



HAL
open science

Vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques

Vianney Richard

► **To cite this version:**

Vianney Richard. Vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01400651

HAL Id: dumas-01400651

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01400651>

Submitted on 22 Nov 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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
UFR DE PHARMACIE

Année 2016

Thèse N° 3028

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 8 juillet 2016

Par Vianney Richard

VITAMINE D ET
NOUVELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

JURY

Président : Mr CHILLON Jean-Marc

Membre : Mr OUDRHIRI Jaafar

Membre : Mr DUBOIS Thomas

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse,

Mr Jean-Marc Chillon, à la fois maître et président de thèse, pour son aide, ses conseils et pour le temps passé à lire et à corriger ma thèse.

Mr Jaafar Oudrhiri, pour avoir accepté de faire parti de mon jury et de la confiance que vous m'avez accordée dès le début. Le timing était serré, mais vous pouvez partir en vacance tranquille.

Mr Thomas Dubois, pour avoir accepté cette lourde tâche qui est de lire ma thèse en entier (j'espère que tu l'as fait). A toutes nos soirées passées ensemble et bien sur les nombreuses qui vont suivre.

A ma famille,

Maman, Papa. Encore une étape de franchi. Merci de m'avoir soutenu tout au long de mon parcours professionnel et personnel. Vous êtes les piliers de la famille et vous savez être présents dans toutes les situations. Vous n'aurez (enfin) plus besoin de me rappeler que j'ai ma thèse à terminer.

Mes soeurs,

Carole, enfin je passe ma thèse. C'est grâce à toi, et surtout à tes cours que tu m'as transmis, que j'ai pu profiter de la vie étudiante sans (toujours) devoir me réveiller à 8h.

Flore, merci d'avoir toujours été là. Je te précède de peu dans la soutenance de cette thèse. Je te souhaite plein de réussite d'abord professionnelle pour cette année et surtout personnelle pour l'année prochaine :).

Annabelle, merci. Merci d'être à mes côtés tous les jours et d'avoir corrigé de nombreuses tournures de phrases assez maladroitement. Enfin je te rejoins dans le cercle (très) fermé des docteurs en pharmacie. J'ai mis le temps mais c'était pour la bonne cause. Le futur s'offre à nous maintenant...

Mes beaux frères et soeurs,

Luc et Mathieu, merci de rendre mes soeurs heureuses. Pleins de bons moments déjà vécus et je suis sûr beaucoup d'autres en prévision.

Adrien, Émilie, Sacha, Lola, Simon, merci pour tous ces moments partagés ensemble.

Clémence et Marine, mes deux acolytes. Ca fait déjà un bon bout de temps qu'on se connaît et même si la distance nous sépare je sais que je peux compter sur vous, surtout pour les soirées casseroles...

François et Manue, merci pour votre amitié depuis toutes ces années, les barbecues mouillés et les vacances plus ou moins ensoleillées passées ensemble!

Justine, Franck pour tous les rendez-vous apéro hebdomadaires sur Amiens.

Édouard, Henry, Charles-Hubert, Aurélien, Titi, Guillaume pour toutes ses moments passés ensembles pendant nos folles soirées estudiantines.

A toute l'équipe de la pharmacie La Bailly, de m'avoir accepté il y a maintenant un an et de me donner la possibilité de m'épanouir professionnellement.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	9
GENERALITES ET RAPPELS SUR LA VITAMINE D.....	10
A. La vitamine D.....	11
a) Les différentes formes de vitamine D.....	11
b) Structures et différences.....	11
B. Sources de la vitamine D.....	13
a) Voie endogène.....	13
b) Voie exogène.....	18
c) Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D.....	19
d) Voie d'inactivation de la vitamine D.....	20
e) Stockage.....	21
C. Thérapeutique.....	22
a) La vitamine D en France.....	22
b) Dosage.....	23
c) Intérêt et rôles.....	25
d) Médicaments à base de vitamine D commercialisés en France.....	26
D. Hyper et hypovitaminose D.....	27
a) Hypervitaminose.....	27
b) Hypovitaminose.....	28
ROLES CONNUS DE LA VITAMINE D = RECEPTEURS OSSEUX.....	31
A. Métabolisme phosphocalcique.....	32
a) Calcium et Phosphate.....	32
b) Homéostasie phosphocalcique.....	33
B. Ostéomalacie et rachitisme.....	36
a) Définition.....	36
b) Épidémiologie.....	37
c) Signes cliniques:.....	38
d) Traitement.....	40
C. Ostéoporose.....	40
a) Définition.....	40
b) Épidémiologie.....	41
c) Signes cliniques.....	41
d) Traitements.....	42
D. Arthrose.....	44
a) Définition.....	44
b) Épidémiologie.....	45
c) Signes cliniques.....	46
d) Traitements.....	46
E. Fractures/sarcopénie.....	47
a) Définition.....	47
b) Épidémiologie.....	48

c) Traitements.....	49
NOUVELLES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES = RECEPTEURS	
EXTRA-OSSEUX	50
A. Vitamine D et système immunitaire	53
a) Effet anti-infectieux.....	53
b) Maladies auto-immunes.....	56
B. Maladies cardio-vasculaires.....	62
a) Rôle direct de la vitamine D.....	62
b) Rôle indirect de la vitamine D	64
C. Vitamine D: "Hormone anti-cancer".....	67
a) Cancer du sein	69
b) Cancer du colon	71
c) Cancer de la prostate	74
CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE.....	79

ABBREVIATIONS

1,25(OH)₂D : Vitamine D active

25-OH-D : 25 hydroxy vitamine D / Calcidiol/ Calcifédiol

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du Travail

ARN : Acide RiboNucléique

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

Bcl-2 : B-Cell Lymphoma 2

Ca : Calcium

CRP : Protéine C Réactive

CSHPF : Conseil Sanitaire d'Hygiène Publique en France

CYP : Cytochrome P 450

DAS : Disease Activity Score

DMO : Densité Minérale Osseuse

E3N : Étude Épidémiologique des femmes de l'Éducation Nationale

EAE : Encéphalomyélite auto-immune expérimentale murine

EPIC : European Prospective Investigation in to Cancer and Nutrition

FGF 23 : Fibroblast Growth Factor 23

HAQ : Health Assessment Questionary

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate

IMC : Indice de masse corporelle

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

L : litre

LEAD : Lupus Érythémateux Aigu Disséminé

MGEN : Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale
NM : Nanomètres
PHRCN : Programme Hospitalier de Recherche Clinique National
PO₄³⁻ : Phosphore
PLOS : Public Library Of Science
PSA : Antigènes Prostatiques Spécifiques
PTH : Parathormone
RANK : Receptor Activator for nuclear factor Kappa
RANKL : Receptor Activator for Nuclear Factor Kappa Ligand
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RXR : Récepteur X des rétinoïdes
SERM : Modulateur Sélectif des Récepteurs aux estrogènes
SEP : Sclérose en plaque
SNC : Système Nerveux Central
SNPs : Single Nucleotid Polymorphisms
SRAA : Système rénine-Angiotensine-Aldostérone
TLR : Toll Like Receptor
UV : Ultra-Violets
UVB : Ultra-Violets B
VBP : Vitamin D Binding Protein
VDR : Récepteur à la Vitamine D
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VitD : Vitamine D
VitD2 : Vitamine D2 / Ergocalciférol / Calciférol
VitD3 : Vitamine D3 / Cholécalfiérol / Calcitriol

INTRODUCTION

La vitamine D est bien connue depuis plusieurs décennies pour ses effets sur le métabolisme phospho-calcique.

Elle était autrefois administrée par l'intermédiaire de l'huile de foie de morue souvent peu appréciée. Aujourd'hui présente sous de multiples formes galéniques (ampoules et gouttes buvables, comprimés), elle connaît ces dernières années un regain d'intérêt.

L'essor du secteur tertiaire, au détriment de métiers plus agricoles, ainsi qu'une population toujours plus vieillissante ont entraîné une chute du taux moyen de vitamine D sérique chez les populations de l'hémisphère nord.

Les prescriptions de vitamine D toujours plus fréquentes sont-elles simplement un effet de mode ou participent-elles réellement à une amélioration de la santé publique et de la qualité de vie des patients?

Les études réalisées ces dernières années tendent à accorder à la vitamine D une importance toute particulière dans des domaines extra-osseux. On retrouve par exemple des éléments nécessaires à son métabolisme dans des tissus tels que la prostate ou encore le pancréas. Ces découvertes conditionnent les nouvelles perspectives thérapeutiques de la vitamine D.

GENERALITES ET RAPPELS SUR
LA VITAMINE D

A. La vitamine D

La vitamine D est l'une des 13 vitamines découvertes au début du 20^{ème} siècle par les médecins étudiant les maladies carencielles notamment par Sir Edward Mellanby en 1919¹. Depuis, les scientifiques ont défini les vitamines comme des « substances organiques actives, vitales, indispensables en infime quantité à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme, qui ne peut en effectuer lui-même la synthèse »².

La vitamine D fait partie des vitamines liposolubles au même titre que les vitamines A, E et C, bien qu'elle ne réunisse pas tous les critères de ces dernières. En effet, bien qu'elle soit essentielle au bon fonctionnement du corps humain en de très faibles proportions, elle est cependant produite au sein même de celui-ci et est très rarement présente à l'intérieur des aliments. Quand c'est le cas, elle a besoin d'être métabolisée à l'intérieur du corps humain pour être active.

D'un point de vue fonctionnel, les scientifiques s'accordent plutôt pour la définir comme une hormone, « molécule synthétisée dans le corps humain par l'intermédiaire d'une glande endocrine et qui possède une action malgré la petite quantité sécrétée »³.

a) Les différentes formes de vitamine D

Il n'existe pas une mais de nombreuses vitamines D très proches les unes des autres. Cependant, 2 formes principales coexistent :

- ergocalciférol/calciférol ou vitamine D2,
- cholécalciférol ou vitamine D3.

L'ergocalciférol trouve son origine chez les organismes végétaux tandis que le cholécalciférol provient des métabolismes animaux.

b) Structures et différences

Le cholécalciférol et l'ergocalciférol sont deux molécules très proches. La principale différence se traduit par la présence d'un groupe méthyl et d'une double liaison sur la vitamine D2 ([Figure 1](#)).

Au niveau biologique il apparait une action de la vitamine D3 plus longue comparativement à celle de la vitamine D2. Cette action est en lien avec la demi-vie des deux molécules. En effet, celle de la vitamine D3 est estimée à au moins 15 jours tandis que celle de la vitamine D2 ne dépasse pas les 48 heures.

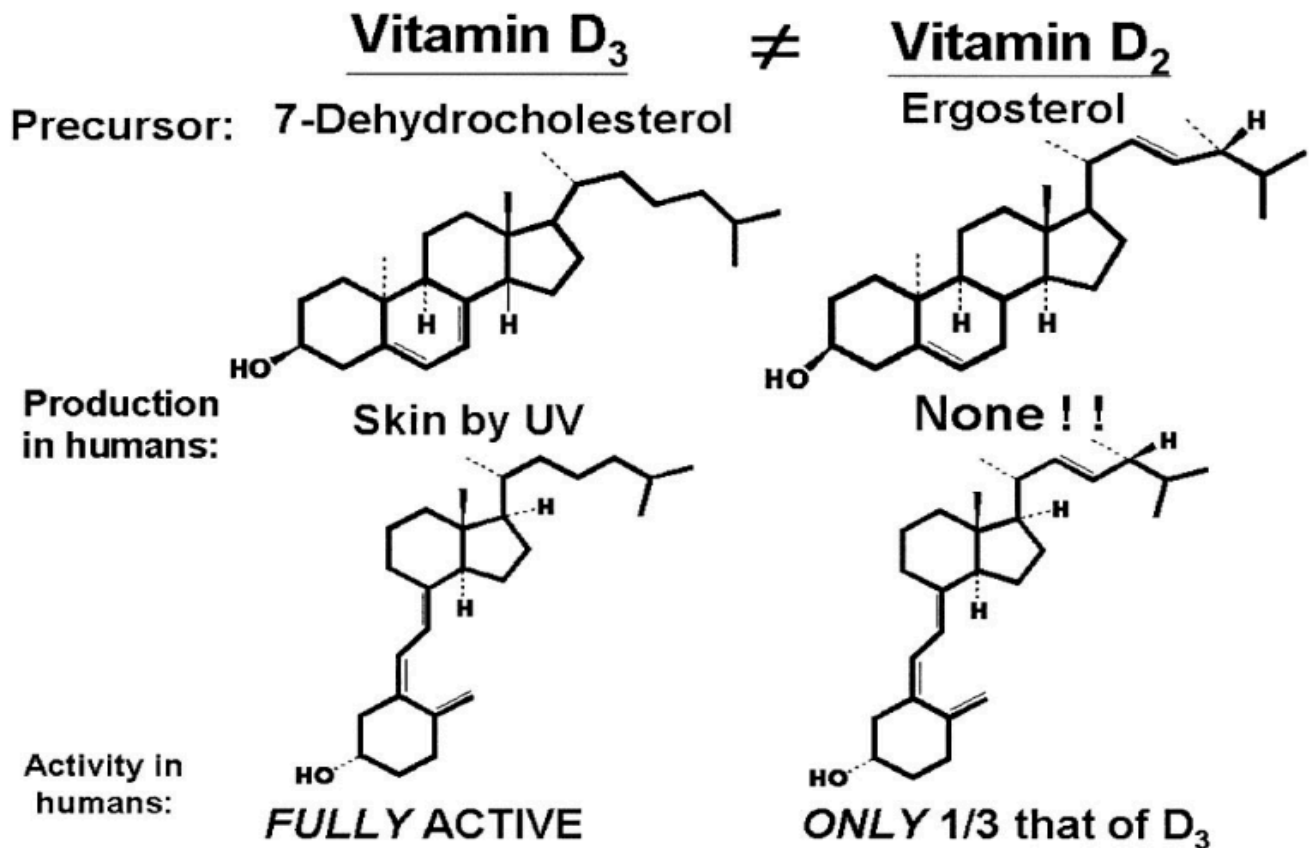


Figure 1 : Similarités et différences structurales et biologiques entre vitamine D2 et D3⁴

Ces deux formes de la vitamine D sont issues de la famille des 9,10-sécostéroïdes, c'est à dire que l'un des 4 cycles du noyau stérane (cycle B dans la Figure 2) voit sa liaison entre le carbone 9 et le carbone 10 coupée.

Elles peuvent être réellement considérées comme des hormones stéroïdes car elles ont la même structure de base que le cortisol ou encore l'aldostérone, avec la présence d'un noyau cyclopentano-perhydro-phénanthère également dénommé noyau stérane (Figure 2).

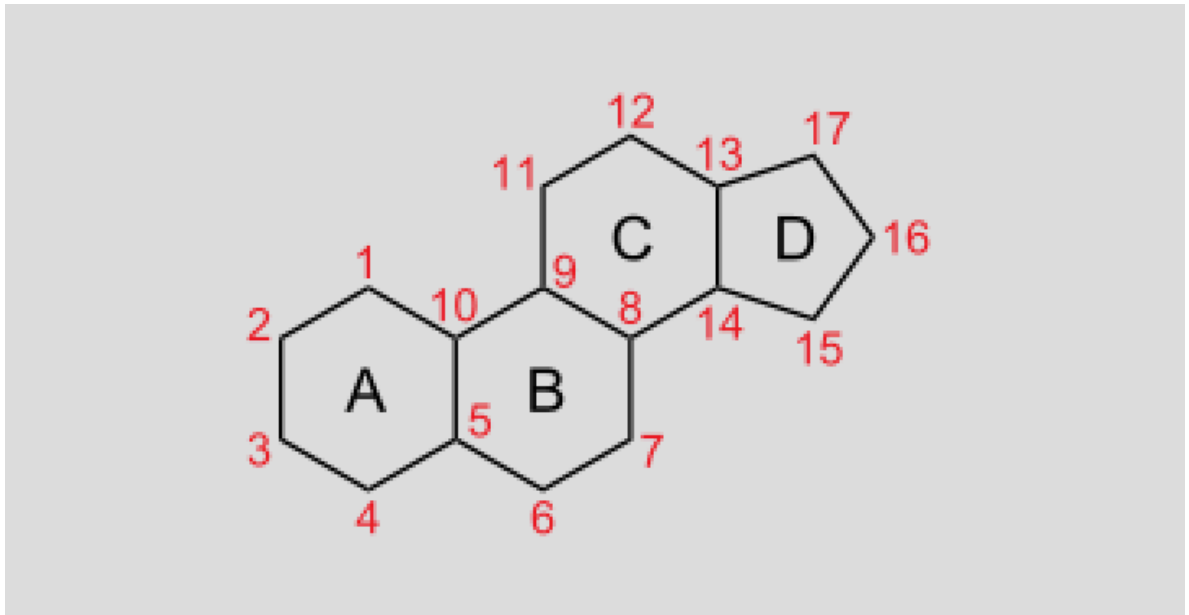


Figure 2 : Noyau stérane⁵

B. Sources de la vitamine D

La vitamine D active présente dans l'organisme provient de 2 sources avec soit une synthèse endogène à partir du cholestérol, soit un apport via l'alimentation par l'intermédiaire du cholécalciférol ou de l'ergocalciférol. L'apport alimentaire représente une faible proportion comparativement à la synthèse endogène.

a) Voie endogène

La vitamine D est synthétisée au niveau de la peau sous forme inactive, son activation étant réalisée au niveau hépatique et rénal.

i. Synthèse cutanée

La peau produit la vitamine D₃ à partir de la pro-vitamine D₃ appelée aussi 7-déhydrocholestérol (Figure 3).

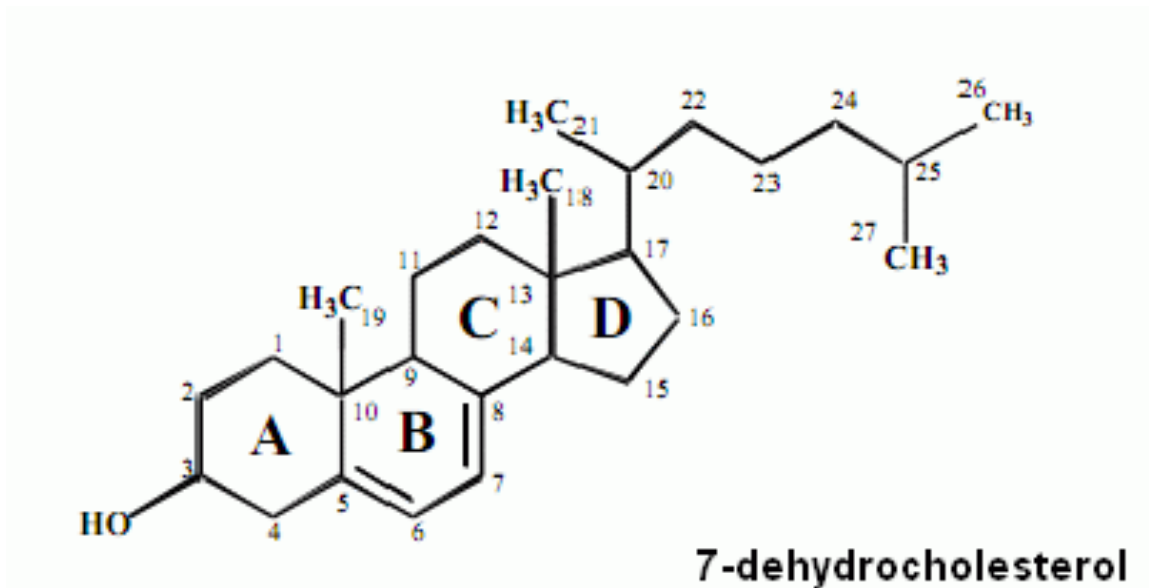


Figure 3 : Structure de la pro-vitamine D3 ou 7-déhydrocholestérol⁶

La pro-vitamine D3 est présente dans les couches profondes de l'épiderme des êtres humains et la formation de vitamine D3 est assurée par activation photochimique suite à une exposition solaire raisonnée (20 min par jour tête et bras nus) ou à une exposition à des rayons Ultra-Violets (UV) artificiels.

La double liaison présente en position 6 est alors déplacée lors d'une absorption d'UV-B de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm, initialisant ainsi une série complexe de transformations à l'intérieur de la pro-vitamine D3. (Figure 4)

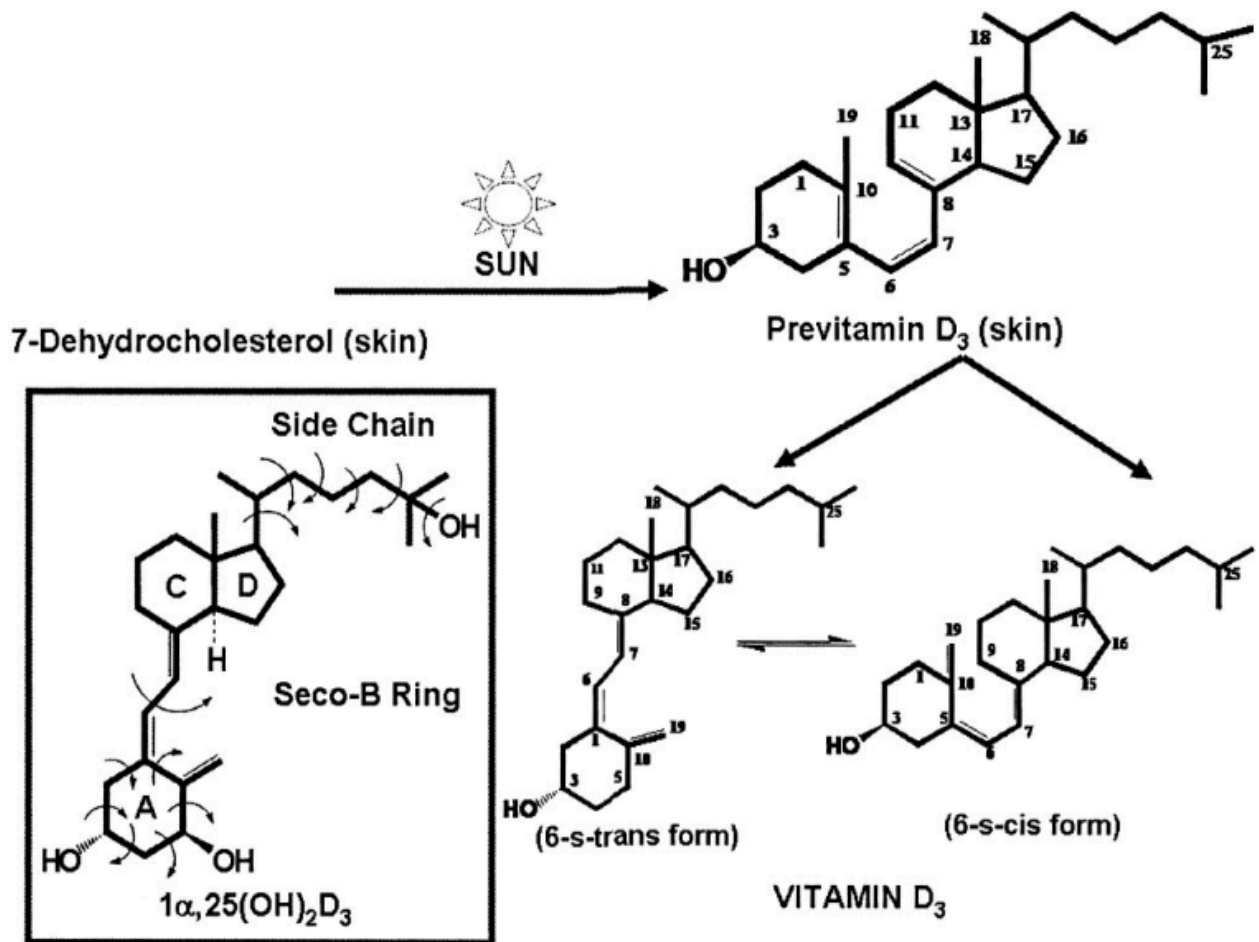


Figure 4 : Synthèse de la vitamine D₃ transformation moléculaire²

ii. Hydroxylation hépatique

Cette vitamine D₃, rejoint alors le foie via la circulation sanguine. Ce transport s'effectue principalement par l'intermédiaire d'une molécule "porteuse" : la vitamin D binding protein (VBP) (Figure 5), mais également par les chylomicrons.

