consécutives à ces chutes.

### 3.1.9 Douleurs

Nous l'avons vu, l'ostéomalacie est une des maladies reconnues comme associée à une insuffisance en vitamine D. Elle se caractérise par des douleurs osseuses diffuses et non spécifiques, en général symétriques, plutôt localisées au niveau de la ceinture pelvienne puis s'étendant au thorax, au rachis et surtout aux membres.

Des douleurs musculaires sont aussi souvent retrouvées, pouvant aller jusqu'à l'impotence fonctionnelle associée à une sensation de faiblesse.

90% des 150 adultes et enfants admis dans un service local d'urgences avec douleurs osseuses et musculaires ont été diagnostiqués comme déficients en vitamine D (Plotnikoff et Quigley, 2003).

Il semblerait que même sans atteindre l'ostéomalacie, une insuffisance en vitamine D soit responsable de douleurs. Il faudrait que ces informations soient diffusées plus largement aux médecins généralistes afin d'intercepter et d'éviter ces symptômes (Knutsen et coll., 2010)

Le constat est évident : en cas de déficience en vitamine D, la mortalité se trouve augmentée. Inversement, on note une diminution des risques de maladies auto immunes, de cancers, d'hypertension, de maladies neuro dégénératives, de diabète, ou encore une résistance accrue face aux infections, qui augmentent le taux de survie des adultes d'âge moyen et avancé (Zittermann et coll., 2009).

Une méta-analyse de 18 études par essais randomisés a conclu : la mortalité par maladies cardio-vasculaires, cancers et diabète cumulés découlant d'une insuffisance en vitamine D représenterait 60 à 70% de la mortalité totale des pays développés. Une supplémentation semble associée à une baisse de cette mortalité (Autier et Gandini, 2007). Une déficience en vitamine D serait donc un facteur de co-morbidité mais également un facteur à haut risque de mortalité, particulièrement pour les populations les plus âgées (Semba et coll., 2009).

## 3.2 En odonto-stomatologie

Les conséquences métaboliques de l'hypovitaminose D sont depuis longtemps un sujet de recherche très populaire. Mais ces dernières années, la question sur son éventuel rôle au niveau bucco-dentaire est de plus en plus fréquente. Les articles sont nombreux et leur nombre ne cesse d'augmenter. Ils concernent en majorité l'effet de la vitamine D sur les bases osseuses et parodontales mais aussi sur d'autres champs de recherche plus surprenants.

### 3.2.1 Parodontologie

Actuellement, la parodontologie est le secteur de recherche en odontologie qui s'intéresse le plus à la vitamine D. La maladie parodontale est multifactorielle mais débute avec la présence de plaque dentaire puis se développe par un processus immuno-modéré en réponse à cette infection chronique. La réponse de l'hôte joue un rôle très important, autant dans son initiation que dans sa progression. Des études reconnues ont mis en lumière son impact et le facteur de risque qu'elle représente dans la survenue de pathologies cardio-vasculaires ou encore du diabète.

Compte tenu du fait que la vitamine D joue un rôle dans la lutte contre les infections et la réponse immunitaire, on peut raisonnablement penser qu'elle pourrait stimuler la régénération osseuse et inhiber la réaction inflammatoire qui accompagne les maladies parodontales. C'est ce que confirment plusieurs expériences *in vitro* (Andrukhov et coll. 2014, Nebel et coll. 2015). En effet, la vitamine D provoque le relargage de substances antibiotiques par les monocytes-macrophages qui permettent de lutter activement contre le développement des maladies parodontales (Anand, Chandrasekaran et Rajput, 2013). Un taux adéquat de vitamine D inhibe ainsi la croissance et diminue la virulence de bactéries particulièrement parodonto-pathogènes comme *Porphyromonas gingivalis* (Grenier et coll., 2016).

Cliniquement, la vitamine D et les maladies parodontales seraient reliées via une profondeur de poche augmentée (Zhan et coll., 2014) ainsi que le saignement au sondage (Dietrich et coll., 2005), notamment chez les fumeurs (Lee et coll., 2015). En cas de déficience, il y aurait un risque augmenté de parodontopathies de 33% et d'inflammation gingivale de 20% (étude sur près de 6700 patients sains), (Dietrich et coll., 2005). Plus la supplémentation serait importante, plus l'effet protecteur de la vitamine D serait visible.

Certains auteurs ont choisi la voie de la génétique pour démontrer un risque augmenté de parodontopathies chroniques et précoces en cas d'allèle défaillant (Génotype type TT) du VDR (récepteur de la vitamine D)(Hennig et coll. 1999, Inagaki et coll. 2003, Tachi et coll. 2003, Wang et coll. 2009).

Une supplémentation de l'ordre de 800 à 1000 UI, c'est à dire largement au-dessus des doses recommandées, aurait ainsi une action positive sur le parodonte. Elle permettrait également une amélioration des signes cliniques ainsi qu'une meilleure cicatrisation lors des périodes de maintenance post-traitement parodontal (Garcia et coll., 2011).

Inversement, des études ont conclu qu'un traitement parodontal permettait une hausse des taux circulants de vitamine D (Antonoglou et coll., 2013).

Il serait ici intéressant d'approfondir cette voie pour en comprendre les mécanismes.

Malheureusement, beaucoup d'études portent sur les parodontopathies de patients diabétiques insulino-résistants (diabète de type 2) : elles s'avèrent être la 6<sup>ème</sup> complication reconnue du diabète. Or il a été prouvé que les personnes atteintes de diabète ont davantage tendance à être déficientes en vitamine D. Ce facteur supplémentaire rend les résultats moins clairs et moins probants : il faudrait supprimer la variante « diabète » afin d'être sûr de l'impact de cette vitamine sur la survenue et le développement des maladies parodontales.



Néanmoins, les études restent encore peu nombreuses, sur de effectifs trop faibles et parfois contradictoires (Millen et coll, 2014, Antonoglou et coll. 2015).

### 3.2.2 Implantologie

Avec l'essor de l'implantologie, la question de la vitamine D est devenue prépondérante dans les recherches récentes.

Nombre d'entre elles ont étudié les bienfaits de son action topique et non systémique comme la logique le voudrait. Les protocoles consistent principalement en une application de vitamine D ou de son précurseur, avec ou sans activation par ultra-violet, à la surface des implants avant leur pose. Ces expériences ont porté sur un modèle animal, principalement sur le rat.

Les résultats des différentes études sont cohérents quelque soit le facteur étudié :

- Cette procédure permettrait d'augmenter la différenciation ostéoblastique et de réduire l'expression de RANKL (responsable de la destruction osseuse) de façon significative (Satué et coll., 2013).
- Cela équivaut à promouvoir la formation osseuse, *in vivo* et *in vitro* (Cho et coll., 2011, Satué et coll., 2016), voire à réduire la perte osseuse marginale et augmenter l'ostéointégration (Nakamura et coll. 2008, Satu et coll. 2015, Salomó-Coll et coll. 2015).
- La réaction inflammatoire consécutive à la pose des implants serait également diminuée (Satué et coll., 2016).

Certaines de ces expériences ont associé la vitamine D avec d'autres substances telles que du calcium, des biphosphonates, de l'insuline, ou encore de la vitamine E, ce qui a pour conséquence de limiter l'identification des bénéfices seuls de la vitamine D.

Certaines en revanche ne trouvent pas de différence significative (Naito et coll., 2014).

Les limites de ces protocoles sont nombreuses. En plus de ne fournir qu'une dose minimale de vitamine D, l'application de cette dernière à la surface des implants en titane ne serait valable et bioactive que sur une période de 12 semaines (Satué et coll., 2016) ce qui rend le processus de fabrication, de commercialisation mais surtout de stockage très délicat, sans compter le surcoût non négligeable de tels procédés.

La meilleure alternative, et la plus naturelle, serait de supplémenter de façon systémique, c'est à dire par voie orale, les patients destinés à une pose d'implants. Les études, bien qu'encore peu nombreuses, convergent toutes vers les mêmes résultats. Une supplémentation vitaminique, afin d'atteindre des niveaux physiologiques, augmente le contact os-implant, c'est à dire l'ostéointégration des implants, ainsi que la formation d'un os de-novo autour de ces derniers (Zhou et coll. 2012, Wu et coll. 2013, Liu et coll. 2014, Javed et coll. 2016). Une déficience entraîne donc d'avantage de résorption osseuse et diminue la minéralisation et l'ostéointégration lors des procédures implantaires (Vandersteenhoven et coll. 1988, Kelly et coll. 2009, Dvorak et coll. 2012).

Les études sont encore peu nombreuses mais le champ de recherche est vaste.

La mise en place des études animales, bien souvent chez le rat, est compliquée. Les implants sont souvent placés au niveau du tibia mais les surfaces et les processus d'ostéointégration sont les mêmes que pour les implants dentaires. La petite taille des pièces, la faible vascularisation et la mort de nombreux rats au cours des expérimentations compliquent l'établissement de conclusions. N'ayant aucun effet négatif sur la santé, la vitamine D devrait être étudiée de façon prospective sur de grandes cohortes afin d'en conclure des résultats probants.

L'implication d'un déficit en vitamine D pourrait également expliquer les cas cliniques de défaut d'ostéointégration d'implants dentaires, sans causes apparentes. Ce déficit pourrait être considéré comme un facteur de risque aggravant, certes non isolé, mais intervenant dans un processus complet de mauvais fonctionnement osseux. Des

prémices d'études visent à tester les taux de vitamine D chez les patients en échec implantaire. Elles tendent à prouver qu'une déficience, souvent avérée dans ces cas-là, interviendrait de façon plus ou moins proche dans la survenue de ces échecs. Mais il ne s'agit encore que d'observations cliniques (Bryce et MacBeth, 2014).

### 3.2.3 Greffes osseuses

Etant donné l'implication de la vitamine D dans le métabolisme osseux et la réponse immunitaire, il paraît intéressant de se pencher sur son rôle dans les greffes osseuses. Cette question présente un intérêt particulier dans le cas des greffes maxillaires.

Pour le moment, seules deux études sur de petits effectifs ont été effectuées. Les résultats sur les sinus lifts ne sont pour le moment pas significatifs (Schulze-Späte et coll., 2015). Toutefois, la formation osseuse serait accélérée selon une autre étude sur le comblement des alvéoles après extraction (Hong et coll., 2015), avec des résultats plus probants lors de suppléments systémiques plutôt que topiques. Des taux normaux de vitamine D prolongeraient également le taux de survie des greffes osseuses (Cantorna et coll., 1998). Les mécanismes sembleraient être en relation avec un turnover osseux optimal mais également une meilleure résistance aux infections par une immunité efficace.

C'est un facteur très important surtout en sachant que les infections sont la cause principale des échecs et complications des greffes osseuses.

### 3.2.4 Cancer oro-faciaux

L'influence de la vitamine D et surtout de sa déficience sur le processus cancéreux a été largement étudiée. Les cancers touchant la sphère orale sont fréquents en particulier chez les alcoolos-tabagiques et ont souvent des conséquences dramatiques très invalidantes.

Ils n'ont encore pas fait l'objet d'études sur le rôle joué par la vitamine D sur ce type de cancer mais compte tenu des nombreuses études menées sur d'autres types de cancers, nous pouvons nous attendre à un effet similaire. La vitamine D pourrait prévenir et ralentir le développement des cancers oro-pharyngés.

### 3.2.5 Caries

Pour finir, que serait l'étude des pathologies affectant la sphère orale sans parler de la carie dentaire ? C'est aujourd'hui la principale pathologie de la sphère orale, touchant les populations de tous âges. La carie se développe par un processus bactérien, multifactoriel, aboutissant à la déminéralisation puis la destruction progressive des tissus durs de la dent.

Etant donné le rôle de la vitamine D dans la minéralisation, la ressemblance tissulaire de la dentine et de l'os, mais également son implication dans les mécanismes de défenses immunitaires, il est légitime de se demander si cette dernière pourrait avoir une possible action protectrice sur les structures minéralisées de la dent.

Une étude a étudié le tropisme du VDR en arrivant à la conclusion qu'améloblastes et odontoblastes, cellules sécrétrices de l'émail et de la dentine sont des cellules cibles de la vitamine D (Berdal et coll., 1995). Cette dernière a donc une influence sur les 2 tissus majoritaires de la dent. De plus, il est bien connu que le rachitisme, maladie infantile due à une carence en vitamine D, s'associe à une prévalence supérieure de caries dentaires ainsi que des complications pulpaires plus fréquentes, à cause d'une dentine souvent d'épaisseur réduite et plus perméable (Souza et coll., 2013)

Avec l'essor de la prise de conscience de l'importance de la nutrition et du mode de vie sur la santé orale, la vitamine D est un nouveau sujet de recherches d'intérêt croissant dans le domaine de la cariologie.

