



HAL
open science

**Besoins en vitamine D au cours de la grossesse.
Application à la comparaison des prescriptions de
vitamine D dans la région Nord et la région Sud de la
France**

Perrine Terrien

► **To cite this version:**

Perrine Terrien. Besoins en vitamine D au cours de la grossesse. Application à la comparaison des prescriptions de vitamine D dans la région Nord et la région Sud de la France. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03207815

HAL Id: dumas-03207815

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03207815v1>

Submitted on 26 Apr 2021

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 ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019-2020

N°

THESE

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 27 octobre 2020

Par *TERRIEN Perrine*

Née le 12/01/1996 à Rouen

Besoins en vitamine D au cours de la grossesse.

**Application à la comparaison des prescriptions de vitamine D
dans la région Nord et la région Sud de la France.**

Président du jury : Mr Gilles GARGALA – Maître de conférences
des Universités, Praticien Hospitalier

Directeur de thèse : Mr Frédéric ZIEGLER – Maître de conférences
des Universités, Praticien Hospitalier

Membres du jury : Mme Agnès DERLY – Docteur en Pharmacie
Mme Eve OLIVIER – Docteur en Pharmacie

Remerciements

A **Monsieur le Docteur Frédéric ZIEGLER**, d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, vos conseils ainsi que vos nombreuses relectures durant la rédaction de cette thèse. Je tiens également à vous remercier pour les enseignements que vous m'avez dispensés à la faculté. Veuillez trouver ici ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

A **Monsieur le Professeur Gilles GARGALA**, de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci également pour tous les enseignements apportés au cours de mes études ainsi que pour votre accueil au laboratoire de parasitologie durant mon stage hospitalier. Recevez ici mes meilleurs remerciements.

A **Madame le Docteur Agnès DERLY**, de vous être rendue disponible afin d'intégrer mon jury de thèse. Merci de me transmettre chaque jour votre passion pour ce merveilleux métier et merci pour la formation que vous m'avez apportée durant toutes ces années. Recevez ici toute ma reconnaissance et ma gratitude.

A **Madame le Docteur Eve OLIVIER**, de me faire l'honneur d'accepter de prendre part à ce jury de thèse. Merci pour tout ce que tu m'as appris jusqu'ici et pour tout ce que tu pourras encore m'apprendre, merci d'avoir été présente le jour de mon examen final et merci également d'être de nouveau présente aujourd'hui, afin de juger ce travail. Je te prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon entière reconnaissance.

A **Monsieur Derly**, de m'avoir accordé votre confiance depuis ma seconde année d'étude. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour ce que vous m'apprenez encore aujourd'hui.

A **mes collègues**, pour tout ce que vous m'avez apporté et ce que vous m'apportez encore aujourd'hui. A Amandine, Sylvie, Sandrine G., Thomas, Karine, Jennifer, Sandrine D, Julie, Madison, Marie. Sans oublier Philippine, nos petites retraitées Ghislaine et Irène, ainsi que les petits nouveaux Antoine et Marie. C'est un immense plaisir de travailler avec des personnes aussi adorables que vous !

A **mes parents**, pour votre soutien durant toutes ces années d'études mais également pour tout ce que vous m'avez apporté jusqu'à aujourd'hui. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir redonné confiance en moi dans les moments de doutes. Ma réussite, c'est à vous que je la dois. **Doudou**, ce que je dis ici vaut également pour toi, merci de m'avoir toujours considérée comme ta propre fille.

A **mon frère Clément**, même si je ne te le dis pas souvent, je t'aime et je suis fière de toi.

A **mes grands-parents**, qui m'ont élevée et qui m'ont tellement apporté tout au long de ma vie. Je vous aime.

A **Véronique**, ainsi qu'à **Alicia et Charlène**, pour votre soutien durant toutes ces années.

A **ma belle-famille**, de m'intégrer aussi chaleureusement dans votre famille ainsi que pour votre soutien durant ces études.

A toi, **Tata**, grâce à qui je me suis orientée vers des études de santé. J'espère que de là-haut tu es fière de moi. Tu me manques.

A ma **Pharma Team**, sans qui ces années d'études n'auraient pas été aussi mémorables !
A ma Pauline B., Thomas et Robin, les quatre membres fondateurs de la Pharma Team, mes frères et sœur de Fal', tout a commencé avec vous, tout simplement merci !

A « **mes Filles Sûr** » : Elodie, Léa, Mathilde, Morgane et mes deux Pauline qui au fil des années sont devenues bien plus que des amies ! A tous les moments partagés ensemble et à tous ceux encore à venir. Un remerciement particulier à Morgane, mon alliée durant nos nombreuses heures de cours, sans qui une partie de cette thèse n'aurait pas pu voir le jour.

A **mon Fanfan**, pour le soutien que tu m'as apporté lorsque j'en avais besoin. A nos nombreux dimanches soir à se demander ce qu'on allait manger ainsi qu'à tes fameuses pâtes au cheddar !

A **ma Bande de Fou** : « Il y a les amis, il y a la famille et il y a les amis qui deviennent la famille », merci pour ce que vous êtes et ce que vous m'apportez au quotidien.

Et enfin à toi, **mon chaton Anthony**, pour m'avoir soutenue durant toutes ces années d'études ainsi que durant la rédaction de cette thèse. Merci pour ton amour et merci de me rendre si heureuse depuis désormais plus de 7 ans. Cette année aura été riche en émotions pour nous. Une nouvelle page se tourne, nous allons enfin pouvoir profiter de la vie. Je t'aime.

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Liste des enseignants-chercheurs de l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (surnombre)	HCN	Anatomie – Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation
Médicale Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie Anesthésiologie –
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (détachement)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB Cécile CORBIERE	Législation pharmaceutique et économie de la santé Mme Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé Mme
Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med) Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) Mme

Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med) Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med) Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med) Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med) Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med) Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med) Physiologie

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med) Physiologie (Unité Inserm 1076) Mr

Frédéric **PASQUET** Sciences du langage, orthophonie

Mme Christine **RONDANINO** (med) Physiologie de la reproduction

Mr Youssan Var **TAN** Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med) Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Plan

Liste des figures et tableaux	18
Liste des abréviations	21
Introduction	26
I. La vitamine D – Généralités	28
A. Définition d'une vitamine.....	28
B. Structure chimique.....	30
C. Unité de mesure	30
D. Les sources	31
1. Apports exogènes	31
2. Synthèse endogène	33
E. Physiologie	36
1. Absorption	36
2. Transport.....	38
3. Métabolisme de la vitamine D.....	38
4. Stockage.....	41
5. Le catabolisme	41
6. Elimination	42
F. Mécanisme d'action de la vitamine D.....	42
1. Mode d'action génomique	42
2. Mode d'action non génomique	43
G. Les rôles physiologiques de la vitamine D.....	44
1. Action endocrine : le métabolisme phosphocalcique	44
2. Action paracrine/autocrine : rôle extra osseux	49
H. Les recommandations	63
1. Le statut optimal	63
2. Les apports recommandés en vitamine D.....	66

II.	Les facteurs influençant le statut en vitamine D	68
A.	Les facteurs influençant la synthèse cutanée	68
1.	L'angle zénithal solaire	68
2.	La durée d'ensoleillement	72
3.	La durée d'exposition	73
4.	La pollution atmosphérique	74
5.	L'utilisation d'écrans solaires.....	76
6.	Les vêtements	77
7.	La pigmentation cutanée.....	79
8.	L'âge.....	81
B.	L'indice de Masse Corporelle (IMC)	84
C.	Les conditions médicales.....	85
1.	La prise de médicaments	85
2.	Pathologies influençant le statut en vitamine D	86
D.	Les habitudes de vie	87
E.	La supplémentation orale en France en vitamine D	88
1.	Recommandations actuelles concernant la supplémentation en vitamine D.....	88
2.	Spécialités contenant de la vitamine D disponibles à l'officine	92
3.	Aliments enrichis en vitamine D	93
III.	Vitamine D et grossesse	95
A.	Concentrations sériques en vitamine D au cours de la grossesse	95
B.	Recommandations actuelles de supplémentation en vitamine D durant la grossesse en France.	97
C.	Les risques de déficience en vitamine D au cours de la grossesse	98
1.	Les risques pour la mère.....	99
2.	Les risques pour l'enfant	105
IV.	Application à la comparaison des prescriptions de vitamine D dans la région nord et la région sud de la France.....	112

A.	Introduction	112
B.	Matériel et méthodes	112
1.	Population	112
2.	Critères d'inclusion.....	113
3.	Recueil des données.....	113
C.	Résultats.....	114
1.	Nombre de délivrances	114
2.	Influence de la saison	116
3.	L'influence de l'âge.....	117
4.	Influence du sexe	119
5.	Indications de la vitamine D	120
6.	Prescripteurs	122
D.	Discussion.....	123
1.	Les limites de l'enquête	123
2.	Discussion sur l'enquête	124
E.	Conclusion.....	125
V.	Discussion générale.....	126
	Conclusion.....	127
	Bibliographie.....	128
	ANNEXES	137

Liste des figures et tableaux

Figures

Figure 1 : Structure du cholécalférol et de l'ergocalciférol	30
Figure 2 : Structure du 7-déhydrocholestérol.....	33
Figure 3 : Conversion du 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3 puis en vitamine D3.....	34
Figure 4 : Effets des UV-B sur la production et la régulation de la concentration en vitamine D3	35
Figure 5 : Comparaison de la concentration en 25(OH)D circulante selon le véhicule du supplément en vitamine D.....	37
Figure 6 : Schéma récapitulatif du métabolisme de la vitamine D.	40
Figure 7 : Absorption intestinale du calcium	45
Figure 8 : Absorption rénale du calcium	48
Figure 9 : Concentration sérique moyenne en vitamine D par rapport aux nombres de cas/1M et à la mortalité/1M du COVID-19.	55
Figure 10 : Schéma récapitulatif des actions de la vitamine D chez l'Homme	62
Figure 11 : Seuils de concentrations sériques en 25(OH)D recommandés par différents organismes pour la définition du statut en vitamine D.....	64
Figure 12 : Influence de la saison sur la concentration en 25(OH)D et en PTH intacte	69
Figure 13 : Influence de la saison, de l'heure d'exposition et de la latitude sur la synthèse de la prévitamine D3	71
Figure 14 : Durée moyenne d'ensoleillement (en heures/an) selon le département de résidence en France métropolitaine (hors Corse).	72
Figure 15 : Impact de l'exposition aux rayonnements UV-B en fonction du temps sur la répartition du 7-DHC et de ses photo-produits dans la couche basale des cellules cutanées.	74
Figure 16 : Comparaison de la concentration sérique en 25(OH)D chez les femmes vivants à Tehran et Ghazvin.	75
Figure 17 : Comparaison de la concentration sérique en 25(OH)D chez les femmes portant des vêtements couvrants et chez les femmes avec un style vestimentaire occidental.	78
Figure 18 : Classification des phototypes selon Fitzpatrick.....	79

Figure 19 : Conversion du 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3 selon le phototype de peau II et V.....	80
Figure 20 : Concentrations de vitamine D sérique chez des sujets jeunes et âgés en bonne santé, exposés aux rayons UV-B.	82
Figure 21 : Concentrations de 7-déhydrocholestérol par unité de surface de l'épiderme humain (●), de la couche basale (Δ) et du derme (○) selon l'âge.	82
Figure 22 : Expression du VDR, de CYP27B1, CYP24A1 et PTH selon l'âge dans les glandes parathyroïdes.	83
Figure 23 : Concentrations sériques moyennes de 25(OH)D dans les groupes contrôle (●) et d'obèses (○) après un apport oral de vitamine D2 (ergocalciférol : 50000 UI).....	84
Figure 24 : Comparaison de l'évolution de la concentration sérique en 25(OH)D après apport orale de 50.000UI de vitamine D2 ou D3.....	89
Figure 25 : Représentation des changements physiologiques durant la grossesse permettant d'optimiser la santé osseuse du fœtus.	97
Figure 26 : Image montrant un cas de craniotabès.....	108
Figure 27 : Comparaison des déformations de jambes possibles lors d'un rachitisme à des jambes dites "normales".	109
Figure 28 : Anatomie de la dent.	110
Figure 29 : Pourcentage de prescriptions en vitamine D en fonction du nombre de patients servis selon les mois à Gournay-en-Bray	117
Figure 30 : Répartition en fonction de l'âge des délivrances en vitamine D.....	117
Figure 31 : Répartition en fonction de l'âge des délivrances en vitamine D à Gournay-en-Bray et Montpellier.	118
Figure 32 : Délivrance en vitamine D selon le sexe à Gournay-en-Bray et à Montpellier (hors pédiatrie).....	119
Figure 33 : Indications des prescriptions en vitamine D durant l'étude.	120
Figure 34 : Prescripteurs de vitamine D dans l'étude.	122

Tableaux

Tableau 1 : Liste des substances répondant à la définition "vitamine".....	29
Tableau 2 : Sources en vitamine D3.....	32
Tableau 3 : Synthèse des seuils de concentration sérique en 25(OH)D déterminant le statut en vitamine D chez l'adulte.....	66
Tableau 4 : Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'Académie nationale de médecine.....	67
Tableau 5 : Concentrations sériques moyennes en 25(OH)D (ng/mL) en distribution (%) selon les valeurs seuils, la durée moyenne d'ensoleillement du département de résidence et la saison en France métropolitaine.	73
Tableau 6 : Protocole de supplémentation en vitamine D proposé par le GRIO chez les patients à risques dont la 25(OH)D a été dosée.	90
Tableau 7 : Recommandation de la Société Française de Pédiatrie concernant la supplémentation en vitamine D chez les enfants.....	91
Tableau 8 : Nombre de délivrances de vitamine D selon le nombre de patient servis du 11 février 2019 au 17 mars 2019 à Montpellier et à Gournay-en-Bray.....	115
Tableau 9 : Nombre de délivrances de vitamine D selon le nombre de patient servis du 11 février 2019 à 31 décembre 2019 à Gournay-en-Bray.....	115
Tableau 10 : Synthèse du nombre de délivrances en vitamine D à Gournay-en-Bray comparé au nombre de patients servis.	116

Liste des abréviations

25(OH)D	25-hydroxyvitamine D = Calcidiol
1,25(OH) ₂ D	1, 25-dihydroxyvitamine D = Calcitriol
7-DHC	7-déhydrocholestérol
AFSSA	Agence française de sécurité des sanitaires des aliments
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AGS	American Geriatrics Society
AJR	Apports journaliers recommandés
ANC	Apports nutritionnels conseillés
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et de travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOR	Adjusted Odds Ratio
APP	American Academy of Pediatrics
ATP	Adénosine triphosphate
BNM	Besoin Nutritionnel Moyen
CaBP9k	Calbindin-D9k
CaSR	Récepteur sensible au calcium
CD	Cluster de différenciation (Lymphocyte TCD4+/CD4 ou TCD8+)
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
COX	Cyclo-oxygénase
CYP	Cytochrome P450 (hémoprotéine)
DACH	Deutschland, Austria and Confederation Helvetica

DBP	Vitamin D-Binding Protein = Protéine de liaison à la vitamine D
DGCCRF	Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes
DMP	Dossier Médical Partagé
EBV	Virus d'Epstein-Barr
EFSA	European Food Safety Authority, appelée en France Autorité européenne de sécurité des aliments
ERp57	Protéine du réticulum endoplasmique 57
FGF	Fibroblastic Growth Factor
GRIO	Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
GRP	Glucose-Regulated Protein
GSK	Glycogène synthase kinase
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	High density lipoprotein
HNF	Hepatic nuclear factor
HSV	Herpes simplex virus
IC	Intervalle de Confiance
ICAM	Molécule d'adhésion intercellulaire
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IOF	International Osteoporosis Foundation
IOM	Institute of Medicine

iPTH	PTH intacte
LEF	Lymphoid enhancer factor
LGO	Logiciel de Gestion en Officine
LRP	Lipoprotein receptor-related protein
Lymphocyte Th	Lymphocyte T-Helper
Lymphocyte Tregs	Lymphocyte T régulateur
MAP-K	Mitogen-activated protein kinases
MARRS	Membrane Association Rapid Response Steroid binding protein
MMP	Métalloprotéases matricielles
MT	Médecin Traitant
NCX	Echangeur sodium/calcium
NF- κ B	Nuclear factor kappa-B
NK	Natural killer cell
NO	Azote
NO ₂	Dioxyde d'azote
NPC1L1	Niemann–Pick C1-like 1 (protéine)
NPT2b	Co-transporteur sodium-phosphate
NR	Non renseigné
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PAI	Plasminogen activator inhibitor-1
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
Pdia3	Protein disulfide isomerase Family A member 3
PM ₁₀	Particules de moins de 10 μ m de diamètre

PMCA	Protein Misfolding Cyclic Amplification
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PPD	Persistent Pigment Darkening
PTH	Parathormone
PTHrP	Parathyroid hormone-related protein
PXR	Pregnane X Receptor
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RANTES	Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RNP	Référence nutritionnelle pour la population
RR	Risque Relatif
RXR	Retinoid X receptor
RUNX2	Runt-related transcription factor 2
SACN	Scientific Advisory Committee on Nutrition
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SEP	Sclérose en plaque
SFP	Société Française de Pédiatrie
SHP	Small heterodimer partner
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SNC	Système Nerveux Central
SPF	Sun Protection Factor
SRA	Système rénine-angiotensine
SRIS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
t-PA	Activateur tissulaire du plasminogène

TCF	T cell factor
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor necrosis factor
TRPV	Transient receptor potential channels, of the vanilloid subtype
UI	Unité Internationale
UPF	Ultraviolet Protection Factor
UV-B	Ultraviolet B
VCAM	Molécule d'adhésion vasculaire
VDR	Vitamin D Receptor = Récepteur à la vitamine D
VDRE	Elément de réponse à la vitamine D
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VRS	Virus respiratoire syncytial

Introduction

La vitamine D, également appelée « vitamine du soleil », est connue depuis des années, en cas de carence, pour être à l'origine de maladies osseuses telles que le rachitisme, l'ostéomalacie ou encore l'ostéoporose. Cependant, depuis les années 1980, un nouvel engouement dans le domaine de la recherche s'est créé autour de celle-ci. En effet, un nombre conséquent de recherches ont montré que les récepteurs de la vitamine D sont présents dans de nombreux tissus à l'origine d'effets extra-osseux de la vitamine D. Les résultats de ces études font cependant l'objet de nombreux débats et de controverses, certaines d'entre-elles rapportant qu'une hypovitaminose D peut être une cause majeure du développement de nombreuses maladies, comme certains cancers, le diabète, les maladies auto-immunes ou encore certaines maladies cardiovasculaires.

Ces récentes recherches n'excluent pas la femme enceinte. Aujourd'hui nous savons que le statut en vitamine D est un facteur déterminant de la santé de la femme enceinte, mais il est également impliqué dans la santé générale du fœtus et du nouveau-né, la vitamine D traversant le placenta. C'est pourquoi le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français recommande pour les femmes enceintes, une supplémentation en vitamine D à partir du 7ème mois de grossesse.

En France, selon l'étude nationale *Nutrition Santé 2006-2007*, 79 % des hommes et 81 % des femmes avaient une concentration sérique en vitamine D inférieure au seuil optimal.

Au vu des récentes découvertes, il nous a semblé intéressant d'étudier les besoins en vitamine D chez la femme enceinte et les conséquences d'une hypovitaminose D lors d'une grossesse pour la mère et le fœtus. Le statut en vitamine D dépendant principalement de la synthèse cutanée, donc de l'exposition au soleil, nous avons également voulu comparer les habitudes de prescription dans le Nord et le Sud de la France.

C'est pourquoi, dans un premier temps, nous nous intéresserons au métabolisme de la vitamine D et aux rôles de celle-ci, qu'ils soient osseux ou extra-osseux. Le statut en vitamine D des français, et donc de la femme enceinte, étant majoritairement en dessous des recommandations, nous verrons dans un second temps quels sont les facteurs influençant ce statut. Par la suite, nous traiterons les conséquences de l'hypovitaminose D durant la grossesse sur la mère et le

fœtus. Puis nous finirons par les résultats de notre étude sur la comparaison des prescriptions en vitamine D dans le Nord et le Sud de la France.

I. La vitamine D – Généralités

A. Définition d'une vitamine

L'étymologie du mot « vitamine » provient du latin *vita* signifiant « vie » et de l'anglais *amine* signifiant « amine » car le biochimiste à l'origine de ce terme pensait pouvoir classer ces substances dans le groupe des amines (*CNRTL 2020*).

Les vitamines sont des substances organiques actives, vitales, indispensables à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme, mais qui ne peut en effectuer lui-même la synthèse (Tableau 1) (*ANSES 2017b; Larousse 2020*). Celles-ci doivent donc être apportées par l'alimentation. Cependant quelques vitamines font exception, car il existe pour elles, d'autres sources pouvant remplacer les apports alimentaires :

- L'exposition de la peau aux ultra-violets solaires pour la vitamine D
- La synthèse à partir du tryptophane pour la niacine
- La synthèse par la flore microbienne digestive pour la vitamine K.

La plupart agissent comme des coenzymes ou des cofacteurs au cours des réactions enzymatiques, c'est pourquoi les besoins quotidiens en vitamines ne sont que de quelques microgrammes voire de quelques milligrammes.

Tableau 1 : Liste des substances répondant à la définition "vitamine".

<u>Solubilité</u>	<u>Abréviation</u>	<u>Nom chimique</u>
<u>Hydrosoluble</u>	Vitamine B1	Thiamine
	Vitamine B2	Riboflavine
	Vitamine B3 ou PP	Acide nicotinique/Niacine
	Vitamine B5	Acide pantothénique
	Vitamine B6	Pyridoxine
	Vitamine B8	Biotine
	Vitamine B9	Acide folique
	Vitamine B12	Cobalamine
	Vitamine C	Acide ascorbique
<u>Liposoluble</u>	Vitamine A / Provitamine A	Rétinol / β -carotène
	Vitamine D2	Ergocalciférol
	Vitamine D3	Cholécalciférol
	Vitamine E	Tocophérols
	Vitamine K1	Phylloquinone
	Vitamine K2	Ménaquinone

B. Structure chimique

La vitamine D possède une structure proche de celles des hormones stéroïdes (Figure 1). (*Landrier 2014*). Ces stéroïdes sont des sécostéroïdes (la liaison 9,10 du cycle B est rompue), ils dérivent du noyau cyclophénantrénique. (*Guilland 2015*)

La chaîne latérale fixée en C17 permet de distinguer :

- La vitamine D2, appelée également ergocalciférol, dont la chaîne aliphatique est insaturée entre les carbones 22 et 23 et méthylée sur le carbone 24.
- La vitamine D3, appelée également cholécalciférol, dont la chaîne aliphatique est saturée.

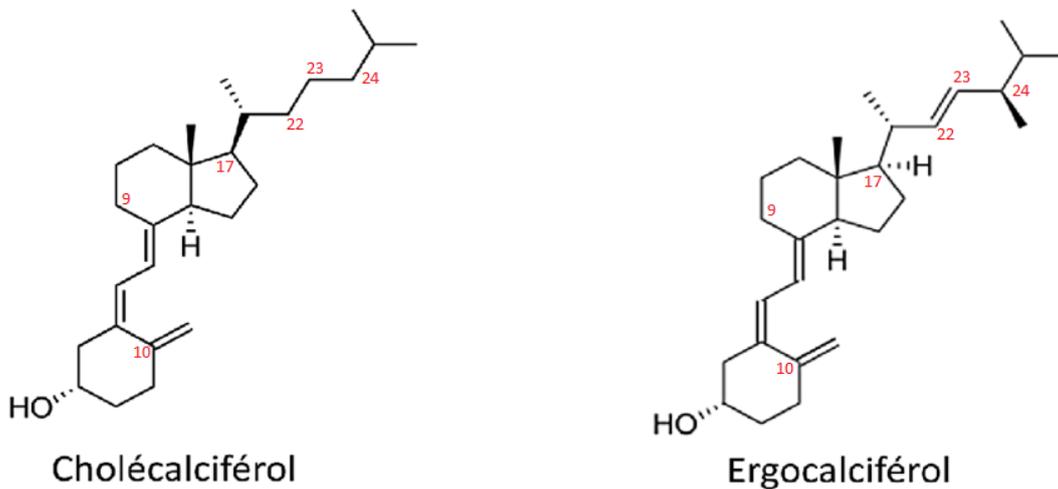


Figure 1 : Structure du cholécalciférol et de l'ergocalciférol

C. Unité de mesure

La vitamine D est mesurée :

- En unités internationales (UI) ou en microgrammes (μg) pour ce qui est des médicaments, des compléments alimentaires.
- En nanogrammes par millilitre (ng/mL) ou en nanomoles par litre (nmol/L) lorsque l'on veut mesurer la concentration sérique de 25(OH)D.

Noter que $40 \text{ UI} = 1 \mu\text{g}$ et que pour convertir des ng/mL aux nmol/L , il faut multiplier la valeur en ng/mL par 2,5. (*La Nutrition 2017*)

D. Les sources

La vitamine D trouve deux origines :

- L'alimentation, on parle donc d'apport exogène (vitamine D2 et D3), contribue à l'apport de 10 à 20 % de la vitamine D.
- La synthèse cutanée, on parle donc d'apport endogène (vitamine D3) contribue à l'apport de 80-90 % de la vitamine D. (*Briot et al. 2009*)

La vitamine D n'est donc pas une vitamine habituelle car sa principale source n'est pas nutritionnelle, c'est pourquoi à l'heure actuelle, on considère la vitamine D comme une pré-pro-hormone.

1. Apports exogènes

Les aliments apportant de la vitamine D en quantité significative sont restreints. Elle est présente dans notre alimentation sous deux formes :

- La vitamine D2 dont les sources alimentaires sont peu nombreuses et essentiellement végétales (céréales, champignons, levures). Ce sont principalement certains champignons séchés au soleil qui en sont la source. Le Shiitake est celui apportant le plus de vitamine D2 lorsqu'il est séché au soleil : environ 20-30 µg pour 100 g.
- La vitamine D3 dont les sources sont animales (Tableau 2). (*ANSES 2018*) Etant une vitamine liposoluble, on la retrouve principalement dans les poissons à chair grasse et dans le foie des poissons à chair maigre. (*Souberbielle et Benhamou 2015*)

Tableau 2 : Sources en vitamine D3

<u>Source de vitamine D3</u>	<u>Apport moyen en vitamine D3 (µg/100g)</u>
Huile de foie de morue	250
Foie de morue, cru	100
Foie de morue, appertisé, égoutté	54,3
Chinchard gras, cru	48,5
Chinchard maigre, cru	41,2
Œufs de cabillaud, fumés, semi-conserve	27,2
Hareng fumé au naturel	22
Saumon cru	8,6
Saumon fumé	5,45
Œuf cru	2
Yaourt, lait fermenté ou spécialité laitière, nature	0,8

Note : la vitamine D n'étant pas thermolabile, sa teneur dans les aliments cuits est similaire.

Quelques aliments sont enrichis en vitamine D (ex : laitages ou céréales : 1,25 µg pour 100 mg ou 100 mL en général ; huile végétale de qualité alimentaire). Il existe également des suppléments médicamenteux sous forme de vitamine D2 ou D3. (*Souberbielle et Benhamou 2015*)

En France, les principaux aliments contributeurs aux apports en vitamine D dans la population sont les poissons et les produits laitiers (yaourts, fromage blanc, fromage, lait) qui contribuent respectivement à 19 % et 25 % des apports chez les adultes et à 12 et 40 % des apports en vitamine D chez les enfants de 11 à 17 ans. (*ANSES 2019*)

En France le calcul traditionnel des apports alimentaires journaliers en vitamine D de la population générale donne une valeur moyenne d'environ 2,5 µg. Cependant ces apports sont probablement plus élevés car dans le calcul traditionnel on ignore la contribution de la 25(OH)D qui est présente dans certains aliments (notamment dans la viande, les abats, la charcuterie), ses apports étant en règle générale de l'ordre de 0,5 à 2 µg pour 100 g sachant que la 25(OH)D est 5 à 8 fois plus puissante que la vitamine D pour augmenter la concentration sérique en 25(OH)D. (*Souberbielle et Benhamou 2015*)

2. Synthèse endogène

a) La synthèse

La synthèse endogène du cholécalciférol se fait dans la peau à partir du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) appelé également provitamine D3, sous l'effet des rayons ultra-violet de grande longueur d'onde et de la chaleur.