A ce stade, la vitamine D₃ synthétisée dans la peau est rejointe par l'ergocalciférol et le cholécalficérol absorbés via l'alimentation afin de poursuivre l'élaboration d'une vitamine D dite "active".

Dans le foie, une enzyme, la 25-hydroxylase, réalise une première hydroxylation sur le carbone 25 permettant d'obtenir alors la 25-hydroxy-vitamine D ou calcidiol/calcifédiol (25-OH-D), qui représente la forme circulante de la vitamine D.

Cette hydroxylation est peu régulée : plus la synthèse de vitamine D3 au niveau de l'épiderme est importante, plus le foie produit de calcidiol.

iii. Hydroxylation rénale

Le calcidiol est ensuite transporté vers le rein toujours via la VBP où il est filtré au niveau du glomérule rénal puis réabsorbé de manière active dans les cellules tubulaires proximales via un récepteur membranaires: la mégaline. Cette protéine s'associe avec une autre protéine membranaire, la cubuline, et l'internalisation de ce complexe dans la cellule permet la libération du calcidiol de la VBP. Le calcidiol est alors soit transformé par la 1- α -hydroxylase rénale, soit sécrété dans la circulation sanguine sans être préalablement transformé (Figure 5).

La 1- α -hydroxylase rénale (CYP 27B1)⁷ produit ainsi la 1,25(OH)₂D, hormone active qui passe dans le sang et agit sur les cellules exprimant des récepteurs à la vitamine D (VDR). Les principales cellules exprimant les VDR sont :

- les cellules intestinales où la vitamine D stimule l'absorption du calcium et du phosphate ;
- les ostéoblastes où la vitamine D stimule la sécrétion de certaines molécules comme l'ostéocalcine ;
- les cellules des glandes parathyroïdes où la vitamine D contrôle la sécrétion de parathormone (PTH).

Contrairement à l'hydroxylation hépatique, cette hydroxylation rénale est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique. En effet, la PTH qui augmente lors d'une hypocalcémie, va entraîner une augmentation de l'activité et de l'expression de la 1- α -hydroxylase rénale. Au contraire, la 1,25(OH)₂D, exerce un rétro contrôle négatif sur le CYP 27B1.⁸

Cette synthèse endogène permet de satisfaire à elle seule de 85 à 90 % des besoins en vitamine D de l'organisme. Les 10 à 15% restants des besoins de l'organisme seront satisfaits essentiellement grâce aux apports alimentaires.

Comme décrit précédemment, cette synthèse est rendue possible grâce à une exposition solaire raisonnée mais néanmoins régulière, c'est à dire au moins 20 minutes

consécutives tête et bras nus. Cependant la fabrication de cholécalférol endogène n'est pas équivalente que l'on soit en plein été avec une exposition maximale entre les mois d'avril et octobre ou en plein hiver.

Contrairement à l'absorption intestinale, cette synthèse cutanée de vitamine D3 est saturable c'est à dire qu'en cas de synthèse cutanée importante, lors de l'été par exemple, l'épiderme arrête de métaboliser le 7-déhydrocholestérol en vitamine D3. Ceci permet de ne jamais développer d'intoxications à la vitamine D3 même lors de fortes expositions successives au soleil. En revanche, l'ingestion de quantités énormes de vitamines D2 ou D3 induira une intoxication à ces dernières.

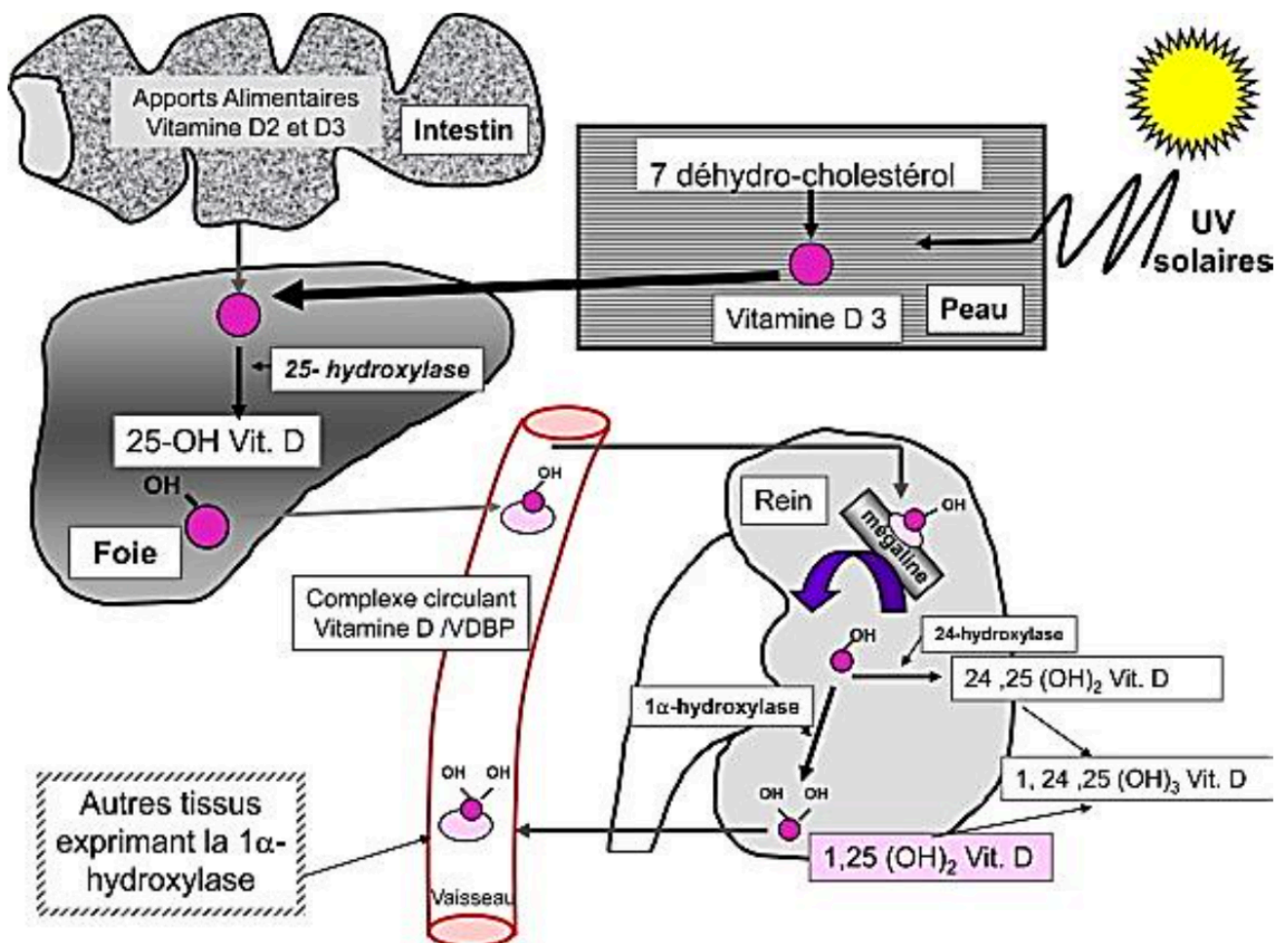


Figure 5 : Synthèse hépatique et rénale de la vitamine D⁹

b) Voie exogène

Comme mentionné précédemment, les apports exogènes en vitamine D sont représentés par l'ergocalciférol/calciférol ou vitamine D2, d'origine végétale, et le cholécalciférol ou vitamine D3, d'origine animale. Cet apport exogène ne représente que 10 à 15 % de l'apport en vitamine D. Ainsi, l'alimentation occidentale n'apporte au maximum que 100 UI de vitamine D par jour alors qu'il en faudrait jusqu'à 2 000 UI par jour toute source confondues.

Les végétaux ne sont pas considérés comme une source majeure de vitamine D2. Le cèpe de bordeaux en contient par exemple quelques microgrammes (ug) pour une centaine de grammes. Cependant, certains champignons sont particulièrement riches en vitamine D2, en particulier lorsqu'ils sont séchés au soleil.

La vitamine D3, elle, est présente en grande quantité dans les huiles de foie de poisson gras des mers du nord notamment (sardines, harengs, maquereaux, morue...), mais aussi dans une moindre mesure dans le lait, les abats (foie de veau), le jaune d'œuf et le fromage. (Tableau 1)

L'absorption de la vitamine D apportée par l'alimentation est lente et se déroule principalement dans la partie proximale de l'intestin grêle. Il s'agit surtout d'une absorption passive.

Tableau 1 : Aliments contenant naturellement de la vitamine D3¹⁰

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

c) Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D

De nombreux facteurs peuvent influencer la synthèse endogène de la vitamine D. Aussi bien physiologiques, environnementaux ou encore sociaux, ces facteurs peuvent contribuer à une augmentation du déficit en vitamine D.

Parmi ces facteurs, il est retrouvé :

- l'âge : en effet plus l'âge est avancé plus la capacité à produire la vitamine D diminue (4 fois moins à 70 ans qu'à 20 ans en moyenne). Ceci est dû à un appauvrissement cutané en 7-déhydrocholestérol ;
- l'origine géographique : une personne à peau mate synthétisera moins de vitamine D lors d'une exposition solaire qu'une personne de type caucasien. C'est la mélanine, pigment naturel de la peau, qui, présente en plus grande quantité, va agir comme "un écran total" empêchant les UVB d'atteindre l'épiderme (car la synthèse se produit sous la couche de mélanine) et donc de produire à terme le calcitriol. De plus, à part pendant les courts mois d'été, les personnes qui vivent au-dessus de la latitude de 37 degrés nord ou en dessous de 37 degrés sud ne recevront pas assez d'UV-B pour produire suffisamment de vitamine D pour leurs besoins ;
- l'habillement : dans certaines coutumes ou religions, les vêtements sont plus ou moins présents sur l'ensemble du corps de l'individu et sont occultant, ce qui limite l'accès des rayons du soleil à la peau de ces derniers ;
- l'alimentation : elle peut jouer un rôle même si peu d'aliments contiennent de la vitamine D et si les apports exogènes sont limités comparativement à la synthèse endogène. Par contre, un individu trop maigre présente des stocks en vitamine D plus faibles qu'une personne ayant un indice de masse musculaire (IMC) "normal" c'est à dire entre 20 et 25. En effet, l'organisme va stocker la vitamine D dans les adipocytes moins nombreux chez une personne maigre ;
- les médicaments : les anticonvulsivants, la cholestyramine, les glucocorticoïdes ou la rifampicine peuvent diminuer la biodisponibilité de la vitamine D.

d) Voie d'inactivation de la vitamine D

L'inactivation de la vitamine D est rendue possible grâce à une enzyme, la 24-hydroxylase, qui va former un composé hydroxylé sur le carbone 24 et ainsi produire deux composés inactifs :

- le 24,25(OH)₂D,
- le 1,24,25(OH)₃D.

Ces composés inactifs vont ensuite être transformés en acide calcitœique inactif puis éliminés par voie fécale.

La 24 hydroxylase est stimulée par le FGF 23 ou facteur 23 de croissance du fibroblaste et le calcitriol lui-même.

Ce FGF 23 est une protéine synthétisée principalement par les ostéocytes et les ostéoblastes et est à l'origine de plusieurs actions au niveau osseux en contrôlant le métabolisme du calcitriol dans le rein. Ainsi, il diminue la synthèse du calcitriol en inhibant l'expression de la 1- α -hydroxylase et en stimulant l'action de la 24-hydroxylase au niveau rénal.

e) Stockage¹¹

La vitamine D est une vitamine lipophile. Elle est majoritairement présente dans l'organisme sous 2 formes :

- le calcitriol qui représente jusqu'à 70 % de la quantité de vitamine D dans l'organisme et qui a une demi-vie courte d'environ 4 heures ;
- le calcidiol qui représente 20 à 30 % et qui a une demi-vie longue d'environ 3 semaines. Lorsqu'il est associé à la VBP, le calcidiol représente la vitamine D circulante. Sinon, il constitue les réserves de vitamine D situées principalement dans les adipocytes qui correspondent aux tissus graisseux de l'organisme.

Le calcidiol est la forme utilisée pour effectuer un dosage précis de l'imprégnation vitaminique D afin de détecter une éventuelle carence.

C. Thérapeutique

a) La vitamine D en France

i. Recommandations¹²

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a défini les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine D en considérant que la production endogène cutanée couvre 50 à 70% des besoins quotidiens. Ces ANC sont de 5 µg/j ou 200 UI chez les adultes et les enfants de plus de 3 ans et 10-15 µg/j ou de 400 à 600 UI /j chez la personne âgée.

Ces valeurs sont définies pour chaque nutriment (protéines, fer, vitamine C ...) comme étant *l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la plus grande partie de la population (97,5% des individus), population en bonne santé ou supposée comme telle*. Les ANC sont fixés pour un groupe de la population de sexe et d'âge définis. Ils sont établis sur la base de la couverture du *besoin nutritionnel moyen* mesuré sur un échantillon de la population concernée et tiennent compte de la variabilité de ces besoins entre les individus. Ils correspondent en général à 130 % du **besoin nutritionnel moyen**.

La comparaison des apports nutritionnels d'une population aux ANC définis pour cette population permet de caractériser sa situation nutritionnelle dans un contexte de santé publique. Par contre la comparaison des apports individuels se fait au regard du besoin nutritionnel moyen.

Cependant avec la sédentarisation des populations c'est à dire avec la diminution des emplois agricoles au profit d'emplois « bureaucratiques », et donc avec le déficit croissant en vitamine D apportée par l'exposition solaire, l'alimentation ne pourra jamais suppléer et corriger les réserves en vitamine de l'organisme. D'où l'importance qu'ont les médecins à prescrire de façon toujours plus systématique des spécialités pharmaceutiques contenant de la vitamine D de synthèse.

Tableau 2 : Apports nutritionnels journaliers conseillés en vitamine D pour la population française⁸

	UI/J	µg/J
Nourrisson	800-1000	20-25
1 à 3 ans	400	10
4 à 12 ans	200	5
13 à 19 ans	200	5
> 75 ans	400-600	10-15
Hommes	200	5
Femmes	200	5
Femmes enceintes	400	10

Ces besoins quotidiens (Tableau 2) sont variables en fonction de l'âge et du vieillissement cutané, de la pigmentation cutanée et de l'ensoleillement. Ils doivent être augmentés chez les femmes enceintes, pendant la croissance ou encore chez les personnes ayant une peau plus mate ou les personnes âgées.

b) Dosage¹³

Le dosage du calcitriol ne permet pas d'évaluer le statut vitaminique D. Seul le dosage du calcidiol permet de se faire une idée du stock de vitamine D présent dans l'organisme. Il reflète fidèlement l'imprégnation vitaminique D et constitue un réel marqueur biologique. Le taux de calcidiol est exprimé en nmol/l ou ng/ml : 100 UI = 2,5 µg et 1 nmol/L = 0,4 ng/mL

La forme active de la vitamine D n'est pas utilisée pour évaluer le statut vitaminique D car en cas d'insuffisance en vitamine D cette forme active peut se révéler normale ou plus élevée (Tableau 3). Il y a en effet dans ce cas une augmentation de la sécrétion de parathormone et donc de 1-α-hydroxylase rénale ce qui conduit à un taux relativement stable de calcitriol.

Tableau 3 : Concentrations sériques de 25-OH-D et leur interprétation¹⁴

	Classification	25(OH)D sérique nmol/l (ng/ml)	Implications cliniques
Carence en vitamine D (<50 nmol/l)	Grave carence en vitamine D	<25 nmol/l (<10 ng/ml)	Risque accru de rachitisme, ostéomalacie, hyperparathyroïdie secondaire, myopathie, chutes et fractures
	Insuffisance en vitamine D	25–50 nmol/l (10–20 ng/ml)	Risque accru d'ostéoporose, hyperparathyroïdie secondaire, chutes et fractures
Valeurs cibles	Valeur cible pour taux adéquats de vitamine D chez tout le monde	>50 nmol/l (20 ng/ml)	Diminution du risque d'ostéoporose et d'hyperparathyroïdie secondaire, effet neutre sur les chutes et fractures
	Valeur cible souhaitable pour la prévention des chutes et fractures chez les patients à risque	>75 nmol/l (30 ng/ml)	Suppression optimale de la parathormone et de l'ostéoporose; diminution des chutes et fractures

i. Quand effectuer un dosage ?^{15,16}

Le dosage du calcidiol en France est de plus en plus utilisé. Ce dosage est pris en charge par les organismes de sécurité sociale dans 6 indications qui représentent la majeure partie des pathologies induites par une carence de vitamine D (Tableau 4).

Ces règles de prescriptions ont été mises à jour en septembre 2014 et sont :

- suspicion de rachitisme ;
- suspicion d'ostéomalacie, ou toute situation de fragilité osseuse caractérisée par des fractures non traumatiques ou une densité minérale osseuse basse ;
- mention des AMM des médicaments de l'ostéoporose, c'est à dire médicaments dont le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) préconise le dosage de la vitamine D comme les biphosphonates mais aussi les inducteurs enzymatiques pouvant modifier le métabolisme de la vitamine D (ex: phénobarbital) avant leur instauration ;
- personnes âgées victimes de chutes répétées sans explications ;
- suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal à partir de 3 mois après la transplantation ;

- traitement chirurgical de l'obésité chez l'adulte, c'est à dire chirurgie bariatrique pouvant entrainer une situation de malabsorption.

Tableau 4 : Facteurs associés à un risque accru de grave carence en vitamine D et en présence desquels un dosage de la concentration sérique de 25-OH-D est indiqué¹⁰

Groupes de personnes	Conditions spécifiques
Personnes souffrant de maladies osseuses	Rachitisme Ostéomalacie Ostéoporose Fracture sur traumatisme mineur Hyperparathyroïdie
Personnes très âgées	Anamnèse de chute ou de fracture sur traumatisme mineur
Personnes obèses	Adultes ayant un BMI ≥ 30 kg/m ² Enfants obèses et ayant d'autres facteurs de risque/symptômes
Femmes enceintes et mères allaitantes ayant des facteurs de risque ou un apport nul de vitamine D	Peau foncée, femmes en excès pondéral, diabète gestationnel, exposition très faible au soleil
Enfants et adultes à peau foncée	Africains, Indiens ou autres personnes à peau foncée
Sportifs de tout âge	Sports surtout d'intérieur
Néphropathies chroniques	
Insuffisance hépatique	
Syndromes de malabsorption	Mucoviscidose Maladies inflammatoires intestinales Maladie de Crohn Status après chirurgie bariatrique Entérite actinique
Médicaments	Antiépileptiques Glucocorticoïdes Médicaments contre le VIH Antifongiques Colestyramine
Maladies granulomateuses	Sarcoïdose Tuberculose Histoplasmose Coccidioïdomycose

c) Intérêt et rôles

La vitamine D est connue de longue date pour ses effets sur le tissu osseux. En effet lorsqu'elle est présente au sein de notre système en quantité suffisante, la vitamine D joue un rôle prépondérant dans le métabolisme osseux, notamment en augmentant de manière significative l'absorption de calcium et de phosphate au niveau de la paroi intestinale et en permettant leur réabsorption au niveau rénal. Elle participe ainsi indirectement à la consolidation des os, à la bonne minéralisation des dents et au renforcement musculaire. Sa carence joue notamment un rôle très important dans l'ostéoporose.

d) Médicaments à base de vitamine D commercialisés en France

Actuellement plusieurs thérapeutiques contenant de la vitamine D existent : soit des médicaments contenant seulement de la vitamine D sous différentes formes sont prescrits pour régler des problèmes de carence (Tableau 5), soit la vitamine D est associée le plus souvent à du calcium pour traiter notamment l'ostéoporose. (Tableau 6).

Tableau 5 : Spécialités contenant de la vitamine D seule¹⁷

DCI	Spécialités	Indications
Cholécalciférol	ZymaD®	Prophylaxie du rachitisme, des carences en vitamine D chez les sujets exposés Traitement curatif du rachitisme, de l'ostéomalacie et de la tétanie hypocalcémique
	Vitamine D3 BON® Uvedose® Adrigyl®	
Ergocalciférol	Stérogyl®	
	Uvesterol D®	
Calcidiol	Dédrogyl®	Ostéodystrophie rénale Hémodialyse prolongée Rachitisme, ostéomalacie avec hypocalcémie Hypoparathyroïdie idiopathique Hypocalcémie du nouveau né, des traitements par corticothérapie
Calcitriol	Rocaltrol®	Ostéodystrophie rénale Hypoparathyroïdie Rachitisme, ostéomalacie vitamino-résistants
Alfacalcidol	Un-alfa® Alfacalcidol®	Ostéodystrophie rénale Hypoparathyroïdie Rachitisme et ostéomalacie par hypophosphatémie

Tableau 6 : Spécialités contenant de la vitamine D en association¹⁷

DCI	Spécialités	Indications
Calcium + cholécalférol	Cacit Vitamine D3® Eptavit® Fixical/Calciprat D3® Ostram Vit D3® Calcidose/Densical Vit D3® Idéos/Calciforte D3/Calperos D3/Caltrate D3/Osseans D3/Natecal D3/Metocalcium® Orocal D3®	Corrections des carences vitamino-calciques chez le sujet âgé Ostéoporose chez les patients carencés
Ergocalciférol + vit A, E, C	Uvestérol ADEC®	Prévention des carences en vitamine A, D, E et C chez le nouveau né
Cholécalférol + Fluor	Zymaduo 150/300 UI® Fluostérol®	Prévention des caries dentaires chez l'enfant

D. Hyper et hypovitaminose D

a) Hypervitaminose

i. Toxicité

Même si on parle le plus souvent de déficit en vitamine D, l'hypervitaminose D peut néanmoins être rencontrée dans certains cas. Cette hypervitaminose D se traduit le plus souvent au niveau biologique par :

- une très légère augmentation du calcium sanguin (hypercalcémie) ;
- une augmentation du calcium urinaire (hypercalciurie) ;

- une augmentation du taux de phosphate sanguin (hyperphosphatémie) ;
- et, à l'inverse, par une diminution du taux de phosphate urinaire (hypophosphaturie).

C'est d'ailleurs l'hypercalcémie qui, entraînant une hypoparathyroïdie réflexe, mène ainsi à une perte de calcium dans les urines qui peut entraîner à terme des calculs rénaux caractéristiques.

Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont ceux consécutifs à l'hypercalcémie avec une polyurie pouvant à terme provoquer une déshydratation, une fatigue, une hypertension artérielle (HTA), des vertiges et des céphalées, ainsi qu'un arrêt de la croissance chez les enfants, et des calcifications tissulaires rénales et vasculaires.