Les études sont encore peu nombreuses et les échantillons encore faibles mais cette courte synthèse permet de s'en faire une idée plus précise.

Certes la vitamine D, seule, ne permet pas de lutter efficacement contre le processus carieux mais sa supplémentation pourrait intervenir dans une prise en charge thérapeutique globale au même titre que la fluoruration, les contrôles annuels ou encore une alimentation à heure fixe (Schroth et coll., 2016).

Une étude militaire rétrospective entre les années 1800 et 1980 fait état d'un taux augmenté de caries et une perte supérieure des dents lors des mois de moindre exposition aux UVB (Grant, 2011).

Une déficience en vitamine D et une nutrition pauvre en général sont associées à une plus forte prévalence de caries, notamment dans les processus carieux sévères et précoces (Schroth et coll. 2013) , chez l'enfant comme chez l'adulte (Antonenko et coll., 2015).

Une autre ligne directrice prise par de nombreuses études prospectives concerne les bienfaits d'une supplémentation vitaminique durant la grossesse pour un effet protecteur sur l'enfant. C'est une notion qui a également été abordée dans les recherches sur la dépression et les troubles neurologiques.

L'incidence carieuse serait réduite chez les enfants de mères supplémentées (Schroth et coll. 2014, Tanaka et coll., 2015). Cela pourrait être dû à une minéralisation optimale des germes lors de la période in utéro, avec des bénéfices appréciables dès l'éruption de ces dents.

Une récente revue de la littérature est arrivée à la conclusion suivante : la vitamine D serait un moyen de prévention efficace contre les caries, à défaut d'en diminuer considérablement leur incidence (Hujoel, 2013).

Certaines études aboutissent à des résultats plus controversés ou les différences ne sont pas significatives (Zhan et coll. 2014, Dudding et coll. 2015, Herzog et coll. 2016).

Dans l'idée d'une certaine influence sur la calcification et les processus de déminéralisation, une étude va même jusqu'à suggérer un potentiel lien vitamine D - MIH. La MIH, pour Molar-Incisor-Hypomineralisation est une pathologie dentaire touchant les premières molaires définitives ainsi que les incisives. Ces dents présentent alors une forte hypominéralisation avec des colorations jaunes-brûnâtres ainsi qu'une importante fragilité face au processus carieux. Son étiologie reste jusqu'à aujourd'hui inconnue et les théories sur son origine sont multiples et diverses.

Selon une étude récente, les enfants présentant des taux sériques élevés de vitamine D étaient statistiquement moins touchés par la MIH (Kühnisch et coll., 2015).

Cette théorie est crédible car nous savons que les enfants atteints de rachitisme ont fréquemment des hypoplasies de l'émail ainsi que des retards dentaires (Rabbani, et coll., 2012). Les résultats sont intéressants et nécessitent des recherches approfondies.

### 3.2.6 Traumatologie

Par son incidence sur les chutes et la faiblesse musculaire, la supplémentation en vitamine D pourrait diminuer les complications dentaires des chutes telles que les fractures dentaires, les luxations ou encore les expulsions.

De façon plus globale, la vitamine D influence l'ensemble de la sphère orale, que ce soit au niveau du parodonte ou de la dent en elle-même. Plusieurs études ont démontré une perte des dents réduite en cas de taux sériques optimaux (Krall et coll. 2001, Zhan et coll. 2014). Cette hormone est donc essentielle au bon fonctionnement du corps humain mais également de l'ensemble bucco dentaire.

## 4. ETUDE

### 4.1 Introduction

Nous l'avons vu, l'hypovitaminose D est une carence très fréquente dans la population générale, qu'elle soit en bonne santé générale ou porteuse de pathologies, plus ou moins importantes. A notre tour nous avons voulu confirmer ces constatations et faire un état des lieux du taux sérique de vitamine D de nos patients pour se faire une idée de la prévalence de cette insuffisance dans le cadre de notre pratique quotidienne.

### 4.2 Matériel et méthode

#### 4.2.1 Sujets

Pour cela, nous avons constitué trois groupes de patients pour réaliser 3 séries distinctes.

Le premier groupe est constitué de patients, reçus à une consultation pré implantaire dans 2 cabinets d'implantologie exclusive situés en France : Le cabinet du Dr Khoury à Paris et le cabinet du Dr Russe, à Reims. Ce groupe est représentatif d'une population en général en bonne santé, avec un suivi dentaire normalement régulier et une prise de conscience de l'importance d'un état bucco dentaire correct. 288 patients ont ainsi été regroupés. Leur âge varie de 18 à 83 ans, avec une moyenne de 61,5 ans  $\pm$  8,55 ans. Une pathologie chronique grave ou cancéreuse contre indiquant une chirurgie implantaire est le seul critère d'exclusion.

La série 2 regroupe des patients atteints d'un cancer de la sphère oro-faciale, en consultation avant une chirurgie carcinologique, au sein du service de chirurgie maxillo-faciale de l'hôpital universitaire Goethe de Francfort en Allemagne. L'effectif est constitué de 48 patients, de 31 à 93 ans avec un âge moyen de 63 ans  $\pm$  13,75 ans.

Dans la série 3, nous avons décidé de représenter le personnel médical et soignant, élément intéressant de comparaison. Il s'agit de médecins, internes, étudiants, infirmières ou encore personnel para médical. Le but étant ici de nous situer, nous, chirurgiens dentistes, par rapport à nos patients en terme de taux de vitamine D. 24 adultes, de 23 à 80 ans constituent ce groupe, avec une moyenne d'âge de 49,8 ans  $\pm$  21,16 ans. Ce groupe est considéré comme en bonne santé avec une bonne hygiène de vie.

#### 4.2.2 Protocole

Le meilleur indicatif du taux vitaminique d'un individu est l'évaluation du taux circulant de 25-hydroxy-vitamine D (25-OH-D, aussi appelé calcifédiol) au moyen d'une prise de sang. Les patients faisant partie de l'étude ont ainsi été prélevés afin d'analyser leurs échantillons sanguins. Le fait que plusieurs laboratoires différents aient procédé aux analyses peut constituer un biais mais celui ci reste néanmoins assez faible.

Les patients du groupe 1 ont procédé à ces tests dans différents laboratoires d'analyse privés, en ville. Ceci après acceptation du devis implantaire et du scanner. Les résultats s'échelonnent sur 2 années (Fin 2014 à milieu 2016).

Les patients du groupe 2, hospitalisés à l'hôpital de Francfort ont été testés sur place, avant leur intervention carcinologique.

Les individus du groupe 3 ont été testés à l'hôpital de Francfort, au cours de leur service.

Les laboratoires, privés ou au sein de l'hôpital, n'ont pas été mis au courant de l'existence ni du but de notre étude afin de conserver toute objectivité.



### 4.2.3 Mesures et calculs

Une fois les données collectées, ces dernières ont été listées en 3 tables différentes via le logiciel Excel. Deux vérifications successives ont été réalisées.

Les patients ont ensuite été classés selon leurs taux vitaminiques :

- 30 ng/ml : Taux adéquat
- 21 - 30 ng/ml : Déficience modérée
- 11 - 20 ng/ml : Déficience avérée
- 5 - 10 ng/ml : Carence
- < 5ng/ml : Carence sévère

Les résultats ont ensuite été mis sous formes de pourcentages.

## 4.3 Résultats

Concernant la série 1, sur 288 patients, 220 ont des taux vitaminiques en dessous de la valeur seuil de 30ng/ml, soit 76,4%. Seuls 68, soit 23,6% présentent des taux adéquats. 15 d'entre eux (5,2%) sont en état de carence.

Concernant la série 2, sur 48 patients, 38, soit près de 80% sont insuffisants en vitamine D. La carence se montre dans ce groupe plus sévère avec 31,25% de patients concernés (15 patients sur 38), dont près de 20% (9 patients) en carence sévère, inférieure à 5ng/ml.

En ce qui concerne le personnel médical de la série 3, les résultats sont similaires. 85,6% des personnes testées présentent un taux de vitamine D insuffisant. Seuls 12,5% ont un taux de vitamine D acceptable. Encore une fois la carence est très marquée avec quasiment la moitié de l'effectif (11 personnes soit 45,8%).

	Pop. totale	> 30 ng/ml	21-30ng/ml	11-20ng/ml	5-10 ng/ml	0-5 ng/ml
Série 1	288	68	94	111	14	1
Série 2	48	10	9	14	6	9
Série 3	24	3	5	5	8	3
Totaux	360	81	108	130	28	13