Le 7-DHC est un dérivé du cholestérol, il est principalement présent dans les couches profondes de l'épiderme. Il possède la structure tétracyclique (Figure 2) et la chaîne latérale du cholestérol ainsi que deux doubles liaisons sur le cycle B en 5-6 et 7-8. (Guilland 2015)

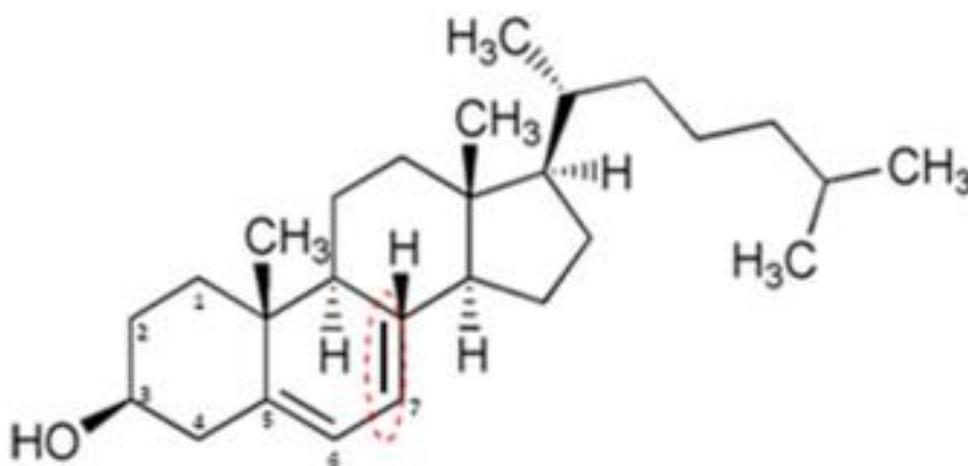


Figure 2 : Structure du 7-déhydrocholestérol

L'action des UV-B (dans l'idéal avec une longueur d'onde comprise entre 290 à 315 nm) sur le cycle B provoque une rupture au niveau de la liaison 9-10 permettant une ouverture du cycle, puis une rotation à 180° du cycle A donnant ainsi la prévitamine D3. Sous l'action de la chaleur, cette prévitamine D3 est ensuite isomérisée en vitamine D3 comme nous le montre la Figure 3. (Guilland 2015)

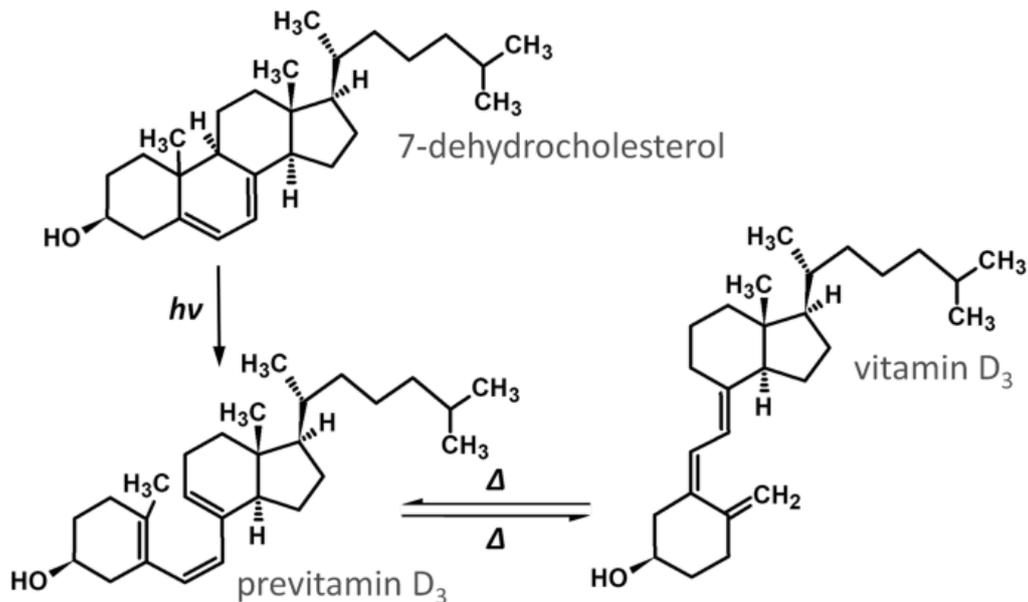


Figure 3 : Conversion du 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3 puis en vitamine D3.

b) Régulation de la synthèse endogène de la vitamine D3

La synthèse cutanée en vitamine D3 est saturable, elle fait l'objet d'une autorégulation par un système de rétrocontrôle négatif situé à deux niveaux (Figure 4). (Goncalves et al. 2010)

Tout d'abord la prévitamine D3 est inactivée par photo-isomérisation (lorsque l'exposition solaire est prolongée) en lumistérol et en tachystérol, cette formation est réversible lorsque la concentration en prévitamine D3 diminue.

Ensuite, la vitamine D3 peut être dégradée en 5,6-transvitamine D3 et en suprastérols 1 et 2, ce qui constitue un facteur limitant la capacité de synthèse de la vitamine D3 en cas d'exposition solaire prolongée. (Guilland 2015)

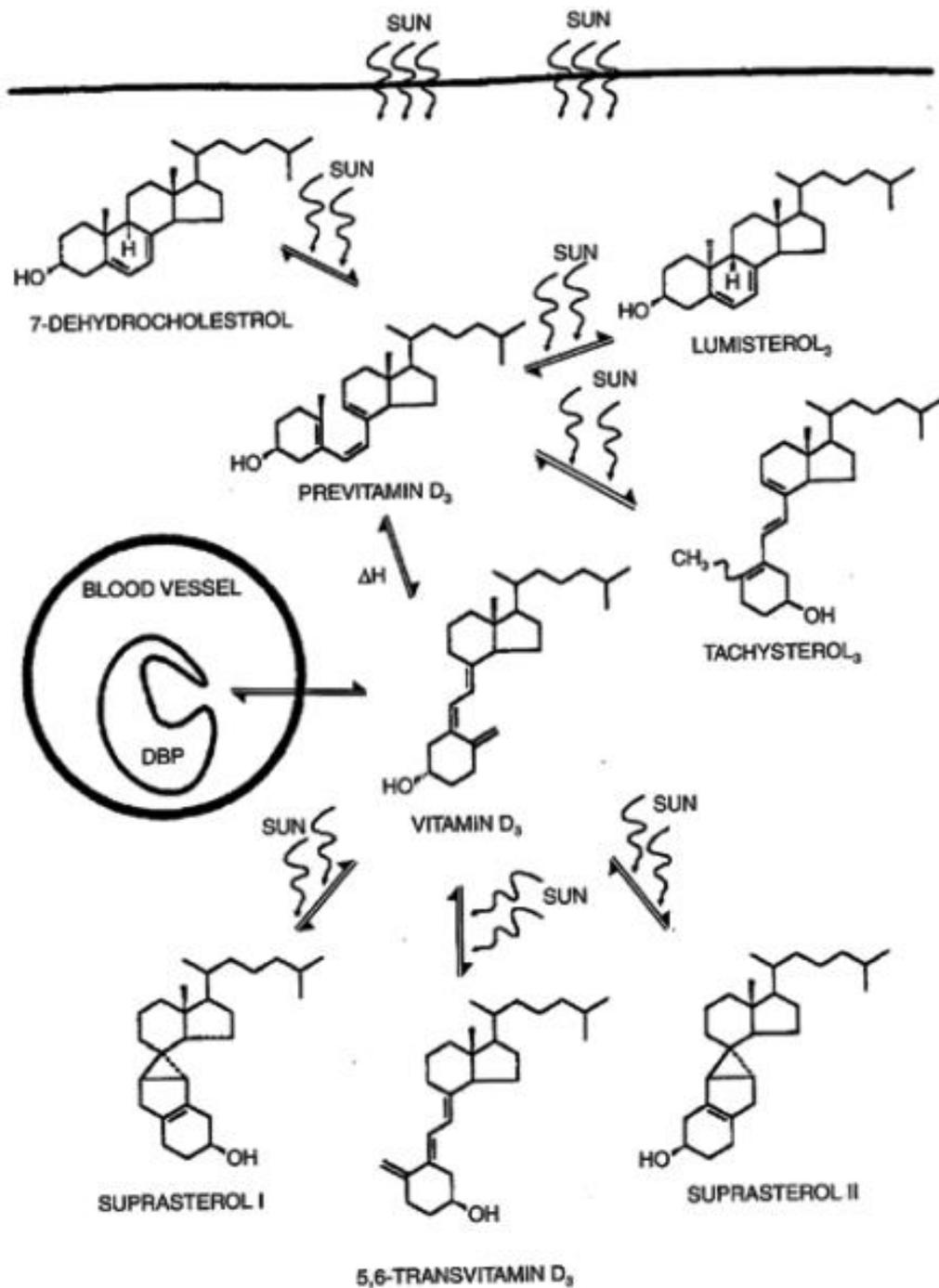


Figure 4 : Effets des UV-B sur la production et la régulation de la concentration en vitamine D3

c) Limite de la synthèse endogène

De nombreux facteurs déterminent la capacité de la peau à synthétiser la vitamine D3 : la saison, le niveau de pigmentation de la peau, l'âge, la surface de la peau exposée, la géographie, la culture... Ces limites seront développées ultérieurement.

E. Physiologie

1. Absorption

L'absorption intestinale de la vitamine D se fait principalement dans la partie proximale de l'intestin grêle. Cette absorption a lieu après incorporation de la vitamine D dans des micelles composées de sels biliaires, d'acides gras libres et de monoglycérides afin de rejoindre le réseau lymphatique. (*Guilland 2015*)

Cette absorption est lente (2 % de la dose ingérée est retrouvée dans le sang deux à trois heures après une prise orale) et majoritairement passive. La vitamine D3 ayant une structure chimique proche de celle du cholestérol, une petite fraction de l'absorption dépend des transporteurs de cholestérol, notamment via le NPC1L1 présent dans l'entérocyte. En effet, une étude utilisant des cellules Caco-2 (cellules d'adénocarcinomes du côlon humain capables d'exprimer par différenciation les caractéristiques de cellules intestinales adultes et pouvant être ainsi utilisées comme outils in vitro afin de réaliser des études rattachées à la fonction des cellules intestinales comme les entérocytes) a montré que les phytostérols, utilisés pour inhiber l'absorption intestinale du cholestérol, ainsi que le cholestérol inhibent significativement l'incorporation micellaire de la vitamine D3 ainsi que son captage par les cellules Caco-2. (*Goncalves et al. 2010*)

Contrairement à la synthèse endogène, l'absorption de la vitamine D via les apports alimentaires n'est pas régulée. La toxicité en vitamine D, même si elle est rare, relève donc d'un apport important en vitamine D, la plupart du temps par une supplémentation excessive, et non d'une exposition prolongée. (*Vogiatzi et al. 2014; Guilland 2015*)

L'absorption de la vitamine D semble influencée par le milieu dans laquelle elle se trouve (Figure 5). Une revue a comparé la biodisponibilité de médicaments ou de suppléments en vitamine D selon la nature du véhicule dans laquelle elle se trouve. Ces véhicules étaient l'huile, l'amidon ou la cellulose modifiée et l'éthanol. Comme nous le montre le graphique ci-dessous, l'huile semble être le véhicule permettant d'augmenter la biodisponibilité de la vitamine D de la façon la plus importante, suivi de l'amidon ou de la cellulose modifiée puis de l'éthanol. (Grossmann et Tangpricha 2010)

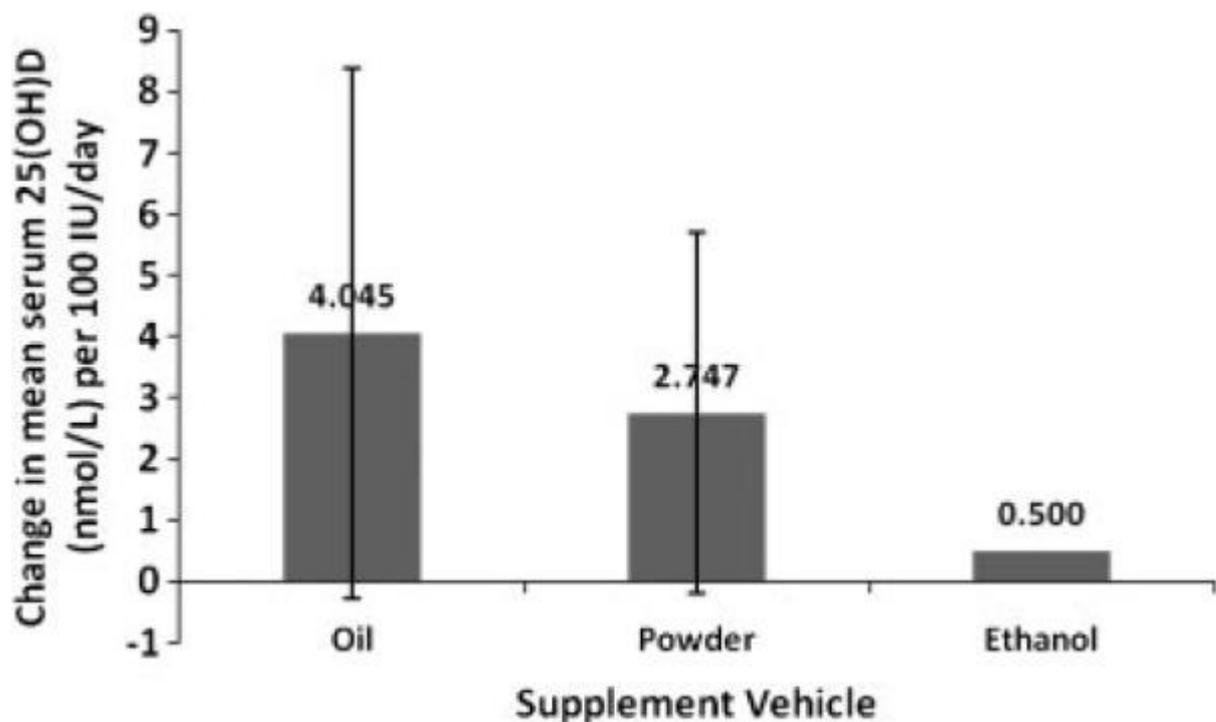


Figure 5 : Comparaison de la concentration en 25(OH)D circulante selon le véhicule du supplément en vitamine D.

Concernant la 25(OH)D₃ et la 1,25(OH)₂D₃ retrouvées dans l'alimentation elles sont absorbées dans le jéjunum proximal de façon plus rapide et plus efficace que la vitamine D et passent directement dans la veine porte. (Guilland 2015)

2. Transport

La vitamine D absorbée dans l'intestin grêle est incorporée aux chylomicrons afin de rejoindre la circulation sanguine via la voie lymphatique afin d'être captée par le foie.

La vitamine D3 synthétisée par la peau est transportée dans le sang principalement par une protéine de transport, la Vitamin-D-Binding Protein (DBP), pour ensuite rejoindre le foie. (Guilland 2015)

3. Métabolisme de la vitamine D

La description de ce métabolisme est valable aussi bien pour la vitamine D3 que pour la vitamine D2. Le terme général de « vitamine D » sera utilisé.

a) *Le métabolisme*

Afin d'être active, la vitamine D (cholécalférol) doit subir deux hydroxylations, pour cela elle doit passer par le foie puis par les reins (Figure 6). (Netgen 2008)

Une fois parvenue au foie, elle subit une hydroxylation sur le carbone 25 par une enzyme, la 25-hydroxylase, pour former la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) appelée également calcidiol ou calcifédiol. La 25(OH)D représente la forme de réserve de la vitamine D. Le statut vitaminique d'un individu est représenté par la concentration sérique en 25(OH)D. Il faut noter que cette hydroxylation n'est pas régulée : plus la quantité synthétisée et ingérée est grande plus la concentration sérique de 25(OH)D sera importante.

La 25-hydroxylase est un ensemble d'enzymes de la famille des cytochromes P450. Parmi ces enzymes, deux apparaissent comme majeures :

- La CYP27A1 microsomale qui a été la première 25-hydroxylase identifiée
- La CYP2R1 microsomale apparaît comme l'enzyme majeure de cette première hydroxylation, lors de la mutation de ce gène, les concentrations circulantes en

25(OH)D sont anormalement basses. Il a d'ailleurs été décrit des cas de rachitisme chez des patients porteurs de cette mutation.

Après avoir été prise en charge, pour la majeure partie par la DBP, la 25(OH)D repasse dans la circulation sanguine puis est filtrée par les glomérules du système rénal. La 25(OH)D libre pénètre dans les cellules tubulaires proximales rénales de façon passive et le complexe 25(OH)D-DBP est absorbé dans les cellules tubulaires proximales par endocytose. Celle-ci se produit grâce à la présence de la cubiline, protéine-récepteur qui fixe le complexe 25(OH)D-DBP au niveau des cellules du parenchyme rénal et permet ainsi l'internalisation du complexe par une protéine transmembranaire : la mégaline. Le complexe est donc internalisé dans une cellule tubulaire proximale puis la DBP est dégradée dans des lysosomes permettant de fournir la 25(OH)D libre.

Selon les besoins de l'organisme, une partie de la 25(OH)D libre est sécrétée dans la circulation sans avoir subi de transformation et se relie à une DBP. L'autre partie subit une seconde hydroxylation par la 1- α -hydroxylase (complexe incluant le CYP27B1), sur le carbone 1 permettant d'obtenir la 1,25(OH)₂D (appelée également calcitriol) qui passe dans le sang et agit sur des tissus cibles où elle se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) situé dans le cytosol de ces cellules. La 1,25(OH)₂D a une demi-vie plasmatique d'environ quatre heures et est la forme biologiquement active de la vitamine D. Contrairement à la première, cette seconde hydroxylation est très régulée. (*cf. infra*)

Parallèlement à cette voie métabolique majeure, il existe une hydroxylation extra-rénale sur le carbone 1 qui est indépendante de la régulation phosphocalcique mais dépendant d'une concentration suffisante en 25(OH)D dans le liquide extracellulaire des tissus cibles. Cette seconde voie existe dans de très nombreux tissus pouvant exprimer la 1- α -hydroxylase, le VDR et la 24-hydroxylase (muscle, cellules endothéliales vasculaires, macrophages, lymphocytes T et B, prostate, cerveau, cellules bêta pancréas, adipocytes, nombreuses cellules tumorales...). Après formation de la 1,25(OH)₂D dans ces cellules, celle-ci ne ressort pas et ne participe donc pas au métabolisme phosphocalcique cependant elle est à l'origine de nombreux effets dits « non classiques » de la vitamine D. (*Tissandié et al. 2006; Souberbielle et Benhamou 2015*)

La vitamine D₃ est plus active que la vitamine D₂ car pour une même dose administrée, la vitamine D₃ permet d'augmenter de façon plus importante la concentration en 25(OH)D que la vitamine D₂. (*Lehmann et al. 2013*)

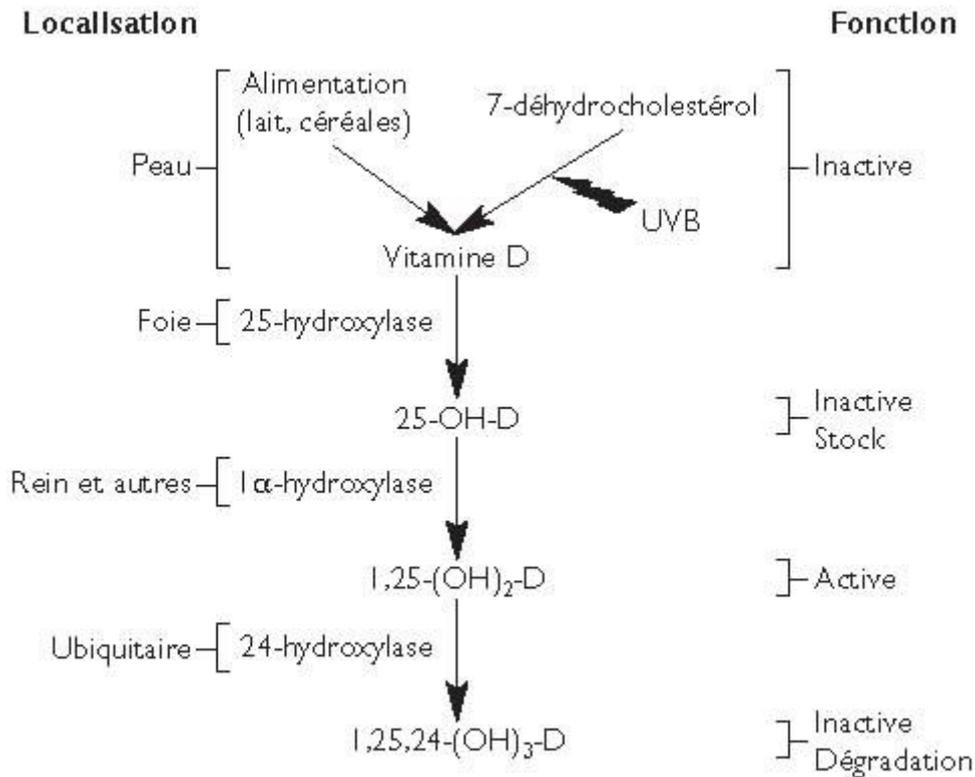


Figure 6 : Schéma récapitulatif du métabolisme de la vitamine D.

b) Régulation du métabolisme

La première étape d'hydroxylation est peu régulée. Il existe néanmoins dans le foie des récepteurs nucléaires comme PPAR α et γ (peroxisome proliferator-activated receptor α and γ), HNF4 α (hepatic nuclear factor 4 α), SHP (small heterodimer partner) qui modulent l'étape transcriptionnelle de CYP 27A1. L'expression de CYP27A1 sera stimulée par HNF4 α et par PPAR γ et inhibée par SHP et PPAR α . (Tissandier et al. 2006; Guillard 2015)

En revanche la seconde hydroxylation de la vitamine D, située au niveau rénal, est régulée notamment par les facteurs régulant le métabolisme phosphocalcique :

- La parathormone (PTH) est le principal régulateur de la synthèse de calcitriol au niveau rénal. Elle stimule l'activité de la 1- α -hydroxylase.
- La calcémie et la phosphatémie régulent également le métabolisme. Dans le cas d'une hypocalcémie ou d'une hypophosphatémie on observera une activité augmentée de la 1- α -hydroxylase et inversement lors d'une situation d'hypercalcémie ou d'hyperphosphatémie.

- Le calcitriol, via son interaction avec le VDR exerce un rétrocontrôle négatif par inhibition de la 1- α -hydroxylase.
- La calcitonine et le récepteur nucléaire PXR (Pregnane X Receptor) induise l'expression de la 1- α -hydroxylase.
- Le FGF-23 (Fibroblastic Growth Factor 23) inhibe l'activité de la 1- α -hydroxylase.

4. Stockage

Les vitamines D2 et D3 sont lipophiles. Elles quittent la circulation sanguine et sont stockées pendant environ deux mois dans divers tissus tels que les tissus adipeux ou encore les muscles.

Leur métabolite, le 25(OH)D, est également lipophile et peut ainsi, selon les réserves en vitamine D, rester des mois dans le tissu adipeux. Ainsi lorsque les apports aussi bien alimentaires ou via la synthèse cutanée (notamment en période hivernale) diminuent conduisant à une baisse de la concentration sérique en 25(OH)D, une partie du 25(OH)D stockée peut être mobilisée puis la 25(OH)D se lie à sa protéine de transport (DBP) pour rejoindre la circulation sanguine. Cette forme circulante a une demi-vie de deux à trois semaines. (*Vogiatzi et al. 2014*)

5. Le catabolisme

a) Catabolisme

Le catabolisme de la vitamine D dépend de la 24-hydroxylase (le CYP24A1), présent de façon ubiquitaire dans l'organisme. Cette enzyme convertit le 1,25(OH)₂D en 1,24,25-trihydroxyvitamine D (1,24,25(OH)₃D ainsi que le 25(OH)D en 24,25(OH)₂D). Cette étape constitue la première étape du catabolisme de la vitamine D afin d'aboutir à une forme inactive : l'acide calcitroïque. (*Tissandé et al. 2006; Guillard 2015*)

b) Régulation du catabolisme

Les facteurs régulant le métabolisme de la vitamine D régulent également pour la plupart le catabolisme en agissant sur la 24-hydroxylase de façon opposée à l'action qu'ils ont sur la 1- α -hydroxylase (*Guilland 2015*) :

- La PTH inhibe l'action de la 24-hydroxylase.
- Le calcitriol lui exerçant un rétrocontrôle négatif sur sa synthèse stimule l'action de la 24-hydroxylase qui permettra d'obtenir la forme biologiquement inactive du 1,25(OH)₂D.
- La phosphatémie joue également un rôle dans la régulation du catabolisme de la vitamine D. Une hypophosphatémie diminuera l'action de la 24-hydroxylase et inversement lors d'une hyperphosphatémie.
- Le PXR stimule l'action de la 24-hydroxylase.
- Le FGF23 stimule l'inactivation de la vitamine D en stimulant l'expression du gène CYP24A1 codant pour la 24-hydroxylase.

6. Elimination

L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale. (*ANSM 2009*)

F. Mécanisme d'action de la vitamine D

Le 1,25(OH)₂D, forme active de la vitamine D présente à la fois des effets génomiques et non génomiques.

1. Mode d'action génomique

Les effets génomiques sont bien connus et font intervenir un récepteur nucléaire spécifique, le vitamin D receptor (VDR). C'est une protéine constituée de 427 acides aminés dont le gène est

situé sur le chromosome 12. Ce gène est exprimé dans tous les tissus à l'exception des globules rouges, des cellules des muscles striés et de certaines cellules cérébrales, mais certains tissus ont une concentration plus importante en VDR. Par ordre décroissant les tissus ayant une concentration importante en VDR sont les cellules intestinales, les cellules du tubule rénal distal, les cellules parathyroïdiennes, les ostéoblastes, les ostéocytes, les cellules bêta du pancréas, les cellules des bronches, le thymus, la prostate, la glande mammaire, l'hypophyse, les cellules tubulaires proximales rénales et celles de la rate. La distribution ubiquitaire du VDR permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25(OH)₂D.

Dans la cellule, la 1,25(OH)₂D se lie au VDR lui permettant de générer deux surfaces d'interactions indépendantes :

- L'une facilitant l'association avec le récepteur de l'acide rétinoïque, le retinoid X receptor (RXR) lorsque le complexe VDR-1,25(OH)₂D est transloqué au noyau de la cellule. L'hétérodimère RXR-VDR en présence de ligand se lie à l'ADN en des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), dans les régions promotrices des gènes dont l'expression est ainsi activée ou réprimée.
- L'autre permettant le recrutement de protéines co-régulatrices essentielles à l'action du calcitriol. Ces protéines vont permettre d'induire ou de réprimer la transcription des gènes cibles. Parmi les gènes impliqués dans le métabolisme phosphocalcique et osseux celui de l'ostéocalcine, de LRP5, de RANKL, du FGF23, de KLOTHO, de TRPV6 ou de la 24-hydroxylase ont leur transcription stimulée par le VDR. En revanche la transcription des gènes de la PTH, PTHrP et de la 1- α -hydroxylase sont réprimés par le VDR. (*Tissandié et al. 2006; Souberbielle et Benhamou 2015*)

2. Mode d'action non génomique

La vitamine D et ses métabolites sont également responsables d'effets non-génomiques à effets rapides. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, : la Protein disulfide isomerase Family A member 3 (Pdia3) également appelée : ERp57 (protéine du réticulum endoplasmique 57), Glucose-Regulated Protein 58 (GRP58) ou Membrane Association Rapid Response Steroid binding protein (1,25D3-MARRS). Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte, où il participe au captage rapide du calcium. Ce phénomène a également été

décrit dans d'autres types cellulaires tels que les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules β du pancréas, cependant le caractère ubiquitaire de ce type de régulation n'est pas encore établi. Le récepteur Pdia3, après fixation et activation par le calcitriol, active de nombreuses voies de transduction du signal parmi lesquelles, les phospholipases C et A2, les MAP kinases (Mitogen-Activated Protein kinase), la protéine kinase C ainsi que les canaux calciques qui vont être à l'origine des réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes). De récents travaux montrent l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide, ce qui confirme le rôle central de VDR dans la médiation des effets de la vitamine D. (*Tissandié et al. 2006; Hii et Ferrante 2016*)

G. Les rôles physiologiques de la vitamine D

1. Action endocrine : le métabolisme phosphocalcique

La forme active de la vitamine D est majoritairement connue pour son rôle majeur dans la croissance et la minéralisation osseuse. Une fois lié au calcitriol, le récepteur à la vitamine D (VDR) s'associe à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR), pour ensuite se lier à l'ADN en des sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) permettant ainsi de stimuler ou d'inhiber la synthèse de protéines.

Les principales cibles du calcitriol sont la cellule intestinale, les cellules osseuses, le rein et les parathyroïdes permettant ainsi d'intervenir dans l'homéostasie phosphocalcique et de contrôler la concentration de la calcémie et de la phosphatémie. (*Souberbielle et al. 2013*)

Le produit phosphocalcique doit rester à peu près constant afin d'assurer une minéralisation osseuse optimale. S'il est trop fort (hypercalcémie et hyperphosphatémie) des calcifications extra-squelettiques peuvent apparaître alors que s'il est trop faible (hypocalcémie et hypophosphatémie), la minéralisation osseuse peut être accélérée.

a) Rôle du calcitriol dans l'absorption intestinale du calcium et des phosphates

Le rôle principal du calcitriol dans la cellule intestinale est l'absorption du calcium (Figure 7). (*Corbeels et al. 2018*)

Le calcium possède une absorption passive paracellulaire et une absorption active. L'absorption passive est prédominante lorsque la calcémie est normale. Elle dépend en partie de la vitamine D car deux protéines formant des canaux calciques (Claudin 2 et Claudin 12), impliquées dans l'absorption paracellulaire du calcium, sont stimulées par le calcitriol. Lorsque les apports calciques sont faibles c'est l'absorption active qui prend le dessus et permet d'augmenter la calcémie. Celle-ci est possible grâce à la présence et l'activité de protéines (TRPV6, CaBP9k, PMCA, NCX) dont l'expression est stimulée par le calcitriol. Le TRPV6 code pour un canal situé sur la membrane apicale de la cellule favorisant ainsi l'entrée du calcium dans la lumière intestinale. CaBP9k transporte le calcium de la membrane apicale à la membrane basolatérale et les calcium-ATPases PMCA et NCX permettent la sortie du calcium vers le plasma. (*Souberbielle et Benhamou 2015*)

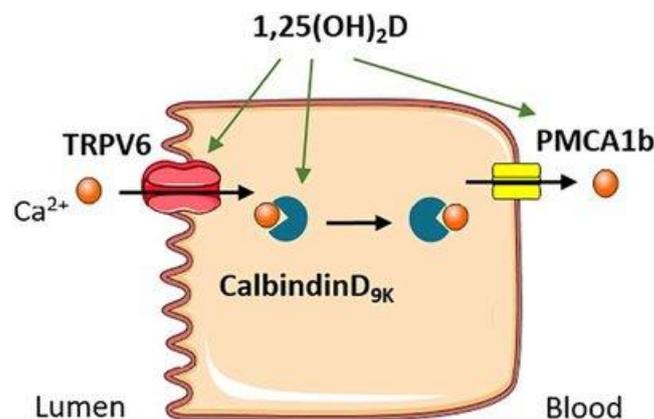


Figure 7 : Absorption intestinale du calcium

Comme nous l'avons vu précédemment, une diminution de la calcémie entraîne l'augmentation des concentrations en PTH qui stimule la production de calcitriol et qui, à son tour stimulera l'absorption intestinale du calcium.