En pratique l'hypercalcémie franche est très rarement rencontrée. En effet, suite à une régulation de la synthèse endogène, la surexposition au soleil n'entraîne pas d'hypervitaminose D. De plus, l'apport alimentaire est tellement faible qu'il ne peut pas entraîner une telle toxicité.

Le seuil toxique n'est d'ailleurs pas clairement établi mais selon les conclusions d'un rapport du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France (CSHPF), il serait au-delà de 1 000 UI par jour. Cependant, d'autres auteurs l'estiment plutôt au-delà de 40 000 UI par jour¹⁸ voire plus car certaines études ont montré l'innocuité de l'administration de 100 000 UI de cholécalférol tous les 4 mois pour une durée de 5 ans.

Le traitement de l'intoxication à la vitamine D consiste simplement en l'arrêt de toute supplémentation exogène de vitamine D et d'apport calciques, et en une prise en charge symptomatique notamment en réhydratant le patient.

b) Hypovitaminose¹⁹

L'hypovitaminose D ou insuffisance vitaminique D est définie comme un taux de 25-OH-D circulant inférieur à 30 ng/ml ou 75 nmol/l.²⁰ (Tableau 7)

En aucun cas cette carence ne peut être due à une alimentation trop pauvre en vitamine D. Elle sera plutôt consécutive à une exposition trop rare au soleil, surtout en période hivernale. Elle peut également être retrouvée chez des patients ayant un syndrome de

malabsorption intestinale acquis ou induit, ayant des atteintes hépatiques ou encore pancréatiques ou dans certaines pathologies comme la mucoviscidose.

Tableau 7 : Valeurs recommandées de 25-OH-D circulante¹⁵

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/mL	nmol/L
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	10 à < 30	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175

L'hypovitaminose D se traduit surtout par une forte diminution de l'absorption du calcium et du phosphate et les symptômes qui en découlent sont ostéoporose, rachitisme, ou fractures dues à une mauvaise minéralisation osseuse.

La prise en charge médicamenteuse de ce déficit est effectuée :

- par l'administration de 100 000 UI de vitamine D toutes les 2 semaines pendant 2 mois si le taux de 25-OH-D circulant est inférieur à 10 ng/ml ;
- par l'administration de 100 000 UI de vitamine D toutes les 2 semaines pendant 1 mois si le taux de 25-OH-D circulant est compris entre 10 et 20 ng/ml ;
- par l'administration de 100 000 UI de vitamine D à 2 semaines d'intervalle si le taux de 25-OH-D circulant est compris entre 20 et 30 ng/ml.

De plus, la dose journalière de vitamine D médicamenteuse serait de l'ordre de 800 à 1 200 UI journalière dans la prévention de la carence soit 3 à 6 gouttes de ZymaD® ou d'une ampoule de 100 000 UI trimestrielle.

Ce traitement doit être réévalué en fonction des analyses biologiques postérieures.

i. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D

Il y a quelques temps, lorsque l'agriculture était un secteur prépondérant dans l'emploi en France et dans le monde, le déficit en vitamine D était encore rare grâce à une exposition

solaire importante. Aujourd'hui, depuis que les emplois se situent plus souvent derrière un bureau qu'au milieu d'un champ, l'hypovitaminose D est largement plus répandue voire quasiment présente chez toutes les personnes non supplémentées.

De plus, la prévalence de ce déficit augmente très largement chez les personnes à peau mate. En effet, comme vu précédemment, cette pigmentation peut diminuer jusqu'à 90% la production de vitamine D, la peau faisant presque "obstacle" à la pénétration des UV-B. Cette population est donc reconnue comme étant particulièrement à risque de déficit en vitamine D.

L'hypovitaminose D est présente chez les patients présentant des troubles intestinaux limitant ainsi l'absorption des graisses tandis que ceux présentant des maladies rénales ou hépatiques voient apparaître une diminution de conversion vers la vitamine D active. Un âge avancé est aussi responsable de cette diminution.

La vitamine D est donc véritablement considérée comme une "hormone" à part entière par les scientifiques. Ses effets chez l'homme sont bénéfiques à plusieurs niveaux. Ainsi, elle tient un rôle particulièrement important dans les pathologies osseuses telles que l'ostéomalacie, l'ostéoporose, l'arthrose ou encore la sarcopénie.

ROLES CONNUS DE LA
VITAMINE D = RECEPTEURS
OSSEUX

A. Métabolisme phosphocalcique²¹

La régulation du métabolisme phosphocalcique est sous la dépendance d'un double système hormonal composé d'une part de la PTH et d'autre part de la vitamine D. Ces deux systèmes assurent l'homéostasie phosphocalcique en jouant sur l'absorption du calcium et du phosphate digestif, sur l'excrétion urinaire du calcium et du phosphate et sur la mobilisation à la demande de calcium à partir de l'os. Leurs actions visent à élever la calcémie.

a) Calcium et Phosphate

Le remodelage osseux fait intervenir principalement deux éléments chez l'être humain, le calcium et le phosphate. Ces deux éléments sont présents sur la trame protéique de l'os sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$.

i. Le calcium

Le calcium (Ca) est le constituant minéral le plus abondant chez l'homme. Il représente à lui seul de 1 à 1,2 kg chez un adulte sain dont 98 % présent dans la matrice osseuse.

Il est utile chez l'homme à différents niveaux : majoritairement utilisé dans l'ostéogénèse, le calcium est également un acteur important de l'excitabilité neuromusculaire en servant de messager intracellulaire dans la contraction musculaire. En effet, il permet l'activation de nombreuses enzymes, dont la kinase des chaînes légères de la myosine qui intervient dans la contraction des muscles lisses. Outre ces rôles, on le retrouve également dans certaines étapes de la coagulation sanguine notamment en servant de catalyseur aux facteurs II, VII, IX et X.

Les apports nutritionnels conseillés sont en moyenne de 1 gramme par jour chez un adulte sain alors qu'ils sont légèrement plus élevés chez les enfants et les personnes âgées (aux environs de 1,2 g par jour).

Le taux circulant de calcium dans le sang, la calcémie, a été établi entre 2,2 et 2,6 mmol/L.

ii. Le phosphate

Il est aussi largement présent dans la matrice osseuse (près de 85 % de sa masse totale chez l'adulte) et est constitutif de nombreuses molécules biologiques comme l'ATP (Adénosine Tri-Phosphate), les phospholipides ou encore les acides aminés.

Les ANC sont en moyenne de 1g par jour chez l'adulte mais peuvent monter à 1,4 g par jour chez l'enfant ou la femme enceinte.

Là aussi, une alimentation équilibrée, avec l'ingestion de lait, d'oeufs, de viandes ou encore de céréales, permet de subvenir à une phosphatémie convenable, située entre 0,80 et 1,60 mmol/L chez l'adulte.

b) Homéostasie phosphocalcique²²

Le calcium et le phosphate ont un rôle prépondérant dans la bonne santé minérale des os. Il est donc primordial que leurs taux se situent dans les fourchettes physiologiques pour que la fonction osseuse soit saine. Ceci passe par un contrôle précis de leur absorption et de leur élimination grâce à certaines molécules qui agissent dans leur régulation. (Figure 6)

i. Le calcitriol

Le calcitriol a un rôle de régulation de la transcription de gènes retrouvés dans le remodelage osseux. Ces derniers codent aussi bien des facteurs anabolisants que catabolisants de la fonction osseuse.

Le calcium alimentaire est absorbé principalement dans l'estomac et plus particulièrement au niveau du duodénum. Le calcitriol agit à ce niveau en augmentant cette absorption si ses taux sont suffisants. Ainsi plus le taux de calcitriol est élevé, plus la quantité de calcium absorbée est grande.

Le calcitriol permet aussi l'expression de l'ostéopontine, protéine responsable de la survie des ostéoblastes, permettant une bonne minéralisation osseuse.

Le calcitriol maintient donc les taux de calcium physiologiques en augmentant l'absorption intestinale de celui-ci et en agissant directement sur l'os, via une action sur le récepteur à la vitamine D situé dans les ostéoblastes.

Le calcitriol active ensuite le système RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) qui est une cytokine libérée par l'ostéoblaste, qui entraîne alors une forte résorption ostéoclastique permettant une balance positive en faveur de l'ostéogénèse.

Le phosphate est lui absorbé dans le jéjunum et l'iléon toujours sous le contrôle du calcitriol mais dans une moindre mesure. Son passage à travers la barrière stomacale est dose dépendante c'est à dire qu'il augmente tant que ses apports alimentaires augmentent.

ii. La parathormone

C'est une hormone **hypercalcémiante** et **hypophosphatémiante** synthétisée par les glandes parathyroïdes. Elle stimule l'expression de la 1- α -hydroxylase et permet donc la formation de la vitamine D active et par conséquent, d'augmenter l'absorption de calcium alimentaire.

Au niveau rénal, la PTH augmente la réabsorption urinaire du Ca et inhibe celle du phosphate. Au niveau de l'os, elle active la lyse des os, l'ostéolyse, en favorisant l'activité ostéoclastique pour permettre de mobiliser le maximum de calcium possible en cas d'hypocalcémie. Ceci se fait donc au détriment de la santé osseuse.

iii. La calcitonine

Cette hormone synthétisée par les cellules parafolliculaires de la thyroïde va agir à l'inverse de la PTH. En effet lorsque la calcémie augmente, elle diminue la résorption ostéoclastique et également la réabsorption rénale du Ca pour faire diminuer le taux de Ca ionisé plasmatique. Elle est donc **hypocalcémiante**.

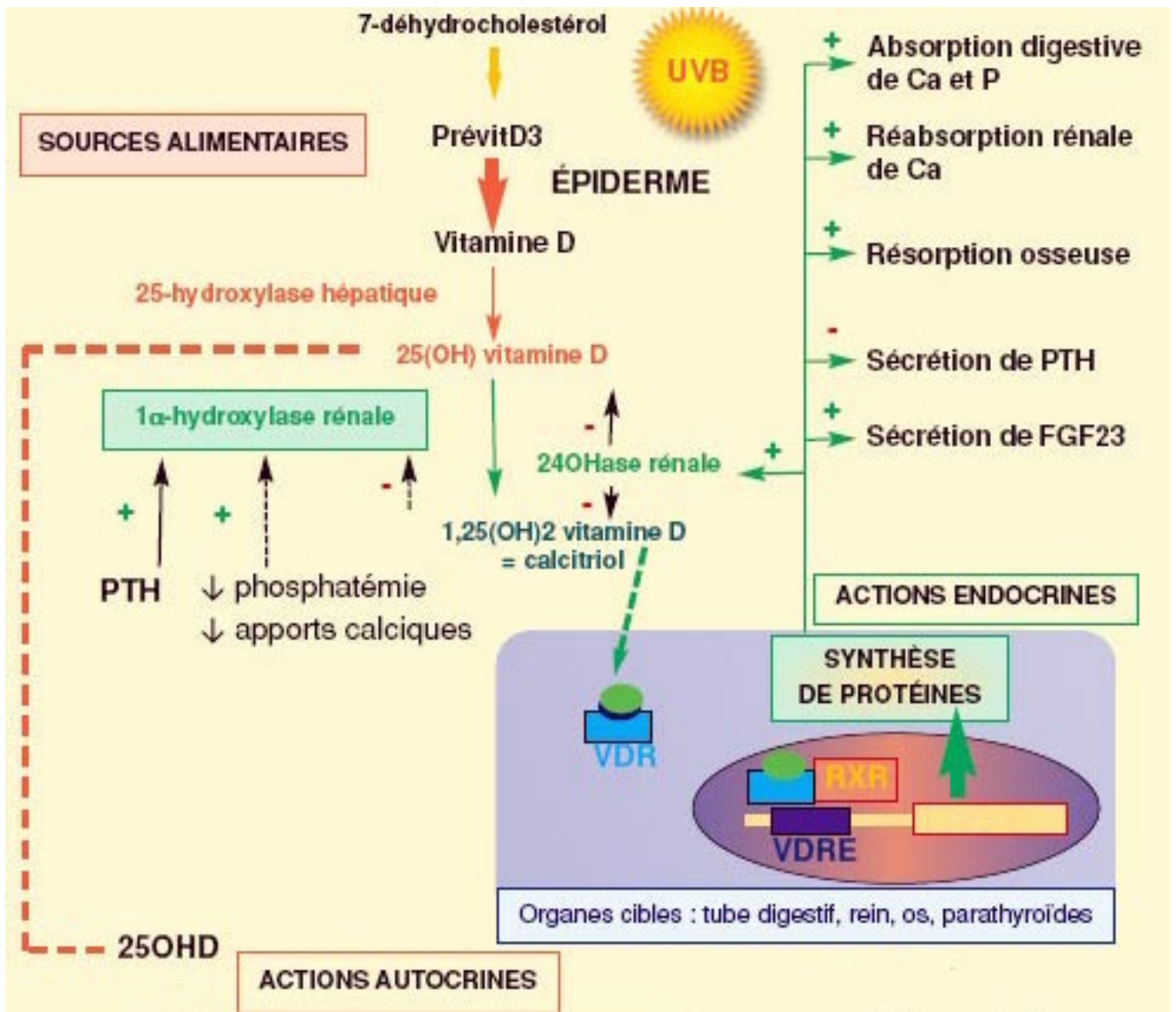


Figure 6 : Actions endocrines de la vitamine D²³

Lorsque la synthèse de vitamine D est insuffisante, l'absorption intestinale du calcium et du phosphore diminue entraînant respectivement une hypocalcémie et une hypophosphatémie. On peut observer dans certains cas, notamment lorsque cette carence persiste, une hyperparathyroïdie secondaire. Cette dernière peut alors conduire à une phosphaturie, une déminéralisation des os et sans traitement à une ostéomalacie chez l'adulte et au rachitisme chez l'enfant voire à d'autres pathologies comme l'ostéoporose, l'arthrose ou la sarcopénie.

B. Ostéomalacie et rachitisme

a) Définition

L'ostéomalacie est une décalcification osseuse induite par un défaut de minéralisation de la trame protéique osseuse chez l'homme. Elle est apparentée au rachitisme de l'enfant.

L'ostéomalacie est une ostéopathie généralisée, essentiellement liée à une carence profonde en vitamine D, caractérisée par un défaut de minéralisation primaire de la matrice osseuse déposée par les ostéoblastes. Il y a donc une accumulation anormale de tissu ostéoïde non minéralisé entraînant une fragilité osseuse. Elle diffère radicalement de l'ostéoporose où la trame osseuse est raréfiée, mais la minéralisation normale. (Figure 7)

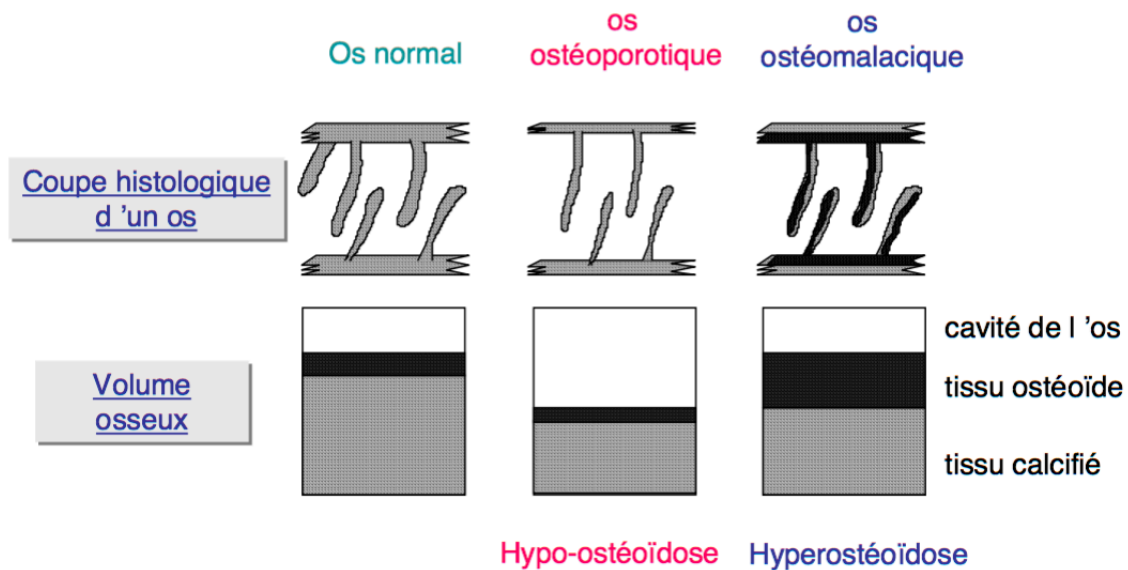


Figure 7 : Différences structurales entre un os normal, ostéomalacique et ostéoporotique¹⁷

Il existe plusieurs types d'ostéomalacies :

- l'ostéomalacie infantile : le rachitisme va toucher les os des enfants en croissance ;

- l'ostéomalacie carencielle qui est retrouvée essentiellement chez les sujets à peau mate d'autant plus lorsqu'ils vivent dans une région trop peu ensoleillée ;
- l'ostéomalacie axiale, rare, qui touche les plus de 50 ans avec épaissement de la trame osseuse du bassin ;
- l'ostéomalacie hypophosphatémique qui résulte d'une sécrétion rénale trop abondante de phosphate ;
- l'ostéomalacie vitamino-résistante familiale, qui est due à une anomalie génétique bloquant la transformation du calcitriol.

b) Épidémiologie

i. Rachitisme

Chez la femme enceinte, le fœtus est dépendant du stock vitaminique D de sa mère. Ainsi, si la mère vient à être carencée en vitamine D, il y a de forts risques pour que le fœtus soit lui-même carencé à la naissance avec un risque direct d'hypocalcémie et de rachitisme précoce. L'hypocalcémie peut être prévenue par la supplémentation d'une dose de charge de vitamine D au 7^{ème} mois de grossesse.

En France, le rachitisme est de plus en plus rare surtout grâce à une supplémentation en vitamine D systématique des laits pour nourrissons, à l'augmentation de l'exposition au soleil, et aux apports accrus en calcium. Cependant, même s'il devient plus rare, une enquête épidémiologique réalisée dans plusieurs centres a montré que le rachitisme carenciel persiste en France. Cette persistance peut s'expliquer de deux façons : une mauvaise compliance à la supplémentation et une prévention qui resterait insuffisante dans les milieux défavorisés.

ii. Ostéomalacie

Alors que le rachitisme se fait relativement rare, l'ostéomalacie est encore largement présente surtout dans les régions où l'ensoleillement n'est pas suffisant mais aussi là où les coutumes empêchent une fabrication de vitamine D par la peau à cause du port de vêtements couvrants.

Même si de plus en plus d'aliments commencent à être supplémentés en vitamine D, il y a encore du progrès à faire pour que chaque adulte ait une dose quotidienne suffisante en vitamine D.

c) Signes cliniques:

i. Rachitisme

Chez l'enfant, les médecins diagnostiquent le rachitisme par des signes cliniques apparaissant généralement entre l'âge de 3 mois à 2 ans. En effet, il est possible d'observer une déformation des membres inférieurs (Figure 8) et une boursouffure des poignets et des chevilles due à l'élargissement des extrémités inférieures du radius et du tibia. (Figure 9)

Il existe également une fatigue, des douleurs osseuses, une déformation du crâne due à un retard de fermeture des fontanelles, une craniosténose ou encore des exostoses, qui sont caractéristiques.

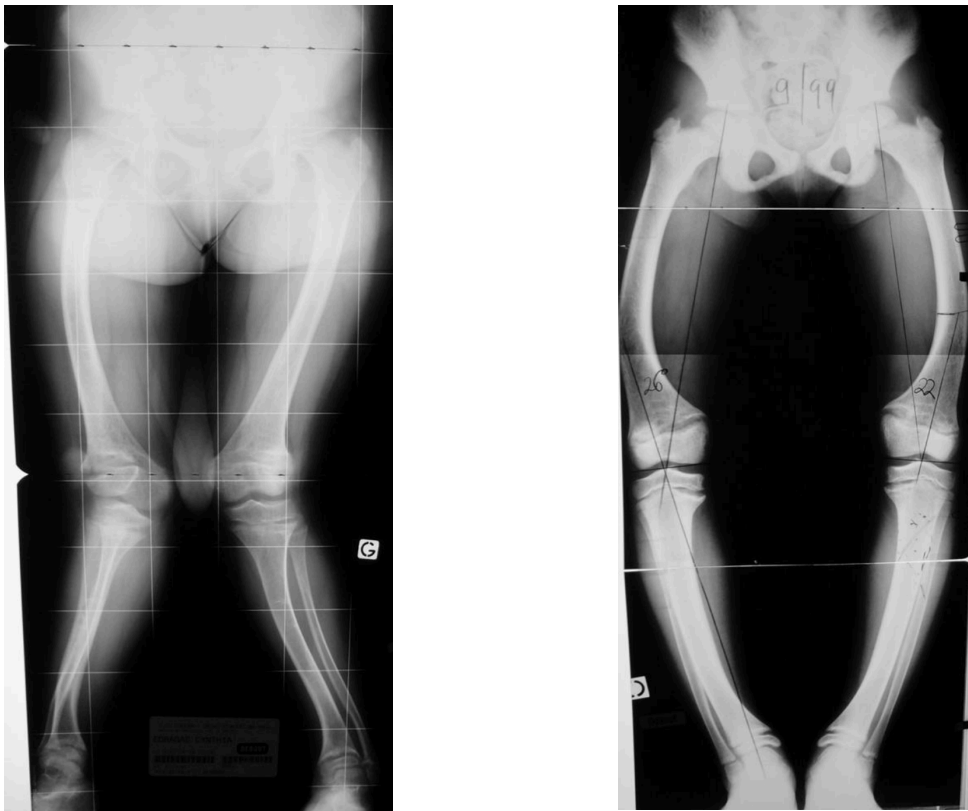


Figure 8 : Radiographies montrant des déformations des membres inférieurs rencontrées dans le rachitisme²⁴



Figure 9 : Photo de l'élargissement des poignets chez un enfant rachitique²⁴

ii. Ostéomalacie²⁵

L'ostéomalacie se traduit chez l'adulte par plusieurs signes cliniques. Il est retrouvé des douleurs osseuses diffuses, surtout au niveau du bassin, du rachis et des côtes, une myopathie proximale et plus rarement des déformations osseuses caractérisées par un thorax en entonnoir (pectus excavatum), un sternum en carène (pectus carinatum) (Figure 10) ou encore par une perte de taille. Les fractures sont rares laissant plutôt la place à des fissures osseuses.