Tableau III : Résultats des analyses sanguines pour chaque population étudiée

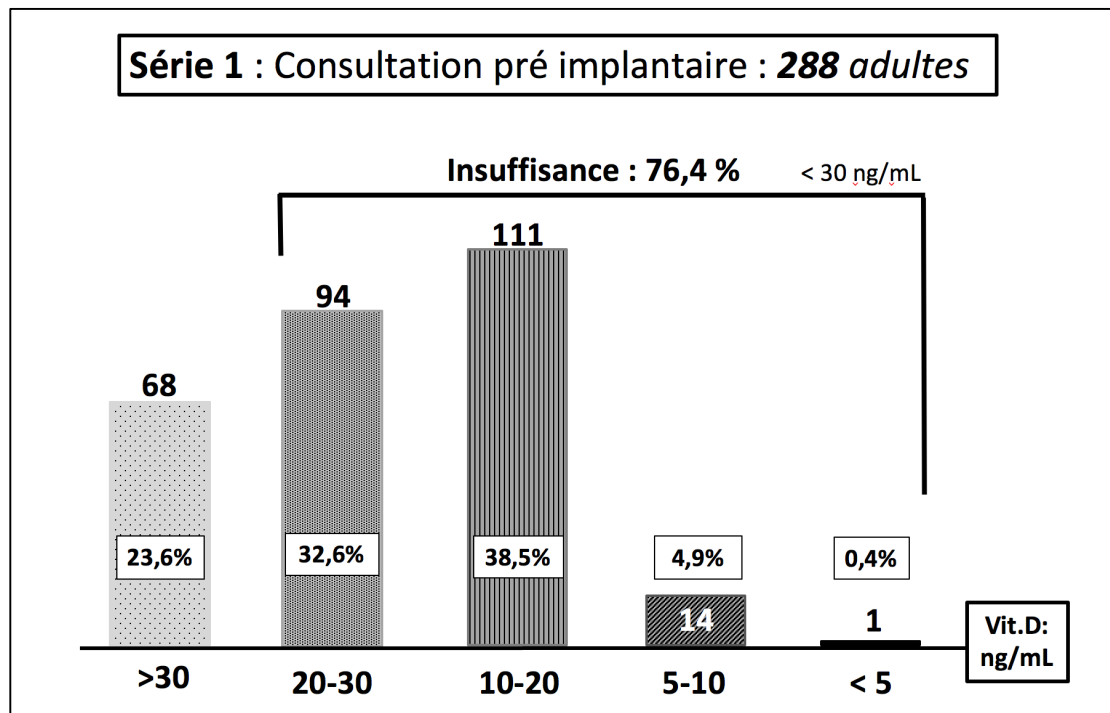


Figure 4 : Résultats de la série 1 sous forme d'histogramme

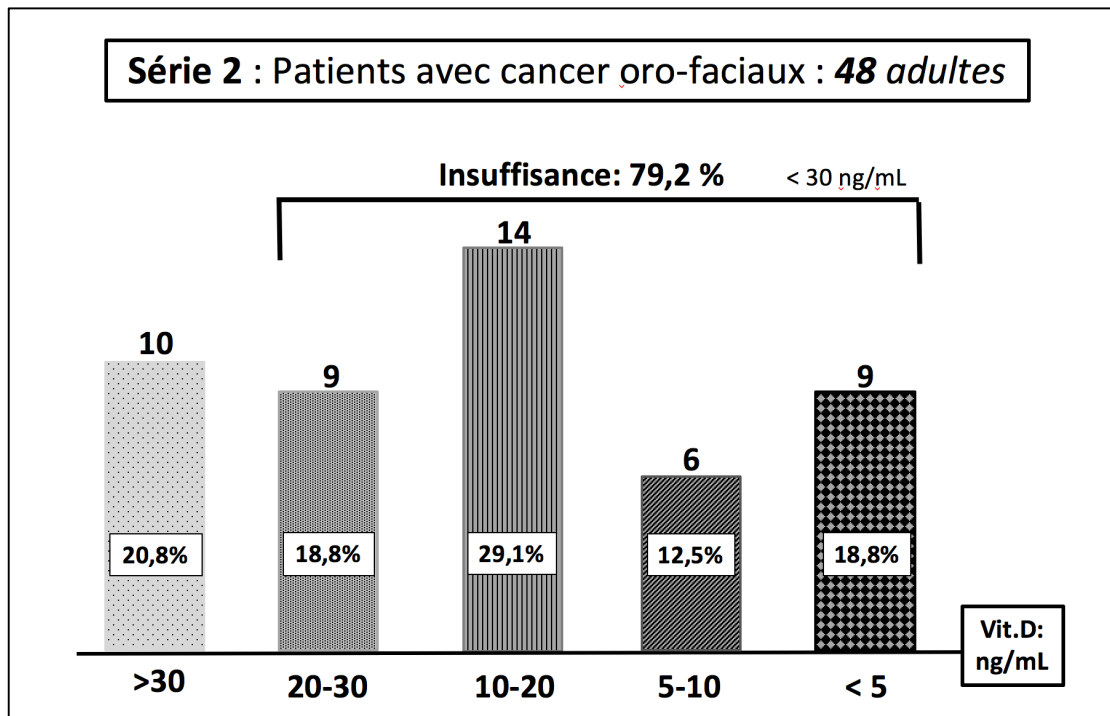


Figure 5 : Résultats de la série 2 sous forme d'histogramme

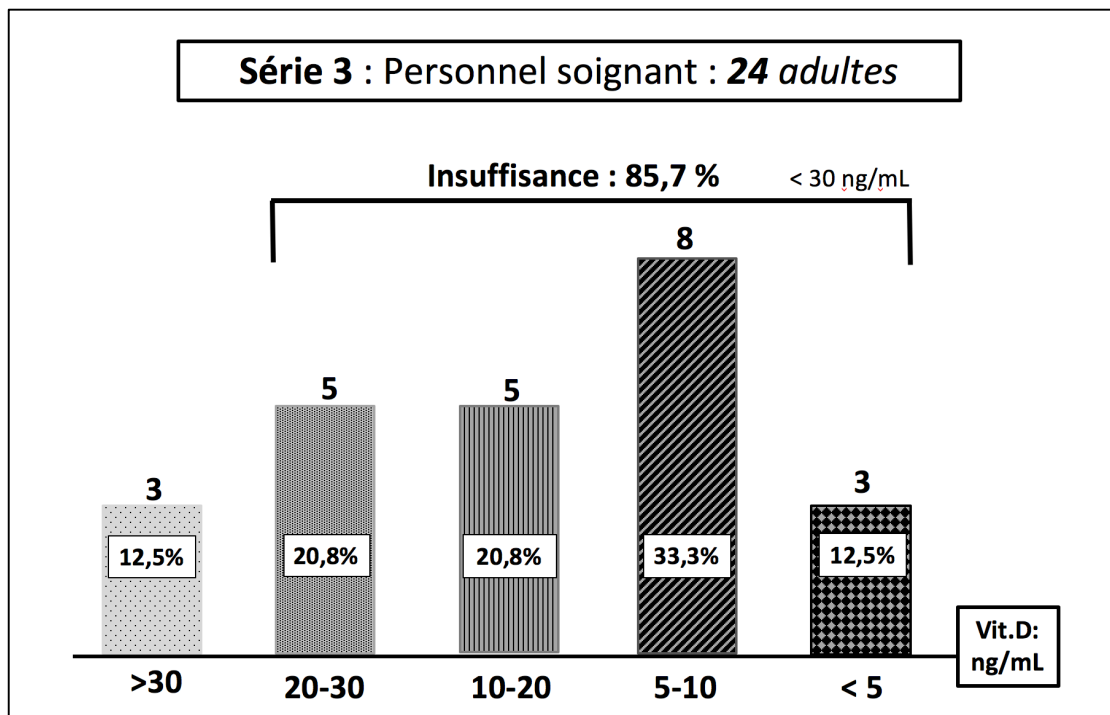


Figure 6 : Résultats de la série 3 sous forme d'histogramme

## 4.4 Discussion

Ces résultats sont globalement comparables à ceux de la littérature.

Les patients de la série 1 représentent une population globalement en bonne santé, du moins sans pathologies chroniques ou cancers pouvant contre-indiquer la pose d'implants. C'est une population globalement âgée, avec une moyenne supérieure à 60 ans. Ses taux de vitamine D correspondent aux données du consensus mondial considérant cette population comme à risque, et devant ainsi être supplémentée sans test de laboratoire préalable.

Concernant les patients cancéreux, nos résultats (85,7% d'insuffisants en vitamine D) sont en corrélation avec ceux des études, voire légèrement au dessus. Ces derniers vont de 35% à 70% de personnes déficientes atteintes de cancer. La légère différence peut s'expliquer par le fait que les patients testés à Francfort l'ont été juste avant une chirurgie carcinologique. Ceci sous-entend un stade déjà avancé du cancer, ce qui n'est pas le cas dans les autres études.

Pour finir avec la série 3 représentant le corps médical, les résultats peuvent surprendre mais sont en réalité logiques. Le personnel médical pense souvent, à tort, être exempt des agressions extérieures, auxquelles sont confrontés les patients. Mais, en terme de vitamine D, sa situation est identique voire pire. Le rythme de vie n'en permet pas une synthèse optimale. Les horaires de travail sont souvent importants, le rythme souvent stressant. Les journées passées au sein de l'hôpital ou du cabinet, ne permettent une exposition correcte aux UVB. Les membres du corps médical sont également très peu enclins à se doser et sont considérés comme les personnes les plus mal suivies.

Ces résultats coïncident avec la littérature qui répertorie entre 32% et 99% d'étudiants en médecine et personnel médical déficients en vitamine D (Holick 2007, Tangpricha et coll. 2011, Zabihyeganeh et coll. 2014)

Cette étude, qui est en réalité plus un état des lieux de nos patients, est critiquable. Tout d'abord les échantillons sont de taille inégale, en effet les participants de la série 1 (288 personnes) ont été recrutés bien avant (fin 2014) et l'échantillon est ainsi bien plus important que les séries 2 et 3 (respectivement 48 et 24 personnes).

Ensuite les résultats peuvent être non reproductibles, car effectués à différents moments de l'année dans des régions différentes. Or nous savons l'influence des saisons et de l'ensoleillement sur les taux de vitamine D.

Cette étude, aussi modeste soit-elle, confirme les besoins de la société, peu importe son statut social et son état de santé, à être supplémentée en vitamine D.

De plus, ces patients sont en attente de chirurgie, implantaire ou carcinologique. Or toute opération quelque qu'elle soit entraîne un stress oxydatif, aboutissant à une surconsommation de vitamine D. Ceci pourrait expliquer pourquoi certains patients, dosés immédiatement après une chirurgie, voient leur taux diminuer en postopératoire. Ainsi, il sera tout naturellement logique d'envisager une supplémentation plus riche afin d'obtenir un taux largement supérieur à 30ng/ml et améliorer la cicatrisation et la récupération de l'organisme. Un taux de 50ng/ml en pré opératoire serait-il plus approprié afin de prévenir cette chute des taux sanguins ? Des études sont en cours pour répondre à cette question. Les premiers résultats montrent une nette amélioration des suites postopératoires, notamment en chirurgie carcinologique, lorsque les taux se situent aux alentours de 50ng/mL en préopératoire.

Il faut également rappeler que la vitamine D a un effet protecteur contre ce stress : à des concentrations physiologiques, elle protège les cellules contre les dommages oxydatifs (Mehrajuddin Bha, 2015, Iglar, 2015).

D'un point de vue médico-économique, une supplémentation en vitamine D représente un coût très faible pour le patient et la société au vu des bénéfices apportés.

De plus dans une étude pilote, cette même supplémentation permettrait également une baisse significative du nombre de consultations médicales ainsi que du coût global de la consommation médicale qui en découle (Martinand, 2008).

Aux Etats Unis, les conséquences économiques d'une insuffisance en vitamine D s'évaluent entre 40 et 53 milliards de dollars (Kuchuk, 2008). En Angleterre, la dépense des femmes enceintes déficientes atteindrait en moyenne l'équivalent de 12 à 13 000 dollars supplémentaires (Pacis, 2015). Une supplémentation, ne serait-ce que de cette dernière population, permettrait d'économiser près de 26 millions de dollars. Le coût de la supplémentation est lui dérisoire, 5 cents par jour pour une dose de 1000 UI, soit 18,25 dollars par an.

## 5. CONDUITE A TENIR

Le but de ce travail est de faire prendre conscience aux chirurgiens dentistes de l'importance de la vitamine D, que ce soit au niveau de la santé générale que bucco-dentaire. Certes, sa seule influence dans tous ces processus n'est pas démontrée. Il faut la voir comme un élément à part entière, parmi d'autres facteurs. Le dépistage de sa carence doit faire partie intégrante du processus de soin.

Au même titre qu'une radiographie panoramique ou encore la prise de tension chez le médecin, le dosage de la vitamine D devrait être systématique chez les patients à risque. L'application pratique au cabinet dentaire est très simple.

Pour la prescription, demander un dosage de « 25-OH vitamine D<sub>2</sub> + D<sub>3</sub> ».

Néanmoins pour certaines populations à risque telles que les personnes âgées, les femmes enceintes et les nourrissons, le consensus mondial préconise une supplémentation systématique sans aucun test laboratoire.

La valeur moyenne optimale semble être 1000 UI par jour, en plus de l'exposition solaire. Une supplémentation calcique peut être associée dans certains cas comme l'ostéoporose.

La supplémentation peut se faire quotidiennement de plusieurs façons différentes :

- Sous forme d'ampoule de 50 000 UI
- Sous forme de comprimés de 200 à 2000 UI
- Sous forme de gouttes de 100 à 2000 UI

En cas de déficience ou de carence sévère, un « traitement d'attaque » peut être utilisé pour équilibrer rapidement le taux sérique de vitamine D. Il peut être administré de deux façons :

- Un comprimé de 50 000 UI, 1 fois par semaine pendant 8 semaines, renouvelable une fois.
- 2 à 4 prises de 100 000 UI, espacées de 15 jours, selon la gravité de la carence.

Ce taux doit ensuite être maintenu via des prises quotidiennes ou une des cures bi annuelles de 100 000 UI.

Si après de tels traitements, les taux sont toujours insuffisants et n'augmentent pas de plus de 25%, les praticiens devront suspecter un syndrome de malabsorption et prendre les mesures nécessaires pour son diagnostic (Holick, 2004). Des séances de cabines à ultra-violets, voir des injections intra-musculaires pourront à ce moment là être envisagées.

Aucune différence significative n'a été démontrée entre une supplémentation en vitamine D<sub>2</sub> ou vitamine D<sub>3</sub> (Kennel et coll., 2010).



## 6. CONCLUSION

La vitamine D se révèle comme un réel indicateur de « bonne santé » et un facteur essentiel pour une longévité accrue.

Ses bénéfices ne se limitent ainsi plus à la prévention du rachitisme ou encore de l'ostéomalacie chez l'adulte. A présent, de très nombreuses études affirment l'implication de son insuffisance dans de nombreux processus pathologiques, du cancer aux douleurs, en passant par plusieurs maladies auto-immunes ou encore l'hypercholestérolémie. Elle révèle un mauvais état de santé à bas bruit. Elle a également de nombreuses répercussions sur la sphère oro-faciale, autant à court terme qu'à long terme. Ce sont principalement ces répercussions sur la qualité osseuse et les conséquences en parodontologie qui concernent notre profession, même si certaines études font état de l'insuffisance en vitamine D comme un des facteurs de risque de la maladie carieuse.

Les résultats de notre étude révèlent qu'une grande partie de la population est déficiente et nécessite une supplémentation vitaminique pour atteindre des niveaux optimaux. Cette dernière ne présente aucun aspect négatif.

Les taux vitaminiques de la population générale doivent être au minimum de 30ng/ml pour bénéficier des meilleurs effets de la vitamine D. Les dernières études préconisent même de viser des taux supérieurs ou égaux à 50ng/ml pour un effet encore plus marqué.