Le calcitriol peut également jouer un rôle dans l'absorption des phosphates en stimulant l'expression dans la cellule intestinale d'un co-transporteur sodium-phosphate, la NPT2b. (*Souberbielle et Benhamou 2015*)

b) Action anabolique et catabolique du calcitriol sur l'os

Les cellules osseuses sont également une cible du calcitriol mais le VDR est présent dans les ostéoblastes et ostéocytes mais pas dans les ostéoclastes.

Pour commencer, le calcitriol est impliqué dans la régulation de la transcription de nombreux gènes impliqués dans le remodelage osseux et possède donc à la fois une activité anabolique et catabolique sur l'os (*Souberbielle et Benhamou 2015*) :

- Effet anabolique

- Le gène de l'ostéocalcine est une cible du calcitriol. Celle-ci est utilisée comme biomarqueur de la minéralisation osseuse. (*Doan et Marcil 2017*)
- L'ostéopontine est également une cible du calcitriol, cette protéine est impliquée dans la survie des ostéoblastes et dans le déclenchement de l'ossification. Elle permet également d'inhiber la formation de calcification vasculaire.
- Le calcitriol stimule la prolifération des ostéoblastes via l'expression de LRP5 qui est un corécepteur de Wnt dans la voie de signalisation Wnt/ β -caténine. Lorsque la voie est inactive la β -caténine est dégradée par un complexe de destruction (faisant intervenir des sérines thréonine kinases GSK3) conduisant à une répression de transcription des gènes cibles de la voie Wnt. L'activation de cette voie nécessite l'activation de deux molécules transmembranaires : le récepteur Frizzled qui va fixer directement Wnt et le récepteur LRP5. L'interaction de Wnt avec ses récepteurs inhibe l'activité du complexe de destruction permettant ainsi une accumulation nucléaire de β -caténine. Celle-ci forme un complexe avec les facteurs de transcription TCF/LEF (T cell factor/lymphoid enhancer factor) et active ainsi les gènes cibles de la voie Wnt. Cette voie favorise la différenciation ostéoblastique à partir des progéniteurs ostéochondraux, stimule la prolifération des ostéoblastes et augmente la survie des ostéoblastes et des ostéocytes (diminution de l'apoptose). (*Plouhinec et Taelman 2011; Ghani et al. 2012*)

- Effet catabolique
 - Le calcitriol réprime l'ostéoprotégérine (qui est un récepteur modulant les actions de RANKL sur la résorption osseuse), stimulant ainsi l'action de la cytokine RANKL sécrétée par les ostéoblastes, provoquant une stimulation de la résorption ostéoclastique.
 - Le calcitriol inhibe l'expression de RUNX2 qui est un facteur anabolique osseux important.

Des données expérimentales et l'approche clinique tendent vers un effet anabolique prédominant du calcitriol. En effet, l'augmentation de la prolifération des ostéoblastes a lieu lorsque la concentration en calcitriol est dans les normes alors que son effet catabolique a lieu seulement lorsque la concentration en calcitriol est en excès.

Par ailleurs, il a été effectué une expérience sur des souris dont le gène du VDR a été invalidé au niveau l'intestin, puis celles-ci ont été soumises à différents régimes calciques. Lorsque le régime était pauvre en calcium, plutôt que de voir apparaître une hypocalcémie accompagnée d'une hyperparathyroïdie, la calcémie reste dans les normes alors que la calcitriolémie augmente, stimulant ainsi la résorption et inhibant la minéralisation osseuse conduisant à l'ostéoporose et à une hyperostéoidose (excès de tissu osseux jeune non minéralisé).

Ainsi la concentration et donc le rôle du calcitriol dépend de la calcémie. Lorsque les conditions physiologiques et nutritionnelles sont normales, il favorise la minéralisation osseuse. Dans ce cas un déficit profond en vitamine D pourra entraîner un défaut de minéralisation osseuse que l'on peut retrouver dans certaines pathologies comme le rachitisme ou l'ostéomalacie. En revanche lorsque la calcémie est basse, le calcitriol va, au dépens du squelette, faire « sortir » du calcium de l'os (augmentation de la résorption osseuse) et empêcher l'incorporation du calcium dans l'os (inhibition de la minéralisation osseuse) afin de normaliser la calcémie, ce phénomène étant responsable de l'ostéoporose.

c) Calcitriol et Fibroblast Growth Factor 23

Le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) est une hormone peptidique sécrétée par les ostéocytes et ostéoblastes. Cette sécrétion est stimulée par le calcitriol et par le phosphate. Son rôle est de contrôler la concentration plasmatique de phosphate et du calcitriol. Cette hormone agit sur le rein en diminuant la réabsorption du phosphate, afin de maintenir la phosphatémie dans des

valeurs normales, et comme vu précédemment inhibe la production de calcitriol et augmente son catabolisme. Au niveau des parathyroïdes elle s'oppose également à la sécrétion de PTH et stimule la synthèse locale en calcitriol. (Prié 2015; Souberbielle et Benhamou 2015)

d) Action du calcitriol sur le rein

Le rein réabsorbe 98 % du calcium qu'il filtre au niveau glomérulaire. La majorité de celui-ci est réabsorbée passivement dans la partie proximale du néphron et dans l'anse et une petite partie, influencée par le calcitriol, est réabsorbée de façon active dans le tubule distal. Cette petite partie joue un rôle important car elle est responsable de l'ajustement de la balance calcique.

La réabsorption active (Figure 8) fait intervenir un canal calcique (TRPV5) situé sur la membrane apicale de la cellule. L'expression de ce canal est stimulée par le calcitriol. Le calcium peut ainsi rentrer dans la cellule et être transporté jusqu'au pôle basolatéral grâce à la CaBP28k et la CaBP9k (induites pas le calcitriol). Puis il rejoint la circulation sanguine grâce à PMCA1b et à l'échangeur sodium/calcium NCX1. (Corbeels et al. 2018)

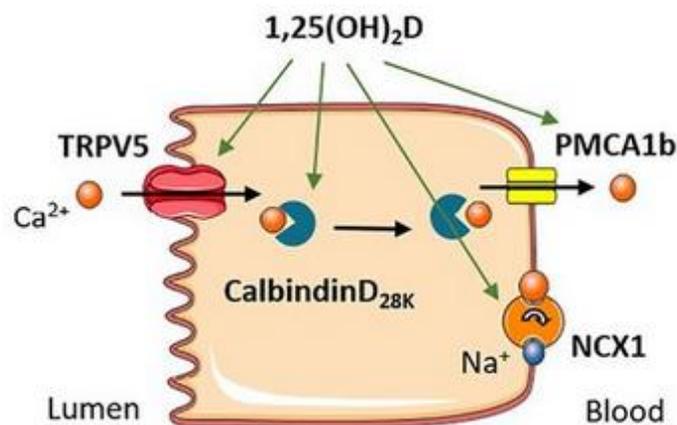


Figure 8 : Absorption rénale du calcium

e) *Calcitriol et parathyroïdes*

La relation entre vitamine D et PTH joue un rôle crucial dans l'équilibre phosphocalcique. Comme nous l'avons vu précédemment la PTH stimule la synthèse rénale de calcitriol qui, en retour, inhibe la sécrétion de PTH. Sauf lors d'un cas d'hypoparathyroïdie, toute situation induisant une diminution de la sécrétion de calcitriol aura pour conséquence une augmentation de la sécrétion de PTH.

Le calcitriol pénètre dans la cellule parathyroïdienne par voie transmembranaire passive sous forme libre ou par endocytose de la VDBP. L'endocytose est possible grâce à la présence de la mégaline exprimée sur la membrane de la cellule parathyroïdienne. Une fois dans la cellule parathyroïdienne le calcitriol inhibe l'expression du gène de la PTH, augmente l'expression du récepteur sensible au calcium (CaSR) et contrôle la prolifération cellulaire parathyroïdienne. L'augmentation de l'expression du CaSR permet aux cellules parathyroïdiennes d'être sensibles aux variations de calcémie ionisée. Une baisse de celle-ci stimule la sécrétion de PTH. (*Courbebaisse et Souberbielle 2011*)

De plus la 25(OH)D peut pénétrer dans la cellule parathyroïdienne et être transformée en calcitriol pour inhiber la synthèse de PTH. (*Souberbielle et Benhamou 2015*)

2. **Action paracrine/autocrine : rôle extra osseux**

Comme vu précédemment d'autres tissus étrangers au métabolisme phosphocalcique et osseux expriment le VDR, la 1- α -hydroxylase et la 24-hydroxylase. Cela permet, lorsque la concentration en 25(OH)D est suffisante dans le liquide extracellulaire de produire localement du calcitriol qui agit dans le tissu en question à l'origine des effets dits « non classiques » de la vitamine D. Ce métabolisme est indépendant de la régulation phosphocalcique.

Beaucoup de ces effets sont documentés par des études d'observation et des études expérimentales voire par de récents essais contrôlés.

a) Prolifération et différenciation cellulaires

Les effets antiprolifératifs et pro-différenciants de la vitamine D ont été montrés par de nombreuses études.

(1) Vitamine D et cellules de l'épiderme

L'épiderme permet la synthèse endogène de vitamine D mais c'est également un site d'action de celle-ci. Le calcitriol stimule les étapes terminales de la différenciation des kératinocytes et des follicules pileux. C'est pourquoi chez les patients ayant un trouble de la différenciation de l'épiderme, l'application locale de calcitriol comme traitement a fait l'objet de recherches. L'administration de calcitriol lui-même ayant montré de bons résultats mais avec des effets indésirables notamment sur l'absorption intestinale du calcium avec pour conséquence une hypercalcémie et une calcification des tissus mous, a conduit à la production d'analogues de celui-ci, notamment le calcipotriol, moins hypercalcémiant. Aujourd'hui, on retrouve cet analogue dans des spécialités comme Enstilar, Daivobet, Daivonex ou encore le Xamiol qui ont pour indication le traitement du psoriasis. Il existe une autre spécialité contenant du calcitriol, Silkis, indiquée dans le traitement du psoriasis en plaques léger à modéré. (VIDAL 2020a)

(2) Vitamine D et cancers

De nombreuses études montrent une corrélation entre le manque de vitamine D et le risque de développer un cancer. C'est le cas notamment chez les personnes vivant en latitudes élevées (faible ensoleillement) qui ont un risque accru de développer certains cancers comme celui du côlon, de la prostate ou encore du sein d'après certaines études d'observation. De plus, des études cas-contrôles montrent que les adultes dont les concentrations sériques en 25(OH)D se situent dans le quantile le plus élevé ont une diminution de 30 à 50 % du risque de cancers du côlon, du sein, de la prostate ou de l'ovaire par rapport aux sujets situés dans le quantile le plus bas. (Courbebaisse et al. 2010)

Cette corrélation s'expliquerait par l'action stimulante du calcitriol sur la différenciation cellulaire et l'apoptose ainsi que par son action inhibitrice sur la prolifération cellulaire

(notamment en les bloquant en phase G1) et l'angiogénèse. La vitamine D stimule également l'adhérence et la communication intercellulaire réduisant ainsi le risque métastatique et la prolifération cellulaire. (*Courbebaisse et al. 2010; Guillard 2015*)

b) Vitamine D et immunité

Le VDR et la 1- α -hydroxylase sont exprimés dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrice d'antigènes. De nombreuses études montrent une action inhibitrice de la vitamine D sur l'immunité acquise et une stimulation de l'immunité innée.

Ce rôle dans les défenses immunitaires a été suggéré par trois observations importantes : la présence de VDR dans les leucocytes humains activés, la capacité du calcitriol à inhiber la prolifération des cellules T et la capacité des macrophages activés à exprimer CYP27B1 et à produire le calcitriol lorsque le calcidiol se trouve en concentration suffisante. Cette production locale induit la production de cathélicidine, un peptide antimicrobien capable de contrôler la croissance bactérienne. Il a notamment été mis en évidence qu'une insuffisance en 25(OH)D était associée au risque de développer une infection des voies aériennes supérieures ou par *Mycobacterium tuberculosis*, bactérie responsable de la tuberculose.

On observe également qu'une hypovitaminose D est associée à une augmentation du risque d'apparition de maladies auto-immunes comme le diabète de type I, la sclérose en plaque ou encore la maladie de Crohn. (*Beard et al. 2011; Lang 2013; Guillard 2015; Schweikart 2020*)

(1) Vitamine D et immunité innée

L'immunité innée est le premier mécanisme de défense non spécifique de l'organisme contre un pathogène. Elle se met en place rapidement. Dans un premier temps elle exerce un effet barrière chimique et physique. La vitamine D régule l'expression de gènes codant les protéines des jonctions intercellulaires comme les occludines (jonctions serrées), la connexine 43 (jonctions gap) et la E-cadhérine (jonctions adhérentes) permettant de préserver l'intégralité de cette barrière.

Dans un second temps la réponse immunitaire innée implique l'activation des récepteurs Toll-like (TLR) présents dans la membrane cellulaire des macrophages, des monocytes, des neutrophiles, et des cellules épithéliales (épiderme, intestin, vagin, vessie, poumon). Ces TLRs reconnaissent des molécules appelées *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs), spécifiques de l'enveloppe des micro-organismes, déclenchant la réponse immunitaire innée et la production de peptides antimicrobiens : les défensines et les cathélicidines. Comme vu précédemment l'expression de cathélicidines est induite par le calcitriol : la stimulation des TLR2 induit la stimulation de CYP27B1 qui en présence de calcidiol permet la synthèse de calcitriol. Celui-ci se lie au VDR, régulant les gènes sensibles à l'action de la vitamine D, notamment ceux liés à la production de peptides antimicrobiens comme les cathélicidines. Ainsi un manque de calcidiol pourrait réduire la capacité de ces cellules à induire une réponse immunitaire adaptée vis à vis d'infections bactériennes notamment au niveau de la peau et des muqueuses. En plus des effets antibactériens, la cathélicidine sous la forme peptidique a démontré des effets antiviraux, notamment sur l'inhibition du virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), la réplication du virus de la vaccine, la réplication rétrovirale et la réplication de certains sérotypes d'adénovirus. La bêta-défensine 2 humaine est augmentée lors de la présence de 1,25(OH)₂D et peut contribuer aux effets antiviraux en tant que chimio attracteur pour les neutrophiles et les monocytes. Il existe un rétrocontrôle négatif du calcitriol sur l'expression des TLR évitant une réponse exagérée et un emballement de l'état inflammatoire lors de la fin de l'épisode infectieux.

Le calcitriol semble induire la production et la prolifération des cellules tueuses naturelles (ou NK pour *Natural Killer cells*) de façon dose-dépendante. Ces cellules sont responsables de l'autophagie dans les macrophages et permettraient ainsi d'inhiber la réplication intracellulaire du VIH et du bacille tuberculeux.

(2) *Vitamine D et immunité adaptative*

L'immunité adaptative est spécifique et plus lente à se mettre en place. Elle permet d'arrêter les infections qui auraient échappé à l'immunité innée. Cette immunité fait intervenir les lymphocytes B, responsables de l'immunité humorale que l'on retrouve lors d'une infection par des pathogènes extracellulaires, des toxines ou lors de maladies auto-immunes, et les lymphocytes T, responsables de l'immunité dite à médiation cellulaire. On distingue

habituellement les lymphocytes T-Helper (Th) ou TCD4+, qui régule les lymphocytes T et B, et les lymphocytes T cytotoxiques ou TCD8+ qui sont capables de tuer des cellules, comme celles infectées par un virus, ou encore les cellules tumorales. D'autres sous-types de lymphocytes T ont été découverts notamment les Tregs jouant un rôle dans la tolérance périphérique aux antigènes du soi et des sous-types des lymphocytes Th sécrétant des cytokines qui stimule d'autres cellules immunitaires, notamment Th1, Th2 ou Th17.

Les lymphocytes T expriment le VDR. Le calcitriol inhibe la prolifération des lymphocytes T, notamment les cellules Th1 qui produisent l'interféron- γ (IFN γ), le *Tumor Necrosis Factor α* (TNF α) et l'interleukine-2 (IL-2). Il inhibe également le développement et la fonction des cellules Th17 qui sont nécessaires à la défense de l'organisme contre les bactéries et les champignons. En revanche le calcitriol favorise la production de cytokines Th2 comme l'interleukine-10 et 5 (IL-10 et IL-5) et les Treg. Les cellules Th1 et Th17 ont un rôle dans le développement des maladies auto-immunes, l'effet inhibiteur du calcitriol sur ces cellules est donc bénéfique pour ces maladies. Des modèles expérimentaux montrent que l'administration de calcitriol retarde l'apparition ou ralentit l'évolution de la maladie notamment pour la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type I, la sclérose en plaques ou encore les maladies inflammatoires du gros intestin.

Concernant les lymphocytes B, ils possèdent le VDR mais également le CYP27B1 permettant un effet autocrine. Le calcitriol diminue ainsi la prolifération des lymphocytes en induisant leur apoptose et inhibe leur différenciation en plasmocytes (inhibant ainsi la production d'IgG et d'IgM) ou en cellules B mémoire. Or la plupart des maladies auto-immunes sont caractérisées par une hyper-activation des lymphocytes B et la production d'auto-anticorps, la vitamine D permet donc de limiter ces phénomènes.

(3) Preuves du rôle de la vitamine D dans les infections

Il existe de nombreuses études évaluant le rôle de la vitamine D dans différentes infections. Voici ci-dessous quelques exemples d'infections dans lesquelles la vitamine D a une importance.

La vitamine D peut intervenir dans la réponse contre *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose, en favorisant l'activation des macrophages en présence du pathogène. Des

études observationnelles réalisées auprès de sujets originaires d'Afrique sub-saharienne et résidant en Australie, mais également au Pakistan et en Afrique du Sud montrent que la concentration sérique moyenne en 25(OH)D des patients ayant une maladie tuberculeuse latente ou un antécédent de tuberculose était significativement plus faible que chez les patients sains. (*Ghosn et Viard 2013*)

La vitamine D joue un rôle dans la lutte contre les infections respiratoires virales, y compris la grippe saisonnière. Les cellules épithéliales des poumons expriment des niveaux basaux élevés de CYP27B1 et de faibles niveaux de CYP24A1, favorisant la conversion de la vitamine D en sa forme active. Lorsque l'on apporte de la vitamine D à ces cellules, le niveau de cathélicidine augmente et induit un inhibiteur NF- κ B entraînant une diminution de l'induction virale des gènes inflammatoires. Des études ont également montré que le polymorphisme du VDR est associé à des cas graves de bronchiolite liée au virus respiratoire syncytial (VRS) et dans l'infection aiguë des voies respiratoires inférieures. (*Beard et al. 2011; Ghosn et Viard 2013*)

De nombreuses études ont été réalisées afin de savoir si le statut en vitamine D d'un individu infecté par le VIH jouait un rôle dans l'évolution de la maladie. Chez les patients non traités des études observationnelles ont montré que les patients avec une concentration basse en 25(OH)D avaient un déficit immunitaire plus marqué ($CD4 < 100$ ou $< 200/mm^3$) et des niveaux plus élevés de marqueurs inflammatoires. Chez les patients traités une étude a montré une forte association entre une concentration faible en 25(OH)D et la survenue d'évènements classant ces personnes au stade SIDA ou au décès (Lorsque la 25(OH)D sérique est < 12 ng/mL : Incidence à 1,95 pour le stade SIDA et à 2,20 pour les décès). (*Ghosn et Viard 2013*)

Des études suggèrent un lien entre la sclérose en plaque, le virus Epstein-Barr (EBV) et le niveau de vitamine D. Le risque de sclérose en plaque est associé à un faible statut en vitamine D et à l'infection par l'EBV. L'hypothèse est que la vitamine D module la réponse immunitaire à l'EBV et supprime l'activation des lymphocytes T (notamment Th1 et Th17) qui ont un rôle dans le développement de pathologie auto-immune comme la SEP. (*Beard et al. 2011*)

Une étude observationnelle montre que la concentration sérique en vitamine D est plus basse chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique par rapport aux témoins (25,07 VS 43,06 ng/mL avec $p < 0,001$). Parmi les patients porteurs d'une hépatite C, des valeurs plus basses sont associées à une fibrose hépatique plus sévère. De plus la supplémentation en vitamine D peut améliorer la réponse virologique au traitement contre l'hépatite C, des valeurs sériques

plus élevées en vitamine D étant associées à une meilleure chance de guérison après traitement, grâce à une réponse virologique soutenue. (Ghosn et Viard 2013)

La récente pandémie de COVID-19, causée par le virus SRAS-CoV-2, est à l'origine de nouvelles études portant sur le rôle de la vitamine D. Une étude faite au sein des pays européens (Figure 9) a montré une association entre les concentrations moyennes en vitamine D et le nombre de cas recensés de patients atteints du COVID-19 ($p = 0,033$). Cependant il n'a pas été noté d'association significative entre les concentrations en 25(OH)D et la mortalité due au COVID-19 ($p = 0,123$). (Ali 2020; Ilie et al. 2020)

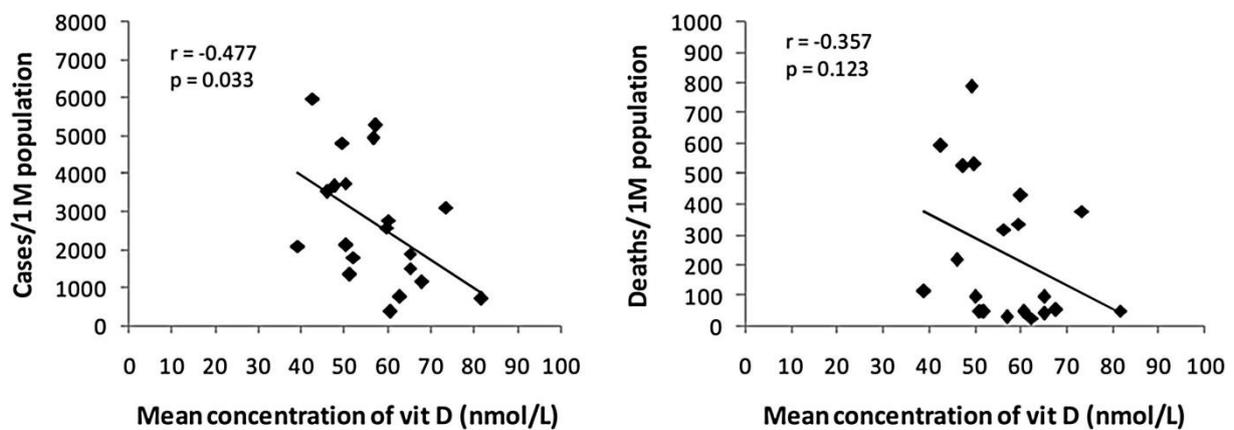


Figure 9 : Concentration sérique moyenne en vitamine D par rapport aux nombres de cas/1M et à la mortalité/1M du COVID-19.

Le SRAS-CoV-2 utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 pour pénétrer dans les cellules épithéliales alvéolaires et intestinales. Ce récepteur est impliqué dans la régulation de certaines fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et rénales étant situé au cœur du système rénine-angiotensine (SRA). La fixation de ce virus sur ce récepteur crée un déséquilibre de la balance vasoconstriction/vasodilatation établie par le SRA en diminuant la conversion de l'angiotensine II (vasoconstrictrice et pro-inflammatoire) en angiotensine 1-7 (vasodilatatrice et anti-inflammatoire). Cela induit une production excessive de cytokines pouvant conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). (Inserm 2020) Nous avons vu que la vitamine D diminue la production de l'IFN γ et du TNF α permettant une diminution de la production de cytokines. L'insuffisance en vitamine D peut donc être impliquée dans le SDRA potentiellement mortel. L'implication de la vitamine D dans le maintien des barrières naturelles physiques aux virus ainsi que son rôle dans l'immunité innée

et adaptative et permet également de diminuer le risque d'infection par le SRAS-CoV-2. (Ali 2020)

En conclusion la vitamine D joue un rôle important dans la prévention et la lutte contre les infections bactériennes et virales. (Beard et al. 2011)

c) *Vitamine D et muscles*

Le rachitisme et l'ostéomalacie s'accompagnent de douleurs et de faiblesses musculaires. Différentes études d'observation retrouvent une association entre les concentrations sériques basses de 25(OH)D et la sarcopénie (perte progressive et élevée de la masse, de la force et de la fonction musculaire) en particulier chez le sujet âgé. Il a été montré également qu'un traitement par vitamine D améliorait les performances musculaires des sujets âgés carencés et réduisait le risque relatif de chutes et donc de fractures périphériques. Cet effet peut être lié à l'effet direct sur la taille des fibres musculaire de type 2 ainsi qu'à l'activation de la protéine kinase C qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire. (Cavalier et Souberbielle 2009)

Différents mécanismes expliquent les effets de la vitamine D sur la fonction musculaire. En effet celle-ci, via son action génomique, modifie les taux calciques intracellulaires modulant ainsi la contraction et la relaxation myofibrillaire responsable de la fonction contractile de ce tissu. La liaison de la 1,25(OH)₂D au VDR favorise la synthèse protéique et affecte la croissance cellulaire au sein du muscle squelettique ainsi que la prolifération des cellules musculaires. Elle contrôle également la prolifération cellulaire et la différenciation en fibres musculaires matures. (Guilland 2015)

La vitamine D au niveau du muscle, aurait également une action sarcoplasmique sur les voies intracellulaires de régulation du métabolisme protéique. En effet, en plus de stimuler la synthèse protéique dans la cellule musculaire, elle augmente la quantité du récepteur à l'insuline grâce à une surexpression de son gène. Cela augmente l'effet stimulant de l'insuline et de la leucine potentialisant ainsi l'effet de celles-ci sur l'anabolisme protéique au sein de la cellule musculaire. (Guilland 2015)

Les effets non génomiques de la vitamine D provoquent des modifications rapides des flux et du métabolisme calcique dans la cellule musculaire. (Guilland 2015)

d) Vitamine D et diabète

Des observations suggèrent que la vitamine D peut moduler le développement du diabète de type I. Le VDR et la 1- α -hydroxylase sont exprimés dans les cellules β du pancréas et des VDRE ont été identifiés dans le promoteur du gène humain de l'insuline. Chez des souris dont le VDR est invalidé on observe une altération de la sécrétion en insuline. Des études in vitro montrent que le calcitriol stimule la transcription du gène humain de l'insuline, l'expression du récepteur à l'insuline et le transport du glucose. De plus, la vitamine D peut protéger les cellules β de l'apoptose et des attaques immunes de façon directe ou indirecte via les acteurs de l'immunité innée et adaptative. (Guilland 2015)

En ce qui concerne le diabète de type II, il a été montré que la concentration sérique de 25(OH)D est inversement corrélée à la prévalence du diabète de type II, au taux d'hémoglobine glycosylée et à la résistance à l'insuline. La présence de VDR dans les tissus cibles de l'insuline et l'augmentation du nombre de récepteurs à l'insuline après supplémentation en vitamine D confirme l'hypothèse concernant la résistance à l'insuline. La vitamine D atténue l'expression de médiateurs de l'inflammation (cytokines IL-1, IL-6 et le TNF- α) permettant de diminuer l'état inflammatoire causé par le diabète et ainsi diminuer la résistance à l'insuline qui peut s'aggraver lors d'un état inflammatoire chronique. (Chagas et al. 2012; Guilland 2015)

e) Vitamine D et risques cardiovasculaires

Il existe une corrélation entre faible concentration sérique en 25(OH)D et risque accru d'évènements cardiovasculaires majeurs ou de décès d'origine cardiovasculaire mais la relation de causalité n'est pas définitivement établie.

En effet la vitamine D agit de façon directe et indirecte sur le système cardiovasculaire.

(1) L'action directe

Le VDR et la 1- α -hydroxylase sont exprimés sur les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules endothéliales. Cela permet au calcitriol d'inhiber la prolifération

des cardiomyocytes, de moduler leur contractilité mais également de stimuler la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et l'expression du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Lors d'une hypertrophie myocardique, le VDR est surexprimé permettant au calcitriol d'exercer un rôle anti-hypertrophique. (*Courbebaisse et al. 2010*)

(2) *L'action indirecte*

L'action indirecte de la vitamine D sur le système cardiovasculaire passe par la régulation du système rénine-angiotensine (SRA), de l'inflammation, la régulation de la coagulation, le contrôle de l'hyperparathyroïdie secondaire et d'éléments favorisant les calcifications vasculaires (métalloprotéinases, MMP).

En effet lorsque l'on invalide le gène codant pour le VDR ou la 1- α -hydroxylase chez la souris, on observe une activation du SRA engendrant une augmentation de rénine et d'angiotensine II responsables d'une hypertension artérielle et d'une hypertrophie cardiaque.

Lors d'un déficit prolongé en vitamine D une hyperparathyroïdie secondaire peut s'installer dû à une diminution de l'absorption intestinale du calcium. La production de PTH augmente pouvant conduire à une hypertrophie du myocarde, des arythmies cardiaques et une hypertension artérielle. (*Courbebaisse et al. 2010*)

L'hypovitaminose D est un promoteur de l'athérosclérose. Elle favorise la formation d'athérome via un dysfonctionnement endothélial et une augmentation de l'inflammation chronique de la paroi artérielle. En effet, la vitamine D est connue pour son bien sur les cellules endothéliales où elle stimule la production d'oxyde nitrique appelé également monoxyde d'azote (NO), protège du stress oxydatif et prévient l'apoptose endothéliale. Or la fonction endothéliale étant un facteur clé pour l'initiation et la progression du processus athérosclérotique, la vitamine D peut contribuer à inverser le développement de l'athérosclérose.