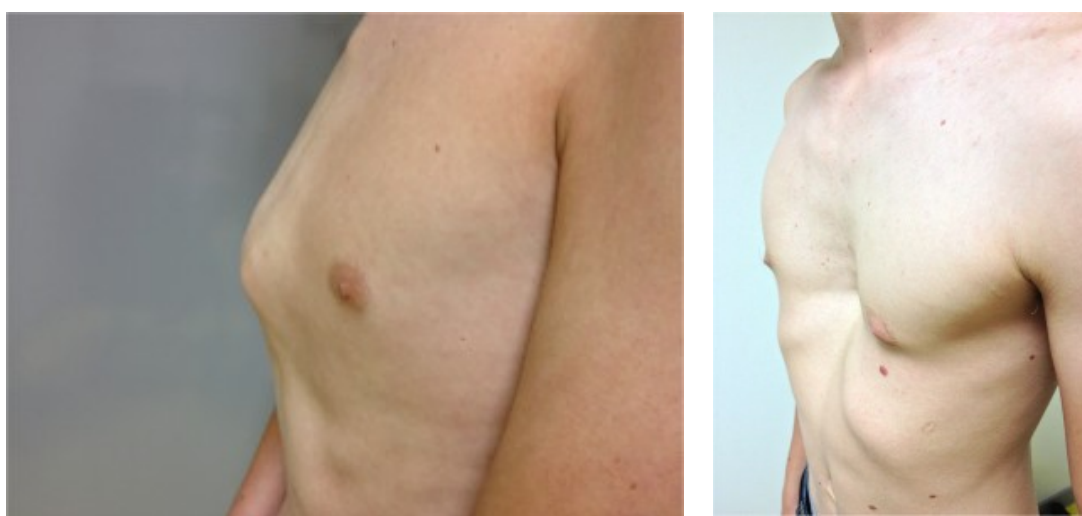


Figure 10 : Pectus excavatum²⁶ (gauche) et Pectus carinatum²⁶ (droite)

d) Traitement

i. Rachitisme

Le traitement préventif du rachitisme consiste en l'administration de vitamine D quotidiennement notamment grâce aux laits infantiles supplémentés en vitamine D ou grâce à l'administration de spécialités pharmaceutiques à base de vitamine D lors d'une alimentation à base de lait maternel. Il est ainsi possible de traiter par STEROGYL® gouttes, 3 gouttes par jour soit 1 200 UI d'ergocalciférol par jour de la naissance à 18 mois.

De plus, comme déjà précisé, lors de la période de gestation, la mère se voit administrer une dose d'Uvedose® de 100 000 UI de vitamine D au 7^{ème} mois de grossesse.

ii. Ostéomalacie

Le traitement de l'ostéomalacie est simple. Il consiste, comme pour le traitement du rachitisme, en l'administration de vitamine D (Uvedose®) de façon journalière afin de retrouver un taux sérique de calcidiol au-dessus de 20 ng/l associée à une exposition plus fréquente au soleil dans le but bien sûr que le patient synthétise sa propre vitamine D. Il est aussi possible de prescrire du calcium pour aider à une bonne minéralisation osseuse.

C. Ostéoporose

a) Définition

L'ostéoporose est définie par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme une maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fractures. La résistance osseuse est la résultante à la fois de la densité minérale osseuse (DMO mesurée avec l'ostéodensitométrie) et de la qualité osseuse définies par de nombreux paramètres comme :

- l'ostéocalcine, sécrétée par les ostéoblastes, qui favorise l'enrichissement de calcium et de phosphate sur l'os ;
- la sclérotine dont l'absence a un effet bénéfique sur la formation osseuse ;
- les « cross laps » dont le taux sanguin est proportionnel au taux de

résorption osseuse.²⁷

Des carences en calcium et en vitamine D sont des facteurs de risque d'ostéoporose, d'où l'importance de supplémenter des sujets jeunes, en pleine croissance, afin de limiter l'incidence de cette pathologie. En effet, une diminution de la concentration en calcidiol et, a fortiori une diminution du calcium, induisent une augmentation de la PTH qui mobilise le calcium osseux et donc induit une déminéralisation osseuse.

b) Épidémiologie

L'ostéoporose est une maladie fréquente dont l'incidence augmente avec l'âge (15 % à 50 ans, 40 % à 65 ans, 70 % à 80 ans) et après la ménopause chez la femme. Ainsi, parmi les 10 millions de françaises ménopausées, 40 % feront une fracture ostéoporotique (vertèbre, fémur ou poignet) avant la fin de leur vie surtout en raison de la carence en estrogène créée lors de la ménopause.

c) Signes cliniques

L'ostéoporose est une maladie longtemps asymptomatique dont le diagnostic est souvent tardif. La douleur n'existe qu'en présence de fractures qui font la gravité de la maladie :

- Tassements vertébraux (65 à 75 ans) et déformation rachidienne ([Figure 11](#)) ;
- Fracture du poignet (55 à 65 ans) ;
- Fracture du col du fémur (chez la femme plus âgée) ;
- Autres fractures (vertèbres 46 % ; hanches 16 % ; poignets 16 %).

L'ensemble du squelette peut être touché sauf les mains, les orteils, le crâne ainsi que le rachis cervical.

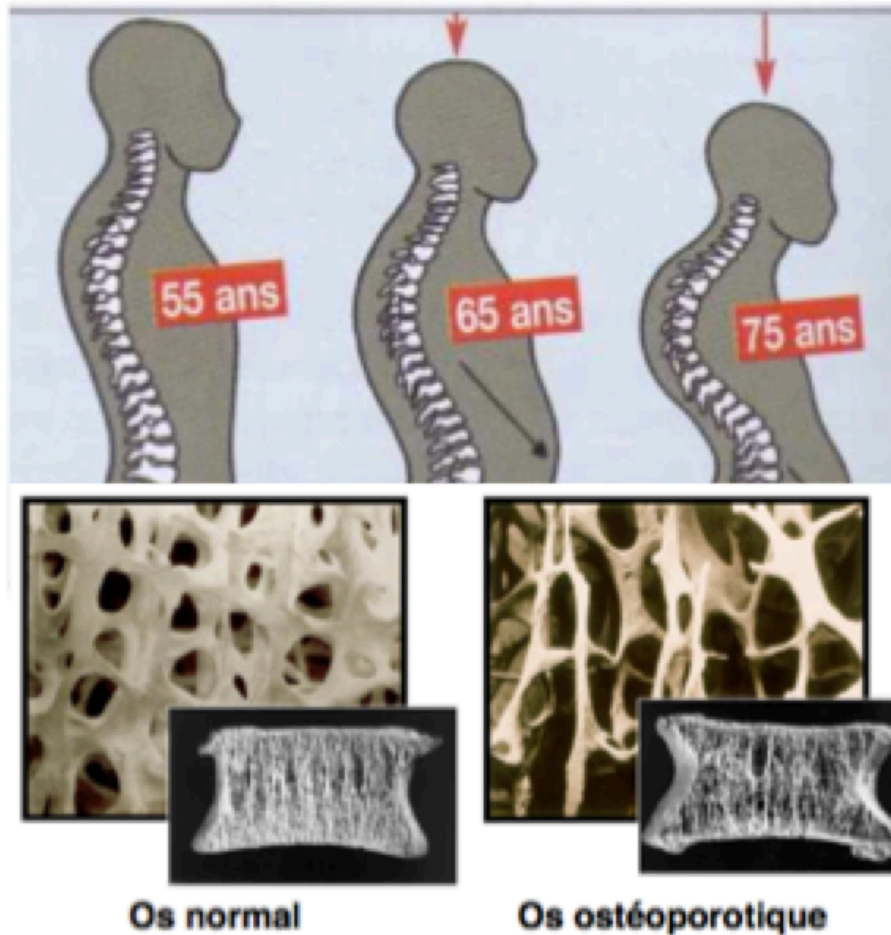


Figure 11 : Déformations rachidiennes observées dans l'ostéoporose²⁸

d) Traitements

Avant tout, le traitement de base de l'ostéoporose passe par des règles hygiéno-diététiques et par une supplémentation systématique en vitamine D et en calcium afin de diminuer les carences surtout chez les personnes âgées. Les apports recommandés pour le maintien de la masse osseuse varient entre 1 000 et 1 500 mg de calcium par jour associé à une exposition solaire ou supplémentation en vitamine D pour atteindre un taux de vitamine D circulante de 30 à 70 ng/ml .

La prévention des chutes notamment chez la personne âgée est bien évidemment indissociable de cette prise en charge thérapeutique.

Les traitements médicamenteux de l'ostéoporose constituent en l'administration de spécialités pharmaceutiques qui visent à diminuer le risque de fractures induites. Un tel traitement sera mis en place si le T-score, (indice qui mesure l'ostéodensitométrie en

comparant la DMO du sujet à celle d'un adulte de la même catégorie d'âge et du même sexe) est inférieure à - 2,5. (Figure 12). Le but est de diminuer la résorption osseuse en faveur de la formation osseuse.

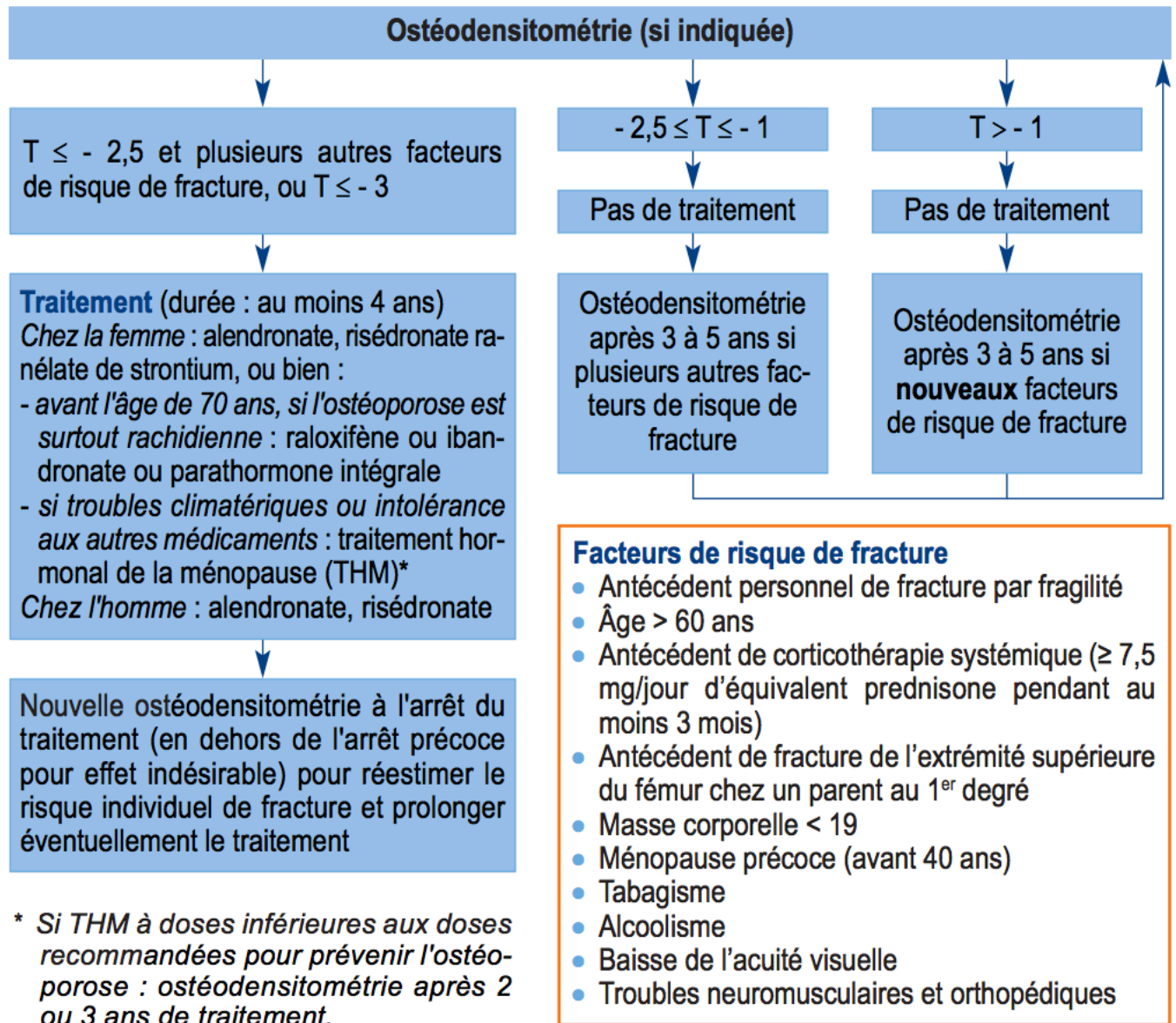


Figure 12 : Prise en charge thérapeutique chez le patient ostéoporotique²²

Ces traitements sont (Figure 13) :

- les biphosphonates qui agissent en se fixant sur les os afin d'empêcher leur destruction en inhibant l'action des ostéoclastes ;
- le téraparatide (Forsteo®) dérivé de l'hormone parathyroïdienne qui stimule la croissance osseuse ;

- les traitements post ménopausiques à base d'œstrogènes appelés THS (Traitement hormonal substitutif) ;
- le raloxifène (Evista®) qui appartient à la famille des SERMs (modulateurs sélectif des récepteurs aux œstrogènes) qui reproduit l'action des œstrogènes sur les os et freine la résorption osseuse prématurée due à la ménopause.

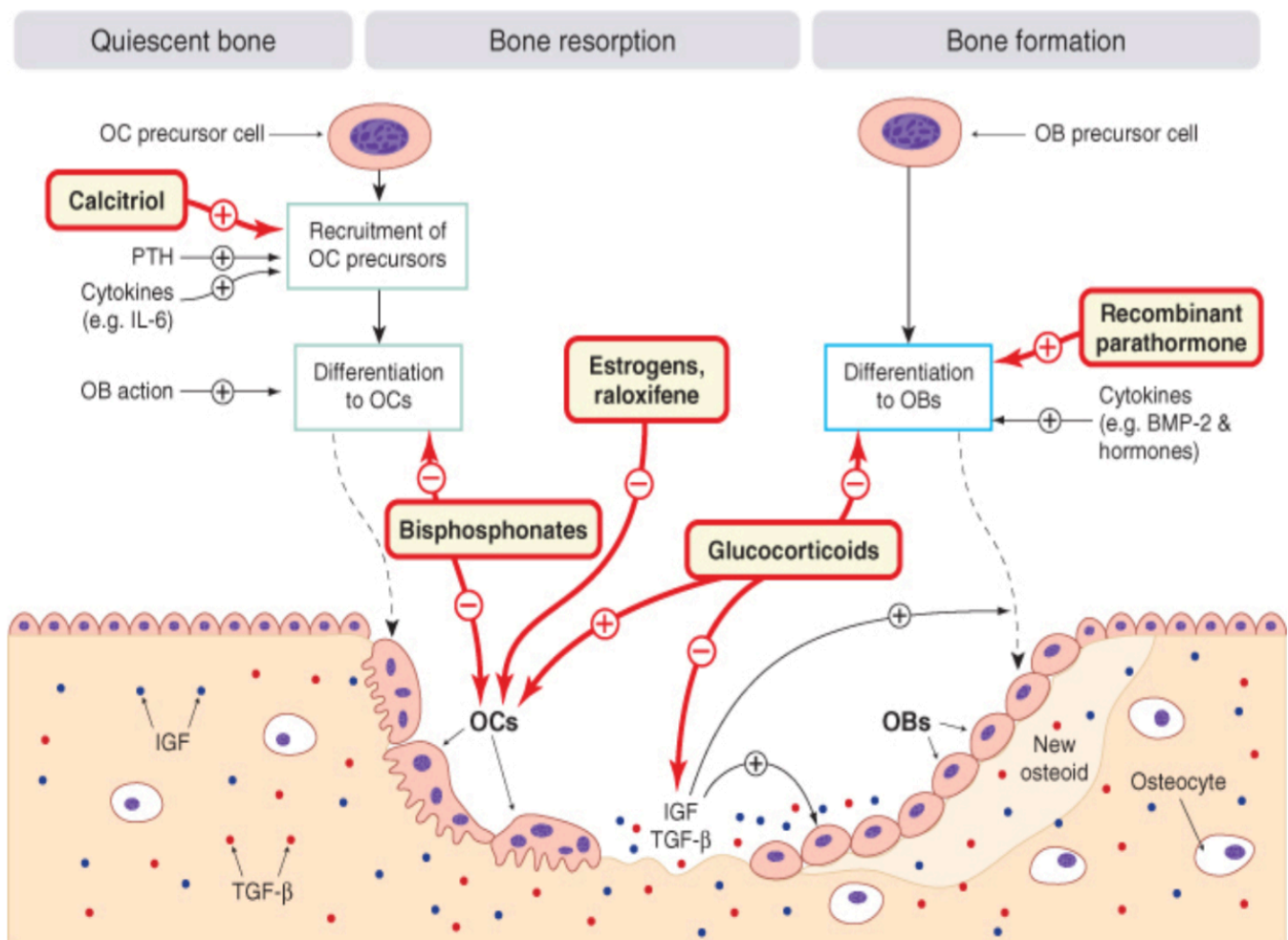


Figure 13 : Traitements de l'ostéoporose²⁹

D. Arthrose

a) Définition

L'arthrose est définie comme une maladie chronique de l'articulation caractérisée par

une dégradation du cartilage, des remaniements constants de l'os sous-chondral, la production d'ostéophytes et une inflammation intermittente de la membrane synoviale (Figure 14).

Les chondrocytes, cellules qui composent le tissu cartilagineux, possèdent à leur surface des VDR. C'est ainsi qu'en cas de déficit en vitamine D, une destruction progressive du cartilage peut être observée. D'autres facteurs interviennent dans l'étiologie de l'arthrose notamment un surpoids, un manque d'activité physique, mais aussi une prédisposition génétique.

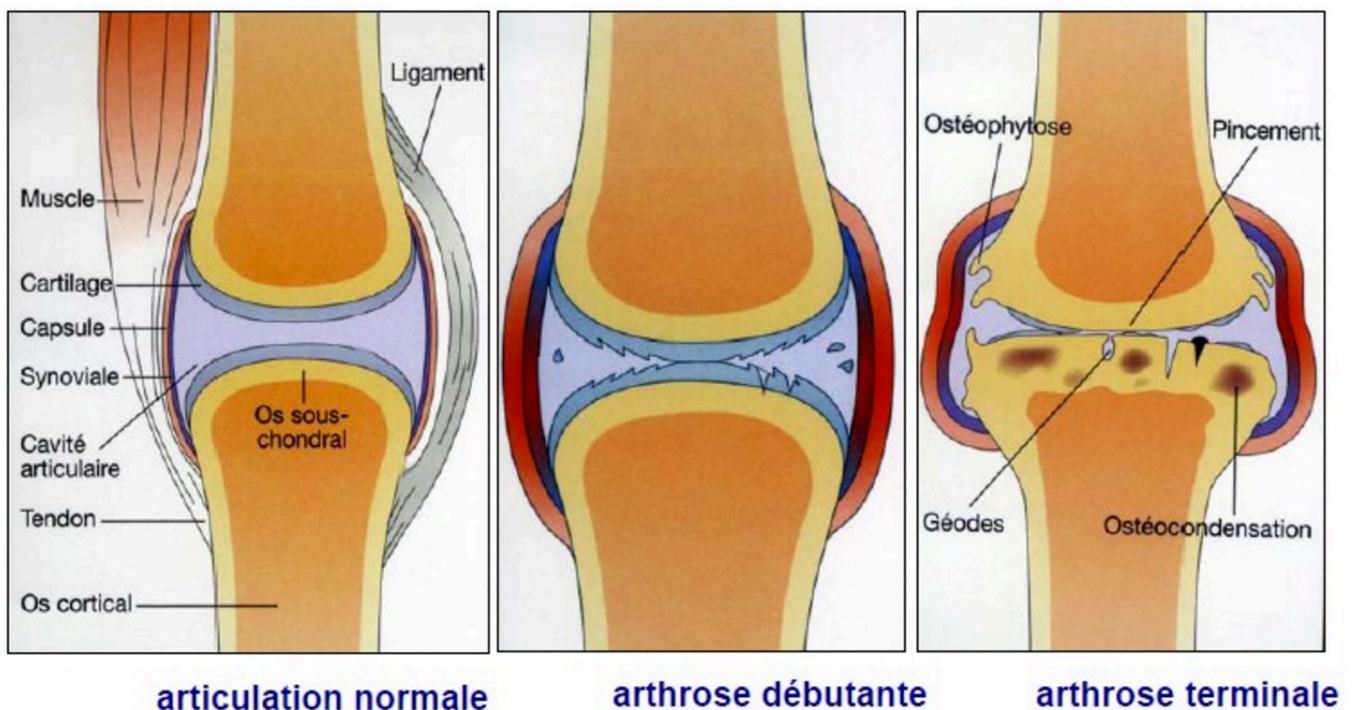


Figure 14 : Différences entre une articulation normale et une articulation arthrosique³⁰

b) Épidémiologie

L'arthrose est une pathologie qui touche principalement les personnes âgées avec une prévalence qui augmente avec l'âge :

- 50 % après 65 ans ;
- 85 % après 75 ans.

Jusqu'à la cinquantaine, les hommes et les femmes sont touchés de façon égale. Passé cet âge, les femmes sont toujours plus concernées sans doute suite à une imprégnation hormonale protectrice décroissante dont est responsable la ménopause.

c) Signes cliniques

L'arthrose se caractérise chez l'adulte principalement par 4 signes cliniques :

- une douleur qui apparaît au départ lors d'un effort particulier, puis devient plutôt inflammatoire et enfin s'installe même au repos avec la présence d'un épanchement intra-articulaire du liquide synovial ;
- une raideur qui apparaît dans un deuxième temps et qui évolue progressivement avec un dérouillage parfois difficile de l'articulation ;
- une déformation de l'articulation due à la formation d'ostéophytes ou à la présence d'un épanchement intra-articulaire ;
- une impotence fonctionnelle progressive qui se solde par une limitation de l'utilisation de l'articulation voire une perte d'autonomie progressive.

Cette pathologie touche l'ensemble des articulations du corps humain avec toutefois une prédominance pour les articulations du genou (gonarthrose), de la hanche (coxarthrose) mais également du pouce (rhizarthrose).

d) Traitements

L'arthrose fait partie des maladies chroniques. Elle n'est pas guérissable et son traitement repose sur une prise en charge symptomatique des douleurs ainsi qu'une médication préventive.

Le traitement préventif consiste en des règles hygiéno-diététiques (réduction du poids corporel, utilisation d'une canne, activité physique régulière) mais également en l'administration de vitamine D afin d'éviter un catabolisme prématuré du cartilage. Ainsi il est préconisé de garder un taux sérique de calcidiol au moins supérieur à 30 ng/mL.

Le traitement symptomatique fait appel aux antalgiques de palier 1 (paracétamol en priorité car c'est celui qui présente le moins d'effets indésirables notamment chez la personne

âgée), puis aux antalgiques de palier 2 (tramadol) et enfin de palier 3 (substituts morphiniques) dans les cas extrêmes. Par ailleurs l'utilisation d'anti-inflammatoires par voie systémique ou par infiltration locale sera évaluée au cas par cas en fonction de l'intensité des douleurs, de la sévérité de la crise ou des pathologies des patients.

Il existe également des traitements spécifiques comme les infiltrations de liquide synovial visant à redonner temporairement une fonction articulaire normale mais également des actes chirurgicaux avec notamment des prothèses de hanches ou de genou.