Le moyen le plus simple reste encore une exposition solaire, modérée mais suffisante. Mais étant donné la disparité géographique, la supplémentation orale est plus universelle.

Ces découvertes sont toutes récentes dans le milieu dentaire et nécessitent d'être validées scientifiquement afin de pouvoir former les praticiens à dépister et anticiper la l'insuffisance vitaminique et ses conséquences.

## ANNEXE

Publications relatives à la thèse :

Dosage de la vitamine D en cabinet dentaire : Qui doser, quand et comment traiter ?

E. CHOUKROUN, P. RUSSE, G. KHOURY, S. GHANAATI

*La lettre de stomatologie* – mars 2016

étude & analyse

### **Dosage de la vitamine D en cabinet dentaire : Qui doser, quand et comment traiter ?**

**Elisa CHOUKROUN, Philippe RUSSE, Georges KHOURY, Shahram GHANAATI**

*Elisa CHOUKROUN, Etudiante en Odontologie 6ème année, Université Sophia Antipolis, Nice*

*Dr Philippe RUSSE, Chirurgien Dentiste, pratique privée, Reims*

*Dr Georges KHOURY, Chirurgien dentiste, pratique privée, Paris*

*Pr Shahram GHANAATI, Service de Chirurgie maxillo-faciale, Goethe University, Francfort, Allemagne*



La vitamine D est connue depuis le début du XXème siècle, suite à la découverte de son rôle dans la survenue du rachitisme. Depuis la publication de P. Liu et R. Modlin dans la revue Science en 2006 (1), l'intérêt pour la vitamine D n'a cessé de croître. Les articles sur la vitamine D se chiffrent désormais en plusieurs milliers par année. En effet, cette hormone sécrétée par l'organisme intervient dans de très nombreux processus biologiques. Son rôle crucial dans le métabolisme osseux n'est plus à démontrer, par contre, son implication dans d'autres maladies non squelettiques comme la genèse du cancer, certaines maladies auto immunes, le diabète, l'allergie, la dépression, le déclin cognitif, la faiblesse musculaire, en font un des éléments clé de la « bonne santé » (2). Des études récentes soulignent également son implication dans certaines affections odontostomatologiques.

#### **A. LA VITAMINE D : MÉTABOLISME & IMPLICATIONS CLINIQUES**

##### **1. MÉTABOLISME**

La vitamine D est en réalité une hormone qui existe sous 2 formes biologiquement équivalentes et inertes : D2 et D3.

- La vitamine D2 ou Ergocalciferol, d'origine alimentaire uniquement
- La vitamine D3 ou Cholecalciferol, obtenue après exposition aux rayons ultra-violet B mais également disponible par voie alimentaire.

Après absorption par l'intestin, les 2 formes sont métabolisées par le foie puis transformées par le rein en 1,25 (OH)<sub>2</sub> D2 ou D3, qui sont les métabolites circulants dosés dans le sang (3)



# Determination of vitamin D level in dental and oromaxillofacial patients : Who, when and how to treat ?

E. CHOUKROUN, P. RUSSE, G. KHOURY, J. CHOUKROUN, S. GHANAATI

Journal of Clinical Oral Investigation – Soumis en juin 2016

## Determination of vitamin D level in dental and oromaxillofacial patients : Who, when and how to treat ?

E. CHOUKROUN, P. RUSSE, G. KHOURY, J. CHOUKROUN, S. GHANAATI

Elisa CHOUKROUN, Dental student, Dental School, Nice University, France  
Philippe RUSSE, DDS, private practice, Reims, France  
Georges KHOURY, DDS, private practice, Paris, France  
Joseph CHOUKROUN, MD, Pain clinic, Nice, France  
Shahram GHANAATI, MD, Maxillofacial surgeon, Goethe University, Frankfurt, Germany

Corresponding author: Elisa Choukroun. [elisa.choukroun@gmail.com](mailto:elisa.choukroun@gmail.com)

### INTRODUCTION:

Several studies are showing the influence of metabolic factors on global and oral health. Glucose, vitamin D and cholesterol are the major metabolic factors. Vitamin D is known since the beginning of the XXth century, after the discovery of its involvement in ricket occurrence. Since P. Lui et R. Modlin's paper in Science in 2006 (1), the interest in vitamin D didn't stop growing. Vitamin D papers are now several thousands per year. Indeed, this hormone is involved in numerous biologic process. Its crucial role in bone metabolism is no longer to develop, but its involvement in others non skeletal diseases like cancer, auto-immune diseases, diabetes, allergy, depression, cognitive decline, muscle weakness, make it one of the « key element » of health (2). Vitamin D is actually an hormone from the steroid family, which exists under 2 different biologic equivalent forms. Vitamin D2 or ergocalciferol from dietary intakes, while vitamin D3 or cholecalciferol is produced after sunny exposure or from dietary intakes. After intestinal absorption, the 2 forms are metabolised in the liver and transformed in the kidney in 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> or D<sub>3</sub>, which are the circulating metabolites tested in blood (3).

The principal source of vitamin D is the skin after sun exposure (By conversion of the 7-dehydrocholesterol, of the cholesterol family). Very few food naturally contains vitamin D, like oily fishes (More in wild fishes compared to raised ones), cold liver oil, cereals, soja etc (3). In some countries, especially in North America and northern Europe, several products are fortified in vitamin D like milk, butter, yogurts etc. Vitamin D can also be found in dietary complements (4).

Vitamin D is one of the major hormones of calcium-phosphorus metabolism. Without it, only 10% of the calcium and 60% of the phosphorus is absorbed (3). It also interact through in numerous tissues by its receptor, the VDR (Vitamin D Receptor), present in different kind of cells, i.e. bone, skin, intestine, immune system, ovaries, explaining the numerous dysfunctions associated with its deficiency (5). In case of vitamin D deficiency, the parathyroid hormone (PTH) secretion is increased, which lead to an increase of osteoclasts activity, and so a bone resorption.

Vitamin D is also playing a major role in immunity: The micro-organisms defense is organised around immune cells with « human

antibiotics » production, like *defensine* or *cathelicidine*, but under conditions of an adequate level of vitamin D (1). Finally it is involved in glucose metabolism. A diet poor in vitamin D can contribute to damaged brain proteins, encouraging cognitive decline and occurrence of Parkinson and Alzheimer disease in middle age adults and the elderly (6,7). Consequences of a vitamin D defects might reach to increased risk of cancer (8,9), increased risk of infection (1), increased risk of diabetes (1, 2, 11, 12), increased risk of premature birth (1), worsening of asthma (13), muscle weakness (14), osteomalacia (1), depression, schizophrenia (15,16).

Concerning the dosage, there is an established a consensus of a minimal level of round 30ng/ml. Under 10-15 ng/mL, the employed term is severe deficiency. Between those we talk about deficiency. For some pathologies like cancer, the minimum required level seems to be higher, i.e. around 50 ng/ml (9). On the other hand, vitamin D intoxication is a very rare phenomenon because of its high value: from 150 to 250 ng/mL according to different studies, thanks to the kidney action which limit its production. Vitamin D toxicity appears after prolonged ingestion of high doses (More than 10 000 IU a day) (17).

Numerous specialized authors consider the vitamin D deficiency as a pandemic condition (18, 19). The SUVIMAX investigation, helded in France in 2011 found 78% of deficient patients, more among the feminine population (20). Some studies express that 73% of the population has a vitamin D level under 20 ng/ml in winter (21). The main reason is the insufficient sun exposure. People living in sunny area are not spared. This is due to our way of living : Vitamin D synthesis is limited by clothes, sunscreen use, windows... Vitamin D absorption is also limited by reduced skin (3).

Unfortunately, dietary intakes are often too low to compensate a limited exposure. Latitudes and seasons also have an effect on the synthesis of this hormone.

The elderly are almost always deficient, because of their limited sun exposure but also by a decreased skin production of vitamin D of 75% compared to young adults (4). This is the reason why the world consensus on vitamin D recommend a systematic supplementation for people above 65 years old without any lab control, even without risk factors. Other causes of deficiency also have been showed like malabsorption diseases (Crohn disease, coeliac illness) or long term corticotherapy (3).

Studies on vitamin D involvement on oral cavity are still too few and too recent but some ideas are clearing up. A deficiency would increase the risk of periodontitis through a more expression of RANK L, responsible of the osteoclasts activity (22,23) but also a decrease of the bone density (24). Vitamin D deficiency would also increase the teeth lost, still linked with bone metabolism (25) and a poor resistance to infections (1). The link between child carious risk and vitamin D level has been showed in some studies but results are still contradictory (26, 27, 28). But it's involvement in MIH (Molar – Incisor – Hypomineralization) has been statistically proved (29). In regards to implantology, vitamin D slowly appears to be a key factor, improving osseointegration, given by local (30) or systemic (31, 32) ways, defense against infection, like during bone grafting.

Recently, it was shown, that antidepressants, commonly used to treat anxiety, pain and other disorders, quadruple the risk of dental implant failure, according to a new pilot study. Each year of antidepressant use doubled the odds of implant failure. It might be that the main factor is the deficiency of vit.D, which is frequently detected in this specific patient collective might be one of the reasons among other direct effects of antidepressants (10). However, this needs to be further investigated.

In regards to the latest paper on vitamin D world population's status (3) the present study aimed to gain the prevalence of vitamin D deficiency in various oral medicine related populations, i.e. patients and their treating medical personal.

### A. Materials and methods :

Three different populations have been tested in 25 (OH) vitamin D<sub>2</sub>+D<sub>3</sub>. They underwent a routine blood test analysis, which included the 25 (OH) vitamin D<sub>2</sub>+D<sub>3</sub>-test. The first group contained patients before an implant surgery in two private offices in France. Altogether, there were 288 patients between 18 to 83 years old, with an average age of 61,5 years ± 8,55 ans. The second group contained 48 patients with either a primary head and neck cancer to be surgically treated or after a head and neck cancer treatment within the last 5 years at the department for Oral, Cranio-Maxillofacial and Facial Plastic Surgery, Frankfurt, Germany. The ages ranged from 31 to 93 years old with an average age of 63 years ± 13,75 ans. The third group composed of the medical and dental staff at the university clinic of Frankfurt. Altogether 24 adults from 23 to 65 years old, with an average age of 49,8 years ± 21,16 ans.

### B. Results :

• Serie 1 : Figure 1 : On 288 patients, only 68, namely 23,6% had an adequate level of vitamin D, higher than 30ng/mL. Thus 76,2% have and inadequate level with 5,3% with severe deficiency (under 10ng/mL).

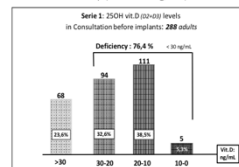


Figure 1 : Serie 1 : Determination of vitamin D level of patients before an implant placement

• Serie 2 : Figure 2 : The percentage of patient with vitamin D deficiency is similar to serie 1 with 79,2% of inadequate level. But

cancerous patients are more severely touched, indeed 31,3% are severely deficient.

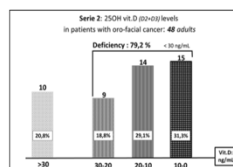


Figure 2 : Serie 2 : Determination of vitamin D level of patients before maxillofacial cancer surgery

• Serie 3 : Figure 3 : Medical staff is more deficient than the general population. Severe deficiency concern 45,8%. Only 3 persons out of 24, or 12,5% have a vitamin D level above 30ng/mL.

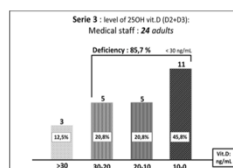


Figure 3 : Serie 3 : Determination of vitamin D level in doctors and surgeons.

### C. Discussion :

These tests confirm the importance of the vitamin D deficiency : Above 78%, all series together, which match the latest studies.

The cancerous population is more deficient than the general population met in a dental office. This correlate the literature and the

protective effect of vitamin D against several types of cancer (33, 34, 35). The poor sun exposure in Germany also have an impact of deficiency level.

Finally, for the medical staff, the high amount of time spent in the hospital, without any sun exposure leads to dramatic vitamin D level. These results are similar to previous studies (36)(37)

This study has to be continued to obtain more homogeneous results.

These results encourage us to consider a more definitive supplementation for our patients. The aim here is not only to balance the level for the surgery but also to achieve a constant homeostasis at long term. The vitamin D level determination become a necessity in pre-op check up in dentistry, for implant placement or bone graft Osseointegration. It appears that the bone or periodontal treatment stability will depend on the preservation of an adequate vitamin D level.