La vitamine D régule également la production de cytokines inflammatoires en inhibant la prolifération des cytokines pro-inflammatoires qui ont un rôle crucial dans l'athérogenèse. Les mécanismes impliqués semblent être liés à l'inhibition des voies de NF- κ B (nuclear factor kappa-B) et MAP-K p38 (Mitogen-activated protein kinases p38) par les VDR. En effet, le calcitriol a des effets inhibiteurs non seulement sur l'expression d'interleukines induite par le

TNF comme l'IL-6, l'IL-8 et la RANTES (Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted), mais aussi sur l'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire et vasculaire 1 (ICAM-1 et VCAM-1) et de la molécule d'adhésion plaquettaire 1 dans les cellules endothéliales. La vitamine D peut également induire la prolifération et/ou la différenciation des cellules Treg et moduler l'expression dans les vaisseaux de la cyclo-oxygénase-1 (COX-1). La vitamine D présente également d'autres fonctions anti-athérogènes, en inhibant la formation de cellules spumeuses (macrophages chargés de lipides, dérivant des monocytes ou des cellules de muscle lisse), l'absorption du cholestérol par les macrophages et en permettant le transport des lipoprotéines de haute densité (HDL). (*Carvalho et Sposito 2015; Muscogiuri et al. 2017*)

Il a été montré *in vitro* que la vitamine D présente une activité anticoagulante par la régulation de l'expression des facteurs procoagulants et antifibrinolytiques. Elle réduit l'expression du facteur tissulaire (principal responsable de l'activation des cascades de la coagulation) et de la thrombomoduline (cofacteur de la thrombine). Dans les cellulaires musculaires lisses vasculaires, le calcitriol réduit l'expression d'un des principaux l'inhibiteur de la fibrinolyse : l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1). Des études sur l'Homme sont nécessaires afin de confirmer l'action anticoagulante de la vitamine D. (*Carvalho et Sposito 2015*)

Enfin le calcitriol diminue l'expression de MMP2 et MMP9 qui favorisent les calcifications vasculaires. (*Courbebaisse et al. 2010*)

f) Vitamine D et néphroprotection

Des études d'observation ont montré un effet néphroprotecteur et anti-protéïnurique du calcitriol et de ses analogues ainsi qu'une corrélation inverse entre le taux de 25(OH)D et l'albuminurie ou la vitesse de progression vers la dialyse. En effet comme vu précédemment le calcitriol inhibe le SRA et inhibe également la voie d'activation de NF-kB qui participent à la fibrose rénale. (*Courbebaisse et al. 2010*)

g) Vitamine D et neurologie

(1) Troubles cognitifs

Il existe une corrélation plausible entre vitamine D et cognition chez la personne âgée, ouvrant des perspectives intéressantes en termes de prévention primo-secondaire du déclin cognitif et des démences, notamment de la maladie d'Alzheimer. Une hypovitaminose en vitamine D pourrait participer à l'histoire naturelle des démences, notamment de la maladie d'Alzheimer, et, à l'inverse, la supplémentation en vitamine D pourrait prévenir en partie les mécanismes neurodégénératifs et vasculaires mis en jeu. Différentes approches cliniques observationnelles et interventionnelles permettent d'affirmer l'importance de la correction de l'hypovitaminose D, notamment chez la personne âgée. (*Souberbielle et al. 2016*)

La vitamine D se fixe sur les VDR présents dans les neurones et les cellules gliales du système nerveux central (SNC). Cela déclenche des mécanismes de protection neuronale contre la maladie d'Alzheimer. De plus son action sur le système immunitaire et l'inflammation laisse à penser qu'elle pourrait être un cofacteur important de l'apparition et/ou évolution d'un certain nombre de maladies neurodégénératives ou psychiatriques. Les effets de la vitamine D sur le cerveau comprennent (*Souberbielle et al. 2016*) :

- Une action anti-inflammatoire : la $1,25\text{-OH}_2\text{D}$ freine l'expression de protéines intervenant dans les processus d'auto-immunité au sein du système nerveux.
- Une action anti-oxydante : la vitamine D interagit avec les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote et régule l'activité de la γ -glutamyl transpeptidase, enzyme clé du métabolisme antioxydant du glutathion. Elle inhibe également la synthèse du Nitric Oxide Synthase (ayant lieu principalement en réponse d'un stress du SNC), dont l'activité peut provoquer un excès nocif de monoxyde d'azote.
- Action anti-atrophique : in vitro, la vitamine D augmente la synthèse d'agents neurotrophiques et la synthèse de récepteurs à certaines neurotrophines permettant un effet anti-neurodégénérative chez les modèles animaux de maladie de Parkinson et de diabète.
- Homéostasie calcique intra-neuronale : La vitamine D régule la concentration de calcium intracellulaire dans les neurones hippocampiques via les canaux calciques voltage-dépendants, y compris ceux ciblés par le peptide amyloïde- β dans la maladie

d'Alzheimer. Cela permet de suggérer le rôle de la vitamine D dans le maintien de l'homéostasie calcique intra-neuronale altérée par le peptide amyloïde- β .

(2) *Epilepsie*

L'hypovitaminose D pourrait avoir un rôle dans la physiopathologie de l'épilepsie et sa correction pourrait améliorer l'efficacité des traitements épileptiques classiques. (*Souberbielle et al. 2016*)

(3) *Dépression*

La vitamine D ayant un rôle anti-inflammatoire au sein du système nerveux, un déficit pourrait donc être un facteur de risque dans l'état inflammatoire du cerveau que l'on peut retrouver lors d'une dépression. Il existe par ailleurs une corrélation inverse entre les concentrations sériques en 25(OH)D et le risque de dépression. Il a également été montré chez des adolescents souffrant de dépression et carencés en vitamine D qu'une supplémentation en vitamine D a un effet bénéfique. (*Souberbielle et al. 2016*)

(4) *Schizophrénie*

Des études ont montré que les personnes nées en hiver ou au printemps étaient plus à risque de développer une schizophrénie et une autre étude, de cohorte, montre que la supplémentation en vitamine D au cours de la première année de vie réduit le risque de schizophrénie chez les garçons. (*Souberbielle et al. 2016*)

h) Vitamine D et grossesse

Etant le sujet de cette thèse, cette partie sera développée ultérieurement.

i) **Résumé**

Les résultats de ces études ne sont toutefois pas transposables à la population générale et ne permettent pas d'affirmer solidement les effets « non-classiques » de la vitamine D (Figure 10). Des études cliniques interventionnelles contrôlées restent donc nécessaires à la confirmation de ces effets. (Courbebaisse et al. 2010; Souberbielle 2017)

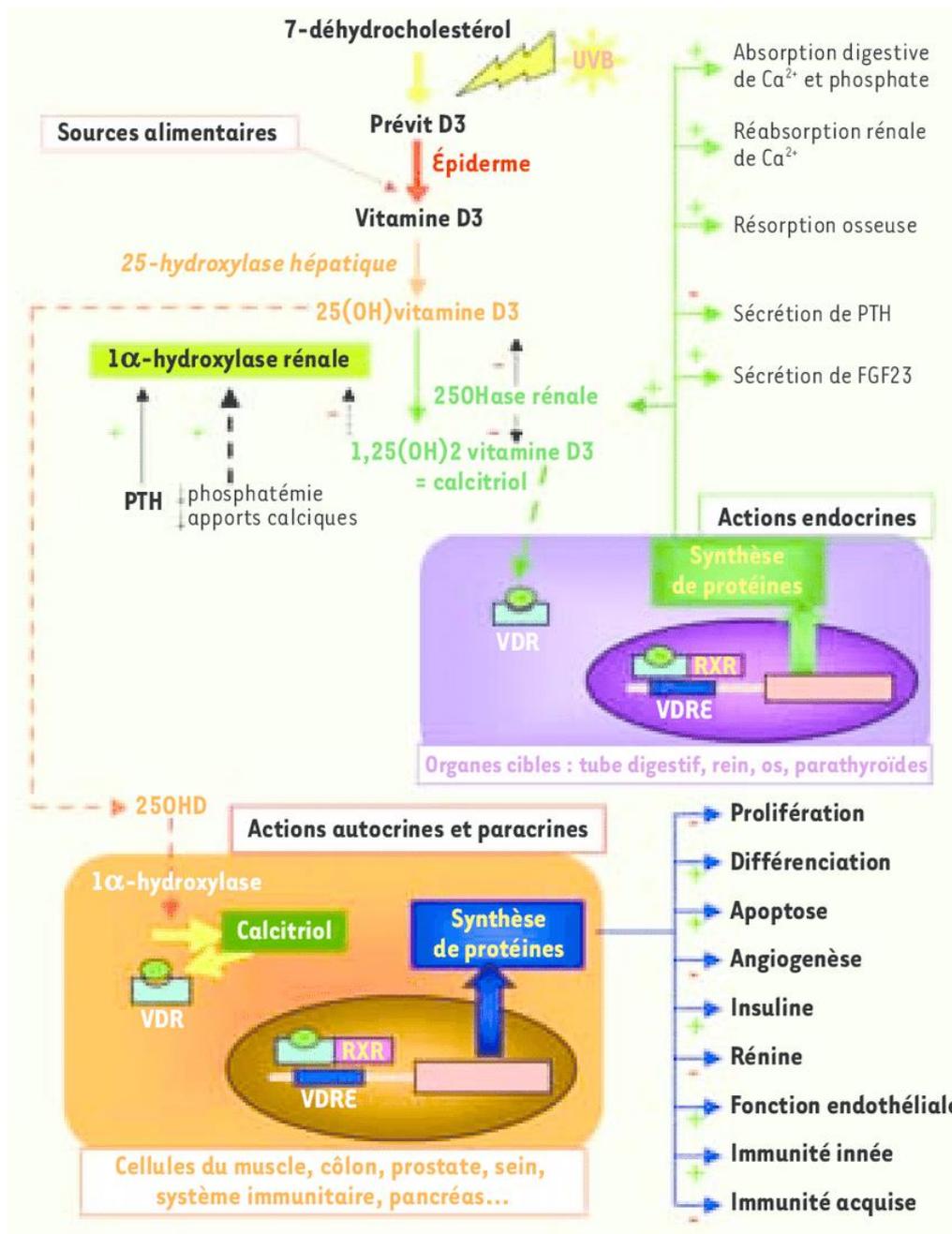


Figure 10 : Schéma récapitulatif des actions de la vitamine D chez l'Homme

H. Les recommandations

1. Le statut optimal

Même si la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est la forme active de la vitamine D, elle n'est pas utilisée pour déterminer le statut en vitamine D. En effet en cas d'insuffisance en vitamine D la sécrétion de la parathormone est stimulée, conduisant à stimulation de la $1-\alpha$ hydroxylase rénale et donc à une concentration sérique en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ normale voire élevée. Seul le dosage de la $25(\text{OH})\text{D}$ permet d'apprécier les stocks de l'organisme en vitamine D. (*Briot et al. 2009; HAS 2013*)

Le paramètre biologique définissant le statut vitaminique D est donc la concentration sérique en $25(\text{OH})\text{D}$. Du fait de la variation de cette concentration selon la saison, les experts considèrent qu'il faut plutôt définir des concentrations seuils en $25(\text{OH})\text{D}$ au-dessous et au-dessus desquelles il existe des effets délétères ou auxquelles on observe des effets bénéfiques de la vitamine D. (*Souberbielle et al. 2020*)

Il n'existe pas de consensus international sur la valeur optimale des concentrations en vitamine D et les définitions de ces valeurs varient selon les organismes internationaux. La [Figure 11](#) montre les seuils de concentrations sériques en $25(\text{OH})\text{D}$ permettant la définition du statut en vitamine D recommandé par différents organismes. Trois statuts sont distingués : la carence en rouge, l'insuffisance en orange et le seuil à partir duquel la concentration en vitamine D peut être considérée comme suffisante en vert. Les organismes et sociétés savants intervenants sont : American Academy of Pediatrics (APP) ; American Geriatrics Society (AGS) ; Deutschland, Austria and Confederation Helvetica (DACH) ; Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) ; International Osteoporosis Foundation (IOF) ; Institute of Medicine (IOM) ; Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). (*Passeron et al. 2019*)

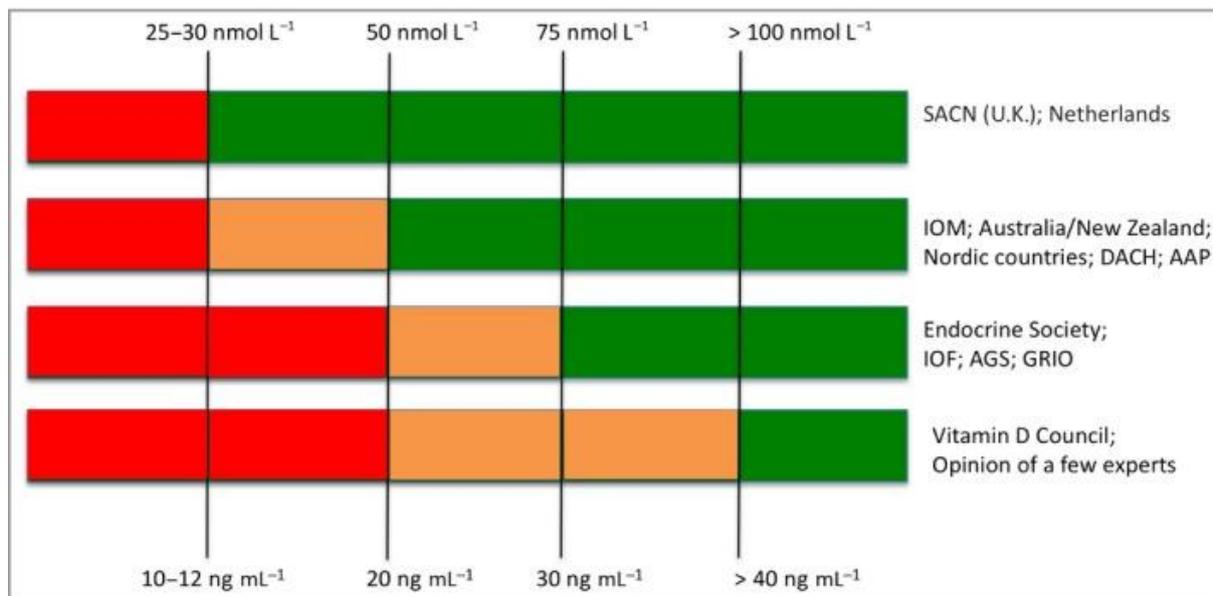


Figure 11 : Seuils de concentrations sériques en 25(OH)D recommandés par différents organismes pour la définition du statut en vitamine D.

Ci-dessus nous distinguons 3 statuts différents. Néanmoins, il est possible de parler de 5 statuts (*Souberbielle 2014a, 2014b*):

- La toxicité qui est la concentration sérique à partir de laquelle il peut apparaître des effets délétères.
- La concentration sérique minimale recommandée appelée également seuil optimal.
- L'insuffisance c'est-à-dire la concentration sérique minimale en dessous de laquelle il faut éviter de se situer pour un certain nombre de patients pouvant être à risque (pathologie osseuse, digestive ou rénale).
- Le déficit c'est-à-dire la concentration sérique minimale en dessous de laquelle il faut éviter de se situer, qui peut à terme, si le déficit n'est pas corrigé, entraîner l'apparition d'une pathologie relative.
- La carence qui est la concentration sérique à partir de laquelle il est possible de voir apparaître une maladie aiguë due à ce déficit (rachitisme ou ostéomalacie).

De nombreux experts considèrent que le terme de carence correspond à une concentration en 25(OH)D inférieure à 10-12 ng/mL (25-30 nmol/L) et qu'une valeur inférieure à 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) correspond à un déficit en vitamine D.

En revanche, la concentration sérique au-dessous de laquelle on peut parler d'insuffisance varie selon les experts pouvant aller de 20 à 40 ng/mL (50 à 100 nmol/L). (Souberbielle et al. 2013) Le *Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO)* indique qu'il faut distinguer l'insuffisance en vitamine D chez la population générale, c'est-à-dire en bonne santé, et les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose (en raison de l'âge, de traitements, de maladies associées endocriniennes ou de malabsorptions, d'une insuffisance rénale). Pour la population générale l'*Institute of Medicine* nord-américain parle d'insuffisance lorsque la concentration est inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L). Pour les patients à risque, on parle d'insuffisance lors d'une concentration inférieure à 30 ng/mL (75 nmol/L). (Souberbielle et al. 2020)

Pour l'Académie Nationale de Médecine la concentration de 25(OH)D sérique doit être supérieure à 75 nmol/L (ou 30 ng/ml) pour admettre un statut vitaminique normal. (Salle et al. 2012)

En France, selon l'étude nationale *Nutrition Santé 2006-2007*, 79 % des hommes et 81 % des femmes avaient une concentration sérique en 25(OH)D inférieure au seuil optimal (< 75 nmol/L), 36 % des hommes et 49 % des femmes avaient un déficit modéré (< 50 nmol/L) et 4 % des hommes contre 6 % des femmes étaient en déficit sévère/carence (< 25 nmol/L). (HAS 2013)

La toxicité de la vitamine D apparaît à partir d'une concentration supérieure ou égale à 150 ng/mL (225 nmol/L) mais l'on considère que la concentration à ne pas dépasser en 25(OH)D est de 60 ng/mL (150 nmol/L). (Souberbielle et al. 2020) L'intoxication à la vitamine D est rare mais peut être provoquée par la supplémentation quotidienne à des doses trop élevées. Elle se traduit par une hypercalcémie pouvant se traduire par une anorexie, des nausées, une polyurie, une constipation, de la fatigue, une perte de poids, des céphalées, une dépression, des calcifications rénales et vasculaires, de l'hypertension et une anémie. Lors d'une intoxication sévère, l'hypercalcémie peut même conduire à une insuffisance rénales irréversible et à une insuffisance cardiaque pouvant entraîner le coma et la mort. (HAS 2013)

Au vu des différents articles de la littérature considérés, le Tableau 3 synthétise les seuils retenus dans le cadre de cette thèse. (Souberbielle et al. 2020)

Tableau 3 : Synthèse des seuils de concentration sérique en 25(OH)D déterminant le statut en vitamine D chez l'adulte.

CARENCE	DEFICIT	INSUFFISANCE		SEUIL OPTIMAL		TOXICITE
		Patients à risque	Population générale	Patients à risque	Population générale*	
< 10-12 ng/mL	< 20 ng/mL	< 30 ng/mL	< 20 ng/mL	30-60 ng/mL	20-60 ng/mL	≥ 150 ng/mL
25-30 nmol/L	50 nmol/L	75 nmol/L	50 nmol/L	75-150 nmol/L	50-150 nmol/L	225 nmol/L

*La majorité des études que nous retenons considèrent un seuil optimal de 30 ng/mL, soit 75 nmol/L pour la population générale.

2. Les apports recommandés en vitamine D

Depuis 2016, par soucis de clarté, on ne parle plus d'Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) mais de Référence Nutritionnelle pour la Population (RNP), correspondant à un apport quotidien couvrant 97.5 % du besoin de la population considérée. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) donne une référence nutritionnelle pour les hommes et les femmes adultes de 15 µg/j en vitamine D (soit 600 UI/j). Pour les autres populations les RNP sont en cours d'évaluation. La RNP en vitamine D est définie en considérant que la production endogène cutanée est nulle afin de couvrir le besoin de la quasi-totalité de la population française. (ANSES 2019)

L'IOM (Institut Of Medecine) a défini pour la population entre 1 an et 70 ans (comprenant les hommes, les femmes, les femmes enceintes et les femmes allaitantes) une référence nutritionnelle pour la population, soit 15 µg/j soit 600 UI/j de vitamine D. Pour les enfants de moins de 1 an elle est de 10 µg/j (soit 400 UI/j) et pour les plus de 70 ans de 20 µg/j (soit 800 UI/j). (NIH 2020)

En 2016, l'EFSA (European Food Safety Authority) propose un apport satisfaisant de 15 µg/j pour les femmes enceintes comme pour la population générale. (Bresson et al. 2016)

Dans l'attente de la publication des RNP recommandés par l'ANSES, le Tableau 4 reprend les ANC proposés en 2012 par l'académie de médecine qui s'est prononcée sur le sujet à la suite

de l'évolution des connaissances sur cette vitamine. On peut voir que les besoins augmentent à l'adolescence, durant la grossesse et chez les femmes allaitantes. (Salle et al. 2012)

Tableau 4 : Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'Académie nationale de médecine.

Recommandations (UI/j)				
Groupes	Apports journaliers conseillés*	Besoins moyens estimés**	Apport quotidien recommandés par l'académie	Niveaux supérieurs sans danger
Nourrissons				
0-6 mois	800-1000	800	800-1000	2000
6-12 mois	800-1000	800	800-1000	2000
Enfants				
1-3 ans	400	800	600-800	2500
4-8 ans	200	800	600-800	2500
Adolescents Garçons				
9-13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14-18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
Adultes Hommes				
19-30 ans	200	600	800	4000
31-50 ans		600	800	4000
51-70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
>70 ans	400-600	>1500	>1500	4000
Adolescentes filles				
9-13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14-18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
Adultes Femmes				
19-30 ans	200	600	800	4000
31-50 ans	200	600	800	4000
51-70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
>70 ans	400-600	>1500	>1500	4000
Grossesse				
14-18 ans	400	800	800-1000	4000
19-30 ans	400	800	800-1000	4000
31-50 ans	400	800	800-1000	4000
Allaitement				
14-18 ans	400	800	800-1000	4000
19-30 ans	400	800	800-1000	4000
31-50 ans	400	800	800-1000	4000

*Apports Journaliers Conseillés par l'AFSSAPS devenue aujourd'hui l'ANSM

**Les Besoins Nutritionnel Moyen (BNM) sont les besoins quotidiens moyens au sein de la population.

II. Les facteurs influençant le statut en vitamine D

La prévalence de l'hypovitaminose D varie selon les seuils retenus mais quels que soient ceux-ci, l'insuffisance en vitamine D est largement répandue dans le monde. Or, de nombreux facteurs peuvent influencer le statut en vitamine D d'un individu.

A. Les facteurs influençant la synthèse cutanée

L'une des principales causes de carence en vitamine D dans le monde est le manque d'exposition au soleil. (HAS 2013) Cette exposition est un des déterminants les plus importants concernant le statut en vitamine D chez l'Homme. Comme vu précédemment l'action des UV-B sur le 7-déshydrocholestérol conduit à la formation de prévitamine D3 qui est convertie en vitamine D3 sous l'action de la chaleur. Cependant le fait de vivre dans une région ensoleillée n'est pas obligatoirement synonyme de production optimale de vitamine D car de nombreux facteurs peuvent inhiber sa production.

1. L'angle zénithal solaire

L'angle zénithal solaire correspond à l'angle formé à la surface de la Terre entre le Soleil et le zénith (point du ciel situé à la verticale d'un point donné). Plus celui-ci est faible, plus le trajet du rayonnement solaire est court, moins il subit d'obstacles et donc plus la synthèse en vitamine D est importante.

La saison, l'horaire d'exposition et la latitude sont des déterminants importants de l'angle zénithal solaire : l'été, vers midi et à basses latitudes l'angle zénithal solaire est faible alors que l'hiver, en début de matinée ou en fin d'après-midi en hautes latitudes l'angle zénithal solaire est important. (Webb 2006)

a) La saison

La concentration sérique en 25(OH)D suit un cycle saisonnier avec une diminution de la concentration sérique en hiver avec parallèlement une augmentation de la concentration sérique en parathormone. Les valeurs les plus basses en 25(OH)D sont retrouvées en janvier-mars et les valeurs les plus élevées au début de l'automne. (Webb 2006; Briot et al. 2009)

Une étude réalisée aux Etats-Unis montre cette relation entre la concentration en 25(OH)D, l'iPTH (PTH intacte) et les cycles saisonniers (Figure 12). (Mh et al. 2015)

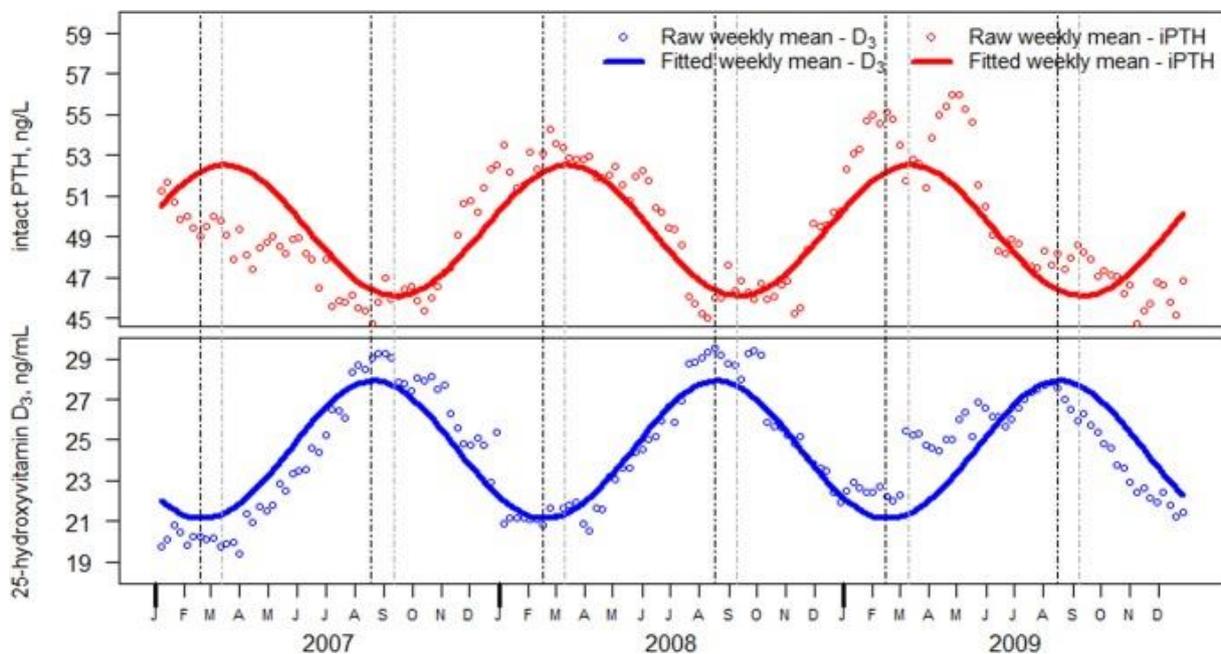


Figure 12 : Influence de la saison sur la concentration en 25(OH)D et en PTH intacte

b) L'horaire d'exposition

L'horaire d'exposition est important car en fonction de celle-ci l'angle zénithal ne sera pas le même pour un même endroit. En France, la période durant laquelle la synthèse cutanée en vitamine D est maximale est l'été entre 11h et 14h.

c) *Latitude*

L'intensité du rayonnement est également diminuée lorsque la latitude augmente due à l'obliquité des rayons, à l'épaisseur d'atmosphère plus importante à parcourir mais également due à une diminution de la durée d'ensoleillement.

Une étude réalisée en France entre novembre et avril sur 1569 patients choisis dans 20 villes françaises (allant d'une latitude de 43°N à 51° N) a permis de montrer l'importance de la latitude et de l'ensoleillement sur le statut en vitamine D. Les valeurs les plus faibles ont été observées dans le Nord et le Centre (respectivement 43 + 21 nmol/l, c'est-à-dire 17 + 8 ng/ml ; et 45 + 25 nmol/l, c'est-à-dire 18 + 10 ng/ml) et la plus élevée dans le Sud-Ouest (94 + 38 nmol/l, c'est-à-dire 38 + 15 ng/ml). (*Chapuy et al. 1997*)

La Figure 13 résume bien l'influence de la saison, de l'horaire d'exposition et de la latitude sur la formation de prévitamine D3 et donc sur la synthèse cutanée de la vitamine D. Celle-ci résulte d'une étude réalisée dans différentes villes à savoir (*Wacker et Holick 2013; Holick 2018*) :

- Dans l'hémisphère Nord (saisons comparables à la France) : Boston aux Etats-Unis (42°N), Edmonton au Canada (52°N), Bergen en Norvège (60°N)
- Dans l'hémisphère Sud : Johannesburg (26°S) et Cape Town en Afrique du Sud (33°S), Buenos Aires (34°S) et Ushuaia en Argentine (55°S)

La France métropolitaine continentale ayant une latitude comprise entre 42°N et 51°N les résultats obtenus à Boston et à Edmonton se rapprochent de ce qu'on observe en France.

En premier lieu, le ***cycle saisonnier*** dépend des facteurs suivants : pour l'hémisphère Nord, l'été correspond au moment où celui-ci est incliné vers le Soleil alors que pour l'hémisphère Sud c'est l'inverse, c'est durant l'hiver que celui-ci est incliné vers le Soleil. La Figure 13-A montre la formation de prévitamine D3 des villes de l'hémisphère Nord avec un pic en été, moment où l'hémisphère est tourné vers le soleil, et un déclin en hiver moment où l'hémisphère est le plus éloigné du soleil. A l'inverse la Figure 13-B montre la formation de prévitamine D3 des villes de l'hémisphère Sud avec un pic en hiver et un déclin en été.