E. Fractures/sarcopénie

a) Définition

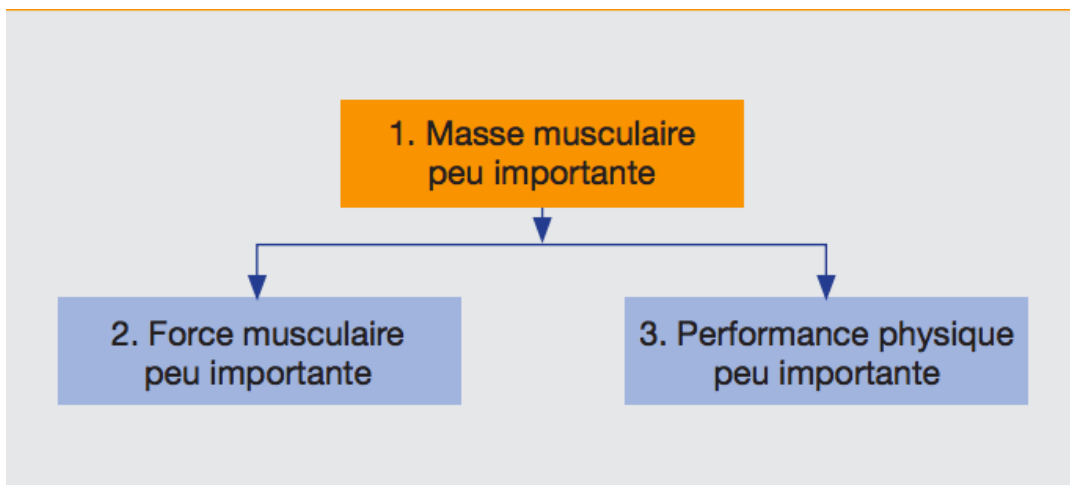


Figure 15 : Les 3 critères diagnostiques de la sarcopénie³¹

La sarcopénie correspond à un syndrome gériatrique. En effet, elle est définie par une fonte musculaire (diminution de la masse maigre) associée ensuite à une perte de force et une diminution des performances physiques qui apparaissent au fur et à mesure du vieillissement d'une personne âgée. Ces 3 critères permettent de poser le diagnostic de la sarcopénie. (Figure 15). Parallèlement une augmentation de la masse grasse est observée.

Ce syndrome apparaît plus ou moins tôt en fonction de certains facteurs de risques comme :

- la dénutrition qui aboutit à un stock protéique insuffisant nécessaire à l'élaboration de la masse musculaire ;
- la sédentarité qui augmente la rapidité de la perte de masse maigre par absence d'activité physique.

L'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) distingue 3 stades à cette pathologie³²:

- la présarcopénie caractérisée par une diminution de la masse musculaire ;
- la sarcopénie caractérisée par une diminution de la masse musculaire, de la force et des performances ;
- la sarcopénie sévère caractérisée par une diminution de la masse musculaire et une diminution sévère de la force et des performances.

b) Épidémiologie³³

A compter de la cinquantaine, la masse maigre décroît en moyenne de 2 % par an. La force musculaire décroît proportionnellement moins vite jusqu'à 60 ans (1,5 % par an) pour ensuite augmenter de 3 % par an en raison de la mauvaise qualité du muscle restant.³⁴

Il est admis que cette fonte musculaire est plus présente chez les hommes ([Figure 16](#)) qui généralement présentent une masse maigre supérieure à celle des femmes.³⁵

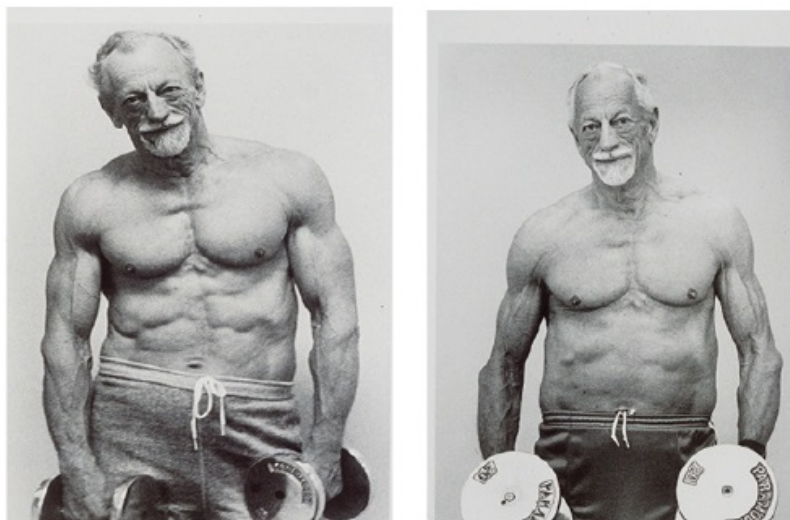


Figure 16 : Photographies de John Turner à 67 ans puis à 79 ans³⁵

Selon une étude³⁶, 25 % des personnes de plus de 70 ans et 40 % des personnes de plus de 80 ans seraient atteintes de sarcopénie suite notamment à une dénutrition (diminution des apports protéiques), à une diminution des hormones anaboliques (testostérone, hormone de croissance, insuline), à une diminution des activités physiques et également à une diminution du taux de vitamine D.

c) Traitements

La prévention de la sarcopénie repose en premier lieu sur un apport en protéine alimentaire augmenté aussi bien d'un point de vue quantitatif que d'un point de vue qualitatif (notamment en protéines lentes et rapides, leucine et citruline). Les ANC doivent être de 1g de protéine/kg/jour chez la personne âgée et de 1,3 à 1,5 g chez la personne âgée fragile.

Une activité physique conservée est également indispensable afin de garder un indice de masse corporelle satisfaisant.

De plus, une supplémentation de vitamine D3 à hauteur de 800 à 1 000 UI par jour (20 ug) permet surtout de diminuer le nombre de chutes liées à une diminution de la force musculaire chez la personne âgée et par conséquent le nombre de fractures induites. D'après une étude³⁷ cette administration de vitamine D journalière chez les personnes de plus de 65 ans permettrait de faire descendre le taux de chutes liées à la faiblesse musculaire de 19 à 23 %.

NOUVELLES PERSPECTIVES
THERAPEUTIQUES =
RECEPTEURS EXTRA-OSSEUX

La vitamine D a donc largement prouvé son efficacité dans les pathologies osseuses grâce aux VDR qui permettent à cette dernière d'avoir une action endocrine au niveau squelettique.

Depuis quelques années, la présence de ces récepteurs au niveau de nombreux autres organes tels que le pancréas, les testicules, les ovaires, les cellules immunitaires, la thyroïde, l'intestin a été mise en évidence. Par ailleurs, il a également été observé la présence de 1- α -hydroxylase dans ces tissus permettant donc de synthétiser le calcitriol en dehors du système rénal. Ceci indique donc l'existence d'une action autocrine voire intracrine de la vitamine D dans ces tissus.

Ceci est confirmé par le fait que des modèles expérimentaux démontrent que le calcitriol exerce des effets anti-inflammatoires, pro-apoptotiques, anti-proliférants et facilite la différenciation cellulaire.³⁸ (Figure 17)

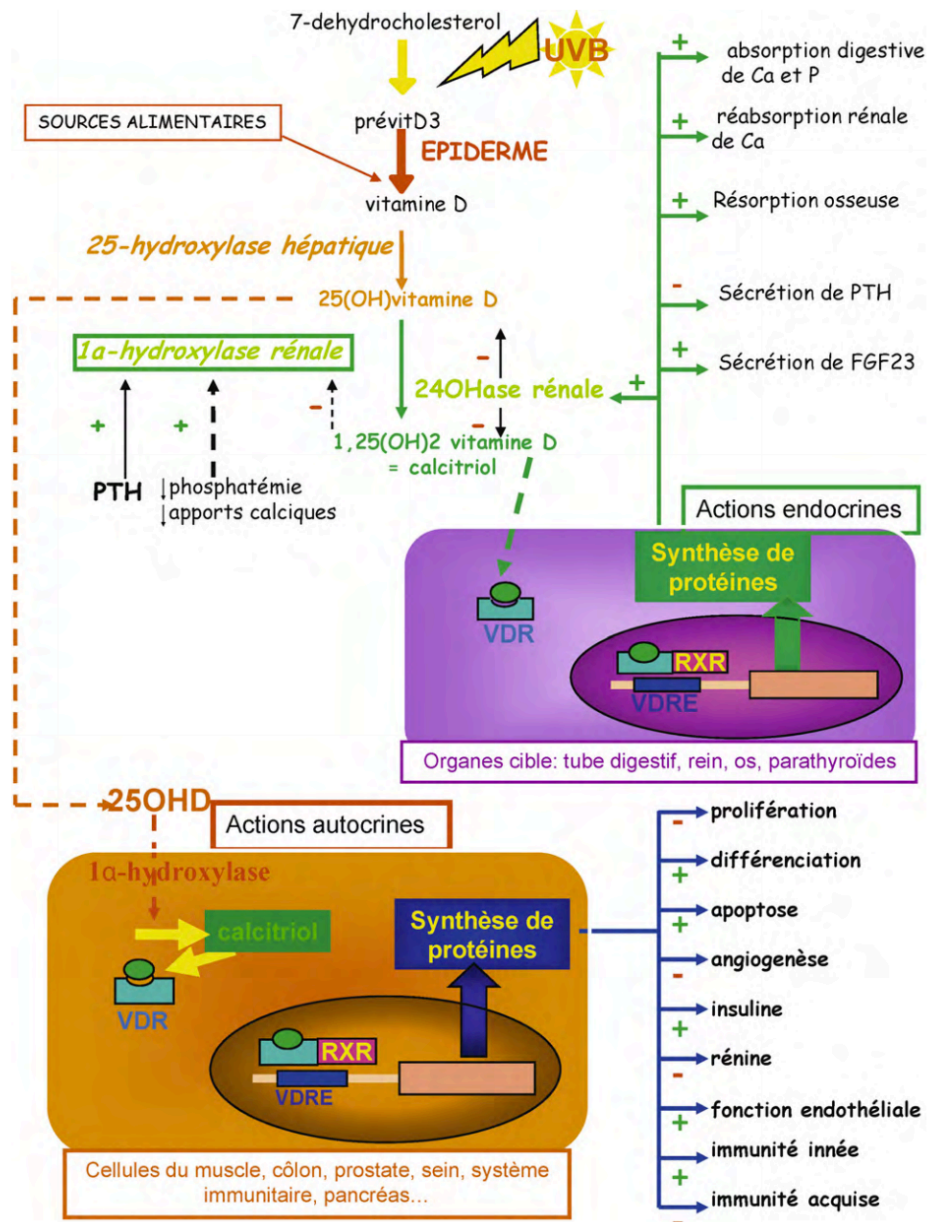


Figure 17 : Métabolisme et actions endocrines et autocrines de la vitamine D³⁹

Ces découvertes ont permis la mise en évidence du rôle de la vitamine D dans de nombreuses autres pathologies et d'ouvrir des perspectives sur de possibles traitements dans ces maladies.

A. Vitamine D et système immunitaire

a) Effet anti-infectieux

Les effets anti infectieux de la vitamine D ont été mis en évidence dans des pathologies telles que le VIH ou encore la tuberculose.

En effet, chez l'homme, les cellules épithéliales et les macrophages expriment :

- des récepteurs "toll like" (TLR) qui reconnaissent des ligands issus des agents infectieux ;
- le cytochrome P 450 27B1 (CYP27B1), qui réalise l'activation de la 25-OH-D via son hydroxylation en 1- α ;
- le VDR.⁴⁰

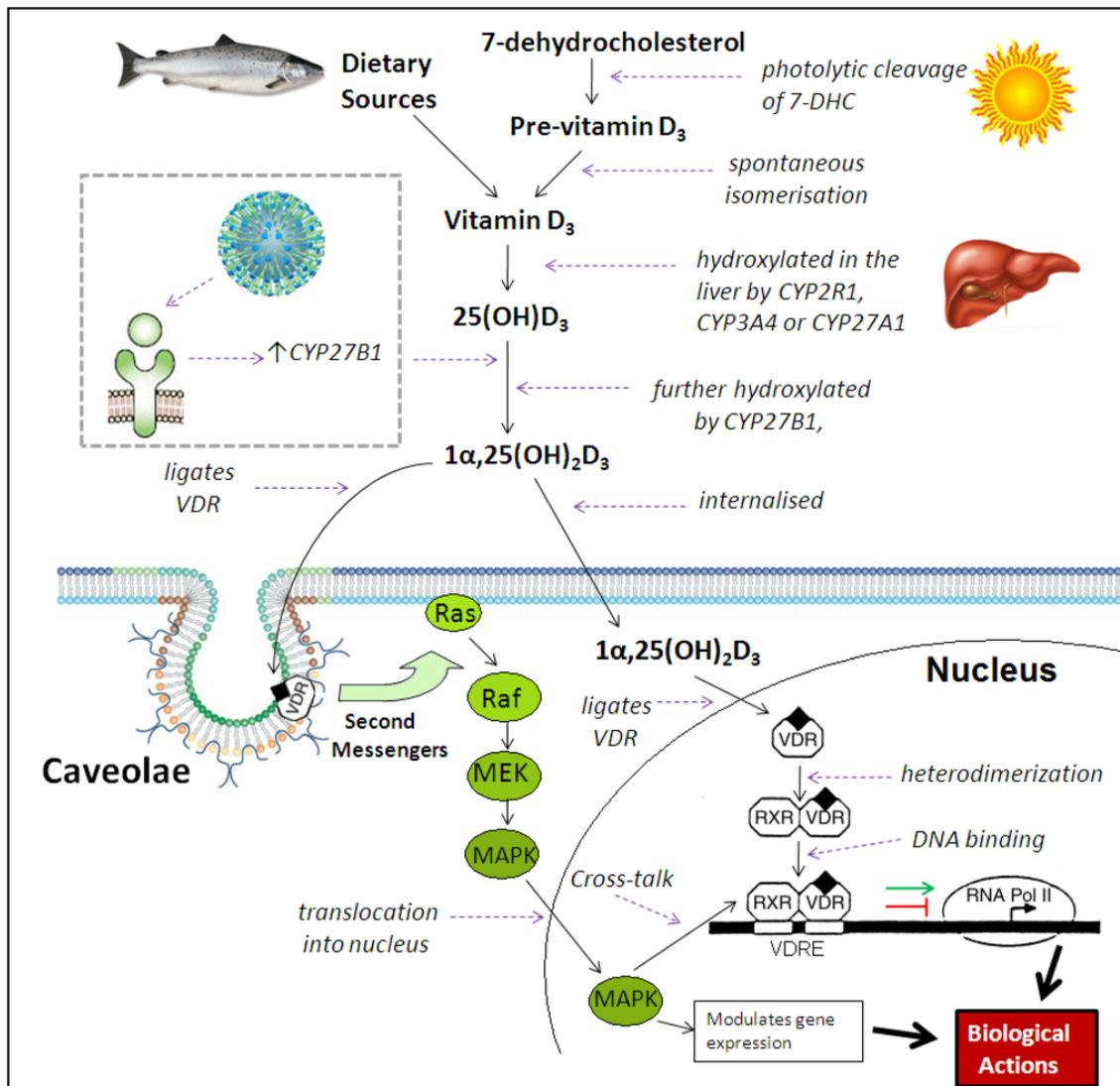


Figure 18 : Effets antibactériens de la vitamine D⁴¹

Ce système intracrine joue un rôle important dans la production de cytokines anti-inflammatoires et de peptides antibactériens. L'activation du TLR provoque une augmentation de l'expression du CYP27B1 permettant la synthèse de vitamine D active. Dans le noyau des macrophages, cette dernière se fixe au VDR formant ensuite un hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR). (Figure 18)

Ce complexe permet alors de produire des effets antimicrobiens par l'intermédiaire de peptides antibactériens. C'est le cas notamment de la cathélicidine (qui possède une action bactéricide sur le mycobactérium tuberculosis responsable de la tuberculose) et de la beta-défensine 4A.

Le rôle de la vitamine D dans l'induction de l'autophagie par les macrophages a été récemment mis en évidence. L'autophagie joue un rôle prépondérant dans la défense anti-infectieuse et anti-virale de l'organisme mais peut être inhibée par certains virus dont le Virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La 1,25(OH)₂D induit de façon dose dépendante l'autophagie dans les macrophages et surtout y inhibe la réplication intracellulaire du VIH et du bacille de la tuberculose.

i. Le VIH

Une étude de la cohorte ANRS COPANA, qui regroupe des sujets atteints par le VIH récemment diagnostiqués et non traités, montre un rapport entre un taux peu élevé de calcidiol et un déficit immunitaire accentué accompagné d'une augmentation de marqueurs inflammatoires.⁴²

De plus, des expériences utilisant des ARN interférents, des inhibiteurs chimiques et une culture en milieu appauvrie en vitamine D montrent que les agonistes du TLR-8 inhibent l'infection cellulaire par le VIH par un mécanisme d'autophagie dépendant de la vitamine D et de la cathélicidine.⁴³

Ces résultats dévoilent un rôle de la vitamine D dans le contrôle de l'infection du VIH et dans les défenses anti-infectieuses en stimulant l'autophagie.

ii. La tuberculose

Une étude observationnelle effectuée chez des patients australiens originaire d'Afrique sub-saharienne a démontré un taux sérique de vitamine D inférieur chez les personnes atteints de la tuberculose par rapport à des sujets sains.⁴⁴ Cependant il n'y a à ce jour aucune étude interventionnelle sur le potentiel curatif de la vitamine D chez le sujet tuberculeux.

De plus, la réponse du système immunitaire face à l'infection par le bacille de la tuberculose a été étudiée. Lors de celle-ci, le Mycobacterium Tuberculosis provoque une augmentation de production de calcitriol grâce à une augmentation de transcription des gènes codant pour la 1- α -hydroxylase et le VDR. Il s'en suit une production accrue de ces peptides antibactériens dont la cathélicidine permettant de lutter efficacement contre la tuberculose.⁴⁵

b) Maladies auto-immunes

• **Sclérose en Plaque (SEP)**

i. Définition

La SEP est une maladie auto-immune touchant le système nerveux central (SNC) d'un individu. Elle se traduit par des poussées conduisant à une démyélinisation progressive des neurones par des lymphocytes activés qui traversent la barrière hémato encéphalique. La myéline est une membrane qui entoure l'axone du neurone, responsable de la conduction de l'influx nerveux. Ainsi lorsque cette gaine est détruite, la conduction nerveuse devient plus anarchique. (Figure 19)

Cette pathologie touche principalement des sujets jeunes aux alentours de la trentaine avec un sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes touchées.⁴⁶

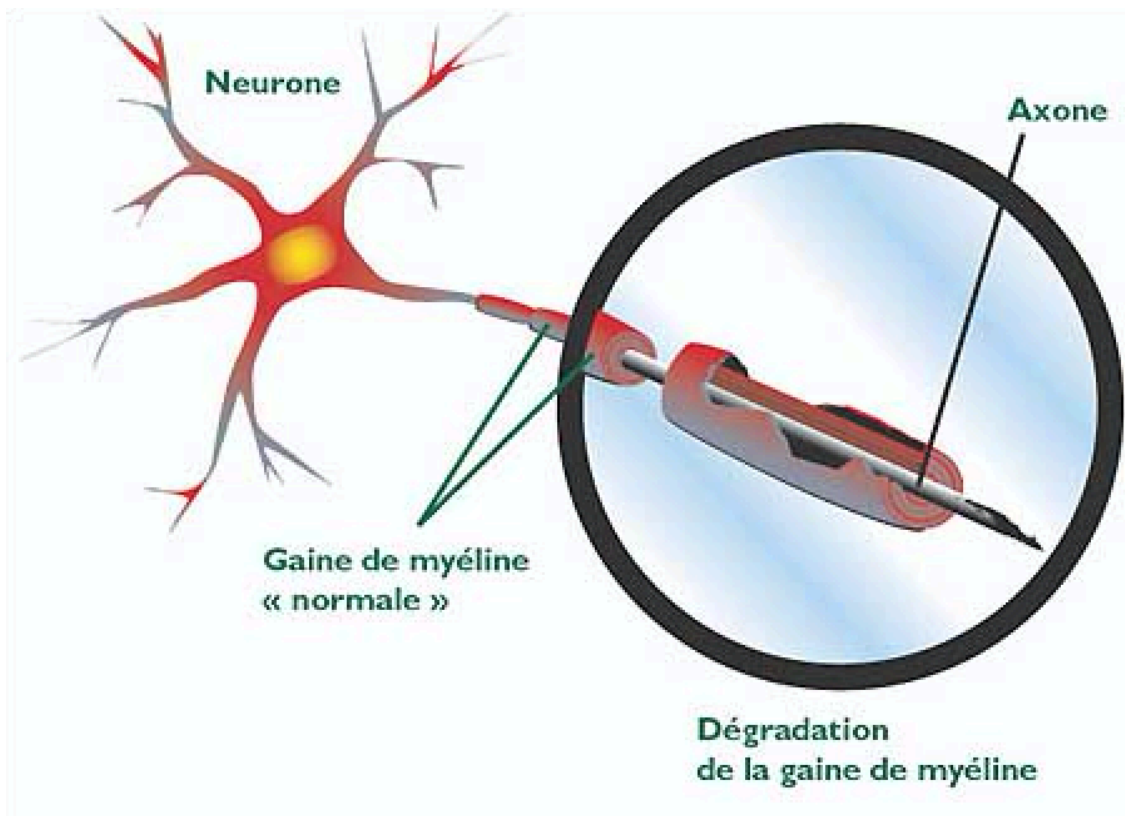


Figure 19 : Dégradation du nerf par la sclérose en plaque⁴⁷

Trois formes de la SEP sont retrouvées :

- **Forme récurrente - rémittente** caractérisée par des épisodes de poussées avec des signes cliniques puis une rémission complète plus ou moins prolongée ;
- Forme secondairement progressive et agressive qui succède dans le temps à la forme récurrente - rémittente. Elle est caractérisée par des poussées de la maladie plus fréquentes mais aussi plus agressives qui ont tendances à laisser des séquelles ;
- Forme progressive qui représente la forme primitive chez le sujet âgé avec une évolution lente mais progressive avec une aggravation des déficits pendant au minimum 6 mois.

ii. Signes cliniques

Les poussées de la maladie sont caractérisées par :

- Des troubles sensitifs avec une sensation de chaud froid et des difficultés de coordination ;
- des troubles moteurs avec une diminution de la force musculaire, une fatigue augmentée à l'effort et une raideur à la marche ;
- des troubles de l'équilibre avec des vertiges ;
- des troubles visuels avec une neuropathie optique, une diminution de l'acuité visuelle et des douleurs au niveau des globes oculaires ;
- des troubles sphinctérien avec mictions fréquentes, dysurie ;
- des troubles sexuels avec sécheresse vaginale et diminution de la libido ;
- des troubles anxio dépressifs.

iii. Intérêt de la vitamine D

Depuis quelques années, de nombreuses études ont été menées pour prouver le lien entre hypovitaminose D et SEP. C'est le cas de l'étude SUVIMAX⁴⁸ menée en France qui démontre une relation inverse entre les concentrations sériques de calcidiol et la prévalence de la SEP. La [Figure 20](#) montre un lien entre ensoleillement et donc taux de vitamine D élevé et diminution du nombre de patients atteints de SEP.