### Effect of surgery on vitamin D levels

Any surgery leads to an oxydative stress, which causes an over consumption of vitamin D. This could explain why some patients, tested just after surgery, had a lower post op vitamin D level.

But hypercholesterolemia also exaggerate this oxydative stress. Thus, it will be logical to consider a higher supplementation to obtain a level much higher than 30 ng/mL. Would a level of 50ng/mL in pre op, be more appropriate ? Current studies are trying to answer this question. First results show a real improvement in surgical outcomes, especially in cancer surgery. It also have to be remembered that vitamin D has a protective effect against oxydative stress : At physiological concentration, it protects cells against this stress (40).

### Link with hypercholesterolemia

In our study, we also tested the cholesterol

levels (LDL and HDL) in pre-implant consultation patients. Among patients with vitamin D insufficiency, 44,6% had high LDL cholesterol levels (> 1,4g/L). This study confirms that those 2 factors, vitamin D and LDL cholesterol are linked (38)(39). Indeed vitamin D and cholesterol share the same precursor: the 7-dehydrocholesterol.

Both have an impact on bone metabolism. Low vitamin D level or high LDL cholesterol increase inflammatory level and thus, osteoclastogenesis and bone resorption. Moreover, by treating the cholesterol with statins, the choice treatment, the vitamin D levels are found higher (38). It seems that these two key factor of global health are interconnected and treating one is also improving the other.

### CONCLUSIONS & WHAT TO DO

#### 1. Who and when to test ?

In pre op, every patient with risk factors or consequences of vitamin D deficiency (like chronic periodontitis, chronic infection, allergy...) should be tested.

This test can also be interesting before implant placements or before bone grafts. As shown in numerous studies, age isn't important. Young adults can also be deficient. The elderly is always considered as deficient but laboratory assays could be used to adapt the supplementation.

#### 2. Elements suggesting a deficiency

- Individual : age, obesity, pregnancy
- Clinical : Muscular and skeletal non specific pain
- Spontaneous fractures, kidney chronic diseases, tiredness, drinking and smoking habits, depression
- Radiological : Decreased bone density
- Biological : Increased parathyroid hormone (PTH), hypocalcemia

### 3. What to do

The daily consumption of the body in vitamin D is about 2000 to 4000 IU (4). Daily intakes should compensate these.

For the healthy population, the classic supplementation is about 800 to 1200 IU per day, or 50 000 IU per month, without any risk of toxicity. Population at risk should obviously receive higher doses.

Supplementation can be done in several ways :

- Drops : 200 IU to 2000 IU per drop : 1 drop a day
- Vials : 100 000 IU, 3 to 4 times a year
- Tablets : 200 to 1000 IU : 1 tablet a day

For a shock treatment, 2 or 4 intakes of 100 000 IU has to be taken, spaced of 15 days, according to the severity of the deficiency.

### 4. Conclusion

This study is just a partial approach of the vitamin D problem. But it seems obvious that

vitamin D is a key factor in bone and periodontal homeostasis. Patients and practitioners are both concerned by vitamin D deficiency. Dysfunction of the cholesterol metabolism is often associated (Almost one out of two). The recommendation of pre op checking appears obvious because the diagnosis of vitamin D deficiency will induce a life time treatment for the maintain of the best bone remodelling. We believe that the pre op supplementation should rise the objective of 50ng/ml in order to get more protection during the surgical time.

Checking both Vit. D and LDL cholesterol is not a non-sense as their metabolism are linked and LDL cholesterol is also a factor of high inflammatory level and deterioration of the bone health.

Further studies will be necessary to better understand involvements and consequences of this deficiency and also the potential benefits of a higher pre op supplementation in the dental field.

1. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schauber J, Wu K, Meinkens C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Ziegler U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. « Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response » Science. 2006 Mar 24;311(5768):1770-3
2. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR & al. « Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement » Med J Aust 2012; 196: 686-687
3. Holick MF « Vitamin D deficiency ». N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
4. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. « Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat ». Mayo Clin Proc. 2010 Aug;85(8):752-7
5. Galesanu C, Mocanu V. « Vitamin D deficiency and the clinical consequences » Rev med chir soc med nat Iasi. 2015 apr-jun;119(2):310-8.
6. Keeney JT & al. « Dietary vitamin D deficiency in rats from middle to old age leads to elevated tyrosine nitration and proteomic changes in levels of key proteins in brain: implications for low vitamin D-dependent age-related cognitive decline ». Free Radic Biol Med. 2013 Dec;65:324-34.
7. Grant WB, Holick MF, & al. « Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neurodevelopmental disorders and intellectual disabilities » Nutrients. 2015 Feb 27;7(3):1538-64
8. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. « Vitamin D for cancer prevention: global perspective » Ann Epidemiol. 2009 Jul;19(7):468-8
9. Zhao Y, Chen C. & al. « Comparative efficacy of vitamin D status in reducing the risk of bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis ». Nutrition. 2015 Dec 19.
10. A Pilot Study: Association between Antidepressant Use and Implant Failure. 45th annual American Association for Dental Research conference. 2016 March 19
11. Hyppönen E1, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. « Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study » Lancet. 2001 Nov 3;358(9292):1500-3.

12. Kuroda M1, Sakae H1. « Role of vitamin D and calcium in obesity and type 2 diabetes » Clin Calcium. 2016 Mar;26(3):349-54
13. Mendy AL, Cohn RDZ, Thorne PS3. « Endotoxin exposure, serum vitamin D, asthma and wheeze outcomes » Respir Med. 2016 May;114:61-6
14. Walrand S « Effect of vitamin D on skeletal muscle » Geriatr Psychol Neuropsychiatr Viell. 2016 Apr 2
15. Moy FM1, Hoe VC2, Hairi NN1, Vethakkan SR3, Bulghiba A « Vitamin D deficiency and depression among women from an urban community in a tropical country » Public Health Nutr. 2016 Apr 18:1-7
16. Chiang M1, Natarajan R1, Fan X « Vitamin D in schizophrenia: a clinical review » Evid Based Ment Health. 2016 Feb;19(1):6-9
17. Glendenning P, Chew GT1. « Controversies and consensus regarding vitamin D deficiency in 2015: whom to test and whom to treat? » Med J Aust 2015; 202 (9): 470-471.
18. Jones G « Pharmacokinetics of vitamin D toxicity ». Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):582S-586S.
19. Holick MF, Chen TC. « Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. » Am J Clin Nutr. 2008 Apr;87(4):1080S-6S.
20. Maier GS, Jakob P. « Vitamin D deficiency in orthopaedic patients: a single center analysis » Acta Orthop Belg. 2013 Oct;79(5):587-91.
21. Sandrine Bertrais S, Preziosi P. & al. « Sociodemographic and Geographic Correlates of Meeting Current Recommendations for Physical Activity in Middle-Aged French Adults: the Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SUVIMAX) Study ». Am J Public Health. 2004 September; 94(9): 1560-1566.
22. Mart Kull & al. « Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country » BMC Public Health. 2009; 9: 22.
23. Joseph R & al. « Low levels of serum Vitamin D in chronic periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus: A hospital-based cross-sectional clinical study ». Indian Soc Periodontol. 2015 Sep-Oct;19(5):501-6
24. Martelli FS, Martelli M&al. « Vitamin D: relevance in dental practice » Clin Cases Miner Bone Metab 2014 Jan;11(1):15-9
25. Nakamichi Y, Takahashi N. « Current Topics on Vitamin D. The role of active forms of vitamin D in regulation of bone remodeling ». Clin Calcium. 2015 Mar;25(3):395-402
26. Zhan Y, Samietz S & al. « Prospective Study of Serum 25-hydroxy Vitamin D and Tooth Loss ». J Dent Res. 2014 May 14;93(7):639-644.
27. Schroth RJ, Rabbani R & al. « Vitamin D and Dental Caries in Children ». Dent Res. 2016 Feb;95(2):173-9
28. Schroth RJ, Levi JA & al. « Vitamin D status of children with severe early childhood caries: a case-control study ». BMC Pediatr. 2013 Oct 25;13:174
29. Schroth RJ, Lavelle C & al. « Prenatal vitamin D and dental caries in infants ». Pediatrics. 2014 May;133(5):e1277-84
30. Kühnisch J, Thiering E & al. « Elevated serum 25(OH)-vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization ». J Dent Res. 2015 Feb;94(2):381-7
31. Dvorak G, Fugl A & al. « Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat ». Clin Oral Implants Res. 2012 Nov;23(11):1308-13
32. Salomó-Coll O1, Marc-Sánchez de Val JE & al. « Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs part II ». Clin Oral Implants Res. 2015 Sep 30
33. Liu W, Zhang S & al. « Vitamin D supplementation enhances the fixation of titanium implants in chronic kidney disease mice ». PLoS One. 2014 Apr 21;9(4)
34. Gröber U, Kisters K, Adamietz IA. « [Vitamin D in oncology: Update 2015] ». Med Monatsschr Pharm. 2015 Dec;38(12):512-6.
35. Ma Y, Johnson CS, Trump DL « Mechanistic Insights of Vitamin D Anticancer Effects ». Vitam Horm. 2016;100:395-431
36. Vin Tangpricha, MD, Elizabeth N. Pearce, MD, Tai C. Chen, PhD, and Michael F. Holick, PhD, MD « Vitamin D Insufficiency among Free-Living Healthy Young Adults » Am J Med. 2002 Jun 1; 112(8): 659-662.
37. Mozhdeh Zabihyeganeh S, Adel Jahed, I Samira Sarami, and Marziyeh Nojomi « Hypovitaminosis D: Are Medical Students at Risk? » Int J Prev Med. 2014 Sep; 5(9): 1161-1168
38. Schnitz PF1, Jiang X, Vila-Wright S, Aragaki AK, Nudy M, O'Sullivan DM, Jackson R, LeBlanc E, Robinson JG, Shikany JM, Womack CR, Martin LW, Neuhouser ML, Vitollins MZ, Song Y, Kritchevsky S, Manson JE « Calcium/vitamin D supplementation, serum 25-hydroxyvitamin D concentrations, and cholesterol profiles in the Women's Health Initiative calcium/vitamin D randomized trial » Menopause. 2014 Aug;21(8):823-3
39. Major GC1, Alarie F, Doré J, Phoutama S, Tremblay A « Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations » Am J Clin Nutr. 2007 Jan;85(1):54-9.
40. Yavuz B1, Ertugrul DT, Cil H, Ata N, Akin KO, Yalcin AA, Kucukazman M, Dal K, Hokkaomeroglu MS, Yavuz BB, Tural E « Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? Cardiovasc Drugs Ther. 2009 Aug;23(4):295-9

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) Ahonen, M. H., Tenkanen, L., Teppo, L., Hakama, M., & Tuohimaa, P. (2000). Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes & Control: CCC*, 11(9), 847-852
- (2) Al Mheid, I., Patel, R. S., Tangpricha, V., & Quyyumi, A. A. (2013). Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *European Heart Journal*, 34(48), 3691-3698.
- (3) Anand, N., Chandrasekaran, S. C., & Rajput, N. S. (2013). Vitamin D and periodontal health: Current concepts. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(3), 302-308.
- (4) Anderson, J. L., May, H. T., Horne, B. D., Bair, T. L., Hall, N. L., Carlquist, J. F., ... IHC Study Group. (2010). Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *The American Journal of Cardiology*, 106(7), 963-968.
- (5) Andrukhov, O., Andrukhova, O., Hulan, U., Tang, Y., Bantleon, H.-P., & Rausch-Fan, X. (2014). Both 25-hydroxyvitamin-D3 and 1,25-dihydroxyvitamin-D3 reduces inflammatory response in human periodontal ligament cells. *PLoS One*, 9(2), e90301.
- (6) Annweiler, C., Karras, S. N., Anagnostis, P., & Beauchet, O. (2014). Vitamin D supplements: a novel therapeutic approach for Alzheimer patients. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 6.
- (7) Annweiler, C., Llewellyn, D. J., & Beauchet, O. (2013). Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 33(3), 659-674.
- (8) Antonenko, O., Bryk, G., Brito, G., Pellegrini, G., & Zeni, S. N. (2015). Oral health in young women having a low calcium and vitamin D nutritional status. *Clinical Oral Investigations*, 19(6), 1199-1206.
- (9) Antonoglou, G., Knuuttila, M., Niemelä, O., Hiltunen, L., Raunio, T., Karttunen, R., ... Tervonen, T. (2013). Serum 1,25(OH)D level increases after elimination of periodontal inflammation in T1DM subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(10), 3999-4005.
- (10) Antonoglou, G. N., Knuuttila, M., Niemelä, O., Ylöstalo, P., Raunio, T., Hiltunen, L., ... Tervonen, T. (2015). Serum parathyroid hormone and active vitamin D in chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*.
- (11) Antonoglou, G. N., Suominen, A. L., Knuuttila, M., Ylöstalo, P., Ojala, M., Männistö, S., ... Tervonen, T. (2015). Associations between serum 25-hydroxyvitamin d and periodontal pocketing and gingival bleeding: results of a study in a non-smoking population in Finland. *Journal of Periodontology*, 86(6), 755-765.
- (12) Autier, P., & Gandini, S. (2007). Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 167(16), 1730-1737.
- (13) Bener, A., Ehlayel, M. S., Tulic, M. K., & Hamid, Q. (2012). Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *International Archives of Allergy and Immunology*, 157(2), 168-175.
- (14) Bennett, L., Kersaitis, C., Macaulay, S. L., Münch, G., Niedermayer, G., Nigro, J., ... Bird, M. (2013). Vitamin D2-Enriched Button Mushroom (*Agaricus bisporus*) Improves Memory in Both Wild Type and APP<sup>swe/PS1dE9</sup> Transgenic Mice. *PLoS ONE*, 8(10).
- (15) Berdal, A., Papagerakis, P., Hotton, D., Bailleul-Forestier, I., & Davideau, J. L. (1995). Ameloblasts and odontoblasts, target-cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3: a review. *The International Journal of Developmental Biology*, 39(1), 257-262.