Ensuite ***l'horaire d'exposition*** apparaît également comme un élément clé de la synthèse cutanée en vitamine D. Quel que soit l'hémisphère en début de matinée ou en fin d'après-midi l'angle zénithal du soleil étant plus oblique la formation en prévitamine D3 est faible voire nulle. (Figure 13-C et D)

Enfin la *latitude*. Les Figure 13 montrent que quel que soit l'hémisphère où l'on se situe plus la latitude s'écarte de l'équateur, moins la formation en prévitamine D3 est élevée conduisant à une moindre production de vitamine D3. (*Wacker et Holick 2013*)

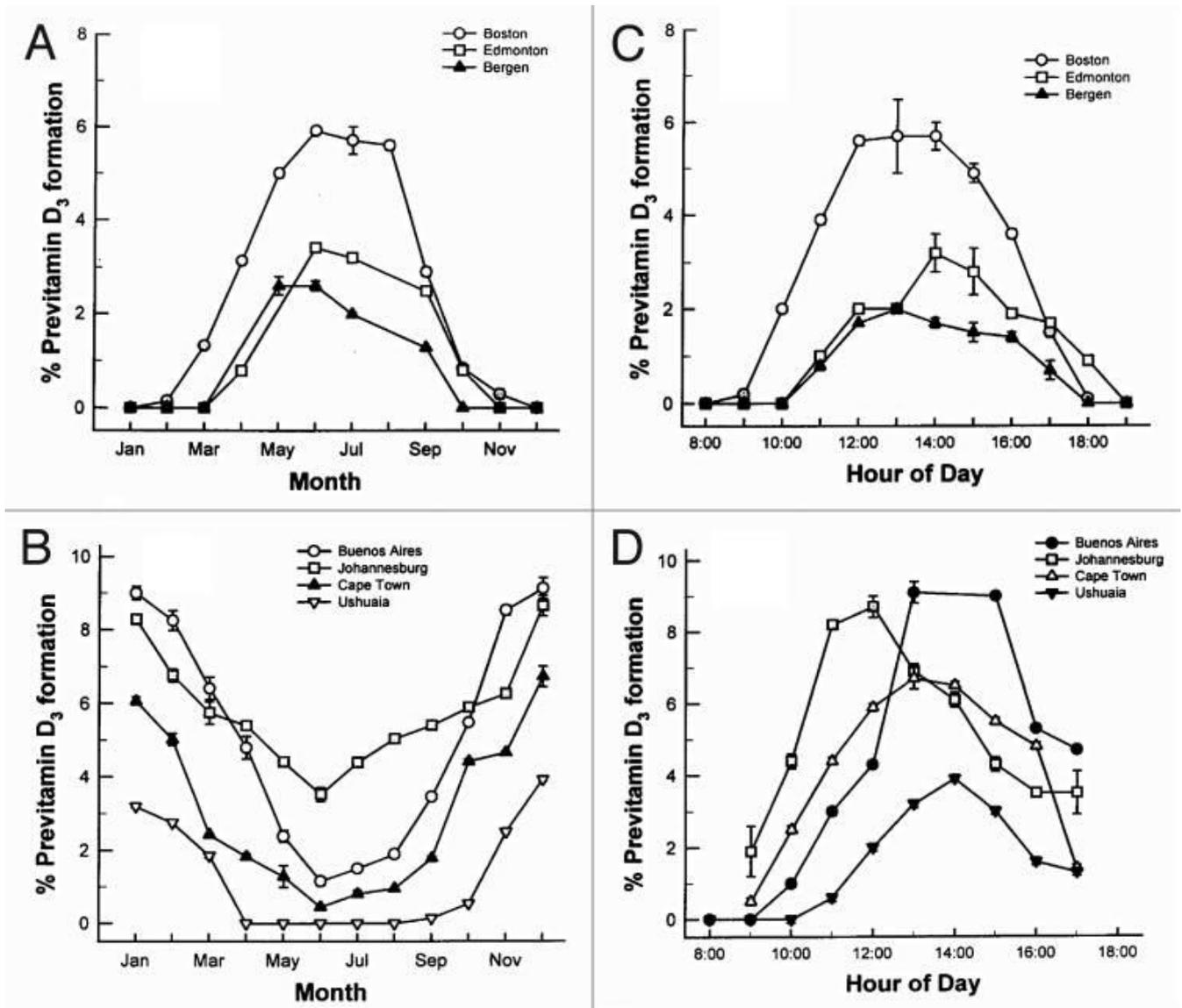


Figure 13 : Influence de la saison, de l'heure d'exposition et de la latitude sur la synthèse de la prévitamine D3

2. La durée d'ensoleillement

L'étude Nationale Nutrition Santé 2006-2007 montre l'importance du temps d'ensoleillement résidentiel (Figure 14) sur le statut sérique en 25(OH)D en France. (Vernay 2012)

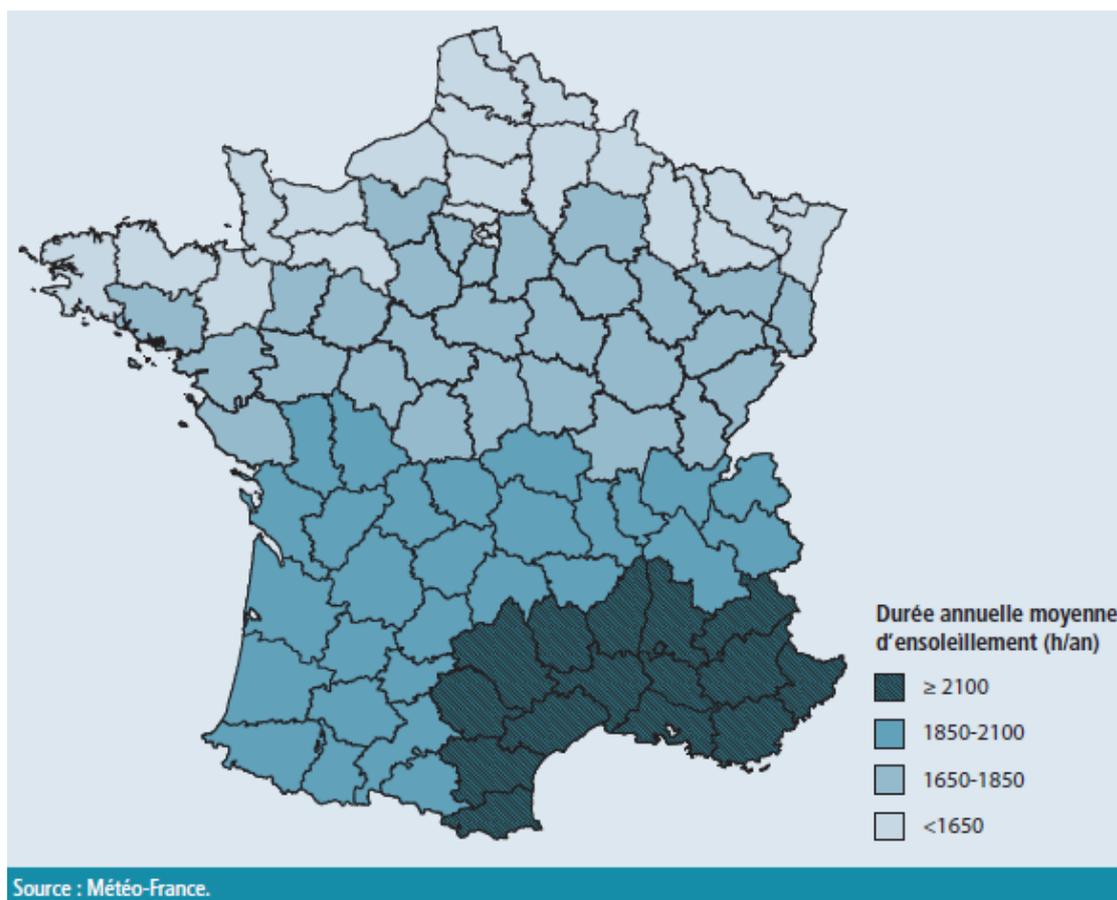


Figure 14 : Durée moyenne d'ensoleillement (en heures/an) selon le département de résidence en France métropolitaine (hors Corse).

Le Tableau 5 montre que la durée moyenne d'ensoleillement a une incidence sur la concentration sérique en 25(OH)D. Plus la durée d'ensoleillement est élevée plus la concentration sérique en 25(OH)D est importante (donc plus importante dans le Sud que dans le Nord) et ce quelle que soit la saison.

Tableau 5 : Concentrations sériques moyennes en 25(OH)D (ng/mL) en distribution (%) selon les valeurs seuils, la durée moyenne d'ensoleillement du département de résidence et la saison en France métropolitaine.

	Concentration (ng/ml)				Distribution (%)		
	N*	Moyenne	IC95%	P	<10 ng/ml	<20 ng/ml	<30 ng/ml
Durée moyenne d'ensoleillement du département de résidence (h/an)							
≥2 100							
Juin-septembre	58	33,9	[28,0-39,9]	< 0,01	0,0	14,5	39,5
Octobre-janvier	80	28,3	[23,7-32,9]		0,6	26,7	69,1
Février-mai	74	22,8	[20,3-25,3]		3,4	36,7	79,4
[1 850-2 100[
Juin-septembre	121	25,4	[23,5-27,3]	< 0,01	1,2	27,0	75,0
Octobre-janvier	113	23,6	[21,8-25,4]		3,0	35,7	77,2
Février-mai	206	21,1	[19,3-22,8]		4,9	49,6	84,9
[1 650-1 850[
Juin-septembre	154	27,6	[25,9-29,2]	< 10 ⁻³	0,3	20,5	64,3
Octobre-janvier	73	22,3	[20,1-24,5]		0,0	49,2	87,4
Février-mai	205	19,0	[17,5-20,4]		10,9	60,2	94,9
<1 650							
Juin-septembre	150	25,6	[23,6-27,6]	< 10 ⁻³	2,9	30,3	67,8
Octobre-janvier	124	22,8	[20,9-24,6]		5,4	40,1	80,4
Février-mai	229	18,5	[16,7-20,2]		10,2	64,6	93,6

* Effectifs bruts avant redressement.

3. La durée d'exposition

Plus un individu s'expose au soleil, plus la synthèse cutanée en vitamine D augmente. La synthèse en prévitamine D3 augmente linéairement en fonction du temps d'exposition aux UV sur une période de 30 minutes. (Passeron *et al.* 2019) Cependant, une exposition prolongée n'est pas nécessaire car, comme vu précédemment la synthèse cutanée en vitamine D est saturable. En effet seulement 15 % environ du 7-déhydrocholestérol peut se convertir en prévitamine D3. Une fois ces 15 % atteints, la prévitamine D3 produite en excès se convertie en lumistéol (L) ou en tachystérol (T) (Figure 15) qui à ce jour n'ont pas d'activités biologiques connues. De plus, la vitamine D3 est photolabile. Il est donc préférable de s'exposer quotidiennement durant un faible laps de temps plutôt qu'une forte exposition hebdomadaire. (Webb 2006; Wacker *et Holick* 2013)

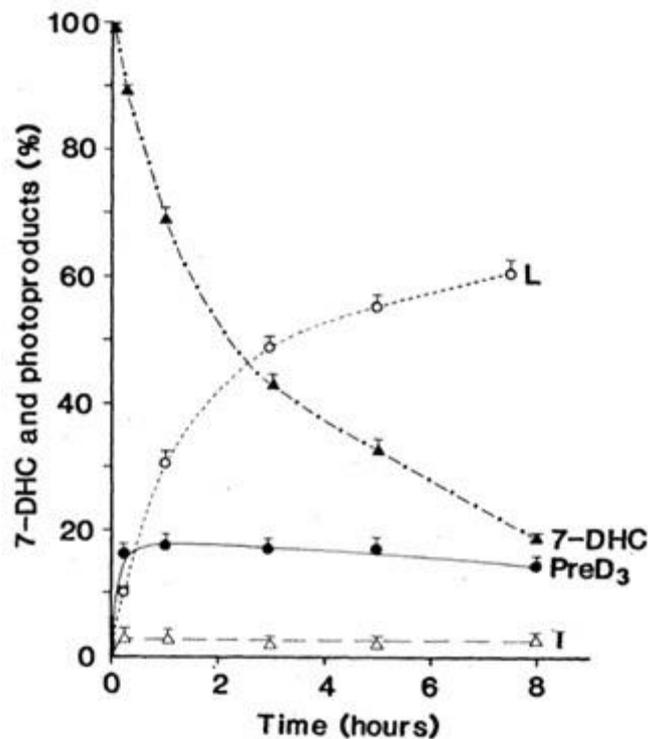


Figure 15 : Impact de l'exposition aux rayonnements UV-B en fonction du temps sur la répartition du 7-DHC et de ses photo-produits dans la couche basale des cellules cutanées.

Considérant que les besoins quotidiens en vitamine D sont fixés à 10-15 μg , et que 50 à 70 % (selon les facteurs énumérés dans cette partie) des besoins (5 à 7 μg) sont couverts par la production endogène, les recommandations préconisent une exposition au soleil du visage et des bras pendant 15 à 30 minutes par jour. (Vernay 2012)

4. La pollution atmosphérique

La pollution atmosphérique est un facteur de plus en plus présent, qui augmente avec l'urbanisation. Cette pollution est constituée de gaz et de particules (classées selon leur diamètre) provenant notamment des gaz d'échappement des voitures, du chauffage des bâtiments, des particules générées par les installations industrielles.

La pollution atmosphérique et notamment l'ozone troposphérique qui est plus important en été et en ville, absorbe efficacement les rayons UV-B, réduisant ainsi la quantité de rayonnement atteignant la surface de la Terre et diminuant la synthèse cutanée de la vitamine D.

Différentes études ont été menées pour rechercher un possible lien entre la pollution atmosphérique et le statut en vitamine D. En Iran, une étude transversale a été menée incluant 200 femmes en bonne santé vivant dans deux zones de latitude approximativement similaire mais avec des niveaux différents de pollution atmosphérique (Tehran plus polluée que Ghazvin). La prévalence de l'hypovitaminose D était plus élevée chez les femmes vivant dans les zones les plus polluées comme nous le montre la Figure 16. Ainsi les citadins, en particulier ceux dans les zones fortement polluées par l'air ambiant, ont une prévalence plus élevée d'hypovitaminose D par rapport aux habitants des zones rurales. (*Hosseinpanah et al. 2010 ; Barrea et al. 2017*)

	Tehran	Ghazvin	P-value
25-OH-D (ng/ml)	11 (8-14)	15.5 (8.5-26)	<001
PTH(Pg/ml)	64 (60-68)	58 (45-65)	<001

Figure 16 : Comparaison de la concentration sérique en 25(OH)D chez les femmes vivants à Tehran et Ghazvin.

Une étude a également recherché le lien entre l'exposition gestationnelle à la pollution de l'air et les concentrations en 25(OH)D dans le sang de cordon. Cette étude a été réalisée auprès de 375 couples mère-nouveau-né (n = 218 à Nancy et n = 157 à Poitiers). Les concentrations moyennes de deux polluants atmosphériques ont été mesurées au domicile : les particules de moins de 10 µm de diamètre (PM₁₀) et le dioxyde d'azote NO₂. Les résultats de cette étude montrent une corrélation entre une diminution des concentrations sériques en 25(OH)D dans le sang de cordon et une augmentation de l'exposition à la pollution atmosphérique chez la mère durant la grossesse. Cette étude a également permis de déterminer que cette corrélation est significativement plus forte lors du troisième trimestre de gestation (p = 0,047 pour NO₂ et p = 0,037 pour PM₁₀). L'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique au cours du dernier trimestre de gestation est d'autant plus important car l'apport maternel en vitamine D diminue progressivement tout au long de la grossesse et atteint son plus bas niveau au troisième trimestre. En effet c'est au cours de celui-ci que 80 % de la minéralisation osseuse intra-utérine a lieu, conduisant à l'augmentation des besoins en vitamine D chez le fœtus et donc à une

diminution de la concentration sérique en 25(OH)D chez la mère. Cela montre l'importance de la supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte, en particulier au cours du troisième trimestre de grossesse. (*Baiz et al. 2012*)

5. L'utilisation d'écrans solaires

Un écran solaire possède une protection anti-UV-B caractérisée par le Sun Protection Factor (SPF) et une protection anti-UV-A caractérisée par le Persistent Pigment Darkening (PPD). La synthèse cutanée de la vitamine D se faisant grâce aux UV-B, l'utilisation de d'écrans solaires pourrait diminuer la synthèse endogène de la vitamine D.

Une revue de la littérature comprenant des études utilisant des sources d'UV artificielles ou naturelles a permis d'évaluer l'effet des écrans solaires sur la synthèse cutanée de la vitamine D. Les études expérimentales d'exposition aux UV artificiels montrent que l'application d'écran solaire diminue la concentration en 25(OH)D lors d'une exposition en comparaison à une personne n'en ayant pas appliqué. (*Neale et al. 2019*) Cependant l'exposition artificielle utilise des sources riches en UV-B comprenant des UV-B non solaires qui ne reflètent pas l'exposition solaire naturelle. En revanche, les essais en lumière naturelle ainsi que les études d'observation semblent montrer que l'application quotidienne d'un écran solaire a un impact minimal sur la synthèse de 25(OH)D. La synthèse endogène de la vitamine D semble se produire avec de faibles doses de rayons UV-B et par conséquent la quantité de rayons UV-B transmise, malgré l'application d'un écran solaire, serait suffisante à cette synthèse. Cependant les écrans solaires utilisés dans ces études avaient une protection modérée ($SPF \leq 16$). (*Neale et al. 2019 ; Passeron et al. 2019*)

Afin de connaître réellement l'impact des écrans solaires sur la synthèse cutanée de la vitamine D, des études d'exposition aux rayons solaires naturels, contrôlées en utilisant des écrans solaires avec un SPF important sont nécessaires.

6. Les vêtements

Le port de vêtements bloque l'action des UV-B et donc empêche la production cutanée de vitamine D chez les personnes couvertes. Cet effet est variable selon la texture, la couleur ou encore l'épaisseur des vêtements. Il existe un facteur de protection UV de tissus appelé Ultraviolet Protection Factor (UPF). Celui-ci dépend du tissage, du type de fibres, de la couleur, du degré d'humidité, du degré d'étirement et d'usure. Les tissus les plus protecteurs sont la serge de coton, la soie, le polyester réfléchissant. Pour un même tissu, les couleurs foncées sont plus efficaces que les claires cependant elles absorbent les rayons Infra Rouge pouvant rendre le vêtement inconfortable à porter l'été. (*Lacour et Béani 2007*)

Une étude réalisée en France, dans la région lyonnaise, visant à connaître le statut en vitamine D chez les femmes portant un vêtement couvrant montre l'effet bloquant des vêtements sur la synthèse cutanée de la vitamine D. Cette étude a analysé la concentration sérique en 25(OH)D chez ces femmes. 50 % de celle-ci avait une concentration sérique en 25(OH)D inférieure à 17 nmol/L (6.8 ng/mL) et 99 % une concentration sérique en 25(OH)D inférieure à 75 nmol/L (30 ng/mL). (*Belaid et al. 2008*) Nous pouvons cependant reprocher à cette étude de ne pas faire intervenir de population témoin afin de pouvoir confirmer ces résultats.

Une étude Turque a permis de comparer la concentration en 25(OH)D chez 30 femmes portant des vêtements couvrants (*veiled women*) de type noirs amples couvrant tout le corps sauf les yeux y compris des gants noirs et chaussettes noires et chez 30 femmes avec un style vestimentaire occidental (*unveiled women*). Les résultats montrent l'existence d'une augmentation du risque de carence en vitamine D en fonction du mode vestimentaire. L'abscisse de cette figure correspond au nombre de femmes, on voit bien qu'il y a 30 femmes dans chaque groupe (Figure 17). (*Guzel et al. 2001*)

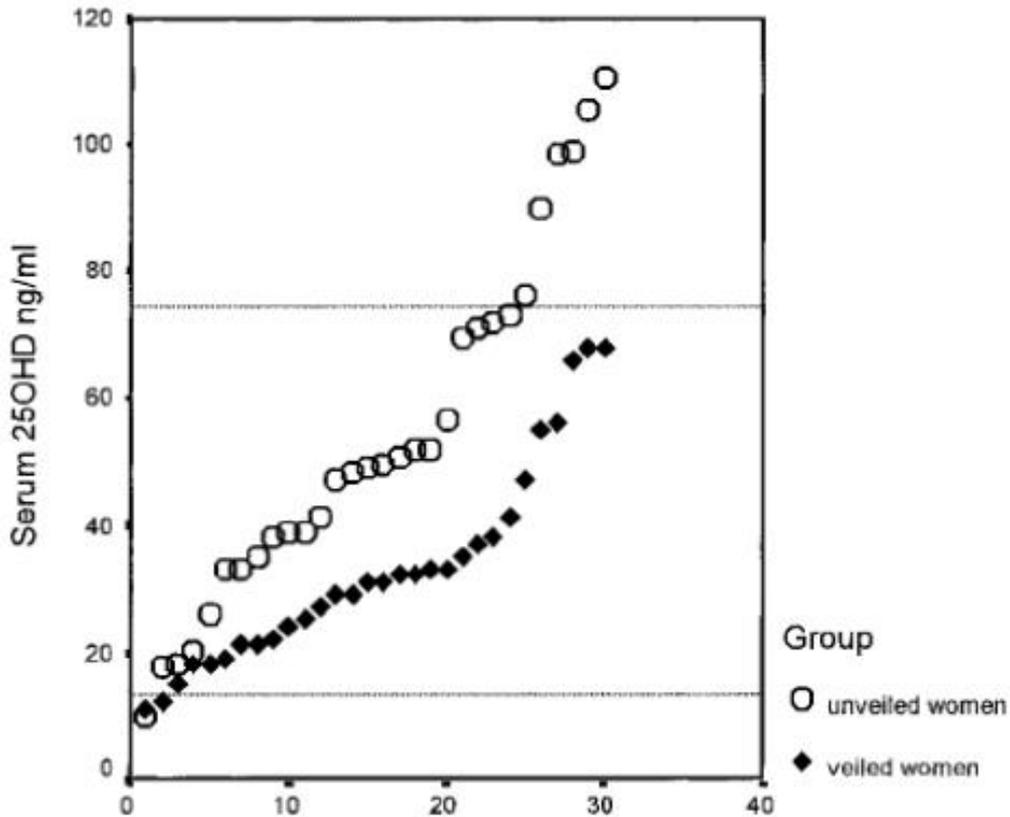


Figure 17 : Comparaison de la concentration sérique en 25(OH)D chez les femmes portant des vêtements couvrants et chez les femmes avec un style vestimentaire occidental.

Ainsi, dans les cultures qui nécessitent le recouvrement de presque tout le corps avec des vêtements, le risque d'hypovitaminose D est augmenté. A titre d'exemple, les femmes bédouines, vivant dans le désert du Néguev, ont un risque accru de carence en vitamine D et d'ostéomalacie et leurs enfants sont plus susceptibles de développer un rachitisme dû à une carence en vitamine D même s'ils vivent dans une région ensoleillée. (Holick 2018)

7. La pigmentation cutanée

Selon la classification de Fitzpatrick il existe six phototypes (Figure 18). Cette classification se base sur la couleur de la peau, des cheveux, des yeux, la présence de taches de rousseur mais également sur la réaction cutanée au soleil. (Netgen 2011; Laboratoires Brothier 2020)

Phototype	Couleur de la peau non exposée	Réaction à l'exposition au soleil
I	Blanche	Brûle toujours, ne bronze jamais
II	Blanche	Brûle toujours, bronze un peu
III	Blanche à olive	Brûle un peu, bronze graduellement
IV	Brune claire	Brûle un peu, bronze bien
V	Brune	Brûle rarement, bronze très facilement
VI	Brune foncée à noire	Ne brûle pas, bronze toujours beaucoup

Figure 18 : Classification des phototypes selon Fitzpatrick

La couleur de la peau est déterminée par la quantité et la couleur des pigments de mélanine produits par les mélanocytes. La phéomélanine (ou mélanine rouge) et l'eumélanine (ou mélanine noire) sont les deux principaux types de mélanine produits. Seule l'eumélanine (présente en majorité chez les personnes ayant la peau de couleur foncée) renvoie la lumière et agit ainsi comme un filtre à UV. (Laboratoires Brothier 2020) Elle se comporte comme un écran solaire naturel et de ce fait, réduit la synthèse de la prévitamine D3. Une récente étude montre que l'effet inhibiteur de la mélanine est faible (le facteur d'inhibition de la mélanine est de 1,3-1,4 entre les types de peau II et VI de la classification de Fitzpatrick) mais suffisant pour expliquer les données épidémiologiques. (Young et al. 2019) Cela explique pourquoi la prévalence du déficit en vitamine D est plus importante chez les sujets de peau noire. (Briot et al. 2009)

Une autre étude a consisté à exposer au soleil un échantillon de peau (échantillons placés sur une gaze humidifiée de sérum physiologique) de type II et un de type V afin de comparer le pourcentage de 7-déhydrocholestérol converti en prévitamine D3 selon le type de peau. Les résultats montrent que $0,67 \pm 0,11$ % du 7-DHC présent dans l'épiderme a été converti en prévitamine D3 dans la peau de type II, mais aucune quantité détectable n'a été trouvée dans les échantillons de peau de type V après 5 minutes d'exposition au soleil. Une petite quantité ($0,18 \pm 0,06$ %) de 7-DHC dans l'épiderme a été convertie en prévitamine D3 dans la peau de type V après 10 minutes d'exposition au soleil. Alors que dans la même période, 0,95 % du 7-DHC a été converti en prévitamine D3 dans la peau de type II. La synthèse de la prévitamine D3 dans l'épiderme a continué à augmenter pour atteindre $2,01 \pm 0,18$ % et $2,78 \pm 0,09$ % après 20 min et 30 min d'exposition au soleil, respectivement, dans la peau de type II. Contrairement à la peau de type II, la conversion du 7-DHC de l'épiderme en prévitamine D3 dans les échantillons de peau de type V n'a que légèrement augmenté pour atteindre $0,25 \pm 0,04$ et $0,29 \pm 0,05$ % après 20 et 30 minutes d'exposition, respectivement. (Figure 19) (Chen et al. 2007)

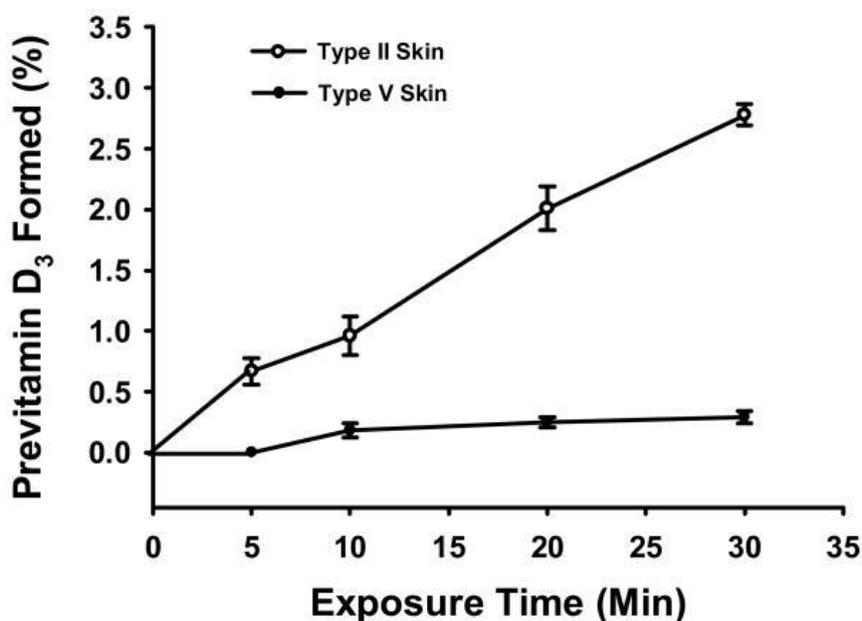


Figure 19 : Conversion du 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3 selon le phototype de peau II et V.

L'Homme s'étant adapté à son environnement, le type de peau est défini génétiquement. La couleur de la peau s'assombrit à mesure que la latitude diminue et que les UV ambiants augmentent (en partant des pôles vers l'équateur). Les personnes à peau claire et aux cheveux clairs (types de peau I/II) sont originaires de hautes latitudes où la peau pâle maximise l'utilisation de tout UV en cas de faible ensoleillement pour la synthèse de la vitamine D3, et est peu susceptible d'être agressée à ces hautes latitudes. Les personnes à peau foncée (types de peau V/VI) sont originaires de régions où l'ensoleillement est fort, avec une protection conférée par l'eumélanine qui permet de réguler l'effet des UV-B sur le 7-DHC dans les cellules pour une synthèse adéquate de la vitamine D3. Les populations migrantes, ou les descendants de populations migrantes, qui se sont déplacées de manière significative vers le pôle ou l'équateur, ont des types de peau qui ne correspondent pas à l'environnement UV ambiant. Les personnes à la peau claire, plus proches de l'équateur, courent un risque accru d'érythème solaire et de cancer de la peau alors que les personnes à la peau foncée, plus proches des pôles, courent un risque plus élevé de présenter une hypovitaminose D. (*Webb 2006*)

8. L'âge

Avec l'âge, les capacités de production de vitamine D par la voie exogène sont diminuées. La Figure 20 montre l'effet du vieillissement sur la production cutanée de la vitamine D au cours d'une exposition artificielle aux UV-B. Cette étude compare sa production chez de jeunes adultes (20-30 ans) et chez des adultes plus âgés (62 à 80 ans) après une exposition à la même dose d'UV-B sur un lit de bronzage. L'augmentation de la concentration sérique en 25(OH)D chez les jeunes adultes était au moins trois fois plus élevée que chez les adultes plus âgés. (*Wacker et Holick 2013*)

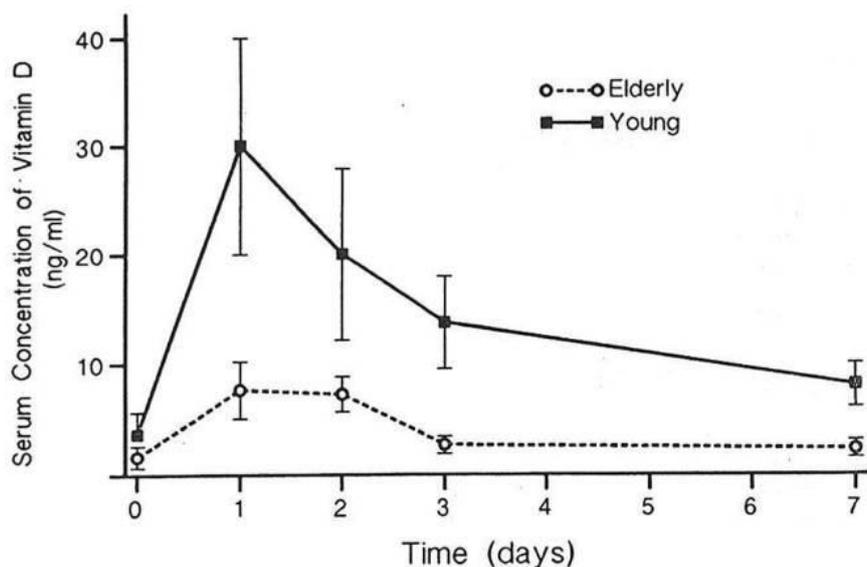


Figure 20 : Concentrations de vitamine D sérique chez des sujets jeunes et âgés en bonne santé, exposés aux rayons UV-B.