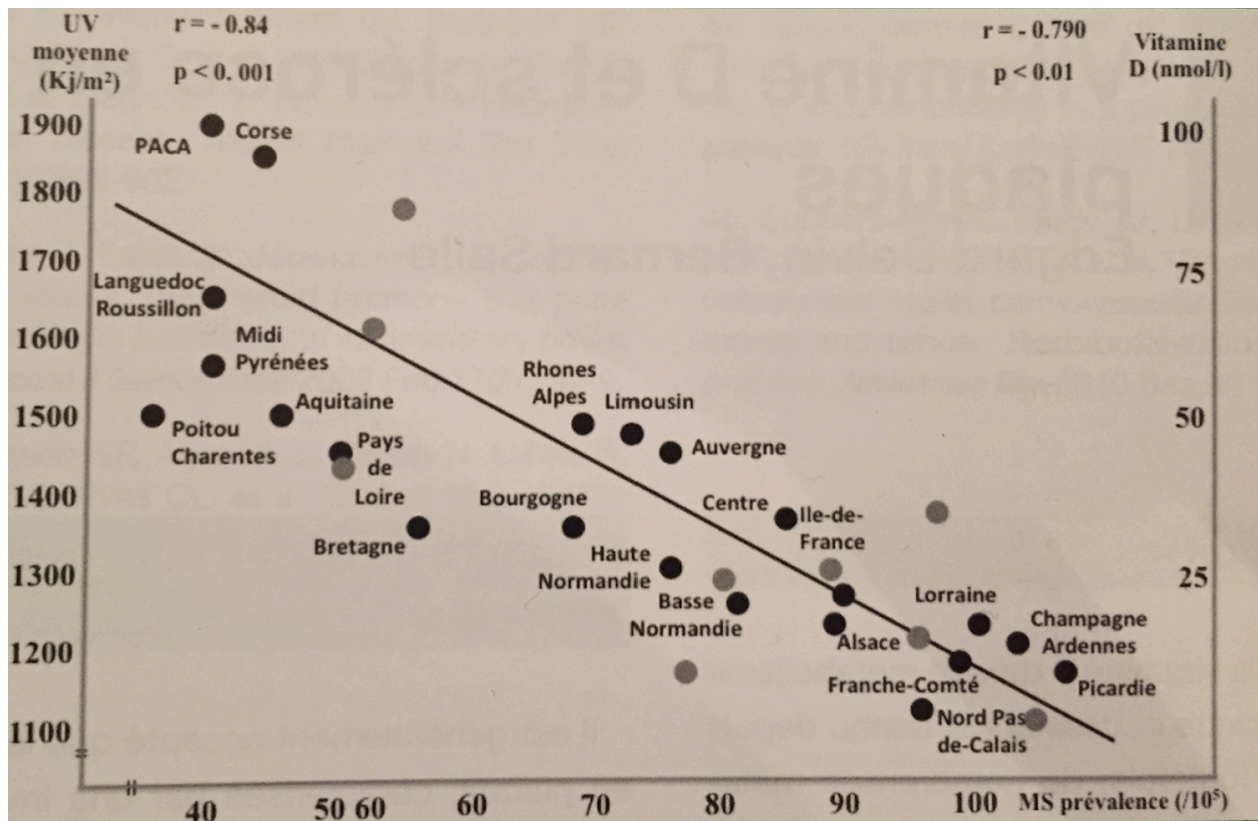


Figure 20 : Gradient géographique de la prévalence de la SEP et des concentrations sériques de 25(OH)D observées en France⁴⁹

De plus, l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale murine (EAE) qui est considérée comme le modèle expérimental de la SEP chez la souris est régulièrement utilisée pour confirmer l'implication de la vitamine D dans cette pathologie. Ainsi, l'étude de Cantorna et coll⁵⁰ a démontré qu'une déficience en vitamine D chez la souris accélérât le développement de l'EAE.

Afin de connaître la réelle implication de la vitamine D dans la SEP, une étude a été réalisée sur une population comprenant 14 498 patients atteints de SEP et 21 091 personnes saines. Cette étude a démontré un lien de corrélation entre faible taux de vitamine D et possibilité de développer une SEP.⁵¹

L'existence de 4 séquences génétiques appelées "single nucleotide polymorphisms" (SNPs) a été mise en avant pour expliquer ce lien. La modification de l'une de ces séquences provoquerait une diminution de la conversion de cholestérol en vitamine D. De plus, la

présence de cette mutation à la naissance augmenterait la probabilité par 2 d'être atteint par la SEP à l'âge adulte.

C'est dans ce sens qu'une étude du Programme Hospitalier de Recherche Clinique National⁵² (PHRCN) actuellement en cours, conduite à Nîmes depuis 2013, cherche à démontrer que l'administration de vitamine D chez les patients atteints de symptômes débutant de la SEP pourrait permettre de réduire les risques de développement de la maladie. Les tests seront menés sur 316 patients souffrant de névrite optique constituant généralement la première manifestation de la maladie. Les résultats de ces tests en cours dans près d'une trentaine de centres en France devraient être connus en 2018 afin de peut être aboutir à une piste de traitement préventif voir même curatif de la SEP.

- **Polyarthrite rhumatoïde (PAR)**

- i. Définition

La PAR est une maladie auto-immune définie par une inflammation non spécifique, habituellement symétrique des articulations périphériques pouvant aboutir à la destruction progressive des structures articulaires et périarticulaires. Le lymphocyte T4 tient un rôle important dans cette pathologie car c'est lui qui va engendrer la "cascade auto-immune" responsable de la PAR.

La PAR est notamment définie par le Disease Activity Score (DAS) qui donne un "score d'activité" à la PAR permettant d'adapter au mieux le traitement de la maladie. Elle est également évaluée par le Health assessment Questionnaire (HAQ) qui se présente sous la forme d'un tableau ([Annexe 2](#)) permettant de donner un indice de qualité de vie aux patients atteints de PAR. Plus l'indice est élevé plus l'incapacité est grande.

- ii. Signes cliniques

Le début de la maladie est asymptomatique. Il est retrouvé une asthénie, un amaigrissement et même une anorexie et de la fièvre. On retrouve par la suite une raideur articulaire douloureuse avec présence de gonflements surtout localisés au niveau des mains essentiellement le matin au réveil.

La maladie se propage ensuite à la totalité des articulations avec des douleurs importantes. La raideur devient plus longue et plus importante avec un épaissement synovial. Les articulations apparaissent gonflées et déformées. Il est possible de retrouver dans les formes les plus avancées un syndrome du canal carpien, des adénopathies, des atteintes pleuropulmonaires ou une ténosynovite.

L'espérance de vie est diminuée de 5 à 10 ans chez les patients et les symptômes persistants rendent la maladie invalidante généralement 10 ans après son instauration.

iii. Intérêt de la vit D

L'intérêt de la vitamine D dans la PAR réside surtout dans la connexion entre lymphocyte T et vitamine D. En effet, le calcitriol exerce une action directe sur le lymphocyte T activé pour lequel l'expression du VDR est presque 5 fois plus élevée par rapport aux lymphocytes T naïfs.

Ainsi l'exposition des lymphocytes T au calcitriol favorise la diminution de cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma et l'interleukine 17 notamment présentes dans la "cascade auto-immune" présente dans la PAR.⁵³ Cette activité est illustrée par plusieurs études notamment celle de Patel et al regroupant 206 patients atteints de PAR diagnostiquée moins de 6 mois auparavant. Chez ces patients, plus le taux sérique de vitamine D était bas, plus le nombre d'articulations douloureuses était grand. Un résultat similaire était observé avec le HAQ qui, tout comme le taux de protéine C réactive (véritable marqueur sanguin de l'inflammation) était également d'autant plus bas que le taux sérique de vitamine D était élevé. En effet, chaque augmentation de 10 ng/ml de calcidiol diminuait de 25 % le taux de CRP et de 0,3 le score du HAQ.⁵⁴

• **Lupus Érythémateux Aigu Disséminé (LEAD)**

i. Définition

Le LEAD ou Lupus systémique est une maladie inflammatoire auto-immune qui peut toucher de nombreux organes du corps humain comme les articulations, le système nerveux, les reins, la peau ou encore les poumons. Il touche le plus souvent les femmes enceintes les affublant d'un "masque" rouge ([Figure 21](#)) présent au niveau du visage, signe caractéristique de cette pathologie.

Le lupus se traduit par une réaction néfaste du système immunitaire notamment des lymphocytes B contre les cellules d'un organe en provoquant une réaction inflammatoire via l'action d'auto-anticorps.

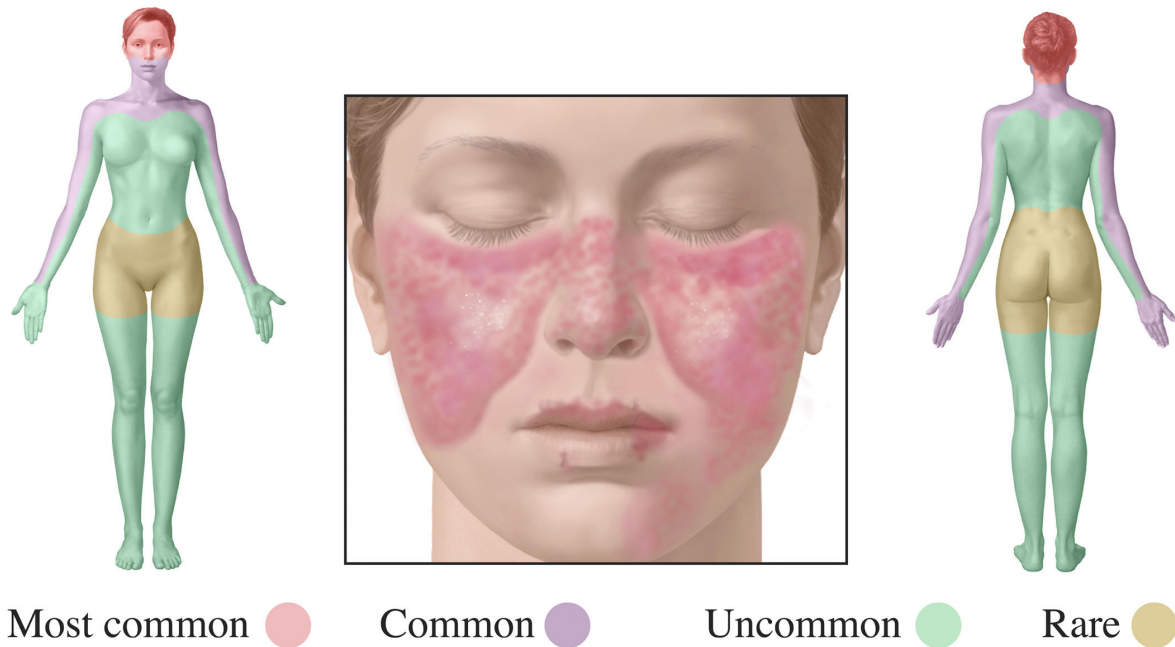


Figure 21 : Zones les plus fréquemment touchées par le lupus⁵⁵

ii. Intérêt de la vitamine D

Plusieurs études ont été menées afin de démontrer une relation entre lupus et vitamine D. La première, réalisée sur une population de souris, démontre l'utilité de la vitamine D dans la diminution de l'intensité de la maladie. En effet, l'ajout de calcitriol à l'alimentation a permis la diminution de la protéinurie et la prévention des lésions cutanées chez ces souris.⁵⁶

Une deuxième étude a permis d'établir une diminution de la prolifération lymphocytaire B chez les patients dont les médecins avaient préalablement administré du calcitriol per os (100 000 UI de cholécalférol par semaine pendant 1 mois puis par mois pendant 6 mois). Ces sujets présentaient alors une augmentation des lymphocytes T-régulateurs permettant de "combattre" la réaction immunitaire responsable du lupus.⁵⁷

Enfin, une étude interventionnelle randomisée en double aveugle *versus* placebo montre une diminution significative de l'activité de la maladie chez les patients atteints de

lupus traités par vitamine D. Cette étude regroupe 267 personnes chez qui on a administré 2 000 UI de calcitriol par jour pendant une période de douze mois. Grâce à ce traitement, dans le groupe supplémenté, le taux moyen de vitamine D est passé de 19,8 ng/ml à 28,7 ng/ml. Après 1 an, il est conclu que la vitamine D améliore les marqueurs inflammatoires de la maladie et de surcroît permet une diminution de la mortalité chez ces patients.⁵⁸

B. Maladies cardio-vasculaires

La 1- α -hydroxylase et le VDR sont retrouvés à plusieurs niveaux dans le système cardiovasculaire. Ainsi, les cardiomyocytes, l'endothélium vasculaire et les cellules musculaires lisses en sont pourvus. Grâce à cela, la vitamine D a un rôle particulièrement important dans la bonne santé cardiovasculaire.

Selon une réflexion⁵⁹ menée à la Charles Drew University de Los Angeles, l'hypovitaminose D serait à l'origine de risques accrus de pathologies cardiovasculaires dont celui de développer un diabète, de présenter une hypertension artérielle ou également une hypertrophie myocardique.

Ces risques sont scindés en 2 groupes avec soit un rôle direct soit un rôle indirect de la vitamine D sur la fonction cardiovasculaire.

a) Rôle direct de la vitamine D

- **Systeme rénine angiotensine aldostérone (SRAA)**

Le SRAA est à l'origine de l'homéostasie hydro-sodée, très importante pour le contrôle notamment de la tension artérielle. Ce système est médié par l'intermédiaire de 3 protéines: la rénine, l'enzyme de conversion et l'angiotensine. En effet, la rénine produite par les reins permet la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I. Cette dernière est alors transformée par l'enzyme de conversion provenant des poumons en angiotensine II. Une fois libérée, elle permet la synthèse et la libération d'une hormone, l'aldostérone, par les glandes surrénales via sa liaison au récepteur AT1. L'aldostérone permet ainsi un contrôle précis de la volémie plasmatique, de la kaliémie mais aussi du sodium plasmatique en modifiant sa sécrétion et sa réabsorption dans l'arbre urinaire. (Figure 22)

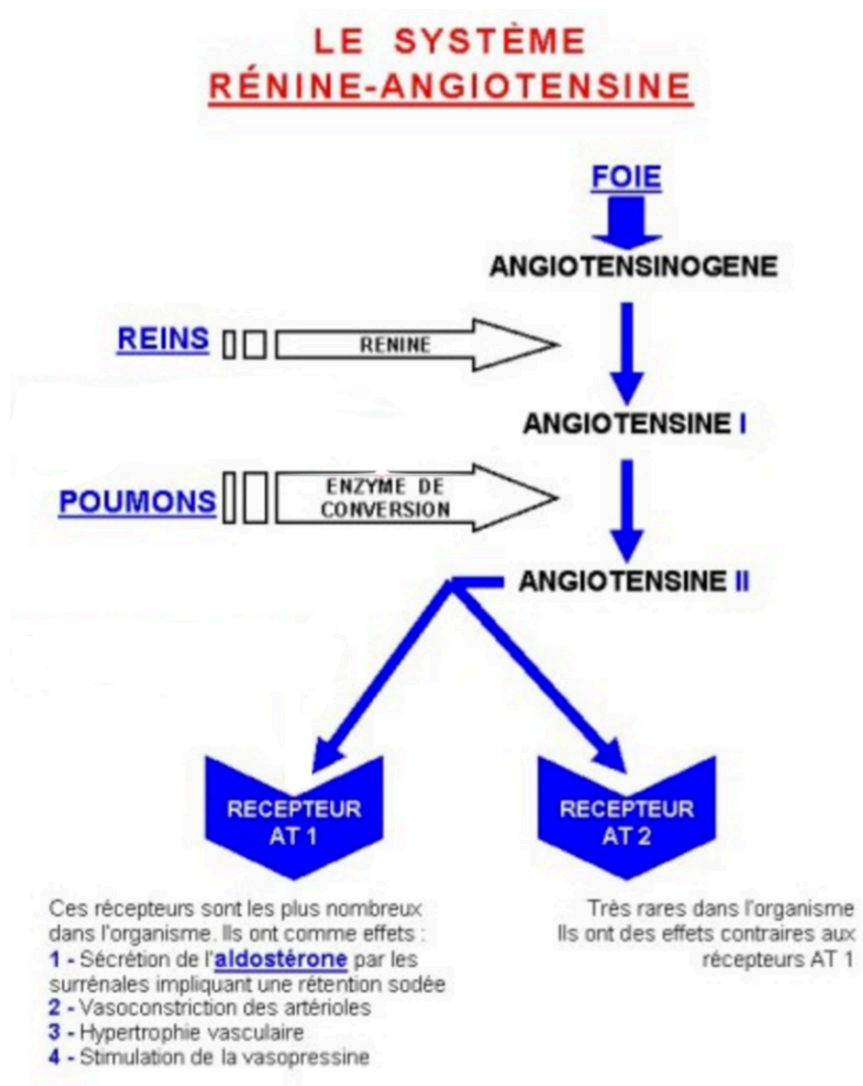


Figure 22 : Système rénine-angiotensine-aldostérone⁶⁰

Une étude⁶¹ a démontré un lien entre faible taux sérique de vitamine D et augmentation du risque cardiovasculaire notamment par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine-aldostérone. En effet, l'inactivation des VDR ou de la 1- α -hydroxylases rénales chez des souris entraîne une augmentation de l'activité du SRAA consécutive à une surexpression de la rénine. Cette augmentation de l'activité du SRAA est associée à une élévation de la pression artérielle. De plus, lorsque du calcitriol est administré aux souris invalidées pour la 1- α -hydroxylase, l'activité du SRAA est alors freinée et la tension artérielle revient à la normale.

- **Contractilité**

Le calcitriol permettrait d'augmenter le taux de calcium intracellulaire augmentant ainsi le potentiel de contraction des myocytes d'une population de rats.⁶² Ceci est possible grâce à l'expression par les cardiomyocytes à la fois du VDR et de la 1- α -hydroxylase.

- **Antihypertrophique**

Chez le sujet présentant une hypertrophie myocardique, il a été retrouvé une surexpression du VDR et de la 1- α -hydroxylase présents normalement dans les cardiomyocytes.⁶³ De plus, il est connu que la vitamine D aurait un effet inhibiteur sur la prolifération des cardiomyocytes (responsable à terme d'une hypertrophie ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque) et stimulerait les cellules musculaires lisses des vaisseaux.⁶⁴

b) Rôle indirect de la vitamine D

- **HTA**

La première étude suggérant un lien entre vitamine D et HTA a été publiée il y a plus de 20 ans en 1997 et a mis en relation la pression artérielle avec la latitude. Même si cette étude ne parle pas de vitamine D à proprement parler, il est possible de faire le lien entre latitude faible et ensoleillement plus propice à une production endogène de vitamine D. L'étude nommée INTERSALT permet de conclure que plus on s'écarte de l'équateur, plus la pression systolique a tendance à augmenter. ([Figure 23](#))

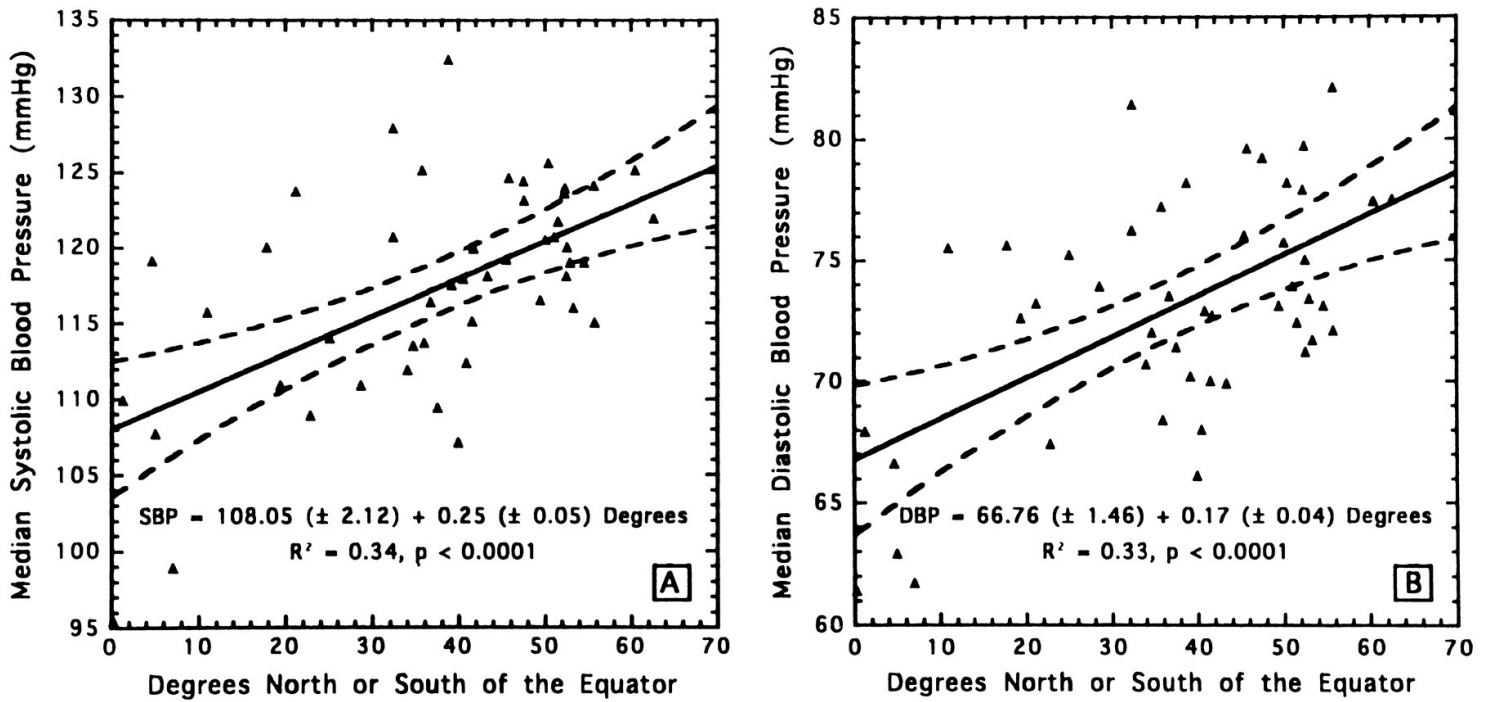


Figure 23 : Pression artérielle systolique et diastolique en fonction de la latitude⁶⁵

Comme vu précédemment, la vitamine D agit au niveau du SRAA en diminuant la production d'aldostérone. Cette hormone est très importante dans la régulation de la pression artérielle par l'intermédiaire des échanges hydrosodés. Par conséquent, une hypovitaminose D tend à augmenter la pression artérielle.

De plus, une méta-analyse de 2013 a mis en évidence la diminution du risque d'hypertension artérielle si le taux de vitamine D est assez élevé. Or l'HTA est un facteur de risque cardiovasculaire non négligeable. Dans cette méta-analyse, sept études qui suivaient le taux de vitamine D chez les patients pendant presque 14 ans ont été analysées. Sur 283 537 patients, 33 800 ont déclaré une HTA. Les patients avec le taux sérique de vitamine D le plus élevé voyaient leur risque de développer une HTA diminuer de 30 % et chaque augmentation de 10 ng/ml de vitamine D sérique diminuait ce risque de près de 12 %.⁶⁶

Une étude s'est intéressée à la supplémentation de vitamine D chez la personne âgée. A l'inclusion, elle regroupait 148 femmes âgées en moyenne de 74 ans et dont le taux de calcidiol était inférieur à 20 ng/ml. Pendant 8 semaines, la moitié des patientes a reçu quotidiennement 1 200 mg de Ca plus 800 UI de cholécalférol tandis que l'autre moitié des patientes a été supplémenté seulement par 1 200 mg de Ca.

En comparaison aux patientes sous calcium seul, les chercheurs ont trouvé chez les patientes bi-supplémentés, une :

- augmentation de calcidiol de 72 % ;
- diminution de la PTH de 17 % ;
- diminution du rythme cardiaque de 5.4 % ;
- diminution de la pression artérielle de 9.3 % ;
- diminution de la pression artérielle systolique de 5 mmHg.

Cependant aucun changement de la pression diastolique n'a été remarqué chez les 2 groupes.

La supplémentation en vitamine D serait donc plus efficace lorsqu'elle est associée quotidiennement à du calcium afin d'avoir un effet favorable sur la pression artérielle systolique.⁶⁷

• **Diabète et athérosclérose**

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par un dysfonctionnement du système de régulation des glucides de notre organisme, système normalement régulé par une hormone, l'insuline.