- (16) Berwick, M., Armstrong, B. K., Ben-Porat, L., Fine, J., Krickler, A., Eberle, C., & Barnhill, R. (2005). Sun exposure and mortality from melanoma. *Journal of the National Cancer Institute*, *97*(3), 195-199.
- (17) Binkley, N., Gemar, D., Engelke, J., Gangnon, R., Ramamurthy, R., Krueger, D., & Drezner, M. K. (2011). Evaluation of Ergocalciferol or Cholecalciferol Dosing, 1,600 IU Daily or 50,000 IU Monthly in Older Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *96*(4), 981-988.
- (18) Bischoff-Ferrari, H. A., Dawson-Hughes, B., Willett, W. C., Staehelin, H. B., Bazemore, M. G., Zee, R. Y., & Wong, J. B. (2004). Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*, *291*(16), 1999-2006.
- (19) Bischoff-Ferrari, H. A., Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T., & Dawson-Hughes, B. (2006). Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *84*(1), 18-28.
- (20) Black, P. N., & Scragg, R. (2005). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*, *128*(6), 3792-3798.
- (21) Bodiwala, D., Luscombe, C. J., Liu, S., Saxby, M., French, M., Jones, P. W., ... Strange, R. C. (2003). Prostate cancer risk and exposure to ultraviolet radiation: further support for the protective effect of sunlight. *Cancer Letters*, *192*(2), 145-149.
- (22) Bodnar, L. M., Simhan, H. N., Powers, R. W., Frank, M. P., Cooperstein, E., & Roberts, J. M. (2007). High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *The Journal of Nutrition*, *137*(2), 447-452.
- (23) Bradbury, T. N., & Miller, G. A. (1985). Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology, and etiology. *Psychological Bulletin*, *98*(3), 569-594.
- (24) Broe, K. E., Chen, T. C., Weinberg, J., Bischoff-Ferrari, H. A., Holick, M. F., & Kiel, D. P. (2007). A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*(2), 234-239.
- (25) Bryce, G., & MacBeth, N. (2014). Vitamin D deficiency as a suspected causative factor in the failure of an immediately placed dental implant: a case report. *Journal of the Royal Naval Medical Service*, *100*(3), 328-332.
- (26) Camargo, C. A., Rifas-Shiman, S. L., Litonjua, A. A., Rich-Edwards, J. W., Weiss, S. T., Gold, D. R., ... Gillman, M. W. (2007). Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *85*(3), 788-795.
- (27) Cantorna, M. T., Hayes, C. E., & DeLuca, H. F. (1998). 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *The Journal of Nutrition*, *128*(1), 68-72.
- (28) Chang, E. T., Smedby, K. E., Hjalgrim, H., Porwit-MacDonald, A., Roos, G., Glimelius, B., & Adami, H.-O. (2005). Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*, *97*(19), 1466-1474.
- (29) Chapuy, M. C., Arlot, M. E., Duboeuf, F., Brun, J., Crouzet, B., Arnaud, S., ... Meunier, P. J. (1992). Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *The New England Journal of Medicine*, *327*(23), 1637-1642.
- (30) Chapuy, M. C., Preziosi, P., Maamer, M., Arnaud, S., Galan, P., Hercberg, S., & Meunier, P. J. (1997). Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International*, *7*(5), 439-443.

- (31) Cheung, T. F., Cheuk, K. Y., Yu, F. W. P., Hung, V. W. Y., Ho, C. S., Zhu, T. Y., ... Lam, T. P. (2016). Prevalence of vitamin D insufficiency among adolescents and its correlation with bone parameters using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporosis International*
- (32) Chiu, K. C., Chu, A., Go, V. L. W., & Saad, M. F. (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 820-825.
- (33) Chung, I., Han, G., Seshadri, M., Gillard, B. M., Yu, W., Foster, B. A., ... Johnson, C. S. (2009). Role of VDR in anti-proliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo. *Cancer research*, 69(3), 967-975.
- (34) Clemens, T. L., Adams, J. S., Henderson, S. L., & Holick, M. F. (1982). Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet (London, England)*, 1(8263), 74-76.
- (35) Czarnecki D, Meehan CJ, Brunce F. The vitamin D of Australian dermatologists. *Clin and Experimen Derm*. 2009 ;34 :621-638.
- (36) Dhesi, J. K., Bearne, L. M., Moniz, C., Hurley, M. V., Jackson, S. H. D., Swift, C. G., & Allain, T. J. (2002). Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 17(5), 891-897.
- (37) Dietrich, T., Joshipura, K. J., Dawson-Hughes, B., & Bischoff-Ferrari, H. A. (2004). Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(1), 108-113.
- (38) Dudding, T., Thomas, S. J., Duncan, K., Lawlor, D. A., & Timpson, N. J. (2015). Re-Examining the Association between Vitamin D and Childhood Caries. *PLoS One*, 10(12), e0143769.
- (39) Dvorak, G., Fügl, A., Watzek, G., Tangl, S., Pokorny, P., & Gruber, R. (2012). Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat. *Clinical Oral Implants Research*, 23(11), 1308-1313.
- (40) El-Hajj Fuleihan, G., Nabulsi, M., Choucair, M., Salamoun, M., Hajj Shahine, C., Kizirian, A., & Tannous, R. (2001). Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics*, 107(4), E53.
- (41) El-Hajj Fuleihan, G., Nabulsi, M., Tamim, H., Maalouf, J., Salamoun, M., Khalife, H., ... Vieth, R. (2006). Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(2), 405-412.
- (42) Eyles, D. W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M., & McGrath, J. J. (2005). Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 29(1), 21-30.
- (43) Feindt, E., & Stroder, J. (1977). Studies on the antimicrobial effect of vitamin D, 10(55), 507-8.
- (44) Feskanich, D., Ma, J., Fuchs, C. S., Kirkner, G. J., Hankinson, S. E., Hollis, B. W., & Giovannucci, E. L. (2004). Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 13(9), 1502-1508.
- (45) Forman, J. P., Scott, J. B., Ng, K., Drake, B. F., Gonzalez Suarez, E., Hayden, D. L., ... Chan, A. T. (2013). Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure in African-Americans. *Hypertension*, 61(4), 779-785.
- (46) Frost, S. A., & Nguyen, T. V. (2016). Uncertain effects of calcium and vitamin D supplementation on fracture risk reduction. *Osteoporosis International mar 2016*



- (47) Galesanu, C., & Mocanu, V. (2015). VITAMIN D DEFICIENCY AND THE CLINICAL CONSEQUENCES. *Revista Medico-Chirurgicală a Societății De Medici Și Naturaliști Din Iași*, 119(2), 310-318.
- (48) Garcia, M. N., Hildebolt, C. F., Miley, D. D., Dixon, D. A., Couture, R. A., Spearie, C. L. A., ... Civitelli, R. (2011). One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *Journal of Periodontology*, 82(1), 25-32.
- (49) Garland, C. F., Comstock, G. W., Garland, F. C., Helsing, K. J., Shaw, E. K., & Gorham, E. D. (1989). Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet (London, England)*, 2(8673), 1176-1178.
- (50) Garland, F. C., Garland, C. F., Gorham, E. D., & Young, J. F. (1990). Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Preventive Medicine*, 19(6), 614-622.
- (51) Gerard, A. (2009). Prévalence et facteurs de risque de l'hypovitamine D chez les hommes entre 19 et 59 ans qui consultent en médecine générale.
- (52) Gezen-Ak, D., Yilmazer, S., & Dursun, E. (2014). Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 40(2), 257-269.
- (53) Ginde, A. A., Liu, M. C., & Camargo, C. A. (2009). Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Archives of Internal Medicine*, 169(6), 626-632.
- (54) Gorham, E. D., Garland, C. F., Garland, F. C., Grant, W. B., Mohr, S. B., Lipkin, M., ... Holick, M. F. (2005). Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 97(1-2), 179-194.
- (55) Grant, W. (2001). *An ecologic study of the role of solar UV-B radiation in reducing the risk of cancer using cancer mortality data, dietary supply data and latitude for European countries*. Présenté à Biologic effects of light, Boston, MA, USA.
- (56) Grant, W. B. (2002). An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*, 94(6), 1867-1875.
- (57) Grant, W. B. (2011). A review of the role of solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D in reducing risk of dental caries. *Dermato-Endocrinology*, 3(3), 193-198.
- (58) Grenier, D., Morin, M.-P., Fournier-Larente, J., & Chen, H. (2016). Vitamin D inhibits the growth of and virulence factor gene expression by *Porphyromonas gingivalis* and blocks activation of the nuclear factor kappa B transcription factor in monocytes. *Journal of Periodontal Research*, 51(3), 359-365.
- (59) Haddad, J. G., Matsuoka, L. Y., Hollis, B. W., Hu, Y. Z., & Wortsman, J. (1993). Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *Journal of Clinical Investigation*, 91(6), 2552-2555.
- (60) Hanchette, C. L., & Schwartz, G. G. (1992). Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*, 70(12), 2861-2869.
- (61) Heaney, R. P., Dowell, M. S., Bierman, J., Hale, C. A., & Bendich, A. (2001). Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. *Journal of the American College of Nutrition*, 20(3), 239-246.
- (62) Heaney, R. P., Dowell, M. S., Hale, C. A., & Bendich, A. (2003). Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(2), 142-146.

- (63) Hennig, B. J., Parkhill, J. M., Chapple, I. L., Heasman, P. A., & Taylor, J. J. (1999). Association of a vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases. *Journal of Periodontology*, 70(9), 1032-1038.
- (64) Herzog, K., Scott, J. M., Hujoel, P., & Seminario, A. L. (2016). Association of vitamin D and dental caries in children: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Journal of the American Dental Association (1939)*.
- (65) Holick, M. (2002). Vitamin D. The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health, 9, 87-98.
- (66) Holick, M. F. (2004). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(3), 362-371.
- (67) Holick, M. F. (2006). Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 354(21), 2287-2288; author reply 2287-2288.
- (68) Holick, M. F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(3), 353-373.
- (69) Holick, M. F. (2006). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(8), 2062-2072.
- (70) Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281.
- (71) Holick, M. F. (2011). Vitamin D: a d-lightful solution for health. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 59(6), 872-880.
- (72) Holick, M. F., MacLaughlin, J. A., & Doppelt, S. H. (1981). Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science (New York, N.Y.)*, 211(4482), 590-593.
- (73) Holick, M. F., Matsuoka, L. Y., & Wortsman, J. (1989). Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet (London, England)*, 2(8671), 1104-1105.
- (74) Hollams, E. M., Hart, P. H., Holt, B. J., Serralha, M., Parsons, F., de Klerk, N. H., ... Holt, P. G. (2011). Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *The European Respiratory Journal*, 38(6), 1320-1327.
- (75) Hong, H.-H., Yen, T.-H., Hong, A., & Chou, T.-A. (2015). Association of vitamin D3 with alveolar bone regeneration in dogs. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(6), 1208-1217.
- (76) Hujoel, P. P. (2013). Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 71(2), 88-97.
- (77) Hullett, D. A., Cantorna, M. T., Redaelli, C., Humpal-Winter, J., Hayes, C. E., Sollinger, H. W., & Deluca, H. F. (1998). Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation*, 66(7), 824-82
- (78) Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M. R., & Virtanen, S. M. (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet (London, England)*, 358(9292), 1500-1503.
- (79) Iglar, P. J., & Hogan, K. J. (2015). Vitamin D status and surgical outcomes: a systematic review. *Patient Safety in Surgery*, 9.