Les résultats s'expliquent par une diminution de la concentration en 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme où se produit principalement la synthèse cutanée de la vitamine D (Figure 21). (MacLaughlin et Holick 1985; Briot et al. 2009; Wacker et Holick 2013)

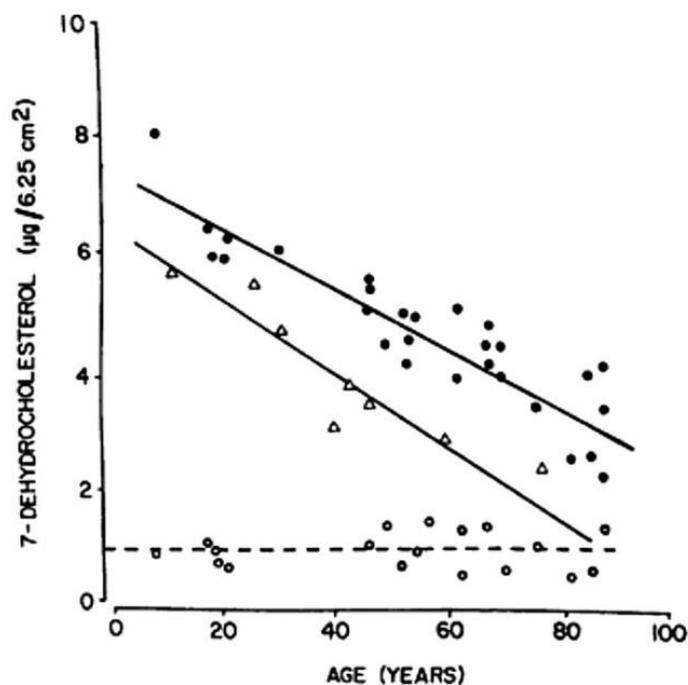


Figure 21 : Concentrations de 7-déhydrocholestérol par unité de surface de l'épiderme humain (●), de la couche basale (Δ) et du derme (○) selon l'âge.

L'âge ne joue pas que sur la synthèse cutanée de la vitamine D mais également sur la voie métabolique et catabolique de celle-ci. Une récente étude montre une diminution de l'expression du VDR, de CYP27B1 (acteur de la seconde hydroxylation de la vitamine D) et de CYP24A1 (acteur dans le catabolisme de la vitamine D) associée à une augmentation de la parathormone (PTH) dans les glandes parathyroïdes avec l'âge (Figure 22). (Jiang et al. 2020)

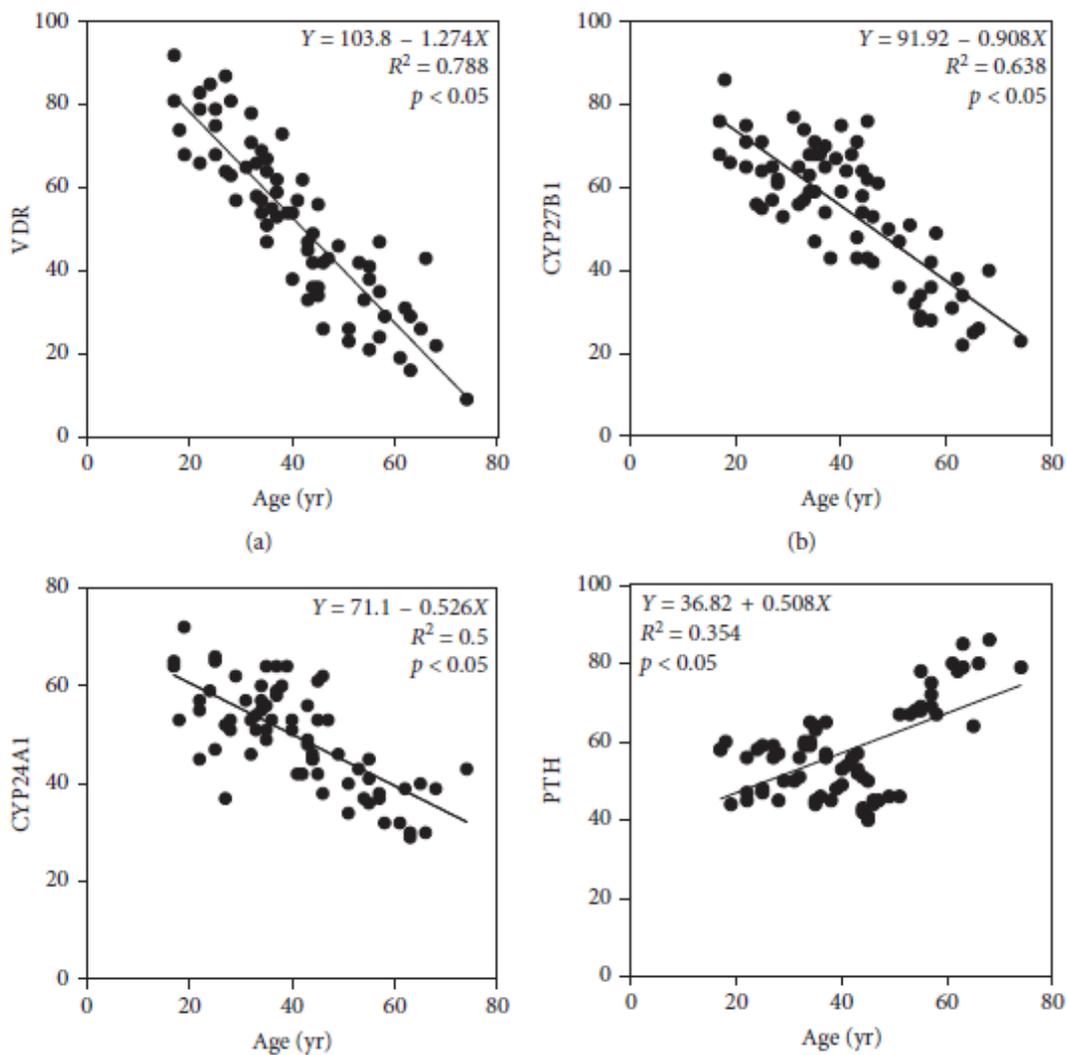


Figure 22 : Expression du VDR, de CYP27B1, CYP24A1 et PTH selon l'âge dans les glandes parathyroïdes.

Le nombre de récepteurs à la vitamine D (VDR) diminue avec l'âge pas seulement dans les glandes parathyroïdes, mais aussi dans de nombreux tissus. (Jiang et al. 2020) C'est le cas notamment dans les entérocytes, diminuant l'absorption intestinale de la vitamine D. Les capacités du foie et des reins à hydroxyler la vitamine D diminue également avec l'âge. (Navarro-Triviño et al. 2019)

B. L'indice de Masse Corporelle (IMC)

L'Indice de Masse Corporelle correspond au poids (en kg) divisé par le carré de la taille (en mètre). On parle de surpoids lorsque l'IMC est supérieur à 25 et d'obésité lorsque l'IMC est supérieur à 30. A l'heure actuelle, l'obésité représente un véritable problème de santé publique. En France elle concerne 17 % des adultes. (*Inserm 2019*)

Une étude a évalué les concentrations sanguines en vitamine D chez des sujets obèses et non obèses en réponse à une irradiation d'UV-B ou à une dose orale de vitamine D2. Elle a également étudié *in vitro* si l'obésité affecte la production cutanée de vitamine D3. Cette étude a pu être réalisée grâce au prélèvement de peau de 2 sujets obèses et de 2 sujets non obèses, obtenu lors d'une chirurgie, qui ont ensuite été exposées à la lumière solaire au même moment et durant la même période. Cette étude permet de confirmer que les patients obèses ont une concentration basale en 25(OH)D plus faible et une concentration sérique d'hormone parathyroïdienne plus élevée que les personnes non obèses (Figure 23). (*Wortsman et al. 2000*)

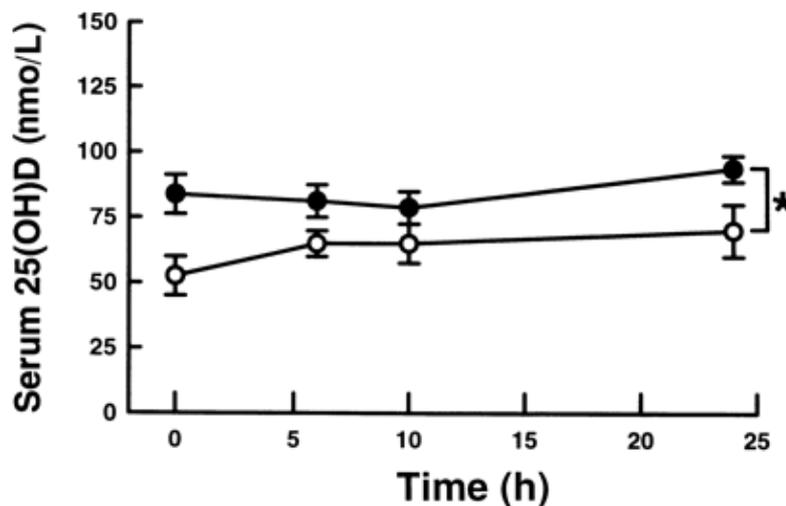


Figure 23 : Concentrations sériques moyennes de 25(OH)D dans les groupes contrôle (●) et d'obèses (○) après un apport oral de vitamine D2 (ergocalciférol : 50000 UI)

L'irradiation aux UV-B a conduit à une augmentation de la concentration sérique en vitamine D3 dans les deux groupes. La teneur en 7-déhydrocholestérol de l'épiderme et le pourcentage de conversion en prévitamine D3 et en vitamine D3 étaient significativement les mêmes dans

les deux groupes, l'obésité n'affecte donc pas la capacité de la peau à produire de la vitamine D3. La surface corporelle chez une personne obèse étant plus importante on aurait donc dû voir une augmentation de la concentration sérique en vitamine D3 plus importante chez le groupe des obèses or elle était 57 % moins importante que le groupe contrôle. On observe le même phénomène avec l'ingestion de vitamine D2 : l'IMC était inversement corrélé avec les concentrations sanguines maximales en vitamine D2. La vitamine D étant liposoluble, elle est facilement stockée voir séquestrée chez les sujets obèses chez lesquels le tissu adipeux est plus important. L'obésité peut donc altérer la libération de la vitamine D3 dans la circulation sanguine et donc diminuer son activité. (*Wortsman et al. 2000*)

C. Les conditions médicales

1. La prise de médicaments

Certains médicaments, et même certaines plantes médicinales, peuvent interférer avec les enzymes responsables du métabolisme et/ou du catabolisme de la vitamine D, et donc sur le statut en vitamine D. (*Hosein 2011*) Parmi les médicaments et plantes médicinales pouvant réduire les niveaux de 25(OH)D on peut trouver :

- Des antibiotiques : rifampicine et isoniazide, utilisés pour traiter la tuberculose
- Des anticonvulsivants : phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne
- Des anticancéreux : taxol et composés apparentés
- Des antifongiques : clotrimazole (Mycohydralin®) et kétonazole
- Des anti-inflammatoires – Corticostéroïdes
- Des antirétroviraux : De récentes recherches suggèrent que l'efavirenz et la zidovudine peuvent diminuer la concentration sérique en 25(OH)D. En revanche le darunavir lui semble l'augmenter.
- Le Millepertuis ou ses extraits (hypericine, hyperforine)

2. Pathologies influençant le statut en vitamine D

La vitamine D exogène étant absorbée au niveau intestinal, tout processus entraînant une malabsorption intestinale peut nuire à l'absorption de la vitamine D. C'est le cas par exemple au cours de la maladie de Crohn, la fibrose kystique ou encore après un by-pass.

Les enzymes présentes dans le foie et les reins permettent de convertir la vitamine D en sa forme active c'est pourquoi lorsque ces organes sont touchés, le statut en vitamine D l'est également.

La 25-hydroxylase est l'enzyme responsable de la majeure partie de la production de la 25(OH)D. Les maladies hépatobiliaires sont souvent associées à de faibles niveaux en 25(OH)D. On observe une diminution de la disponibilité intestinale des sels biliaires conduisant à une malabsorption des vitamines liposolubles comme la vitamine D. Lors d'atteinte, notamment sévère, du parenchyme hépatique (insuffisance hépatique lors d'une hépatite, d'une cirrhose ou encore d'un cancer hépatique), on observe à la fois une malabsorption de la vitamine D et une diminution des capacités de la 25-hydroxylase, conduisant à une diminution de la production en 25(OH)D. De plus le foie est le lieu de synthèse de la DBP, qui est la principale protéine porteuse des différentes formes de la vitamine D dans la circulation. Il a été observé chez des patients atteints de maladie chronique du foie une diminution des concentrations en DBP dû à une diminution des capacités de synthèse de celle-ci.

La 1- α -hydroxylase est l'enzyme responsable de la majeure partie de la production de la 1,25(OH)₂D, forme active de la vitamine D. Lors de la progression d'une maladie rénale chronique, la diminution du taux de filtration glomérulaire est associée à une diminution du taux sérique en 1,25(OH)₂D qui se trouve même indétectable en phase terminale d'une insuffisance rénale. L'altération de la fonction rénale entraîne une rétention de phosphate, entraînant une hyperphosphatémie qui, comme vu précédemment, est un puissant inhibiteur de l'activité de la 1- α -hydroxylase. De plus la perte de masse rénale fonctionnelle entraîne une diminution de la 1- α -hydroxylase présente et donc une diminution de la concentration sérique en 1,25(OH)₂D. Une maladie rénale chronique peut également induire une perte directe, dans les urines, de 25(OH)D liée à la DBP. (*Tsiaras et Weinstock 2011*)

D. Les habitudes de vie

Il existe une grande fréquence de déficit/insuffisance en vitamine D dans la population mondiale. Une revue systémique a permis d'évaluer le statut vitaminique de la population, au sein de sous-groupes définis par l'âge, le sexe et la région, et a permis de montrer que les habitudes de vie ont une incidence sur le statut en vitamine D. (*Hilger et al. 2014*)

Les différences liées à l'âge ont pu être observées pour la région Asie/Pacifique avec notamment des enfants/adolescents ayant des concentrations sériques en 25(OH)D inférieures à celle des groupes plus âgés. Cela pourrait s'expliquer par la faible consommation de calcium et l'exposition limitée au soleil. Dans la région Moyen-Orient/Afrique on observe le résultat inverse c'est-à-dire une concentration sérique en 25(OH)D plus importante chez les jeunes que chez les autres groupes d'âges. Cela pourrait s'expliquer par un temps passé à l'extérieur plus important chez les jeunes, la population adulte travaillant à l'intérieur. Dans les autres régions, notamment les pays industrialisés, les différences selon l'âge sont de moins en moins visibles probablement dû à l'évolution du mode de vie, les jeunes passant plus de temps à l'intérieur à regarder la télévision, à utiliser l'ordinateur et à jouer aux jeux-vidéos. Les personnes âgées institutionnalisées ont des valeurs en 25(OH)D plus faibles que celles vivant dans la communauté probablement parce qu'ils passent moins de temps à l'extérieur en raison de leur état de santé.

Les seules différences liées au sexe ont été retrouvées dans les régions Moyen-Orient/Afrique et Asie/Pacifique avec une concentration sérique en 25(OH)D plus faible chez les femmes pouvant s'expliquer par les facteurs culturels (convictions religieuses ou habitudes communautaires) notamment par le port de vêtements couvrant chez les femmes pouvant entraver la synthèse cutanée de la vitamine D.

Les habitudes alimentaires et les politiques de suppléments ont également une incidence sur le taux en 25(OH)D. Aux Etats-Unis plusieurs aliments comme le lait, les jus de fruit ou encore les céréales sont systématiquement enrichies en vitamine D, ce qui pourrait expliquer la moyenne élevée des concentrations en 25(OH)D. Dans les pays asiatiques, le régime alimentaire dans certaines régions est plus riche en vitamine D, via la consommation de poissons gras, entraînant des statuts variables en vitamine D. En Europe alors que les pays scandinaves se trouvent à une latitude plus importante que les pays d'Europe du Sud, les niveaux de 25(OH)D sont généralement plus élevés. Cette différence peut être expliquée par la

pigmentation cutanée mais aussi et surtout par un régime alimentaire plus riche en vitamine D via la consommation importante de poissons gras, d'huile de foie de morue et d'une supplémentation en vitamine D plus importante dans les pays scandinaves. (*Hilger et al. 2014*)

E. La supplémentation orale en France en vitamine D

Traiter l'insuffisance en vitamine D n'est pas possible par le biais de l'alimentation. Même si l'exposition modérée au soleil est un moyen de palier à celle-ci il est nécessaire d'avoir recours à la supplémentation en vitamine D.

1. Recommandations actuelles concernant la supplémentation en vitamine D

L'objectif de la supplémentation en vitamine D est de parvenir à ce que la majorité de la population générale ait une concentration sérique en 25(OH)D comprise entre 20 et 60 µg/mL et que les patients à risque soient entre 30 et 60 µg/mL.

La supplémentation en vitamine D peut se faire par de petites doses quotidiennes (de 200 à 800 UI en général) ou par des doses plus importantes de façon intermittente (ampoules de 50.000, 80.000, 100.000, 200.000 UI de cholécalciférol et de 600.000 UI d'ergocalciférol en France). Par soucis d'observance, la seconde option est celle la plus souvent choisie. Dans ce cas il est conseillé de privilégier la vitamine D3 si les prises sont espacées, celle-ci permettant de maintenir un statut vitaminique satisfaisant plus longtemps que la vitamine D2 [Figure 24](#). Dans les 3 premiers jours, l'augmentation de la concentration sérique en 25(OH)D est identique. Puis elle baisse pour la vitamine D2, jusqu'à revenir à la valeur de basale au bout de 14 jours alors que pour la vitamine D3, elle est toujours au-dessus de la valeur basale 28 jours après. (*Armas et al. 2004; Souberbielle et al. 2019*)

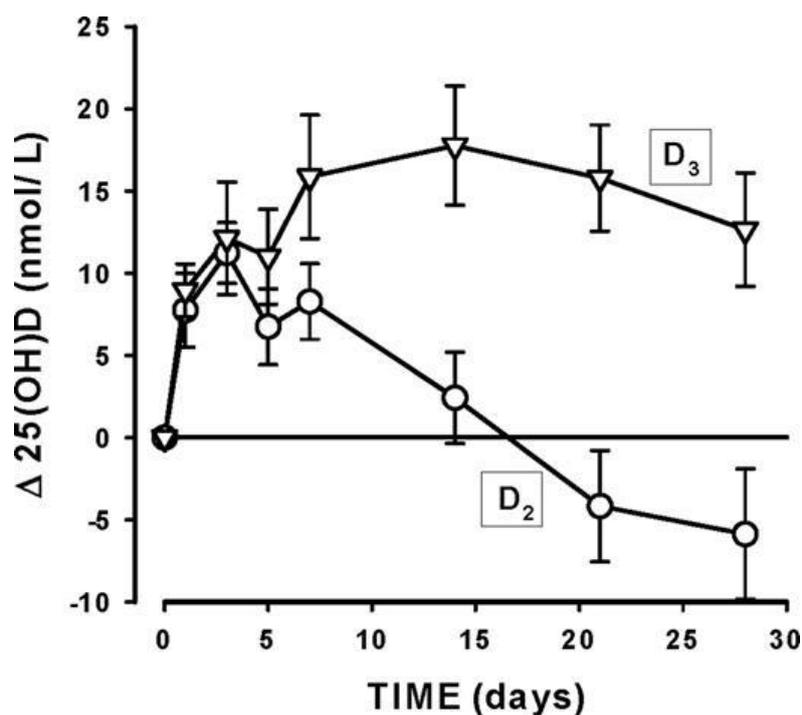


Figure 24 : Comparaison de l'évolution de la concentration sérique en 25(OH)D après apport orale de 50.000UI de vitamine D2 ou D3.

A ce jour, on privilégie les administrations intermittentes à des dosages moins élevés et des intervalles de prises plus courts permettant ainsi de pallier les problèmes d'observance et de fluctuation des taux sériques.

Précédemment, un dosage sérique était prescrit et permettait de compléter de façon personnalisée les personnes en ayant besoin. Cependant, au vu de l'augmentation du nombre de prescriptions du dosage de la vitamine D en France et du coût que cela représentait au niveau du remboursement, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) a demandé l'avis à la Haute Autorité de Santé (HAS) sur l'intérêt de ce dosage. L'HAS a rendu un rapport en 2013 limitant ainsi le remboursement de celui-ci à quelques indications. Ainsi la supplémentation en vitamine D n'est pas forcément précédée de l'évaluation de son statut sérique. (HAS 2013)

L'augmentation de la concentration sérique en vitamine D lors d'une supplémentation n'est pas linéaire. Elle est plus importante lorsque les taux pré-thérapeutiques et la masse grasse sont faibles. (Briot et al. 2009)

Concernant la supplémentation en vitamine D chez l'adulte sans évaluation préalable de la 25(OH)D, Jean-Claude Souberbielle, Pharmacien à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris et spécialiste de la vitamine D, a émis des possibilités de traitements prophylactiques de

l'insuffisance en vitamine D. Il préconise chez les sujets de moins de 50 ans, sans pathologie et s'exposant raisonnablement au soleil en été, une supplémentation de 800 UI de vitamine D2 ou D3 par jour ou bien une ampoule de 100.000 UI de vitamine D3 tous les 3 mois avec un arrêt possible durant l'été. Pour les sujets plus âgés ou s'exposant moins au soleil, il préconise de prendre tout au long de l'année une ampoule de 100.000 UI de vitamine D3 tous les deux mois lorsque l'IMC est inférieur à 25 kg/m² et une par mois lorsque l'IMC est supérieur à 25 kg/m².(Souberbielle 2014a)

Chez les patients à risques ayant un traitement après avoir eu un dosage de la 25(OH)D, le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO), dont Jean-Claude Souberbielle fait partie, préconise le protocole que l'on retrouve dans le Tableau 6. (Souberbielle et al. 2019)

Tableau 6 : Protocole de supplémentation en vitamine D proposé par le GRIO chez les patients à risques dont la 25(OH)D a été dosée.

<u>Etape 1 : Dose de recharge</u>	<u>Etape 2 : Traitement d'entretien</u>
<p><u>Si la concentration sérique de 25(OH)D est < 20 ng/mL</u></p> <p>Prescrire une dose de 50.000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 8 semaines</p>	<p>Prescrire une dose de 50.000 UI par mois de vitamine D3.</p> <p>Au bout de 3 à 6 mois, redoser la 25(OH)D :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si < 30 ng/mL : réduire l'intervalle entre les prises (par exemple passer à 50.000 UI toutes les deux semaines) - Si > 60 ng/mL (exceptionnel) : espacer les prises (par exemple 50.000 UI tous les deux mois) en attendant une éventuelle disponibilité de formes moins dosées.
<p><u>Si la concentration sérique de 25(OH)D est > 20 ng/mL mais < 30 ng/mL</u></p> <p>Prescrire une dose de 50.000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 4 semaines</p>	

Concernant la femme enceinte la Société Française de Pédiatrie (SFP) préconise une supplémentation avec une dose de charge unique de 80.000 ou 100.000 UI au début du 7^{ème} mois de grossesse.

Les recommandations de la SFP pour les enfants sont montrées dans le Tableau 7.(Vidailhet et al. 2012)

Tableau 7 : Recommandation de la Société Française de Pédiatrie concernant la supplémentation en vitamine D chez les enfants.

<u>Enfant</u>	<u>Supplémentation recommandée</u>
Nourrisson allaité	1.000 à 1.200 UI/j pendant la durée de l'allaitement
Enfant < 18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D3	600 à 800 UI/j
Enfant < 18 mois recevant un lait non enrichi en vitamine D3	1.000 à 1.200 UI/j
Enfant de 18 mois à 5 ans	2 doses de charge trimestrielle de 80.000 UI ou 100.000 UI en hiver (une en novembre et une en février)
Adolescent à partir de 10 ans	Possibilité de remplacées les deux doses trimestrielles par une dose semestrielle unique de 200.000 UI quand le risque d'oubli de la deuxième dose est élevé.
Enfants à risques*	<ul style="list-style-type: none"> - Pour les enfants entre 1 à 5 ans et chez l'adolescent la supplémentation peut se faire toute l'année - Possibilité de proposer les 2 doses de charge trimestrielle entre 5 et 10 ans - Possibilité de dosage dans certaines pathologies et augmentation des doses si nécessaire.

*Les risques sont : la forte pigmentation cutanée, l'absence d'exposition au soleil ou le port de vêtement l'été, les maladies empêchant l'exposition au soleil, l'obésité, les enfants ayant une malabsorption digestive, une cholestase, une insuffisance rénale, un syndrome néphrotique, la prise de certains médicaments ou encore les enfants avec un régime alimentaire particulier (végétalisme par exemple).

2. Spécialités contenant de la vitamine D disponibles à l'officine

En France, de nombreuses spécialités sont à base de vitamine D. Certaines sont listées et nécessitent donc une ordonnance afin d'être délivrées. Elles sont peu coûteuses et pour la plupart remboursées par la sécurité sociale sur prescription.

La plupart du temps on retrouve de la vitamine D3, appelé cholécalciférol, mais on peut retrouver également de la vitamine D2, appelé ergocalciférol, ou encore des formes métabolisées de la vitamine D3 comme le calcitriol (hydroxylé en position 1 et 25), l'alfacalcidol (hydroxylé en position 1) et le calcifédiol monohydrate (hydroxylé en position 25). Il existe également des analogues structurels de la vitamine D comme le calcipotriol que l'on retrouve dans des spécialités traitant le psoriasis. Ces spécialités peuvent contenir de la vitamine D seule ou en association avec du fluor, du calcium, des bisphosphonates ou d'autres vitamines (A, E, C).

Les formes pharmaceutiques utilisées sont pour la majorité des cas des formes orales (ampoules, capsules, comprimés, gouttes, sachets) et il existe également des formes injectables que l'on retrouve dans le milieu hospitalier. Comme vu précédemment, on peut également retrouver la vitamine D sous forme de pommade, de gel, de mousse ou de crème notamment dans le traitement du psoriasis.

Dans ses spécialités, les dosages en vitamine D ne sont pas les mêmes. Certaines sont faites pour une administration journalière (c'est le cas des gouttes pour les petits par exemple), d'autres pour une administration hebdomadaire (dans le traitement de l'ostéoporose), ou encore pour une administration mensuelle, trimestrielle voire annuelle (avec les ampoules).

L'Annexe 1 résume la liste des spécialités disponibles en France contenant de la vitamine D en y indiquant également la liste, le taux de remboursement et la disponibilité en ville de celles-ci. (*VIDAL 2020b*)

En plus des spécialités citées, on retrouve la vitamine D, associées ou non, dans de nombreuses formules de compléments alimentaires. Ces compléments se trouvent généralement sous forme de gouttes ou de comprimés et sont dosés de façon à apporter une dose journalière de vitamine D.

3. Aliments enrichis en vitamine D

L'enrichissement des aliments courants en vitamines, substances minérales et autres substances, est réglementé par le règlement (CE) n°1925/2006 du 20 décembre 2006 et est rentré en vigueur le 1^{er} juillet 2007. Ce règlement permet d'harmoniser les règles (notamment en matière de limites maximales et autres restrictions ou interdictions) qui s'appliquent aux denrées additionnées de vitamines ou de minéraux, que l'adjonction soit réalisée dans un but d'enrichissement, de restauration ou de recherche d'équivalence nutritionnelle. Il permet également la commercialisation de ces produits sans attendre l'aval de l'administration (procédure d'autorisation préalable à la mise sur le marché auprès de la DGCCRF) dès lors que les produits sont conformes aux dispositions du règlement. La vitamine D fait partie des vitamines autorisées à être utilisées dans des denrées que ce soit sous la forme de cholécalciférol ou d'ergocalciférol. (*Legifrance 2006*)

Parmi ces dispositions il y a les teneurs minimales en nutriments prévues pour éviter d'induire le consommateur en erreur. Le produit fini doit au moins contenir 15 % des apports journaliers recommandés (AJR), tels qu'ils y sont définis, pour 100 g, 100 mL ou par unité lorsque l'emballage ne contient qu'une portion. Les AJR pour la vitamine D, précisés dans la directive 2008/100/CE, sont de 5 µg. Une denrée supplémentée en vitamine D doit donc contenir au minimum 0,75 µg de vitamine D pour 100 g, 100 mL ou par unité.

Sur l'étiquetage, on retrouve également les teneurs maximales prévues afin d'éviter des absorptions excessives préjudiciables à la santé des consommateurs. L'agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), connue aujourd'hui sous le nom de l'ANSES, a été saisie afin d'évaluer et de proposer des teneurs maximales en vitamines et minéraux dans les denrées enrichies. La limite de sécurité retenue pour la vitamine D est fixée à 50 µg par jour et la teneur maximale d'enrichissement des aliments courants proposés est de 3 µg/100kcal. (AFSSA 2009) Le règlement exige un étiquetage nutritionnel complet. Cela permet de connaître les quantités totales en vitamines ou minéraux qui ont été ajoutés à une denrée. Par ailleurs les allégations nutritionnelles et de santé sont très encadrées. Concernant la vitamine D, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a donné un avis favorable concernant l'allégation suivante : « la vitamine D contribue au maintien normal des os (et que dans cette fonction, elle est nécessaire en association avec le calcium) et des dents, à une absorption/utilisation normale du calcium et du phosphore et au maintien du taux de calcium

dans le sang, au fonctionnement normal du système immunitaire et de la réponse inflammatoire, au maintien de la fonction musculaire normale ». (*Dessen-Mugniot 2011*)

III. Vitamine D et grossesse

Comme vu précédemment la vitamine D est essentielle à la santé de l'Homme. Même si elle est avant tout connu pour son rôle dans le métabolisme phosphocalcique, la découverte de récepteurs à la vitamine D dans de nombreux tissus autres que le rein fait l'objet de nombreuses études, dont la grossesse fait partie. Ces études montrent que de faibles concentrations sériques en vitamine D chez la femme enceinte sont associées à des complications chez la mère et le fœtus, cette partie ayant pour but de présenter les principales recensées à l'heure actuelle.