Il existe principalement 2 types de diabète⁶⁸ :

- le diabète de type 1 (10 %) qui touche les personnes jeunes avec souvent des antécédents familiaux et se caractérise par un arrêt total de la production d'insuline par le pancréas.
- le diabète de type 2 (85 %) qui touche les personnes vers 35-40 ans sans prédispositions génétiques mais avec des habitudes alimentaires non équilibrées ce qui cause en premier lieu une baisse de sensibilité des cellules à l'insuline (insulinorésistance) mais également une insulinopénie secondaire suite à un hyperinsulinisme réactionnel du pancréas.

Une étude interventionnelle en double aveugle contre placebo a été menée chez une population de 100 volontaires masculins âgés en moyenne de 35 ans. La moitié d'entre eux s'est vu recevoir 3 doses de 120 000 UI de cholécalférol contre placebo pour l'autre moitié.

Suite à cette administration, des explorations lipidiques, des prises de la tension artérielle et des tests de sensibilité à l'insuline (dont l'insulinémie post-prandiale) ont été effectués chez chaque patient pendant une durée de six semaines.

Sur les 100 volontaires, seulement 71 ont terminé l'étude : 36 prenant le placebo et 35 supplémenté en vitamine D. Il a été retrouvé dans ce dernier groupe une augmentation de la sensibilité à l'insuline comparativement au groupe placebo.⁶⁹

Cette étude fait suite à un constat qui démontre une hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2, une relation inverse entre taux de HbA1c et vitamine D.

En effet, la sécrétion d'insuline est dépendante du calcium;⁷⁰ Le flux calcique présent à l'intérieur des cellules bêta du pancréas conditionne l'émission d'insuline dans la circulation sanguine. Ainsi, une insuffisance en vitamine D peut à terme provoquer une insulinopénie responsable de diabète.⁷¹

Par ailleurs, la vitamine D aurait un effet protecteur vis à vis des conséquences cardiovasculaires du diabète. Ainsi la vitamine D permettrait de diminuer l'incidence d'athérosclérose chez les patients diabétiques. En effet, chez les patients diabétiques il est retrouvé une inflammation plus ou moins importante des vaisseaux sanguins avec une mobilisation de macrophages le long des parois artérielles provoquant petit à petit une obstruction des vaisseaux. Ce mécanisme participant au développement de l'athérosclérose, a pu être contré grâce à l'adjonction de vitamine D dont l'action permet de supprimer ces macrophages et donc de diminuer le risque cardiovasculaire chez ces patients.⁷²

Au niveau de la prévention du diabète insulino-dépendant ou de type 1, la vitamine D a prouvé son efficacité chez une population pédiatrique. Ainsi, l'administration de 2 000 UI de vitamine D par jour chez 10 366 nourrissons jusqu'à 12 mois a permis de diminuer de près de 30% le risque de survenue de diabète de type 1, résultat observé après un suivi de 30 ans chez ces enfants.⁷³

C. Vitamine D: “Hormone anti-cancer”?

Les recherches sur les potentiels effets de la vitamine D sur certains cancers viennent d'un constat très ancien sur le fait que les populations du nord, ayant une exposition solaire moins grande, sont plus sujets à la déclaration d'un cancer (en dehors du cancer de la peau

provoqué par une trop forte exposition solaire) comparativement aux populations habitants des régions plus ensoleillées. Ainsi, dès 1936, il a été observé que les patients atteints de cancer de la peau avaient une incidence plus faible d'autres cancers. Il a été conclu à cette époque que le cancer de la peau pouvait avoir un effet bénéfique sur les autres cancers⁷⁴. S'il est aujourd'hui admis que cette affirmation est fautive, il est clairement établi un lien entre cancer de la peau et ensoleillement excessif et donc fort taux de vitamine D. Il est donc logique d'extrapoler un potentiel lien entre le taux de vitamine D et certains cancers.

Une étude a mis en corrélation le nombre de cancers apparus entre 1970 et 1994 sur le sol américain et les régions où ces cancers se sont déclarés. Grâce aux relevés d'expositions solaires notamment aux UVB dans toutes ces régions, il a été démontré une relation inverse entre taux de vitamine D et incidence de plusieurs cancers dont celui du sein, du colon, de la prostate, des ovaires, de l'estomac, du rectum, de l'estomac.⁷⁵

D'après certaines données expérimentales, le calcitriol, via l'activation de 2 protéines p21 et p27 permettrait de bloquer la prolifération de cellules cancéreuses en phase G1 (Figure 24) du cycle cellulaire mais également diminuerait la progression des métastases.

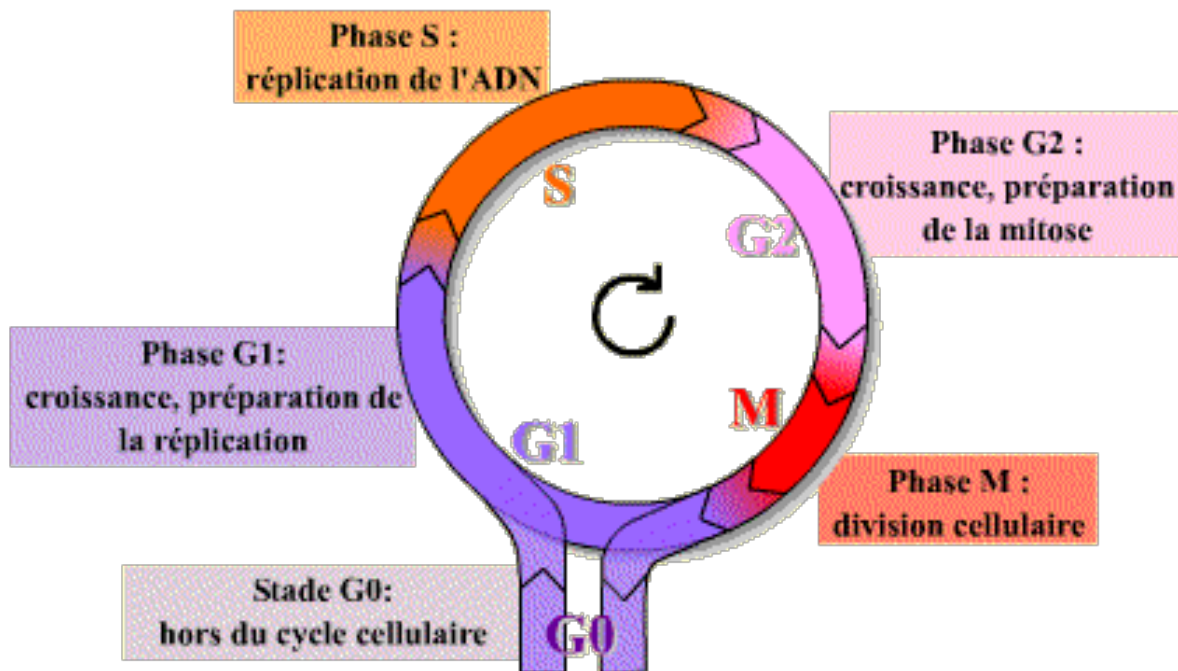


Figure 24 : Les 4 phases du cycle cellulaire⁷⁶

De plus, elle modulerait la production et l'action de proto-oncogènes exprimés dans certains cancers. Parmi ces derniers on retrouve le c-myc (lorsqu'il est stimulé, il se comporte

comme un oncogène) et le c-fos (protéine qui a pour but l'induction de la transcription d'un gène). Enfin, elle permettrait l'apoptose de certaines lignées tumorales en inhibant la production de la protéine Bcl-2 (B-Cell Lymphoma 2), protéine anti-apoptotique.⁷⁷ (Figure 25)

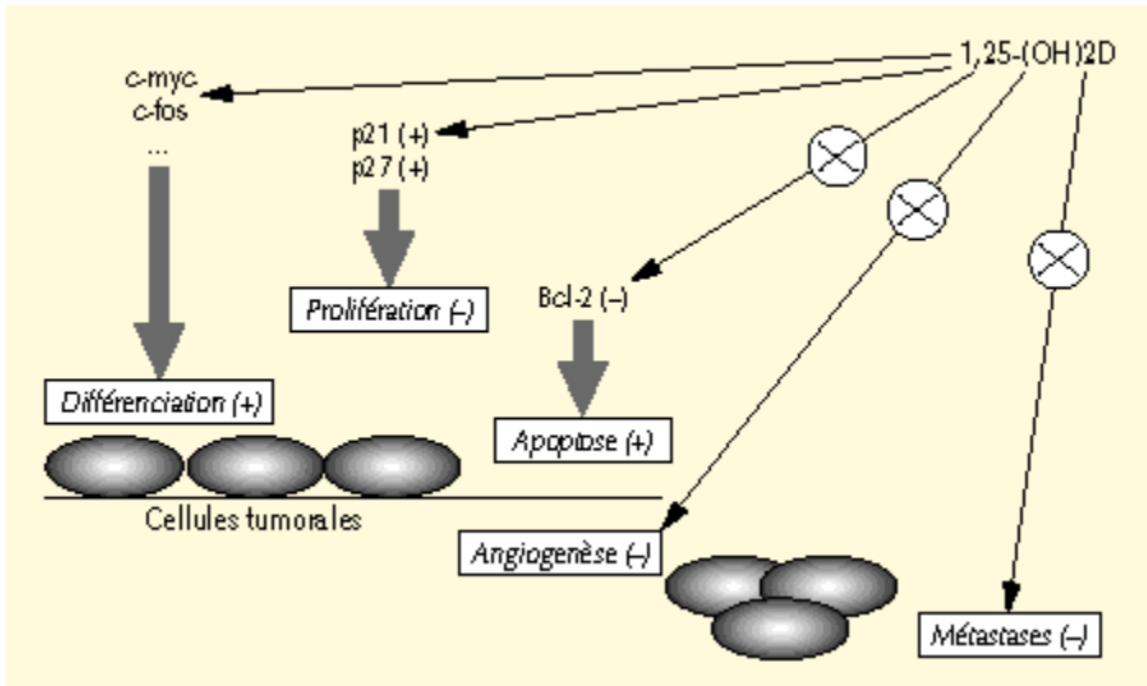


Figure 25 : Modes d'action du calcitriol sur certains cancers⁷⁷

a) Cancer du sein

Le cancer du sein est la première cause de cancer chez la femme en France avec 1 femme sur 8 atteintes. Il est en revanche très rare chez l'homme (environ 1 % des cancers du sein sont présents chez l'homme contre 99 % chez la femme). Ce cancer touche près de 53 000 personnes par an en France mais son traitement permet, s'il est engagé très tôt, une rémission totale dans 3 cas sur 4. Un traitement efficace n'est possible que par des diagnostics précoces notamment grâce aux campagnes de dépistage toujours plus fréquentes.⁷⁸

La majorité des cancers touchant le sein sont des adénocarcinomes (95 %⁷⁹) se développant à partir des cellules épithéliales des glandes mammaires. A l'heure actuelle, les traitements passent par l'hormonothérapie, la radiothérapie, la chirurgie, la chimiothérapie mais aussi les thérapies ciblées.

Beaucoup d'études tendent à prouver un lien de causalité entre vitamine D et cancer du sein :

- Une étude issue de la cohorte NHANES III démontre que les femmes dont le taux de calcidiol est supérieur à 24,8 nmol/L ont un risque diminué de 75 % de décéder d'un cancer du sein.⁸⁰
- Dans une méta analyse menée aux États-Unis, deux épidémiologistes ont répartis 1 760 femmes en fonction de leur imprégnation vitaminique D en 5 groupes du plus faible taux au plus élevé. Le taux de femmes atteintes par le cancer du sein était significativement plus élevé dans le groupe numéro 1 avec des taux sanguins de calcidiol inférieurs à 12,8 nmol/L. L'étude a permis de conclure que les femmes ayant un taux de calcidiol supérieur à 52 nmol/L ont près de 35 % moins de risque de développer un cancer du sein.⁸¹
- Une étude canadienne a rassemblé une population de 500 femmes atteintes d'une tumeur mammaire. Un suivi a été réalisé des années 1990 à 2006 concernant le mode de vie, l'alimentation, les taux de vitamine D et l'évolution de la tumeur. A l'inclusion des patientes, seulement une sur quatre avait un taux de calcidiol satisfaisant. Grâce au suivi, l'étude a révélé qu'une patiente atteinte d'une tumeur mammaire en situation d'hypovitaminose D avait un risque de rechute doublé. De plus, leur survie à long terme était diminuée de près de 73 %.⁸²
- L'étude la plus récente a été publiée en janvier 2016. Elle a été menée chez une population de 40 femmes résidant en Arabie Saoudite et qui, fidèles aux coutumes, portent le niqab, vêtement totalement couvrant qui empêche tout UVB d'atteindre la peau et donc la production de vitamine D. Il a été conclu au terme de cette étude que le risque de développer un cancer du sein chez les personnes en hypovitaminose D était 6 fois plus élevé que chez les autres.⁸³

Ces études observationnelles démontrent bien une relation inverse entre hypovitaminose D et risque de développer un cancer du sein. Cependant à ce jour aucune étude interventionnelle n'a rendu de conclusion quant à un possible effet protecteur ou même curatif de la vitamine D dans le cancer du sein.

C'est dans ce sens qu'une étude, nommée VITAL⁸⁴, menée aux États Unis d'Amérique est actuellement en cours. Cette étude concerne près de 25 000 personnes âgées de plus de 50 ans à qui les médecins ont prescrit un apport quotidien de vitamine D afin de mettre en évidence son effet protecteur sur la survenue de cancer du sein.

b) Cancer du colon

Le cancer du colon est très fréquent. Il représente le troisième type de cancer le plus retrouvé en France avec un sex ratio de deux femmes pour un homme. Il survient généralement chez des personnes âgées de plus de 50 ans et son incidence ne cesse d'augmenter tous les ans avec une prévision de près de 45 000 nouveaux cas par an à partir de 2020. Malgré un taux de survie de 80 % à 1 an avec une prise en charge thérapeutique rapide, son traitement représente un enjeu majeur pour la santé publique⁸⁵.

L'étude européenne EPIC⁸⁶ (European Prospective Investigation in to Cancer and Nutrition) a été réalisée dans le but de déterminer des liens entre l'alimentation et la survenue de cancers chez près de 500 000 personnes vivants dans les pays d'Europe de l'ouest. Cette étude est représentée en France par la cohorte E3N (Étude Épidémiologique des femmes de l'Éducation Nationale). Cette étude a tenté de rechercher un lien entre taux de vitamine D bas et survenue du cancer colorectal notamment.

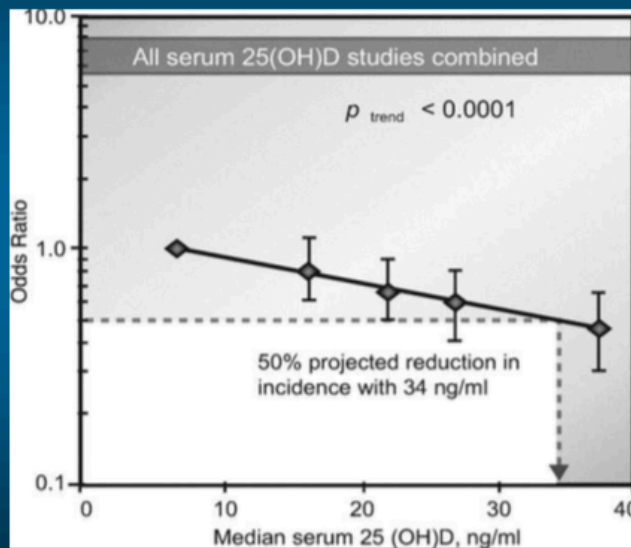
La cohorte E3N se compose de près de 100 000 femmes françaises de l'éducation nationale adhérentes à la MGEN (Mutuelle générale de l'Éducation Nationale) nées entre 1925 et 1950. Il a été conclu que le risque de cancer du colon était diminué de près de 40 % chez les patients dont le taux sérique de vitamine D dépassait les 40 ng/ml (taux deux fois plus élevé que celui des recommandations nationales) par rapport aux patients ayant un taux inférieur à 10 ng/ml.

Une méta-analyse publiée en 2011 a également révélé un lien entre faible taux de vitamine D et cancer du colon. En effet, après avoir comparé 18 études concernant le sujet, les chercheurs en ont conclu que les personnes ayant les taux de vitamine D les plus élevés avaient un risque de survenue cancer du colon diminué de près de 33 %.⁸⁷

Une autre méta-analyse a comparé 5 études concernant la vitamine D et le cancer du colon. Les patients ont été répartis en 5 groupes suivant leurs concentration en calcidiol. Cette étude fait ressortir qu'une augmentation de calcidiol sérique de 34 ng/ml permettrait de

diminuer le risque de cancer du colon de près de 50 %.⁸⁸ (Figure 26) et que les patients situés dans le quintile supérieur de vitamine D c'est à dire avec un taux supérieur à 33 ng/ml ont un risque de décès par cancer du colon 30 % inférieur par rapport aux autres. (Figure 27). Il en résulte qu'une administration quotidienne de 1 000 à 2 000 UI de cholécalciférol pourrait réduire considérablement le risque de cancer du colon.

Le risque de cancer colique décroît avec l'élévation de la concentration sérique de la 25 OH Vit D



Gorham ED Am J Prev Med. 2007;32:210-216.

Figure 26 : Incidence du taux de vitamine D sur le cancer colique⁸⁴

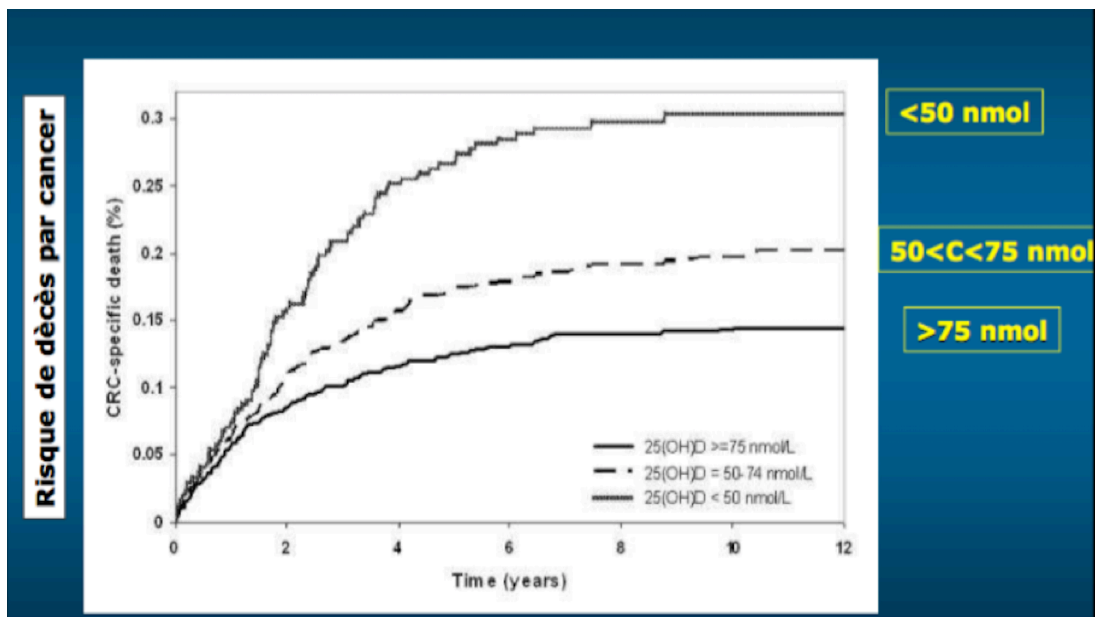


Figure 27 : Risque de décès par cancer colique par rapport au taux de vitamine D⁸⁴

c) Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est un cancer de plus en plus fréquent chez les hommes à partir de la cinquantaine et est la première cause de cancer chez l'homme (environ 34 % des cancers). Chaque année en France, près de 70 000 nouveaux cas sont diagnostiqués en moyenne à l'âge de 71 ans et les médecins recensent près de 8 700 morts par an.⁸⁹

Le diagnostic du cancer de la prostate nécessite un toucher rectal (TR), examen permettant au médecin de palper la prostate afin de détecter une éventuelle augmentation de sa taille. Il peut ensuite effectuer un dosage sanguin des antigènes prostatiques spécifiques (PSA) qui au dessus de 4 ng/ml révèle un risque de cancer. Pour confirmer ce risque, une biopsie est nécessaire afin de connaître le pronostic de ce cancer.

Plusieurs études retrouvent une relation inversement proportionnelle entre taux de vitamine D et hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Le calcitriol aide à garder une taille de prostate proche de la norme en ralentissant sa croissance.

En effet, les cellules de la prostate contiennent la 1- α -hydroxylase permettant d'obtenir la vitamine D active mais également les VDR. Lors d'un cancer prostatique, il a été mis en évidence une perte par ces cellules de cette capacité de conversion de calcidiol en calcitriol.⁹⁰

Une étude a conclu que la survenue de métastases suite à un cancer de la prostate était fortement réduite si le taux de calcidiol sanguin est supérieur à 40 ng/l.⁹¹

De plus, le calcitriol permet d'améliorer la prise en charge du cancer de la prostate en boostant l'effet de certaines chimiothérapies. L'activité du docetaxel (Taxotère®), traitement du cancer de la prostate résistant aux traitements aux hormonaux, est ainsi décuplée par l'adjonction de vitamine D.

D'après une étude, l'administration d'une forte dose de vitamine D la veille de la cure de chimiothérapie par docetaxel double quasiment le taux de réponse au traitement sans en augmenter les effets secondaires. L'étude portait sur 205 patients atteints, divisés en 2 groupes : l'un traité par docetaxel et l'autre traité par docetaxel en association avec la vitamine D. Cette présentation de vitamine D nommée DN-101 créé spécifiquement à des fins expérimentales contre le cancer de la prostate contient en effet une dose élevée de 25(OH)₂D.

Cette dernière booste les taux sériques de vitamine D bien plus que tout les autres thérapeutiques à base de cette vitamine.

Dans cette étude, les patients se voyaient administrer une dose de docetaxel de 36 mg/m² par semaine en intraveineuse. Le premier groupe recevait une dose de 45 microgrammes de DN-101 la veille de l'injection de docetaxel alors que le 2^{ème} groupe recevait seulement un placebo. Le premier groupe avait un taux de réponse positif de 58 % contre seulement 49 % dans le deuxième groupe. De plus, il a été noté que la survie dans le deuxième groupe traité par docetaxel plus vitamine D était augmenté de plus de huit mois versus Docetaxel seul.⁹²

Une autre étude de phase II concernant une nouvelle forme de vitamine D appelée inecalcitol a regroupé un total de 42 sujets. Cette molécule est un agoniste des VDR créée récemment. Dans le sang, cette molécule circule librement contrairement au calcidiol qui est lié à la VBP. De plus, son passage dans les cellules est facilité de part sa conformation qui lui confère également une demi-vie "optimisée pour des usages thérapeutiques".⁹³

Cette étude avait pour but de tester cette molécule associée au docetaxel dans le traitement du cancer de la prostate. Chaque patient a reçu une dose quotidienne de 600 microgrammes d'inecalcitol par jour conjointement à sa cure par docetaxel. Il a été retrouvé chez 33 des patients une diminution de 30 % du taux de PSA les 3 premiers mois. Le taux de réponse à cette molécule est évalué à près de 87 % contre seulement 64 % pour les patients traités par docetaxel seul.⁹⁴

CONCLUSION

Alors que la vitamine D ne présentait il y a une décennie que très peu d'intérêt, elle est aujourd'hui au centre des préoccupations. Les chercheurs pensaient que le calcitriol était synthétisé uniquement dans le rein et que son action se résumait au niveau osseux.