- (80) Inagaki, K., Krall, E. A., Fleet, J. C., & Garcia, R. I. (2003). Vitamin D receptor alleles, periodontal disease progression, and tooth loss in the VA dental longitudinal study. *Journal of Periodontology*, *74*(2), 161-167.
- (81) Jackson, R. D., LaCroix, A. Z., Gass, M., Wallace, R. B., Robbins, J., Lewis, C. E., ... Women's Health Initiative Investigators. (2006). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *The New England Journal of Medicine*, *354*(7), 669-683.
- (82) Javed, F., Malmstrom, H., Kellesarian, S. V., Al-Kheraif, A. A., Vohra, F., & Romanos, G. E. (2016). Efficacy of Vitamin D3 Supplementation on Osseointegration of Implants. *Implant Dentistry*, *25*(2), 281-287.
- (83) Jimi, E., Nakamura, I., Amano, H., Taguchi, Y., Tsurukai, T., Tamura, M., ... Suda, T. (1996). Osteoclast function is activated by osteoblastic cells through a mechanism involving cell-to-cell contact. *Endocrinology*, *137*(8), 2187-2190.
- (84) Jin, X., Jones, G., Cicuttini, F., Wluka, A., Zhu, Z., Han, W., ... Ding, C. (2016). Effect of Vitamin D Supplementation on Tibial Cartilage Volume and Knee Pain Among Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *315*(10), 1005-1013.
- (85) Jones, A. P., Tulic, M. K., Rueter, K., & Prescott, S. L. (2011). Vitamin D and Allergic Disease: Sunlight at the End of the Tunnel? *Nutrients*, *4*(1), 13-28.
- (86) Jones, G. (2008). Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *88*(2), 582S-586S.
- (87) Karakis, I., Pase, M. P., Beiser, A., Booth, S. L., Jacques, P. F., Rogers, G., ... Seshadri, S. (2016). Association of Serum Vitamin D with the Risk of Incident Dementia and Subclinical Indices of Brain Aging: The Framingham Heart Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *51*(2), 451-461.
- (88) Keeney, J. T. R., Förster, S., Sultana, R., Brewer, L. D., Latimer, C. S., Cai, J., ... Butterfield, D. A. (2013). Dietary vitamin D deficiency in rats from middle to old age leads to elevated tyrosine nitration and proteomics changes in levels of key proteins in brain: implications for low vitamin D-dependent age-related cognitive decline. *Free Radical Biology & Medicine*, *65*, 324-334.
- (89) Kelly, J., Lin, A., Wang, C. J., Park, S., & Nishimura, I. (2009). Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *Journal of Prosthodontics*, *18*(6), 473-478.
- (90) Kendell, R. E., & Adams, W. (2002). Exposure to sunlight, vitamin D and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *54*(3), 193-198.
- (91) Kennel, K. A., Drake, M. T., & Hurley, D. L. (2010). Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. *Mayo Clinic Proceedings*, *85*(8), 752-758.
- (92) Khoja, S., Khan, J., Berry, J., Maimani, A., Woof, A., & Lanham New, S. (2006). *Nutritional influences on bone in Saudi Arabian women: widespread vitamin D deficiency* (6th International Symposium on Nutritional Aspects of Osteoporosis). Lausanne, Switzerland.
- (93) Kilpinen-Loisa, P., Arvio, M., Ilvesmäki, V., & Mäkitie, O. (2009). Vitamin D status and optimal supplementation in institutionalized adults with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, *53*(12), 1014-1023.
- (94) Knutsen, K. V., Brekke, M., Gjelstad, S., & Lagerløv, P. (2010). Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, *28*(3), 166-171.

- (95) Krall, E. A., Wehler, C., Garcia, R. I., Harris, S. S., & Dawson-Hughes, B. (2001). Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *The American Journal of Medicine*, 111(6), 452-456.
- (96) Krause, R., Bühring, M., Hopfenmüller, W., Holick, M. F., & Sharma, A. M. (1998). Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet (London, England)*, 352(9129), 709-710.
- (97) Kreiter, S. R., Schwartz, R. P., Kirkman, H. N., Charlton, P. A., Calikoglu, A. S., & Davenport, M. L. (2000). Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *The Journal of Pediatrics*, 137(2), 153-157.
- (98) Kuchuk NO, Van Schoor NM, Pluijm SM, Vitamin D Status, Parathyroid Function. Bone Turnover and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis in Global Perspective. *J Bone Miner Res* 2008
- (99) Kühnisch, J., Thiering, E., Kratzsch, J., Heinrich-Weltzien, R., Hickel, R., Heinrich, J., (2015). Elevated serum 25(OH)-vitamin D levels are negatively correlated with molar-incisor hypomineralization. *Journal of Dental Research*, 94(2), 381-387.
- (100) Lappe, J. M., Travers-Gustafson, D., Davies, K. M., Recker, R. R., & Heaney, R. P. (2007). Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(6), 1586-1591.
- (101) Lee, H.-J., Je, D.-I., Won, S.-J., Paik, D.-I., & Bae, K.-H. (2015). Association between vitamin D deficiency and periodontal status in current smokers. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 43(5), 471-478.
- (102) Lee, J. M., Smith, J. R., Philipp, B. L., Chen, T. C., Mathieu, J., & Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clinical Pediatrics*, 46(1), 42-44.
- (103) Lemire, J. M., Ince, A., & Takashima, M. (1992). 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity*, 12(2), 143-148.
- (104) Li, F., Peng, M., Jiang, L., Sun, Q., Zhang, K., Lian, F., ... Gao, X. (2011). Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 81(6), 469-475.
- (105) Lips, P. (2001). Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, 22(4), 477-501.
- (106) Lips, P. (2006). Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92(1), 4-8.
- (107) Littlejohns, T. J., Henley, W. E., Lang, I. A., Annweiler, C., Beauchet, O., Chaves, P. H. M., ... Llewellyn, D. J. (2014). Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 83(10), 920-928.
- (108) Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., ... Modlin, R. L. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 311(5768), 1770-1773.
- (109) Liu, W., Zhang, S., Zhao, D., Zou, H., Sun, N., Liang, X., ... Yuan, Q. (2014). Vitamin D supplementation enhances the fixation of titanium implants in chronic kidney disease mice. *PLoS One*, 9(4), e95689.
- (110) Li, Y. C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z.-F., Liu, S. Q., & Cao, L.-P. (2002). 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(2), 229-238.
- (111) Llewellyn, D. J., Lang, I. A., Langa, K. M., Muniz-Terrera, G., Phillips, C. L., Cherubini, A., ... Melzer, D. (2010). Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Archives of Internal Medicine*, 170(13), 1135-1141.

- (112) Mantell, D. J., Owens, P. E., Bundred, N. J., Mawer, E. B., & Canfield, A. E. (2000).  $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Inhibits Angiogenesis In Vitro and In Vivo. *Circulation Research*, 87(3), 214-220.
- (113) Marks, R., Foley, P. A., Jolley, D., Knight, K. R., Harrison, J., & Thompson, S. C. (1995). The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial. *Archives of Dermatology*, 131(4), 415-421.
- (114) Martin, A. (2001). *Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3ème édition* (T. Doc.).
- (115) Martinand N. Supplémentation de la carence en vitamine D chez la jeune femme: une étude médico-économique en région lyonnaise: Université Claude Bernard Lyon 1; 2008.
- (116) Mathieu, C., Waer, M., Laureys, J., Rutgeerts, O., & Bouillon, R. (1994). Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by  $1,25$  dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Diabetologia*, 37(6), 552-558.
- (117) Matsuoka, L. Y., Ide, L., Wortsman, J., MacLaughlin, J. A., & Holick, M. F. (1987). Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 64(6), 1165-1168.
- (118) Matsuoka LY., Wortsman J., Hanifan N., & Holick MF.(1988). Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of  $25$ -hydroxyvitamin D. A preliminary study. *Archives of Dermatology*, 124(12), 1802-1804.
- (119) McGrath, J., Selten, J.-P., & Chant, D. (2002). Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration--data from Australia and the Netherlands. *Schizophrenia Research*, 54(3), 199-212.
- (120) Mehrajuddin Bha. «Vitamin D treatment protects against and reverses oxidative stress induced muscle proteolysis ». Le Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology Volume 152, Août 2015, 171-179
- (121) Messenger, W., Nielson, C. M., Li, H., Beer, T., Barrett-Connor, E., Stone, K., & Shannon, J. (2012). Serum and dietary vitamin D and cardiovascular disease risk in elderly men: a prospective cohort study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 22(10), 856-863.
- (122) Millen, A. E., Andrews, C. A., LaMonte, M. J., Hovey, K. M., Swanson, M., Genco, R. J., & Wactawski-Wende, J. (2014). Vitamin D status and 5-year changes in periodontal disease measures among postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study. *Journal of Periodontology*, 85(10), 1321-1332.
- (123) Morrison, N. A., Qi, J. C., Tokita, A., Kelly, P. J., Crofts, L., Nguyen, T. V., ... Eisman, J. A. (1994). Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*, 367(6460), 284-287.
- (124) Mousa, A., Misso, M., Teede, H., Scragg, R., & de Courten, B. (2016). Effect of vitamin D supplementation on inflammation: protocol for a systematic review. *BMJ Open*, 6(4), e010804.
- (125) Moy, F. M., Hoe, V. C., Hairi, N. N., Vethakkan, S. R., & Bulgiba, A. (2016). Vitamin D deficiency and depression among women from an urban community in a tropical country. *Public Health Nutrition*, 1-7.
- (126) Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006). Serum  $25$ -hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 296(23), 2832-2838.
- (127) Nagpal, S., Na, S., & Rathnachalam, R. (2005). Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Reviews*, 26(5), 662-687.
- (128) Naito, Y., Jimbo, R., Bryington, M. S., Vandeweghe, S., Chrcanovic, B. R., Tovar, N., Wennerberg, A. (2014). The influence of  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin d<sub>3</sub> coating on implant osseointegration in the rabbit tibia. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 5(3).

- (129) Nakamura, Y., Hayashi, K., Abu-Ali, S., Naito, M., & Fotovati, A. (2008). Effect of preoperative combined treatment with alendronate and calcitriol on fixation of hydroxyapatite-coated implants in ovariectomized rats. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 90(4), 824-832.
- (130) Nebel, D., Svensson, D., Arosenius, K., Larsson, E., Jönsson, D., & Nilsson, B.-O. (2015). 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 promotes osteogenic activity and downregulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells. *Journal of Periodontal Research*, 50(5), 666-673.
- (131) Nellen, J. F., Smulders, Y. M., Jos Frissen, P. H., Slaats, E. H., & Silberbusch, J. (1996). Hypovitaminosis D in immigrant women: slow to be diagnosed. *BMJ : British Medical Journal*, 312(7030), 570-572.
- (132) Nesby-O'Dell, S., Scanlon, K. S., Cogswell, M. E., Gillespie, C., Hollis, B. W., Looker, A. C., ... Bowman, B. A. (2002). Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(1), 187-192.
- (133) Norman, A. W., & Bouillon, R. (2010). Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 235(9), 1034-1045.
- (134) Pacis MM, Fortin CN, Zarek SM, Mumfort SL, Segars JH. (2015) Vitamin D and assisted reproduction : should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART ? A systematic review. *J Assist Reprod Genet.* Mar ; 32(3) :323-35
- (135) Pfeifer, M., Begerow, B., Minne, H. W., Nachtigall, D., & Hansen, C. (2001). Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(4), 1633-1637.
- (136) Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Li, T., Van Dam, R. M., Willett, W. C., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2006). Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 29(3), 650-656.
- (137) Plotnikoff, G. A., & Quigley, J. M. (2003). Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clinic Proceedings*, 78(12), 1463-1470.
- (138) Rabbani, A., Rahmani, P., Ziaee, V., & Ghodoosi, S. (2012). Dental problems in hypophosphatemic rickets, a cross sectional study. *Iranian Journal of Pediatrics*, 22(4), 531-534.
- (139) Reusch, J., Ackermann, H., & Badenhop, K. (2009). Cyclic changes of vitamin D and PTH are primarily regulated by solar radiation: 5-year analysis of a German (50 degrees N) population. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Métabolisme*, 41(5), 402-407.
- (140) Saggese, G., Federico, G., Balestri, M., & Toniolo, A. (1989). Calcitriol inhibits the PHA-induced production of IL-2 and IFN-gamma and the proliferation of human peripheral blood leukocytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecules, 5(12), 329-35.
- (141) Salomó-Coll, O., Maté-Sánchez de Val, J. E., Ramírez-Fernandez, M. P., Hernández-Alfaro, F., Gargallo-Albiol, J., & Calvo-Guirado, J. L. (2015). Topical applications of vitamin D on implant surface for bone-to-implant contact enhance: a pilot study in dogs part II. *Clinical Oral Implants Research*.
- (142) Satué, M., Gómez-Florit, M., Monjo, M., & Ramis, J. M. (2016). Improved human gingival fibroblast response to titanium implants coated with ultraviolet-irradiated vitamin D precursor and vitamin E. *Journal of Periodontal Research*, 51(3), 342-349.