Nous avons montré dans la partie II de ce mémoire que le statut en vitamine D pouvait être influencé par de nombreux facteurs (Les facteurs influençant le statut en vitamine D). Or ces facteurs jouent un rôle tout aussi important dans le statut vitaminique D de la femme enceinte. Le lieu de résidence, la période de la grossesse, l'ethnicité, la religion, l'IMC, les pathologies de la mère, ou encore les habitudes de vie et/ou alimentaires de la femme enceinte influencent le statut vitaminique D de celle-ci. Ainsi, d'une femme à une autre, voire d'une période de grossesse à une autre, les besoins d'une supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte peuvent varier et la grossesse par elle-même entraîne une modification des besoins.

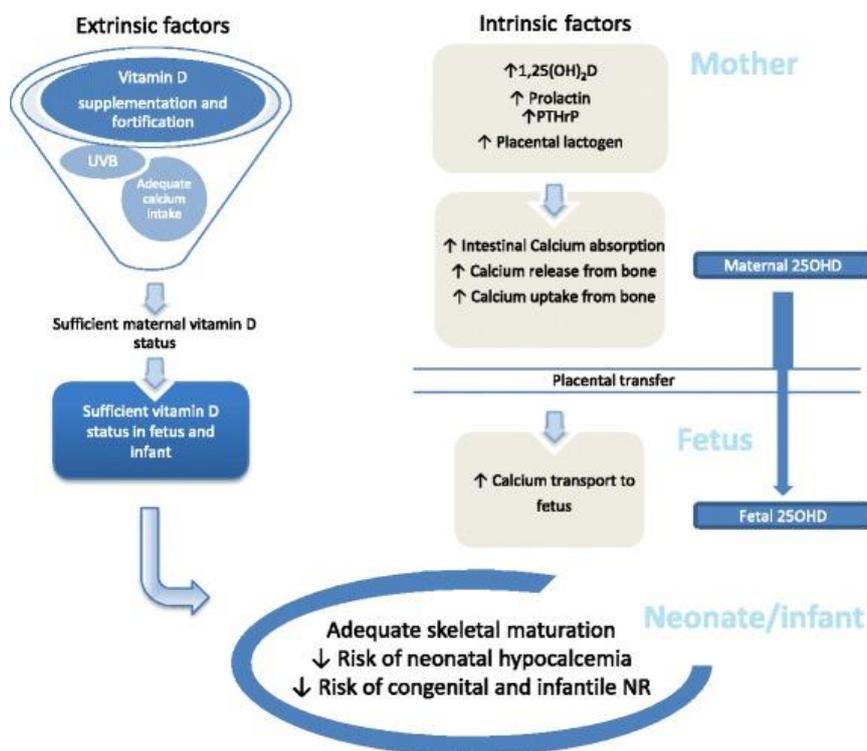
A. Concentrations sériques en vitamine D au cours de la grossesse

L'équilibre du statut en vitamine D durant la grossesse est important car le fœtus dépend uniquement de sa mère pendant cette période pour son développement. Durant la grossesse, des modifications du métabolisme de la vitamine D et du calcium surviennent afin de fournir au fœtus le calcium nécessaire à son développement osseux (Figure 25). La concentration plasmatique en calcium est plus importante chez le fœtus que chez la mère durant la grossesse et à l'inverse, les niveaux sériques en 25(OH)D et en 1,25(OH)₂D sont plus importants chez la mère que chez le fœtus. (*Salle et al. 2002; Bui et Christin-Maitre 2011; Fiscaletti et al. 2017*)

Le transfert transplacentaire du calcium entraîne une calcémie plus élevée chez le fœtus que chez la mère. C'est le cas pour le calcium total, le calcium ionisé et le calcium lié ultra-filtrable montrant l'existence d'un gradient fœto-maternel. Une augmentation de l'absorption intestinale du calcium a lieu durant la grossesse avec un pic au dernier trimestre. Le fœtus accumule environ 30 g de calcium au cours de la grossesse dont 80 % durant le dernier trimestre.

La concentration sérique en 1,25(OH)₂D maternelle s'élève durant toute la grossesse et atteint des valeurs supérieures à 200 pmol/L (la normale se situant entre 60 et 80 pmol/L), entraînant une augmentation de plus de 50 % de l'absorption intestinale du calcium. Cela s'explique par une accélération de l'hydroxylation rénale maternelle mais également par une hydroxylation extra-rénale au niveau des cellules déciduales placentaires, du côté maternel, hydroxylant la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D et échappant aux mécanismes de régulation. L'augmentation de la 1,25(OH)₂D dépend du niveau de 25(OH)D disponible, il est donc important de maintenir une concentration sérique suffisamment élevée durant la grossesse. Les concentrations circulantes en 1,25(OH)₂D chez le fœtus dépendent pour 1/3 du compartiment foeto-placentaire et pour 2/3 de la synthèse rénale fœtale. En effet la fraction libre non liée à la protéine transporteuse (DBP) de la 1,25(OH)₂D passe la barrière placentaire et le fœtus est capable d'effectuer une synthèse rénale de la 1,25(OH)₂D. Il est montré que chez les fœtus humain anéphrique (fonction rénale nulle) le taux sérique en 1,25(OH)₂D était 2/3 plus bas, correspondant aux 2/3 de la synthèse rénale fœtale évoquée précédemment, que chez le fœtus avec une fonction rénale normale au même âge gestationnel. (*Salle et al. 2002; Bui et Christin-Maitre 2011; Fiscaletti et al. 2017*)

Les concentrations en 25(OH)D sont plus basses chez le fœtus que chez la mère, elles représentent 60 à 70 % des niveaux maternels. La concentration sérique en 25(OH)D au cours de la grossesse est en relation avec l'apport alimentaire en vitamine D, la saison de l'année et le lieu de résidence de la mère plutôt qu'en rapport avec le stade de la grossesse. Toutefois la grossesse serait capable de modifier le métabolisme de la vitamine D au cours des dernières semaines de gestation : la concentration plasmatique en 25(OH)D n'est plus corrélée avec l'apport en vitamine D et devient moindre chez la femme enceinte que chez la femme non enceinte. Le passage transplacentaire de la 25(OH)D au cours du dernier trimestre pourrait être responsable de la diminution du niveau sérique maternel, suggérant que les besoins maternels en vitamine D pourraient être augmentés en fin de grossesse. Le pool vitaminique du fœtus et du nouveau-né dépendant donc, pour une partie, de celui de la mère, pouvant expliquer les conséquences à la fois à court et long terme, comme l'hypocalcémie néonatale dans les pays où les carences en vitamine D sont plus fréquentes. (*Salle et al. 2002; Bui et Christin-Maitre 2011; Fiscaletti et al. 2017*)



*NR : Rachitisme Nutritionnel

Figure 25 : Représentation des changements physiologiques durant la grossesse permettant d'optimiser la santé osseuse du fœtus.

B. Recommandations actuelles de supplémentation en vitamine D durant la grossesse en France.

L'hypovitaminose D est fréquente chez les femmes enceintes. La supplémentation en vitamine D durant la grossesse améliore le statut vitaminique D chez la mère mais également la disponibilité de celle-ci pour le fœtus. Toutefois les recommandations concernant la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse divergent. (OMS 2019)

En France les recommandations actuelles préconisent une administration médicamenteuse de vitamine D chez la femme enceinte en prophylaxie d'une carence. Il existe trois schémas d'administration :

- La plus utilisée : une prise orale unique de 80.000 à 100.000 UI de vitamine D2 ou D3 au 6ème ou 7ème mois de grossesse. Dans son rapport de 1997, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommande la prescription d'une dose unique de 100.000 UI de vitamine D au début du septième mois. (Boog et al. 1997)

- Un apport journalier de 400 UI/j pendant toute la grossesse. (ANSES 2017a)
- Un apport de 1.000 UI/J à partir du 6ème mois de grossesse. (ANSES 2017a)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ne recommande pas la supplémentation en vitamine D car elle estime les données limitées pour évaluer les avantages et les inconvénients de la vitamine D seule durant la grossesse. Elle privilégie une alimentation équilibrée. (OMS 2019)

En 2017, l'ANSES a émis un rapport sur les risques endocriniens et métaboliques relatifs à l'apport de la vitamine D au cours de la grossesse via les compléments alimentaires. Elle met en garde sur le risque d'hypercalcémie néonatale à la suite de cas rapportés dans le cadre du dispositif de nutrivigilance. Parmi les cas rapportés les deux étiologies possibles étaient un syndrome d'hypersensibilité à la vitamine D (mutation du gène CYP24A1) ou une tumeur maligne. Ce rapport permet de rappeler que toute prise de compléments alimentaires n'est pas anodine lors d'une grossesse et que la supplémentation, notamment en vitamine D, doit être discutée avec un professionnel de santé. (ANSES 2017a)

C. Les risques de déficience en vitamine D au cours de la grossesse

A l'heure actuelle, les connaissances sur l'influence de la supplémentation en vitamine D, durant la grossesse sur la mère et le nouveau-né, font encore l'objet de débats et d'études. Nous verrons ici les principaux risques pour la mère et l'enfant, qui ont été étudiés, lors d'un déficit en vitamine D durant la grossesse. Durant cette partie nous nous appuyerons sur différentes revues et études récentes mais surtout sur une revue comprenant plusieurs méta-analyses : « *Vitamin D supplementation for women during pregnancy* » qui a été publiée en 2012, puis en 2016 et réactualisée en 2019, qui a permis à l'OMS d'effectuer ses recommandations en matière de supplémentation en vitamine D durant la grossesse. Cette revue utilise le rapport de risque, appelé RR, permettant d'évaluer l'association entre l'exposition à un facteur (ici la vitamine D) et la survenue d'une maladie. Lorsque le rapport est inférieur 1 le facteur est dit protecteur, lorsque le rapport est égal à 1 on estime qu'il n'y a pas d'association entre le facteur et la maladie et lorsque le rapport est supérieur à 1 on parle de facteur de risque. (Palacios *et al.* 2019)

1. Les risques pour la mère

a) *Ostéomalacie*

L'ostéomalacie est une maladie du tissu osseux lorsque les concentrations en calcium et en phosphore ne sont pas suffisantes. Elle correspond à un retard de minéralisation de la matrice nouvellement formée conduisant à une accumulation du tissu ostéoïde, donnant un caractère mou à l'os et diminuant ses résistances mécaniques. Or ces deux minéraux ont besoin de la vitamine D afin d'être absorbés.

Afin que la mère fournisse les 30 g de calcium nécessaire au développement osseux du fœtus, l'absorption intestinale du calcium chez la mère augmente, mais la résorption du calcium par les os augmente également pouvant conduire à une perte de la teneur minérale osseuse durant la grossesse. Lorsque la concentration sérique en vitamine D est normale, l'absorption intestinale du calcium compense ces pertes permettant un renouvellement osseux normal chez la mère. Cependant s'il existe une carence sévère en vitamine D chez la mère, le renouvellement osseux est plus difficile à obtenir pouvant probablement conduire à une ostéomalacie chez la mère, cependant des études restent à faire pour confirmer cette hypothèse. (*Bui et Christin-Maitre 2011*)

b) *Le risque de fausse couche*

La fausse couche est une interruption spontanée de grossesse qui survient au cours des cinq premiers mois de grossesse.

Une étude menée sur 1191 femmes publiée dans la revue « *The Lancet Diabetes & Endocrinology* » conclue que la prise de vitamine D de manière régulière avant la conception réduit les risques de fausse couche et augmente les chances d'aboutir à une naissance. En effet les femmes ayant une concentration sérique en vitamine D supérieure à 30 ng/mL avant la conception avaient 10 % de chances de plus de tomber enceinte et 15 % de chance en plus de ne pas perdre leur bébé par rapport à celles ayant un niveau inférieur. Parmi les femmes qui sont tombées enceintes, le fait d'avoir une concentration sérique en 25(OH)D suffisante avant la conception a permis de diminuer de 12 % le risque de fausse couche. (*Mumford et al. 2018*)

c) *Le diabète gestationnel*

La grossesse est par nature diabéto-gène. Physiologiquement, durant cette période, il existe un état d'insulinorésistance s'aggravant progressivement durant la grossesse pouvant conduire vers la fin du deuxième trimestre à ce qu'on appelle le diabète gestationnel ou « diabète de grossesse ».

Selon la définition de l'OMS, le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse. Sous ce terme on retrouve deux populations différentes (*Fédération Française des Diabétiques 2020*) :

- Les femmes qui ont un diabète méconnu que la grossesse révèle
- Les femmes qui développent un diabète uniquement à l'occasion de la grossesse et qui disparaît le plus souvent après la grossesse.

Le diabète gestationnel peut présenter des risques pour la mère et pour l'enfant. Chez la mère la complication la plus grave est la survenue de pré-éclampsie pouvant associer prise de poids, œdèmes et hypertension artérielle. Le risque d'accouchement prématuré ainsi que par césarienne est augmenté. Elle a également 7 fois plus de risque de développer un diabète de type 2 après la grossesse qu'une femme ne faisant pas diabète gestationnel. Chez l'enfant, le glucose en excès est stocké conduisant à un poids et une croissance excessive pouvant aller jusqu'à la macrosomie (poids à la naissance supérieur à 4 kg). Cela entraîne un accouchement difficile, pouvant mettre le pronostic vital de l'enfant en jeu notamment en cas de dystocie des épaules. D'autres complications sont possibles comme une détresse respiratoire, une hypoglycémie néonatale ou encore le risque de développement d'un diabète de type 2 plus tard. (*Fédération Française des Diabétiques 2020*)

Comme vu précédemment, la vitamine D favorise l'insulinosécrétion et diminue la résistance à l'insuline (*cf. Vitamine D et diabète*). Un statut optimal en vitamine D peut donc diminuer le risque de développement du diabète gestationnel. La méta-analyse « *Vitamin D supplementation for women during pregnancy* » intégrant 4 essais et 446 femmes, a permis de montrer, avec une certitude modérée, qu'une supplémentation en vitamine D durant la grossesse était un facteur protecteur vis-à-vis du diabète gestationnel (RR : 0,51 ; IC : 0,27-0,97). (*Palacios et al. 2019*)

d) Pré-éclampsie

La pré-éclampsie est une maladie fréquente de la grossesse (environ 5 % des grossesses). Elle correspond à une hypertension artérielle accompagnée d'une protéinurie qui peut survenir à partir de la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. C'est une maladie de l'endothélium maternel dont l'origine est placentaire, mais dont la physiopathologie reste encore imparfaitement comprise. Les dernières recherches s'orientent vers un schéma physiopathologique en 2 étapes :

- Une première étape pré-clinique correspondant à une insuffisance placentaire, en rapport la plupart du temps avec un développement anormal du placenta
- Une seconde étape avec un tableau clinique correspondant à un dysfonctionnement de l'endothélium maternel lié à diverses substances libérées par le placenta dans la circulation maternelle (radicaux libres, lipides oxydés, cytokines...)

La pré-éclampsie est responsable d'un tiers des naissances de grands prématurés en France et est une cause majeure de retard de croissance intra-utérin. En France, la pré-éclampsie est la seconde cause de décès maternels. (*Inserm 2018*)

Une carence en vitamine D durant la grossesse est associée à un risque accru de pré-éclampsie. Les femmes souffrant de pré-éclampsie ont des concentrations plus faibles en 25(OH)D par rapport aux femmes ayant une pression sanguine normale. On retrouve également de faibles niveaux de calcium urinaire chez les femmes atteintes de pré-éclampsie, pouvant être expliqués par une réduction de l'absorption intestinales du calcium lorsque la concentration en vitamine D est faible. La méta-analyse « *Vitamin D supplementation for women during pregnancy* » a comparé les données de 4 essais étudiant ainsi l'effet de la supplémentation en vitamine D chez 499 femmes. Les résultats suggèrent que les femmes ayant pris des compléments de vitamine D durant la grossesse pourraient avoir un risque plus faible de pré-éclampsie que celles qui n'en reçoivent pas (RR : 0,48 ; IC : 0,30-0,79). La supplémentation en vitamine D semble donc être un facteur de protection contre la pré-éclampsie. (*Palacios et al. 2019*)

La pathogénèse de la pré-éclampsie implique un certain nombre de processus biologiques pouvant être affectés directement ou indirectement par la vitamine D. Comme vu précédemment, la vitamine D a des effets sur l'immunomodulation, le contrôle de l'inflammation, le contrôle de la pression artérielle par répression du gène de la rénine et le contrôle de l'angiogénèse. Ainsi la vitamine D peut interférer dans de nombreux mécanismes

connus dans la pathogenèse de la pré-éclampsie comme l'invasion trophoblastique et l'implantation, l'angiogenèse, l'immunomodulation, l'inflammation, la régulation de la pression artérielle et le contrôle de la protéinurie. La vitamine D joue un rôle dans la régulation de la transcription et dans la fonction de gènes impliqués l'implantation du placenta. Un déficit en vitamine D peut donc avoir des conséquences sur le développement placentaire et donc jouer un rôle dans la première étape de la physiopathologie de la pré-éclampsie. Il a également été montré une diminution de l'activité de la 1- α -hydroxylase dans le placenta des patientes ayant développé une pré-éclampsie. Il existerait donc des anomalies de la synthèse du calcitriol au sein même du placenta chez ses patientes dont les conséquences pourraient être accentuées par une insuffisance en 25(OH)D. (*Souberbielle et Benhamou 2015; Palacios et al. 2019*)

e) *La vaginose bactérienne*

La vaginose bactérienne se caractérise par une augmentation anormale du nombre de bactéries anaérobies présentes dans le vagin. Cette prolifération se fait au détriment des lactobacilles, qui sont naturellement présents dans la flore vaginale et qui sont protecteurs contre les infections. Chez la femme enceinte, la vaginose est souvent asymptomatique ou peut se caractériser par des pertes grisâtres, plus ou moins abondantes et malodorantes. (*Rivière 2018*)

L'étude PREMEVA a montré que la survenue d'une vaginose pendant la grossesse multipliait par 2 le risque d'accouchement prématuré et que ce même risque était multiplié par 4 si la vaginose survient avant la 20^{ème} semaine de grossesse et par 7 lorsqu'elle survient avant 16 semaines de grossesse. Un sur-risque d'avortement spontané et d'infection maternelle a également été relevé lors de cette étude. (*Rivière 2018*)

Nous avons vu précédemment que la vitamine D est un régulateur important des réponses immunitaires chez l'Homme et qu'une carence en vitamine D est associée à un risque accru de maladies infectieuses. Dans la partie I (*cf. Vitamine D et immunité*), nous avons vu que les cellules épithéliales et les monocytes/macrophages expriment TLR2, la 1 α -hydroxylase et le VDR. En présence d'un agent infectieux, il y a surexpression du TLR2 conduisant, lorsque les concentrations en 25(OH)D sont suffisantes, à la surexpression de la 1 α -hydroxylase qui conduit à la synthèse de calcitriol. Celui-ci se lie au VDR, régulant les gènes sensibles à l'action de la vitamine D, notamment ceux liés à la production de peptides antimicrobiens comme les cathélicidines, considérée comme un antibiotique naturel contribuant à détruire l'agent

infectieux. Or le VDR est présent sur les cellules épithéliales du tractus génital féminin. Ces données suggèrent qu'une carence en vitamine D est associée à une augmentation du risque de développement d'une vaginose bactérienne, particulièrement pendant la grossesse, cependant, cette hypothèse reste encore très controversée. En effet, une étude portant sur l'association entre la vaginose bactérienne et le statut en vitamine D chez la femme enceinte durant la grossesse conclue qu'une carence en 25(OH)D et une supplémentation en vitamine D n'ont pas d'impact sur l'incidence ou la prévalence d'une vaginose bactérienne pendant la grossesse ($p=0,14$). (Powell et al. 2019)

f) La césarienne

La carence maternelle en vitamine D pourrait-être une des causes conduisant à la pratique d'une césarienne mais les mécanismes impliqués ne sont pas clairs. Cela pourrait être dû à une réduction de la force et du contrôle des muscles pelviens lors d'une carence en vitamine D chez la mère. (Palacios et al. 2019)

La méta-analyse « *Vitamin D supplementation for women during pregnancy* » a analysé 10 essais, soit 1104 femmes, suggérant ainsi que la supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte ne fait probablement que peu ou pas de différence dans le risque de césarienne par rapport aux femmes ne recevant pas de supplémentation (RR : 0,98 ; IC : 0,80-1,21). (Palacios et al. 2019)

g) Risque d'hémorragie post-partum

La méta-analyse « *Vitamin D supplementation for women during pregnancy* » comprend une étude clinique intégrant 1134 femmes, dont les résultats montrent que la supplémentation en vitamine D permettrait de réduire le risque d'hémorragie post-partum grave (RR : 0,68 ; IC : 0,51-0,91). Des études approfondies sont nécessaires afin de confirmer le rôle protecteur d'un statut optimal en vitamine D, sur le risque d'une hémorragie post-partum chez la femme enceinte. Cela permettrait également de connaître le processus par lequel la vitamine D exerce ce rôle. (Palacios et al. 2019)

h) La dépression périnatale

La dépression périnatale correspond à la dépression qui se manifeste pendant la grossesse (dépression prénatale) et/ou après l'accouchement (dépression post-partum).

La dépression prénatale est moins connue que le « baby blues » ou que la dépression post-partum. Elle peut être provoquée durant la grossesse par un déséquilibre hormonal ainsi que par la survenue de fatigue, nausées ou encore les changements physiques. Elle peut se manifester sous différentes formes se traduisant la plupart du temps par de l'anxiété, une baisse de l'estime de soi, une irritabilité accrue voire une perte totale de motivation pour réaliser les tâches du quotidien. Les femmes enceintes dépressives sont également susceptibles de ressentir davantage des douleurs, notamment abdominales, des malaises, des symptômes gastro-intestinaux, un essoufflement et des vertiges plus graves que chez une femme enceinte non dépressive. Les femmes enceintes dépressives sont également plus susceptibles de participer à des pratiques à éviter durant la grossesse, se sentant moins investies dans celle-ci, comme le tabagisme et une mauvaise nutrition, pouvant entraîner des risques pour le fœtus. (*Marcus et Heringhausen 2009*)

La dépression du post-partum correspond à des symptômes dépressifs qui durent plus de deux semaines après l'accouchement (ce qui la différencie du « baby blues »), se manifestant dans l'année suivant la naissance avec un pic à 6-8 semaines après l'accouchement puis un autre pic entre le 9^{ème} et le 15^{ème} mois. Elle perturbe les activités quotidiennes et la capacité des femmes à s'occuper d'elles-mêmes et de leur nourrisson. Elle survient chez 15 à 20 % des femmes après un accouchement. La symptomatologie de la dépression post-partum peut être semblable à celle de la dépression majeure : extrême tristesse, culpabilité, pleurs incontrôlables, insomnie ou hypersomnie, perte d'appétit ou suralimentation, irritabilité et colère, céphalées, courbatures et douleurs du dos, fatigue extrême, angoisses irréalistes au sujet du nourrisson ou au contraire désintérêt pour lui, sentiment d'incapacité à prendre soin de l'enfant ou de ne pas être une bonne mère, peur de la mort, idées suicidaires, anxiété ou panique. (*Moldenhauer 2018; CNGOF 2019*)

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la physiopathologie de la dépression. Des études ont montré l'effet bénéfique de facteurs alimentaires sur les symptômes de la dépression durant la grossesse, la vitamine D faisant partie de ses facteurs. En effet, il existe des récepteurs de la vitamine D dans le cerveau humain et plusieurs études ont montré que la carence en

vitamine D modifie les neurotransmetteurs qui sont connus pour être impliqués dans les symptômes de la dépression. Par ailleurs, nous avons vu précédemment que la dépression est accompagnée par une augmentation des cytokines inflammatoires et que la vitamine D peut réguler ces marqueurs. (*Souberbielle et al. 2016; Aghajafari et al. 2018*)

Une revue a pris en compte les résultats de 14 études traitant de la relation entre le statut en vitamine D chez la femme enceinte et le risque de dépression anténatale et/ou post-partum. Les données suggèrent une association potentielle entre la déficience en vitamine D chez une femme enceinte et le risque de dépression anténatale et post-partum. En effet, 5 études sur 9 soit 55 % montrent une association significative entre le déficit en vitamine D et la dépression post-partum et 5 études sur 7 (soit 71 %) montrent une association significative entre un statut vitaminique D altéré et la dépression anténatale. Cependant, les études incluses utilisant différentes estimations d'effets et d'analyses statistiques, les données n'ont pas pu être regroupées pour former une seule et même mesure d'effet. (*Aghajafari et al. 2018*)

2. Les risques pour l'enfant

Une faible concentration en vitamine D circulante pendant la grossesse peut exposer le fœtus à un environnement nutritionnel sous-optimal pendant les phases critiques de développement, pouvant avoir des effets à plus ou moins long terme sur la santé de l'enfant.

a) La prématurité

Une naissance prématurée est une naissance ayant lieu avant le terme de la grossesse (correspondant à 41 semaines d'aménorrhée). Un enfant est considéré prématuré s'il naît avant 37 semaines d'aménorrhée. 50 % des naissances prématurées sont spontanées, l'autre moitié correspond à des naissances provoquées sur décision médicale lorsqu'il y a un risque décès du fœtus ou de la mère au cours d'une grossesse. Les risques peuvent par exemple être une hypertension artérielle sévère chez la mère ou encore le diabète gestationnel. (*Inserm 2015b*)

La méta-analyse « *Vitamin D supplementation for women during pregnancy* » intégrant 7 essais, soit 1640 femmes, montre que la supplémentation en vitamine D peut faire peu ou pas

de différence dans le risque de naissance prématurée (< 37 semaines) par rapport à l'absence de supplémentation (RR : 0,66 ; IC : 0,34-1,30). (*Palacios et al. 2019*)

Actuellement il n'y a pas de lien direct entre une carence en vitamine D et le risque de prématurité. Le lien entre une carence en vitamine D et la possibilité de pré-éclampsie et/ou de diabète gestationnel au cours de la grossesse pourrait expliquer un accouchement prématuré plus important chez les femmes carencées en vitamine D.

b) Le retard de croissance staturo-pondéral

Le retard de croissance staturo-pondérale est un état au cours duquel la croissance et la prise de poids d'un enfant sont nettement en dessous des normes. (*CISMeF 2020*)

Un statut optimal en vitamine D durant la grossesse a un effet positif sur la formation osseuse du nourrisson ainsi que sur le développement des muscles squelettiques et sur l'adiposité de celui-ci, trois éléments importants à sa croissance et à son développement. En effet la vitamine D est nécessaire au maintien des concentrations sériques en calcium et en phosphate nécessaires à la formation osseuse. Comme vu dans la première partie, la vitamine D participe à la fonction musculaire. Une étude montre que l'augmentation du statut maternel en vitamine D a amélioré le développement des muscles squelettiques du fœtus ainsi que l'activité des myoblastes (cellule souche responsable de la formation des muscles squelettiques dans l'embryon). Enfin un groupe de recherche a montré qu'un faible statut maternel en vitamine D à 34 semaines de gestation est associé à une masse graisseuse plus faible à la naissance. (*Bi et al. 2018*)

Nous avons également vu précédemment que la vitamine D joue un rôle dans la fonction immunitaire et dans le stress oxydatif qui peuvent être liés à la croissance fœtale. De plus elle régule les gènes responsables de la multiplication des trophoblastes et de l'angiogenèse, qui sont essentiels à l'implantation et au fonctionnement du placenta et donc important pour la croissance du fœtus. (*Bi et al. 2018*)

Une méta-analyse a intégré 24 études, intégrant ainsi 5405 participants afin de rechercher si une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse a des effets sur la croissance, la morbidité et la mortalité du nouveau-né. Cette revue a associé la supplémentation en vitamine D durant la grossesse à un risque plus faible d'avoir un enfant de petite taille par rapport à l'âge

gestationnel (RR : 0,72 ; IC : 0,52-0,99) ainsi qu'une amélioration de la croissance du nourrisson sans risque de mortalité fœtale, néonatale ou d'anomalie congénitale. (*Bi et al. 2018*)

La méta-analyse « *Vitamin D supplementation for women during pregnancy* » intégrant 5 essais, soit 697 femmes, permet de montrer, avec une certitude modérée, qu'une supplémentation en vitamine D durant la grossesse réduit le risque d'avoir un bébé avec un faible poids à la naissance (< 2,5 kg) (RR : 0,55 ; IC : 0,35-0,87). (*Palacios et al. 2019*)

c) Hypocalcémie néonatale

L'hypocalcémie néonatale est le plus souvent asymptomatique et est diagnostiquée au décours d'un bilan biologique systématique alors que l'enfant va bien. Cependant certaines complications de l'hypocalcémie peuvent mettre la vie du nouveau-né en danger. Une hypocalcémie peut provoquer une cardiomyopathie pouvant entraîner une insuffisance cardiaque, une arythmie puis un arrêt cardiaque. Une hypocalcémie peut également être à l'origine de trémulations (tremblement à secousses rapides que l'on observe à la suite d'une brusque contraction musculaire), de convulsions, de laryngospasme (contraction des muscles entourant le larynx et provoquant une obstruction des voies aériennes), de dyspnée voir de cyanose.

Parmi les causes maternelles possibles, une carence maternelle vitaminique D pendant la grossesse est associée au risque d'hypocalcémie néonatale. (*Bui et Christin-Maitre 2011; Lienhardt-Roussie 2017a*)

d) Rachitisme néonatal

Le rachitisme est une maladie de l'os en croissance avec défaut de minéralisation osseuse conduisant à la formation d'un os de mauvaise qualité. Sa cause principale est une carence d'apport en calcium et/ou en vitamine D. (*Lienhardt-Roussie 2017b*)

Durant la grossesse, une carence en vitamine D peut être responsable d'une minéralisation osseuse insuffisante chez le fœtus se manifestant à la naissance par un rachitisme congénital, un craniotabès et/ou une ostéopénie (déminéralisation et fragilisation de l'os). Le craniotabès (

Figure 26) correspond à un ramollissement des os du crâne de l'enfant dû à leurs calcifications insuffisantes conduisant à une dépression lorsqu'on appuie fortement sur certaines zones de la voûte du crâne.



Figure 26 : Image montrant un cas de craniotabès.