Les études se multipliant ces dernières années, les découvertes furent nombreuses. Ainsi la synthèse pluritissulaire du calcitriol notamment dans le système immunitaire, le tissu musculaire ou encore la prostate et la présence du récepteur à la vitamine D hors du métabolisme phospho-calcique confèrent à la vitamine D un regain d'intérêt.

La vitamine D est donc l'hormone incontournable de ces dernières années. Le changement du mode de vie de ces 40 dernières années avec des métiers plus industriels explique en partie le déficit croissant en vitamine D dans la population.

On retiendra alors que la vitamine D outre son effet bien connu sur la bonne minéralisation osseuse, possède bien d'autres applications dans diverses pathologies. Ainsi grâce aux recherches les plus récentes, elle est particulièrement active dans des maladies invalidantes comme la sclérose en plaque mais également certains cancers comme celui colorectal dont la prévention est aujourd'hui un enjeu de santé publique.

Le temps du traitement des enfants par l'intermédiaire de l'huile de foie de morue est maintenant bien loin. En effet le rachitisme était il y a une quarantaine d'année la cause principale de l'hypovitaminose D et sa prévention passait par la l'ingestion de vitamine D naturelle. Aujourd'hui la supplémentation est intergénérationnelle avec un nombre de prescriptions médicales en pleine explosion que ce soit pour les enfants, les adultes ou les personnes âgées. Elle est grandement facilité par la multitude de formes galéniques et de type de vitamine D présents sur la marché.

Cependant cet engouement ne repose aujourd'hui que sur des études observationnelles concernant la vitamine D alors que très peu d'études interventionnelles viennent confirmer versus placebo les véritables résultats d'une supplémentation quasi-systématique de vitamine D.

Bien que cette dernière ne présentent en réalité que peu voire aucun effet indésirable il convient de rappeler que les études réalisées restent récentes et que nous ne disposons que trop peu de recul pour juger de la réelle efficacité et surtout de l'inocuité d'une supplémentation à long terme de vitamine D.

BIBLIOGRAPHIE

¹ Walrand S. Les effets musculaires de la vitamine D : application à la perte musculaire liée à l'âge. OCL 2014;20(3):D310

² Nimmo C., Claude D. Vitamine. Larousse. Accessed May 2015. <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/vitamine/101953>.

³ Jeuge-Meynard I. Hormone. Larousse, Accessed May 2015. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hormone/40392/locution?q=hormone#129404>.

⁴ Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):491S-499S

⁵ Stérene. Wikipedia Encyclopédie libre. Accessed October, 2015. <https://fr.wikipedia.org/wiki/St%C3%A9rane>

⁶ Shaw CA., Andersen R. Sterol Glucoside Toxins. Google Patents, 2002. <http://www.google.com/patents/WO2002037122A2?cl=en>.

⁷ Guillard J. La vitamine D. Lavoisier Medecine. 2015:25-26

⁸ Tissandié E., et al. Vitamine D : Métabolisme, Régulation et Maladies Associées. Med-Sci, 2006;22(12):1095–1100

⁹ Palacios L., Gonzalez L. Biochimie = chimie Du Vivant. Accessed October, 2015. <http://www.chambon.ac-versailles.fr/science/bioch/>.

¹⁰ Martin A. Apports Nutritionnels Conseillés Pour La Population Française. Tec & Doc 2001;3:77-80

¹¹ Benhamou CL., Souberbielle JC. La Vitamine D Chez L'adulte. Sauramps medical. 2015;1:12-13

¹² Vitamine D-Présentation, Sources Alimentaires et Besoins Nutritionnels. ANSES, Accessed February, 2013. <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>.

-
- ¹³ Salle B., Duhamel, J-F., et al. Statut Vitaminique, Rôle Extra Osseux et Besoins Quotidiens En Vitamine D, Bull. Acad. Natle Méd. 2012;196:1011-1015
- ¹⁴ Bischoff-Ferrari H., Keller U., et al. Recommandations de La Commission Fédérale de L'alimentation Concernant L'apport de Vitamine D. Forum Med Suisse. 2012;775–778.
- ¹⁵ Utilité Clinique Du Dosage de La Vitamine D - Note de Cadrage. HAS / Service D'évaluation Des Actes Professionnels, Accessed June, 2015. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf
- ¹⁶ Durand Vital D., Le Jeune C. Guide Pratique Des Médicaments. 33e Édition. Maloine. 2014;24:1657
- ¹⁷ Durand Vital D., Le Jeune C. Guide Pratique Des Médicaments. 33e Édition. Maloine, 2015;24:1656-1659.
- ¹⁸ Vieth R., Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. Am J Clin Nutr. 1999;69:842-856.
- ¹⁹ Brickman AS., Coburn JW. Vitamin D and Your Health: Breaking Old Rules, Raising New Hopes. Harvard Mens Health Watch. 2007;11(7):1-5
- ²⁰ Benhamou C-L., Fardellone P., et al. La Vitamine D Chez L'adulte : Recommandations du GRIIO. Presse Med. 2011; 40:673–682
- ²¹ Schlienger JL. Métabolisme Phosphocalcique Aspects Pratiques Chez L'adulte. Hopital de Hautepierre 2012;2-3 Accessed August, 2015 www.pole-sante-des-allymes.fr/cms/default/download?id=360
- ²² Schmidt C. Métabolisme Phosphocalcique. Universté Paris Diderot Accessed March, 2015. http://l2bichat2011-2012.weebly.com/uploads/9/1/3/7/9137624/ue8_cours2.pdf
- ²³ Cormier C., Maury E., et al. Effect of Vitamin D deficiency on cardiovascular risk. Journal des Maladies Vasculaires 2010;35,237

²⁴ Latham M C. La Nutrition Dans Les Pays En Développement. FAO 2001;18 Accessed October 13, 2015. <http://www.fao.org/docrep/004/w0073f/w0073f19.htm#TopOfPage>

²⁵ Cornejo M., Balligand JL. Ostéomalacie. 2000. Accessed July, 2015 <http://www.md.ucl.ac.be/entites/mint/intr/hainau/dossierprojet/dossierdocsem/osteomalacie/osteomalacie.htm>

²⁶ Brian E., Grigoriou M., et al. Pathologies Thoraciques. Institut Mutualiste Montsouris, Accessed October, 2015. <http://imm.fr/fiche-info-patient/traitement-des-deformations-de-la-paroi-thoracique/>

²⁷ Thomas T. Comment Prévenir Les Fractures Dues À L'ostéoporose. HAS FMOSTEO 2007;3-4

²⁸ Berenbaum F., Rousière M. Ostéoporose. INSERM Accessed April, 2016. <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/osteoporose>

²⁹ Rang F., et al. Pharmacology 5e. Elsevier Masson, 2006 Accessed September, 2015 www.studentconsult.com

³⁰ Dossier Arthrose. Société Française de Rhumatologie. Accessed January, 2015. http://www.rumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/grandes-maladies/0B-dossier-arthrose/A0_definition.asp

³¹ Sarcopénie: Consensus Européen Pour La Définition et Le Diagnostique. Rapport Du Groupe de Travail Européen Sur La Sarcopénie Chez Le Sujet Agé. Abott nutrition, 2011;1 Accessed November, 2015. https://www.abbott.ch/fileadmin/docs/nutrition/docs_nutrition_ital/f_Sarkopenie_Konsensus.pdf

³² Cruz-Jentoft AJ., Baeyens JP., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010;39:412–23.

-
- ³³ Tout Sur La Sarcopénie. Laboratoire Citrage. Accessed November, 2015. <http://www.toutsurlasarcopenie.fr/sarcopenie-tout-savoir/definition/>
- ³⁴ Vandervoort A. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve*. 2002;25(1):17-25.
- ³⁵ Alix E., Vellas B. *Traité de La Nutrition de La Personne Agée*. Springer. 2009;20:175
- ³⁶ Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Journal of Nutrition Health Aging*. 2009;13(8):717-723
- ³⁷ Bischoff-Ferrari HA., Dawson-Hughes B., et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 2009;339:b3692
- ³⁸ Engel P., Fagherazzi G., et al. Joint effects of dietary vitamin D and sun exposure on breast cancer risk: results from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2011;20:187-198.
- ³⁹ Cormier C., Maury E., et al. Effect of Vitamin D deficiency on cardiovascular risk. *Journal des Maladies Vasculaires* 2010;35,237
- ⁴⁰ Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(6):337-345
- ⁴¹ Yin K., Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases Center for Clinical and Translational Science. *J Inflamm Res*. 2014;7:69-87
- ⁴² Viard JP., Souberbielle JC., et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2011;25:1305-1315.
- ⁴³ Campbell GR., Spector SA., et al. Toll-Like Receptor 8 Ligands Activate a Vitamin D Mediated Autophagic Response that inhibits Human Immunodeficiency Virus Type 1. *PLoS Pathog* 2012;8(11):e1003017
- ⁴⁴ Gibney KB., MacGregor L., et al. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infections in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis*. 2008;46:443-6

⁴⁵ Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitam Horm.* 2011;86:307-25.

⁴⁶ Sclérose En Plaque. INSERM. Accessed December, 2015. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>.

⁴⁷ SEP : Sclérose En Plaques. Guide Des Démarches - Santé, Soins - Accessed April, 2015. <http://www.guidedesdemarches.com/FICHES/SCLEROSE.htm>.

⁴⁸ Pierrot-Desseilly C., Souberbielle JC., Is hypovitaminosis D one of the environmental factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010;133:1869-88

⁴⁹ Delvin E., Salle B. Vitamine D et sclérose en plaque. *Sauramps Medical.* 2014;8:93-102

⁵⁰ Cantorna MT., Hayes CE., et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7861-4

⁵¹ Richards J., Thanassoulis G., et al. PLOS Medicine: Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med.* 2015;12(8):e1001866.

⁵² Héraut B. Réseau CHU: Sclérose En Plaque: Un Espoir Pour Retarder L'entrée En Maladie. Accessed April, 2013. <http://www.reseau-chu.org/article/sclerose-en-plaque-un-espoir-pour-retarder-lentree-en-maladie/>.

⁵³ Jeffery LE., Burke F., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production in of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009;183(9):5458-67

⁵⁴ Patel S., Farragher T., et al. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2143-9

⁵⁵ Koppe M. Un Nouvel Espoir Contre Le Lupus | CNRS Le Journal. CNRS. Accessed May, 2015. <https://lejournel.cnrs.fr/articles/un-nouvel-espoir-contre-le-lupus>.

-
- ⁵⁶ Deluca HF., Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001;15(14):2579-85
- ⁵⁷ Terrier B., Derian N., et al., Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5):R221
- ⁵⁸ Abou-Raya A., Abou-Raya S., et al. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemmstatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: A randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2013;40(3):265-72
- ⁵⁹ Martins D., Pan D., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-65.
- ⁶⁰ Synthèse: Le losartan et les sartans. Pharmaster Un Regard Officinal Indépendant Sur Les Médicaments, Accessed July, 2010. <http://pharamster.over-blog.com/article-synthese-53585236.html>.
- ⁶¹ Pilz S., Tomaschitz A., Vitamin D deficiency and myocardial diseases *Mol Nutr Food Res.* 2010;54:1103-13
- ⁶² Cormier C., Courdebaisse M., et al. Effect of vitamin D deficiency on cardiovascular risk. *J Mal Vasc.* 2010;35:235-41
- ⁶³ Chen S., Glenn DJ., et al. Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension.* 2008;52(6):1106-12
- ⁶⁴ Courdebaisse M., Cormier C. Vitamine D et système cardiovasculaire La vitamine D chez l'adulte. *Sauramps médical* 2014;12:141
- ⁶⁵ Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographical and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-6.
- ⁶⁶ Kunutsor S., Apekey TA., et al. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(3):205-21

-
- ⁶⁷ Pfeifer M., Begerow B., et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;(4):1633-37.
- ⁶⁸ Qu'est-Ce Que Le Diabète ? Type 2, Type 1, Définition, Symptômes, Causes, Traitements, Complications... | Diabète-AFD. Fédération Française Des Diabétiques. Accessed March, 2016. <http://www.afd.asso.fr/diabete>.
- ⁶⁹ Nagpal J., Pande JN., et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med.* 2009;26:19-27.
- ⁷⁰ Milner RD., Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia.* 1967;3(1):47-9.
- ⁷¹ Rueff D. Importance Curative et Préventive de La Vitamine D. 2015 Accessed December, 2015 <http://dr-rueff.com/667-limportance-de-la-vitamine-d.html>.
- ⁷² De Las Fuentes L., Bernal-Mizrachi L., et al., Vitamin d suppression of endoplasmic reticulum stress promotes an antiatherogenic monocyte/macrophage phenotype in type 2 diabetic patients. *Journal of Biological Chemistry.* 2012;287(46):38482-94
- ⁷³ Läärä E., Reunanen A., et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-03
- ⁷⁴ Peller S. Skin irritation and cancer in the US Navy. *AM J Med Sci* 1937;194:326-333
- ⁷⁵ Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet B radiation. *Cancer* 2002;94:1867-75.
- ⁷⁶ Mariani J., Lebart M-C. Régulation Du Cycle Cellulaire. *Biologie et Multimédia.* CNRS 2004. Accessed February, 2016 <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/>.
- ⁷⁷ Elstner E., Grillier I., et al. Combination of a potent 20-epi-vitamin D3 analogue (KH 1060) with 9-cis-retinoic acid irreversibly inhibits clonal growth, decreases bcl-2 expression, and induces apoptosis in HL-60 leukemic cells. *Cancer Res.* 1996;56(15):3570-76.

⁷⁸ Cancer Du Sein | Ligue Contre Le Cancer. Accessed January, 2016. <https://www.ligue-cancer.net/localisation/sein>.

⁷⁹ Les Points Clés - Cancer Du Sein | Institut National Du Cancer. Accessed February, 2016. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-points-cles>.

⁸⁰ Freedman DM, Looker AC, et al. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1594–1602

⁸¹ Garland CF, Gorham ED, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer : Pooled analyses. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;119:2705–09

⁸² Goodwin P., Cescon DW., et al., Feasibility of a randomized controlled trial of vitamin D vs. placebo in women with recently diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(2):759-67

⁸³ Engel P., Fagherazzi G., Serum 25(OH) Vitamin D and Risk of Breast Cancer: A Nested Case-Control Study from the French E3N Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;19:2341-50

⁸⁴ Manson MD., Bassuk SS., The Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Rationale and Design of a Large Randomized Controlled Trial of Vitamin D and Marine Omega-3 Fatty Acid Supplements for the Primary Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *Contemp Clin Trials.* 2012;33(1):159–71.

⁸⁵ Quelques Chiffres - Cancer Du Côlon | Institut National Du Cancer. Accessed January, 2016. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Quelques-chiffres>.

⁸⁶ Etude Épidémiologique Auprès Des Femmes de La MGEN. E3N. Accessed January, 2016. <http://www.e3n.fr/index.php/l-etude-e3n/la-cohorte-e3n>.

⁸⁷ Yanlei M., Peng Z., et al. Association Between Vitamin D and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3775-82

⁸⁸ Gorham ED., Garland CF., et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta- analysis. *Am J Prev Med.* 2007;32:210-6

⁸⁹ Cancer de La Prostate | Ligue Contre Le Cancer. Accessed February, 2016. <https://www.ligue-cancer.net/localisation/prostate#2>.

⁹⁰ Vitamine D et cancer de la prostate. Forum sur la prostate-Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate. 2012;vol 9-2

⁹¹ Giovannucci E. Vitamin D and Cancer Incidence in the Harvard Cohorts. *Ann Epidemiol.* 2009;19:84–88.

⁹² Beer TM., Ryan CW., et al. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. *J Clin Oncol.* 2008;26:1900-1.

⁹³ Inecalcitol - Mécanisme d'action. Hybigenics. Accessed April, 2016 <http://www.hybrigenics.com/contents/pharma/inecalcitol>

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

ANNEXES

DOSAGE DE LA VITAMINE D QUAND EST-IL VRAIMENT UTILE ?

CONTEXTE

ÉVITER LES EXAMENS DE BIOLOGIE INUTILES

► **LE NOMBRE DE DOSAGES DE 25(OH)D** réalisés en France a crû de manière exponentielle lors de ces dernières années. Il a ainsi augmenté de 250 % entre 2007 et 2009 et été multiplié par dix depuis 2005. Il est aujourd'hui le cinquième examen de biologie médicale le plus pratiqué et représente une enveloppe de 100,3 millions d'euros remboursés.

► **SOUVENT UTILE, LE DOSAGE DE LA VITAMINE D** n'est toutefois pas toujours prescrit à bon escient. La Haute autorité de santé (HAS) a publié, en 2013, une note de cadrage sur l'« *Utilité clinique du dosage de la vitamine D* ». Force est de constater que l'étude de la littérature ne valide la pertinence de ce dosage que pour une série de cas bien déterminés et l'écarte pour de nombreuses situations pour lesquelles le dosage est pourtant de plus en plus demandé.

► **EN DEHORS DES INDICATIONS RETENUES PAR LA HAS**, ce dosage effectué au sein de la population générale est d'un rapport coût/efficacité nettement moindre que la simple prescription d'une ampoule de vitamine D, le risque de surdosage étant nul dans cette situation.

► **DANS UN CONTEXTE DE CONTRAINTES ÉCONOMIQUES FORTES**, les prescripteurs comme les biologistes médicaux ont un intérêt commun à éviter les examens de biologie inutiles. En somme, à viser « *mieux de biologie plutôt que plus de biologie* ».

LA PRESCRIPTION

DOSAGE REMBOURSÉ/NON REMBOURSÉ

► Lorsque la prescription de Vit D est conforme aux recommandations de la HAS (voir les 6 cas ci-contre), le prescripteur note sur l'ordonnance soit l'indication clinique, soit la mention « conforme HAS ». Dans ces conditions, le dosage est pris en charge par l'Assurance maladie.

► Lorsque le dosage ne rentre pas dans le cadre déterminé par l'HAS, le prescripteur mentionne « HR » (Hors référence) ou « NR » (Non remboursé) et le patient ne sera pas remboursé.

En l'absence d'informations, la prescription du médecin est censée avoir été faite en conformité avec la Nomenclature et avec l'article 6211.8 du CSP : « Un examen de biologie médicale est réalisé sur le fondement d'une prescription qui contient les éléments cliniques pertinents. »

À SAVOIR

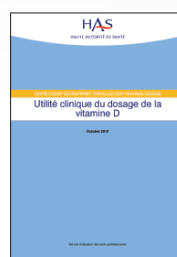
ÉVOLUTION DU RÔLE DES BIOLOGISTES MÉDICAUX

► De plus en plus complexe et pointue, la biologie médicale rend toujours plus indispensable le rôle d'expert du biologiste médical auprès des prescripteurs comme des patients. De nombreux médecins prescripteurs font d'ailleurs déjà largement appel aux biologistes médicaux pour valider leurs prescriptions de diagnostic dans certaines situations.

► Ce rôle a été renforcé par la loi du 30 mai 2013 réformant la profession. L'article L6211-8 du Code de la santé publique (CSP) stipule ainsi que « lorsqu'il l'estime approprié, le biologiste médical réalise [...] des examens de biologie médicale autres que ceux figurant sur la prescription, ou ne réalise pas tous les examens qui y figurent. »

► Il doit toutefois proposer les modifications au prescripteur (sauf en cas d'urgence ou d'indisponibilité) qui peut les refuser. Dans ce cas, les examens sont réalisés tels que mentionnés sur la prescription. Corolaire de ce rôle renforcé du biologiste, la prescription doit désormais contenir les éléments cliniques pertinents lui permettant d'exercer son expertise. Mais, dans tous les cas, le dernier mot reste au médecin prescripteur.

INDICATIONS LIMITÉES



Dans sa note de cadrage validée en janvier 2013 sur l'« *Utilité clinique du dosage de la vitamine D* », la Haute autorité de santé est très claire. Contrairement à ce que

l'engouement de ces dernières années pourrait laisser penser, le dosage de la vitamine D ne présente aucune utilité démontrée dans un grand nombre de situations cliniques et est à réserver à quelques indications bien identifiées. ■

LES 6 CAS DE PRESCRIPTION DE DOSAGE

La réalisation d'un examen biologique recherchant la quantité de vitamine D (25 OH) dans le sang peut être prescrite dans les cas suivants :

- 1 Diagnostic de rachitisme.
- 2 Diagnostic d'ostéomalacie.
- 3 Mention des AMM des médicaments de l'ostéoporose.
- 4 Personnes âgées victimes de chutes répétées.
- 5 Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal à partir de trois mois après la transplantation.
- 6 Traitement chirurgical de l'obésité chez l'adulte.

 SYNDICAT
DES BIOLOGISTES

11 rue de Fleury, Paris 6^e
Tél : 01 53 43 85 00
Mail : info@sdbio.fr
Site : www.sdbio.eu

INDICE FONCTIONNEL : HAQ

(Health Assessment Questionnaire)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
Habillement, soins corporels				
Etes-vous capable de :				
- Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
- Vous laver les cheveux ?				
Se lever				
Etes-vous capable de :				
- vous lever d'une chaise				
- vous mettre au lit et vous lever du lit				
Les repas				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande				
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
- ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
La marche				
Etes-vous capable de :				
- marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
- monter 5 marches ?				
Hygiène				
Etes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?				
- prendre un bain ?				
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
Attraper				
Etes-vous capable de :				
- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
Préhension				
Etes-vous capable de :				
- ouvrir une porte de voiture ?				
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
- ouvrir et fermer un robinet ?				
Autres activités				
Etes-vous capable de :				
- faire vos courses ?				
- monter et descendre de voiture ?				
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.				

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Canne	Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,..)
Déambulateur	Ustensiles spécialement adaptés
Béquilles	Chaise spécialement adaptée
Fauteuil roulant	
Autres, préciser.....	Autres, préciser.....

Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :

S'habiller et se préparer	Manger
Se lever	marcher

Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :

Siège de WC surélevé	Poignée ou barre de baignoire
Siège de baignoire	Instrument à long manche pour attraper les objets
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)	Instrument à long manche
Autres, préciser.....	

Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :

Hygiène	Saisir et ouvrir des objets
Atteindre et attraper	Courses et tâches ménagères

Méthode de calcul :

A chaque question est allouée la note suivante :

- 0 = sans aucune difficulté
- 1 = avec quelque difficulté
- 2 = avec beaucoup de difficulté
- 3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

Références bibliographiques :

FRIES J.F., SPITZ P., KRAINES R.G., HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980, 23, 137-145.

GUILLEMIN F., BRIANCON S., POUREIL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). Rev Rhum 1991, 58, 459-465.

RICHARD Vianney

Vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques

Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2016

Mots clés : vitamine D ; cancer ; extra-osseux

Résumé : La vitamine D voit son nombre de prescription augmenter depuis quelques années. Pourquoi tant de considération pour une vitamine autrefois utilisée seulement pour prévenir le rachitisme ? La recherche médicale a permis de comprendre et d'isoler de nouvelles localisations du récepteur de cette vitamine. Ainsi, alors que dans l'imaginaire collectif la vitamine D est juste un facteur de bonne santé osseuse, elle apparaît en fait incontournable dans de nombreuses autres pathologies comme certains cancers, sclérose en plaque ou maladies auto-immunes...

Jury :

Président et maître de thèse : Mr CHILLON Jean-Marc

Membres : Mr OUDRHIRI Jaafar

Mr DUBOIS Thomas