- (143) Satué, M., Monjo, M., Ronold, H. J., Lyngstadaas, S. P., & Ramis, J. M. (2016). Titanium implants coated with UV-irradiated vitamin D precursor and vitamin E: in vivo performance and coating stability. *Clinical Oral Implants Research*.
- (144) Satué, M., Petzold, C., Córdoba, A., Ramis, J. M., & Monjo, M. (2013). UV photoactivation of 7-dehydrocholesterol on titanium implants enhances osteoblast differentiation and decreases Rankl gene expression. *Acta Biomaterialia*, 9(3), 5759-5770.
- (145) Satué, M., Ramis, J. M., & Monjo, M. (2015). Cholecalciferol synthesized after UV-activation of 7-dehydrocholesterol onto titanium implants inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 103(7), 2280-2288.
- (146) Schroth, R. J., Lavelle, C., Tate, R., Bruce, S., Billings, R. J., & Moffatt, M. E. K. (2014). Prenatal vitamin D and dental caries in infants. *Pediatrics*, 133(5), e1277-1284.
- (147) Schroth, R. J., Levi, J. A., Sellers, E. A., Friel, J., Kliewer, E., & Moffatt, M. E. K. (2013). Vitamin D status of children with severe early childhood caries: a case-control study. *BMC Pediatrics*, 13, 174.
- (148) Schroth, R. J., Rabbani, R., Loewen, G., & Moffatt, M. E. (2016). Vitamin D and Dental Caries in Children. *Journal of Dental Research*, 95(2), 173-179.
- (149) Schulze-Späte, U., Dietrich, T., Wu, C., Wang, K., Hasturk, H., & Dibart, S. (2015). Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation - a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *Clinical Oral Implants Research*.
- (150) Scott, M. G., Gronowski, A. M., Reid, I. R., Holick, M. F., Thadhani, R., & Phinney, K. (2015). Vitamin D: the more we know, the less we know. *Clinical Chemistry*, 61(3), 462-465.
- (151) Searing, D. A., & Leung, D. Y. M. (2010). Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 30(3), 397-409.
- (152) Sedrani, S. (1984). Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region., (28), 181-5.
- (153) Semba, R. D., Houston, D. K., Ferrucci, L., Cappola, A. R., Sun, K., Guralnik, J. M., & Fried, L. P. (2009). Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with greater all-cause mortality in older community-dwelling women. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 29(8), 525-530.
- (154) Shabahang, M., Buras, R. R., Davoodi, F., Schumaker, L. M., Nauta, R. J., Uskokovic, M. R., ... Evans, S. R. (1994). Growth inhibition of HT-29 human colon cancer cells by analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Research*, 54(15), 4057-4064.
- (155) Simboli-Campbell, M., Narvaez, C. J., Tenniswood, M., & Welsh, J. (1996). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces morphological and biochemical markers of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 58(4), 367-376.
- (156) Skinner, H. G., Michaud, D. S., Giovannucci, E., Willett, W. C., Colditz, G. A., & Fuchs, C. S. (2006). Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research*, 15(9), 1688-1695.
- (157) Sohl, E., van Schoor, N. M., de Jongh, R. T., Visser, M., Deeg, D. J. H., & Lips, P. (2013). Vitamin D status is associated with functional limitations and functional decline in older individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(9), E1483-1490.

- (158) Souberbielle, J.-C., Friedlander, G., & Cormier, C. (2006). Practical considerations in PTH testing. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 366(1-2), 81-89.
- (159) Souberbielle, J.-C., Prié, D., Courbebaisse, M., Friedlander, G., Houillier, P., Maruani, G., ... Cormier, C. (2008). [Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status]. *Annales D'endocrinologie*, 69(6), 501-510.
- (160) Souza AP., Kobayashi TY., Lourenço Neto N., Silva SMB., Machado MAAM., & Oliveira TM. (2013). Dental manifestations of patient with vitamin D-resistant rickets. *Journal of Applied Oral Science*, 21(6), 601-606.
- (161) Specker, B., Tsang, R., & Hollis, B. W. (1985). Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D, 21(139), 1134-7.
- (162) Suda, T., Ueno, Y., Fujii, K., & Shinki, T. (2003). Vitamin D and bone. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(2), 259-266.
- (163) Sullivan, S. S., Rosen, C. J., Halteman, W. A., Chen, T. C., & Holick, M. F. (2005). Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *Journal of the American Dietetic Association*, 105(6), 971-974.
- (164) Tachi, Y., Shimpuku, H., Nosaka, Y., Kawamura, T., Shinohara, M., Ueda, M., ... Cao, C. (2001). Association of vitamin D receptor gene polymorphism with periodontal diseases in Japanese and Chinese. *Nucleic Acids Research. Supplement (2001)*, (1), 111-112.
- (165) Tachi, Y., Shimpuku, H., Nosaka, Y., Kawamura, T., Shinohara, M., Ueda, M., ... Ohura, K. (2003). Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with chronic periodontitis. *Life Sciences*, 73(26), 3313-3321.
- (166) Tanaka, K., Hitsumoto, S., Miyake, Y., Okubo, H., Sasaki, S., Miyatake, N., & Arakawa, M. (2015). Higher vitamin D intake during pregnancy is associated with reduced risk of dental caries in young Japanese children. *Annals of Epidemiology*, 25(8), 620-625.
- (167) Tangpricha, V., Spina, C., Yao, M., Chen, T. C., Wolfe, M. M., & Holick, M. F. (2005). Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice. *The Journal of Nutrition*, 135(10), 2350-2354.
- (168) Urashima, M., Segawa, T., Okazaki, M., Kurihara, M., Wada, Y., & Ida, H. (2010). Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1255-1260.
- (169) Vacek, J. L., Vanga, S. R., Good, M., Lai, S. M., Lakkireddy, D., & Howard, P. A. (2012). Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *The American Journal of Cardiology*, 109(3), 359-363.
- (170) Van den Berg, K. S., Marijnissen, R. M., van den Brink, R. H. S., Naarding, P., Comijs, H. C., & Oude Voshaar, R. C. (2016). Vitamin D deficiency, depression course and mortality: Longitudinal results from the Netherlands Study on Depression in Older persons (NESDO). *Journal of Psychosomatic Research*, 83, 50-56.
- (171) Vandersteenhoven, J. J., DeLustro, F. A., Bell, N. H., & Turner, R. T. (1988). Osteoinduction by implants of demineralized allogeneic bone matrix is diminished in vitamin D-deficient rats. *Calcified Tissue International*, 42(1), 39-45.
- (172) Volatier, J.-L. (2000). *Enquête INCA Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires*
- (173) Wactawski-Wende, J., Kotchen, J. M., Anderson, G. L., Assaf, A. R., Brunner, R. L., O'Sullivan, M. J., ... Women's Health Initiative Investigators. (2006). Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 354(7), 684-696.



- (174) Wang, C., Zhao, H., Xiao, L., Xie, C., Fan, W., Sun, S., ... Zhang, J. (2009). Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and severe chronic periodontitis in a Chinese population. *Journal of Periodontology*, 80(4), 603-608.
- (175) Wang, L., Song, Y., Manson, J. E., Pilz, S., März, W., Michaëlsson, K., ... Sesso, H. D. (2012). Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, 5(6), 819-829.
- (176) Weaver, C. M., Alexander, D. D., Boushey, C. J., Dawson-Hughes, B., Lappe, J. M., LeBoff, M. S., ... Wang, D. D. (2016). Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International*, 27(1), 367-376.
- (177) Webb, A. R., Kline, L., & Holick, M. F. (1988). Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 67(2), 373-378.
- (178) Wolpowitz, D., & Gilchrist, B. A. (2006). The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(2), 301-317.
- (179) Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., & Holick, M. F. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(3), 690-693.
- (180) Wu, Y., Yu, T., Yang, X., Li, F., Ma, L., Yang, Y., ... Gong, P. (2013). Vitamin D<sub>3</sub> and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. *Bone*, 52(1), 1-8.
- (181) Yang, S., Smith, C., Prah, J. M., Luo, X., & DeLuca, H. F. (1993). Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 303(1), 98-106.
- (182) Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Yamaguchi, K., Kinoshita, M., Mochizuki, S., ... Suda, T. (1998). Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(7), 3597-3602.
- (183) Yavuz, B., Ertugrul, D. T., Cil, H., Ata, N., Akin, K. O., Yalcin, A. A., ... Tural, E. (2009). Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 23(4), 295-299.
- (184) Yeshokumar, A. K., Saylor, D., Kornberg, M. D., & Mowry, E. M. (2015). Evidence for the Importance of Vitamin D Status in Neurologic Conditions. *Current Treatment Options in Neurology*, 17(12), 51.
- (185) Zhan, Y., Samietz, S., Holtfreter, B., Hannemann, A., Meisel, P., Nauck, M., ... Kocher, T. (2014). Prospective Study of Serum 25-hydroxy Vitamin D and Tooth Loss. *Journal of Dental Research*, 93(7), 639-644.
- (186) Zhou, C., Li, Y., Wang, X., Shui, X., & Hu, J. (2012). 1,25Dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 114(5 Suppl), S174-178.
- (187) Zittermann, A., Gummert, J. F., & Börgermann, J. (2009). Vitamin D deficiency and mortality. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(6), 634-639.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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.



## Approbation – Improbation

Les opinions émises par les dissertations présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ou improbation de la Faculté de Chirurgie dentaire (1).

Lu et approuvé,

Vu,  
Nice, le

Le Président du jury,

Le Doyen de la Faculté de  
Chirurgie Dentaire de l'UNS

Professeur

Professeur Armelle MANIERE

(1) Les exemplaires destinés à la bibliothèque doivent être obligatoirement signés par le Doyen et par le Président du Jury.

Elisa CHOUKROUN

**PRÉVALENCE ET CONSÉQUENCES DE L'HYPOVITAMOSE D :  
PANDÉMIE À RÉPERCUSSIONS BUCCO-DENTAIRES**

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, 2016, n°42-57-16-19

Directeur de thèse : PESCI-BARDON Catherine

Mots-clés :

- Vitamine D
- Hypovitaminose
- Déficience
- Sphère orale
- Supplémentation

Résumé :

La vitamine D est connue depuis le XXème siècle pour son rôle prépondérant dans la survenue du rachitisme. Depuis une décennie, cette hormone connaît un regain d'intérêt dans plusieurs domaines médicaux, du cancer à la dépression en passant par le diabète ou encore l'immunité. L'estimation mondiale de sa déficience dépasse le milliard d'individus touchés.

Ces dernières années, cet intérêt a atteint le milieu bucco-dentaire avec un nombre croissant d'études affirmant le lien de sa déficience avec la survenue et l'entretien de problèmes parodontaux, d'ostéointégration ou encore de caries dentaires.

Nous avons ainsi mené une étude descriptive afin de faire un état des lieux de l'état vitaminique de nos patients. Sur 288 patients avant une chirurgie implantaire, 76,4% d'entre eux se sont avérés déficients en vitamine D. Dans un deuxième groupe comprenant des patients atteints de cancer oro-facial, 79,2% souffraient d'insuffisance. Le corps médical représenté dans un troisième groupe était aussi gravement touché avec 85,7% de personnes déficientes.

Notre profession nécessite une prise de conscience de l'importance de la vitamine D ainsi que les problèmes découlant de son insuffisance. Un dépistage rapide et une prise en charge adéquat permettrait de prévenir et traiter au mieux ces affections.