Les signes cliniques du rachitisme chez le nourrisson sont l'hypocalcémie avec pour conséquences des convulsions, une cardiomyopathie, un retard de croissance, une hypotonie musculaire, une hypertension intracrânienne, un retard des acquisitions posturales et de la marche ainsi que des infections pulmonaires à répétitions. On observe également des signes osseux chez le nourrisson avec comme dit précédemment le craniotabès mais également le chapelet costal, des nouures épiphysaires au niveau des poignets et des chevilles, des douleurs osseuses, un retard de fermeture des fontanelles ou encore une déformation des jambes (*genu varum/valgum*) apparaissant à la marche (Figure 27). (*Bui et Christin-Maitre 2011; Lienhardt-Roussie 2017b*)

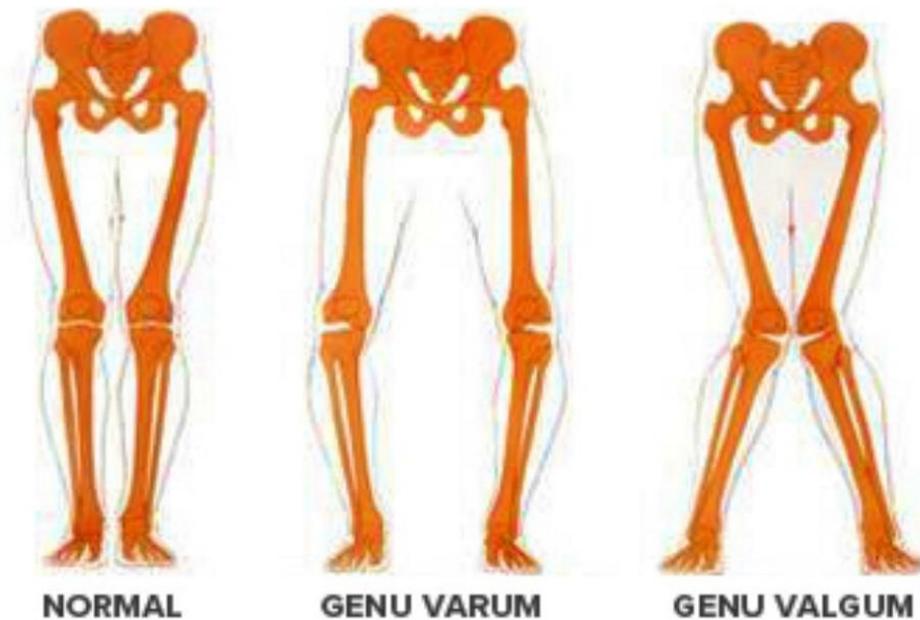


Figure 27 : Comparaison des déformations de jambes possibles lors d'un rachitisme à des jambes dites "normales".

Le rachitisme néonatal est rare et survient seulement chez les nouveau-nés lorsque la mère est en carence sévère en vitamine D, voire est atteinte d'ostéomalacie. (*Bui et Christin-Maitre 2011*)

e) Altérations de l'émail dentaire

L'altération de l'émail dentaire se manifeste par une douleur due à l'exposition de la dentine, entraînant une sensibilité dentaire, une décoloration des dents touchées (la dentine étant jaune, une altération de l'émail fait ressortir celle-ci (*Figure 28*)), des dents qui cassent facilement, voire qu'il est nécessaire d'arracher de façon précoce. Un défaut de l'émail dentaire prédispose également à l'apparition de caries. (*Nørrisgaard et al. 2019*)

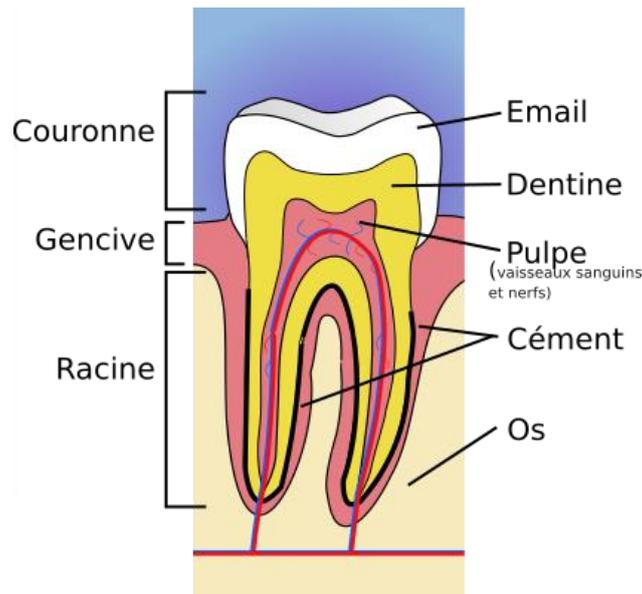


Figure 28 : Anatomie de la dent.

Les défauts de développement de l'émail résultent de perturbations au cours de l'amélogénèse (qui correspond à la formation de l'émail dentaire). L'amélogénèse commence avec les incisives et les premières molaires permanentes durant le troisième trimestre de la grossesse et se poursuit durant les trois premières années de vie. Or, on sait que la vitamine D joue un rôle clé dans la formation de l'émail. Une étude danoise a montré qu'une forte dose de vitamine D durant la grossesse (2.800 UI/j) est associée à une réduction d'environ 50 % des risques d'anomalies de l'émail chez l'enfant à l'âge de 6 ans. (*Nørrisgaard et al. 2019*)

Une étude parue dans « *The Lancet* » montre que sur 112 nourrissons atteints de tétanie néonatale, 56 % ont ensuite présenté une hypoplasie (qui correspond à un développement insuffisant d'un constituant du corps) de l'émail des dents de lait. L'examen histologique des dents touchées montre une perturbation prolongée de la formation de l'émail dans les trois mois précédant la naissance. L'apparition d'une tétanie néonatale a également été mise en relation avec une carence en vitamine D. Cette étude suggère donc que l'hypoplasie de l'émail dentaire est une manifestation de la carence en vitamine D durant la grossesse. (*Purvis et al. 1973*)

Selon certaines études, les nourrissons de mères souffrant d'une carence en vitamine D ou en calcium pendant leur grossesse sont susceptibles de présenter des anomalies de l'émail des dents temporaires et permanentes, malgré la prise d'une quantité suffisante de suppléments plus tard dans leur vie. (*Godel et Bay 2007; Bui et Christin-Maitre 2011*) Par ailleurs, un rachitisme

carenciel entraîne un retard d'éruption dentaire, une hypoplasie de l'émail dentaire, une fragilité dentaire ainsi que des caries précoces. (*Lienhardt-Roussie 2017b*)

f) Asthme

L'asthme est une inflammation chronique des bronches, entraînant leur hyper-réactivité à certaines substances. La maladie se manifeste par des crises, sous forme de sifflements et de gênes respiratoires pouvant aller, dans les cas les plus extrêmes, à une hospitalisation. En France, 4 millions de personnes sont concernées. C'est une maladie qui survient le plus souvent pendant l'enfance et qui résulte d'une association entre une disposition génétique et des facteurs environnementaux. (*Inserm 2015a*)

Il a été constaté qu'un statut équilibré en vitamine D pendant la grossesse diminue le risque d'asthme chez les enfants durant les premières années de vie. Des recherches montrent que le statut en vitamine D peut jouer un rôle important dans le développement des poumons du fœtus. De plus, des études épidémiologiques suggèrent que l'apport maternel en vitamine D ainsi que la concentration sérique en vitamine D sont inversement associés aux infections des voies respiratoires et aux maladies à respiration sifflante. Ces résultats sont probablement dus aux effets de la vitamine D sur l'immunité, en particulier la modulation des lymphocytes T permettant de diminuer l'inflammation. Une méta-analyse a été effectuée afin d'étudier le lien possible entre la concentration sérique en 25(OH)D chez la mère et le risque d'asthme, de respiration sifflante et d'infections des voies respiratoires chez l'enfant. Concernant l'asthme, une faible association a été trouvée entre les faibles concentrations en 25(OH)D chez la mère et le risque d'asthme chez l'enfant (OR : 0,84 ; IC : 0,70-1,01). Le même résultat est apparu avec l'apparition de respiration sifflante (OR : 0,77 ; IC : 0,58-1,03). En revanche, il n'a pas été montré d'association significative entre la concentration sérique en 25(OH)D de la mère et la survenue d'infections respiratoires chez l'enfant. (*Hart et al. 2015; Feng et al. 2017*)

Une étude a émis l'hypothèse qu'un apport plus élevé en vitamine D protège contre l'asthme dans les populations dont l'apport en vitamine D est insuffisant. Celle-ci montre que les femmes enceintes recevant une dose de vitamine D plus importante (médiane à 724 UI/j) présentent un risque plus faible d'avoir un enfant avec un respiration sifflante récurrente (OR : 0,39 ; IC : 0,25-0,62) par rapport aux femmes enceintes recevant une dose plus faible (médiane située à 356 UI/j). (*Camargo et al. 2007; Bui et Christin-Maitre 2011*)

IV. Application à la comparaison des prescriptions de vitamine D dans la région nord et la région sud de la France

A. Introduction

Comme vu dans la partie II de cette thèse, le lieu de vie influence sur le statut en vitamine D de la population. En effet l'étude Nationale Nutrition Santé 2006-2007 montre qu'une personne vivant dans le Nord de la France présente plus de risque d'avoir un statut sérique en 25(OH)D en dessous du statut optimal qu'une personne vivant dans le Sud de la France. Nous avons donc voulu comparer les habitudes de prescriptions de vitamine D dans le Nord et dans le Sud de la France. Par ailleurs nous nous sommes intéressés à la fréquence et aux prescriptions en vitamine D chez la femme enceinte afin d'évaluer si le rôle de la vitamine D au cours de la grossesse est une notion connue chez les prescripteurs. Pour cela nous avons examiné qui a prescrit la vitamine D et comment (dosage, fréquence, moment au cours de la grossesse) elle est prescrite.

B. Matériel et méthodes

1. Population

Dans le Nord de la France, l'enquête a été réalisée à Gournay-en-Bray, en Seine Maritime (76), dans une pharmacie de campagne.

Dans le Sud de la France, l'enquête a été réalisée à Montpellier, dans l'Hérault (34), dans une pharmacie de ville.

L'âge des sujets inclus est compris entre 0 et 98 ans. C'est pourquoi, pour certaines données, nous avons considéré trois tranches d'âge :

- ≤ 16 ans : Pédiatrie
- 17 – 74 ans : Adultes
- ≥ 75 ans : Sujets âgés

2. Critères d'inclusion

Dans le Nord, les patients inclus étaient ceux que je servais. Dans le Sud, les patients inclus étaient ceux servis par une étudiante effectuant son stage de sixième année officine à Montpellier.

Pour notre enquête, nous avons choisi d'inclure les personnes se présentant avec une prescription de vitamine D et pour qui nous avons délivré celle-ci. Les personnes pour qui il a été délivré de la vitamine D en automédication n'est pas pris en compte, l'enquête visant à étudier les habitudes de prescriptions dans le Nord et dans le Sud de la France, l'automédication ne relève pas d'une prescription médicale.

Nous avons choisi d'inclure la délivrance de vitamine D sous forme d'ergocalciférol (vitamine D2) ou de cholécalciférol (vitamine D3), les deux formes majoritairement délivrées lorsque l'on parle de supplémentation vitaminique D.

3. Recueil des données

Les données sur le nombre de patients servis par jour sont fournies grâce au Logiciel de Gestion en Officine (LGO) qui est Winpharma® à Gournay-en-Bray et LGPI® à Montpellier, regroupant à la fois le nombre de patients avec ordonnance et sans ordonnance.

Les données ont été recueillies grâce à un tableau nommé « Fiche enquête » ([Annexe 2](#)) rempli à chaque délivrance de vitamine D grâce aux informations données par le patient, le LGO et l'ordonnance. Cette fiche permet de connaître :

- Des informations sur le patient : lieu de délivrance, sexe, âge, date de naissance, s'il y a grossesse ou allaitement.
- Des informations sur la prescription : spécialité prescrite, le dosage, la posologie, le prescripteur et si possible l'indication.

Une case commentaire a été ajoutée afin de notifier des informations nous semblant importantes (par exemple le moment de la grossesse où la prescription de vitamine D a été réalisée).

Les données ont été recueillies du 14 février 2019 au 31 décembre 2019, mais elles ont dû être interrompues à Montpellier le 17 mars 2019 à la suite de la rupture du contrat de l'étudiante recueillant les données dans le Sud et à son retour en Normandie. Cet évènement a conduit à interrompre le recueil des données à Montpellier. Au total, 8159 patients ont été servis : 7216 à Gournay-en-Bray dont 515 jusqu'au 17 mars 2019 et 943 à Montpellier. Sur la totalité des patients, il y a eu 380 délivrances de vitamine D : 350 à Gournay-en-Bray, dont 31 jusqu'au 17 mars 2019 et 30 à Montpellier.

La moyenne d'âge des personnes incluses dans l'enquête avait 60 ans (± 27 ans) et étaient majoritairement de sexe féminin (72 %). A Gournay-en-Bray, la moyenne d'âge des personnes interrogées était de 60 ans (± 26 ans) avec une majorité de femmes (73 %). A Montpellier, la moyenne d'âge des personnes interrogées était de 54 ans (± 30 ans) avec une majorité de femmes (63 %).

C. Résultats

Tous les résultats obtenus sont synthétisés dans l'Annexe 3, qui renseigne les informations obtenues grâce à la « Fiche enquête ».

1. Nombre de délivrances

En effectuant un pourcentage des prescriptions en vitamine D par rapport au nombre de patients servis sur la même période, 3 % des patients avaient une délivrance de vitamine D à Montpellier contre 6 % à Gournay-en-Bray (Tableau 8). La vitamine D a donc été deux fois plus prescrite dans le Nord que dans le Sud durant cette période. Une période plus longue a pu être considérée à Gournay-en-Bray, intégrant notamment l'été, période durant laquelle les prescriptions en vitamine D sont moins nombreuses. Les résultats au cours de cette période montrent que la vitamine D reste plus prescrite dans le Nord avec 5 % de délivrance sur la totalité des patients servis (Tableau 9) soit 1,67 fois plus prescrite dans le Nord que dans le Sud.

Tableau 8 : Nombre de délivrances de vitamine D selon le nombre de patient servis du 11 février 2019 au 17 mars 2019 à Montpellier et à Gournay-en-Bray.

11/02 - 17/03	Délivrance en vit D à Montpellier	Nombre patients Montpellier	Délivrance en vit D à Gournay	Nombre patients Gournay
	30	943	31	515
<u>Pourcentage</u>	3 %		6 %	

Tableau 9 : Nombre de délivrances de vitamine D selon le nombre de patient servis du 11 février 2019 à 31 décembre 2019 à Gournay-en-Bray.

11/02 - 31/12	Délivrance en vit D Gournay	Nombre patients Gournay
	350	7216
<u>Pourcentage</u>	5 %	

Si l'on prend en compte le nombre d'heures d'ensoleillement à Montpellier en 2019, il y a eu 2934 heures d'ensoleillement avec une moyenne de 244 heures par mois (*Infoclimat 2020a*). A Rouen (grande ville la plus proche de Gournay-en-Bray), il y a seulement eu 1533 heures d'ensoleillement avec une moyenne de 128 heures par mois. (*Infoclimat 2020b*) La vitamine D étant synthétisée principalement par les UV-B fournis par l'ensoleillement, la différence de durée d'ensoleillement au cours de l'année peut expliquer le fait que les prescriptions en vitamine D soit plus nombreuses dans le Nord que dans le Sud de la France.

2. Influence de la saison

Comme nous avons vu dans la partie II, la concentration sérique en 25(OH)D suit un cycle saisonnier. Les valeurs les plus basses en 25(OH)D sont retrouvées en janvier-mars, soit en hiver/début de printemps et les valeurs les plus élevées au début de l'automne.

Nous avons donc étudié l'évolution du rapport entre le nombre de délivrances en vitamine D et le nombre de patients servis selon les mois de l'année et donc des saisons.

Les résultats obtenus ont été regroupés dans le Tableau 10. Le rapport entre le nombre de délivrances en vitamine D et le nombre de patients servis est représenté graphiquement dans la Figure 29.

Tableau 10 : Synthèse du nombre de délivrances en vitamine D à Gournay-en-Bray comparé au nombre de patients servis.

<u>Mois</u>	<u>Nombre de patients servis à Gournay</u>	<u>Nombre de délivrance en vitamine D à Gournay</u>	<u>Rapport entre le nombre de délivrance en vitamine D et le nombre de patients servis (%)</u>
Février	265	14	5
Mars	478	29	6
Avril	403	28	7
Mai	541	21	4
Juin	497	20	4
Juillet	858	26	3
Août	942	42	4
Septembre	797	37	5
Octobre	816	42	5
Novembre	883	41	5
Décembre	736	50	7
TOTAL	7216	350	5

On peut noter que la vitamine D est moins prescrite en été avec un minimum de prescriptions au mois de juillet (3 %), puis la proportion de prescriptions augmente progressivement jusqu'à obtenir un maximum à la fin de l'automne/début d'hiver jusqu'au début du printemps.

Si l'on superpose nos résultats avec les variations saisonnières de la concentration sérique en 25(OH)D vues dans la partie II (*cf. La saison*), on peut observer le lien entre les besoins de supplémentation en vitamine D et la période de l'année.

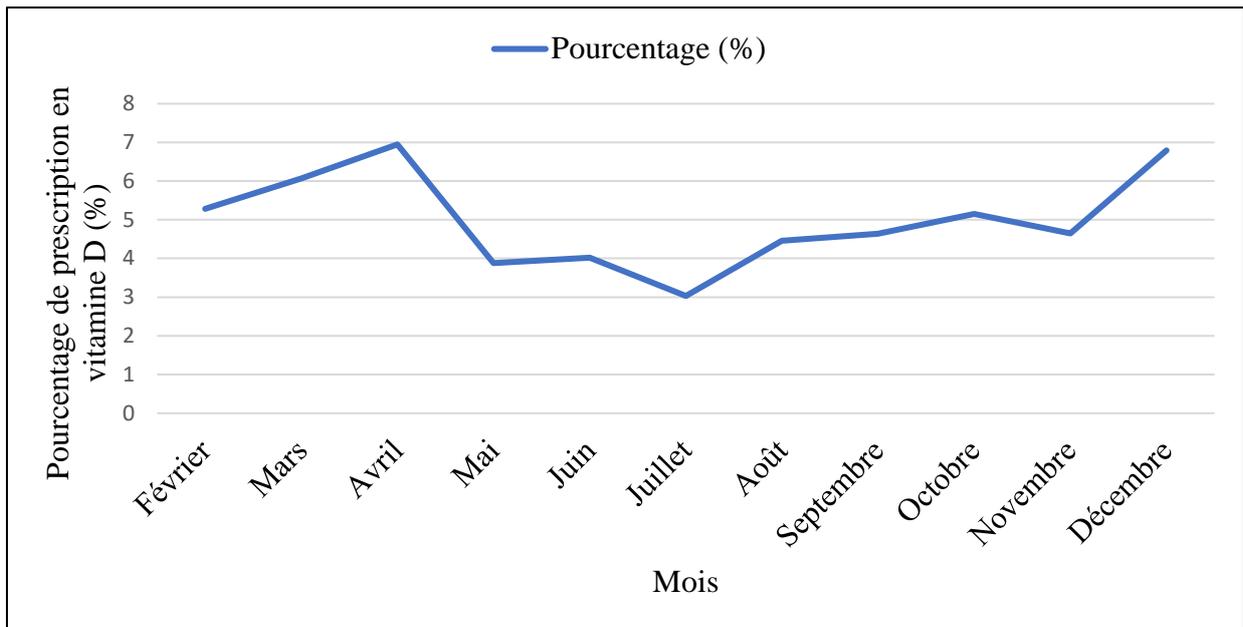


Figure 29 : Pourcentage de prescriptions en vitamine D en fonction du nombre de patients servis selon les mois à Gournay-en-Bray

3. L'influence de l'âge

Dans notre enquête, 54 % des prescriptions en vitamine D étaient pour des adultes, 33 % pour des personnes âgées de 75 ans ou plus et 13 % pour des enfants de 16 ans ou moins (Figure 30).

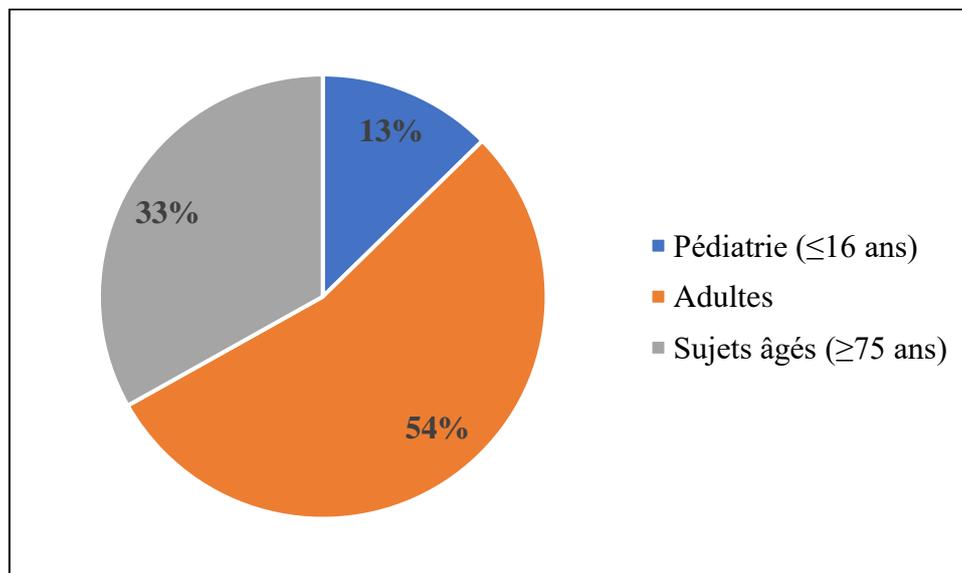


Figure 30 : Répartition en fonction de l'âge des délivrances en vitamine D

- Comparaison Gournay VS Montpellier

La répartition des délivrances en vitamine D en fonction de l'âge était pratiquement similaire dans les deux villes : 54 % à Gournay-en-Bray contre 53 % à Montpellier étaient des adultes (Figure 31). On peut noter qu'il semble exister une plus grande proportion de délivrances en vitamine D chez les sujets âgés à Gournay-en-Bray (33 %) qu'à Montpellier (30 %).

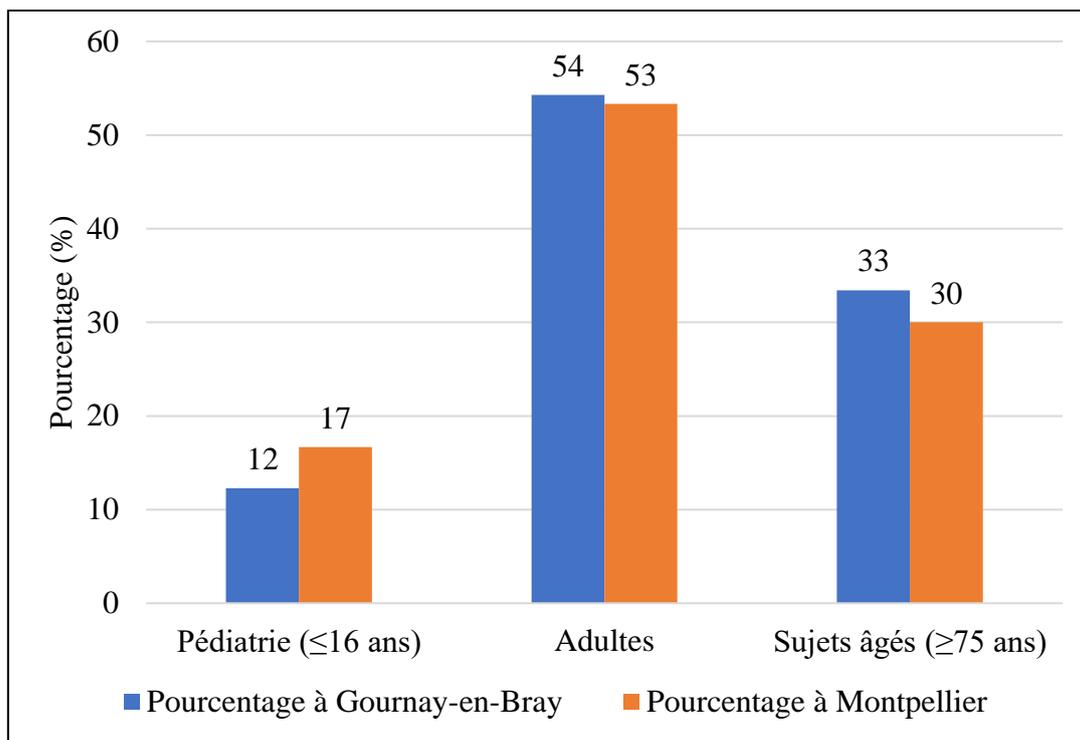


Figure 31 : Répartition en fonction de l'âge des délivrances en vitamine D à Gournay-en-Bray et Montpellier.

Or selon l'INSEE, lors du dernier recensement en 2017, la proportion dans la population des personnes de 75 ans et plus était de 15,9 % à Gournay-en-Bray contre 7,0 % à Montpellier. Le pourcentage des prescriptions plus élevé à Gournay-en-Bray peut donc s'expliquer en partie par une proportion de personnes âgées plus élevée dans cette ville par rapport à Montpellier. De plus, la pharmacie de Gournay-en-Bray prend en charge la délivrance des médicaments pour une maison de retraite, ce qui peut également influencer cette répartition. Par ailleurs, le taux de natalité, sur la période de 2012 à 2017 à Gournay-en-Bray était de 10,5 ‰ contre 14,3 ‰ à Montpellier. Cela peut donc expliquer pourquoi la proportion de délivrances de vitamine D à Montpellier est plus élevée (17 %) qu'à Gournay-en-Bray (12 %). (INSEE 2020b, 2020a)

4. Influence du sexe

La délivrance en vitamine D durant l'enquête a été majoritairement féminine : 75 % des personnes ayant reçu de la vitamine D étaient des femmes.

Notons que l'ostéoporose est une maladie 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme en raison de la ménopause. (Ameli 2019) Cette pathologie est à l'origine de prescriptions de vitamine D dans la majorité des cas. La ménopause est également un facteur à prendre en compte dans la supplémentation vitaminique D chez la femme, pouvant expliquer en partie cette différence de prescription entre les deux sexes.

- Comparaison Gournay VS Montpellier

La délivrance en vitamine D à Gournay-en-Bray ainsi qu'à Montpellier était majoritairement féminine : 78 % et 68 % respectivement (Figure 32).

On observe une proportion un peu plus importante de personnes de sexe féminin à Gournay-en-Bray, probablement en relation avec le fait que la proportion de personnes de plus de 75 ans est plus importante dans cette ville et que l'espérance de vie est plus importante chez la femme que chez l'homme.

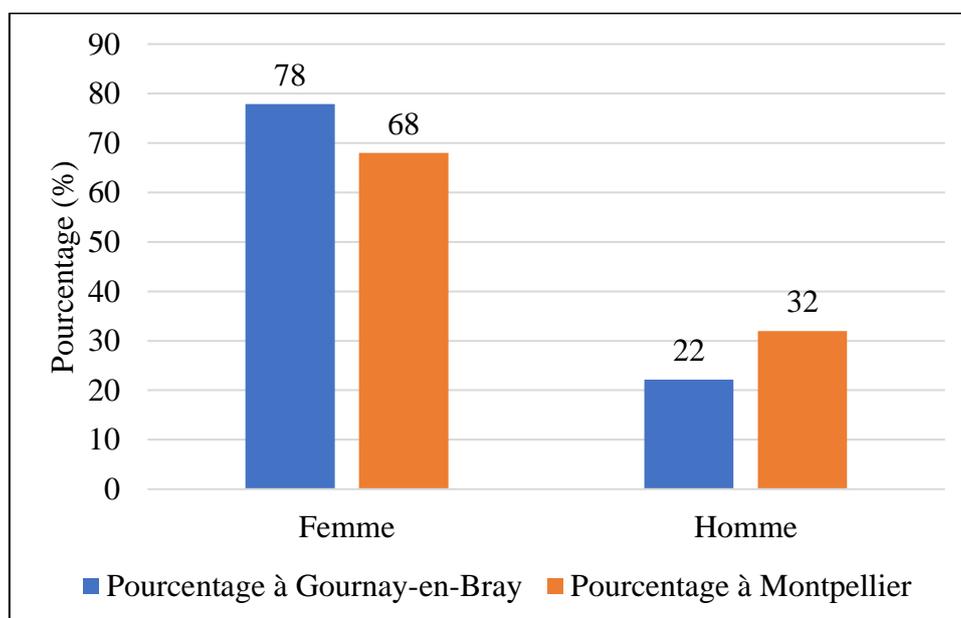


Figure 32 : Délivrance en vitamine D selon le sexe à Gournay-en-Bray et à Montpellier (hors pédiatrie).

5. Indications de la vitamine D

Au cours de cette enquête nous avons tenté de connaître l'indication de la prescription en vitamine D. Au fur et à mesure, nous nous sommes rendu compte que la majorité des personnes ne savaient pas pourquoi une supplémentation en vitamine D avait été prescrite. C'est pourquoi nous avons choisi de classer les indications de la façon suivante :

- La carence : lorsque le patient donnait l'information qu'il avait effectué une prise de sang montrant une diminution de la concentration sérique en vitamine D. Ce résultat ne pouvant pas être vérifié.
- L'ostéoporose : lorsque le patient mentionnait la pathologie ou lorsque qu'il y avait prescription d'un traitement anti-ostéoporotique (par exemple un traitement avec de l'acide alendronique).
- La prévention hivernale : lorsque le patient informait que le médecin lui prescrivait une cure pour l'hiver.
- La grossesse : lorsque la patiente venait avec une ordonnance et mentionnait qu'on lui avait prescrit la vitamine D en raison de sa grossesse.
- L'absence d'information : lorsque le patient ne savait pas ou n'avait pas eu de dosage sérique de la vitamine D et qu'il ne savait pas pourquoi il lui était prescrit de la vitamine D.

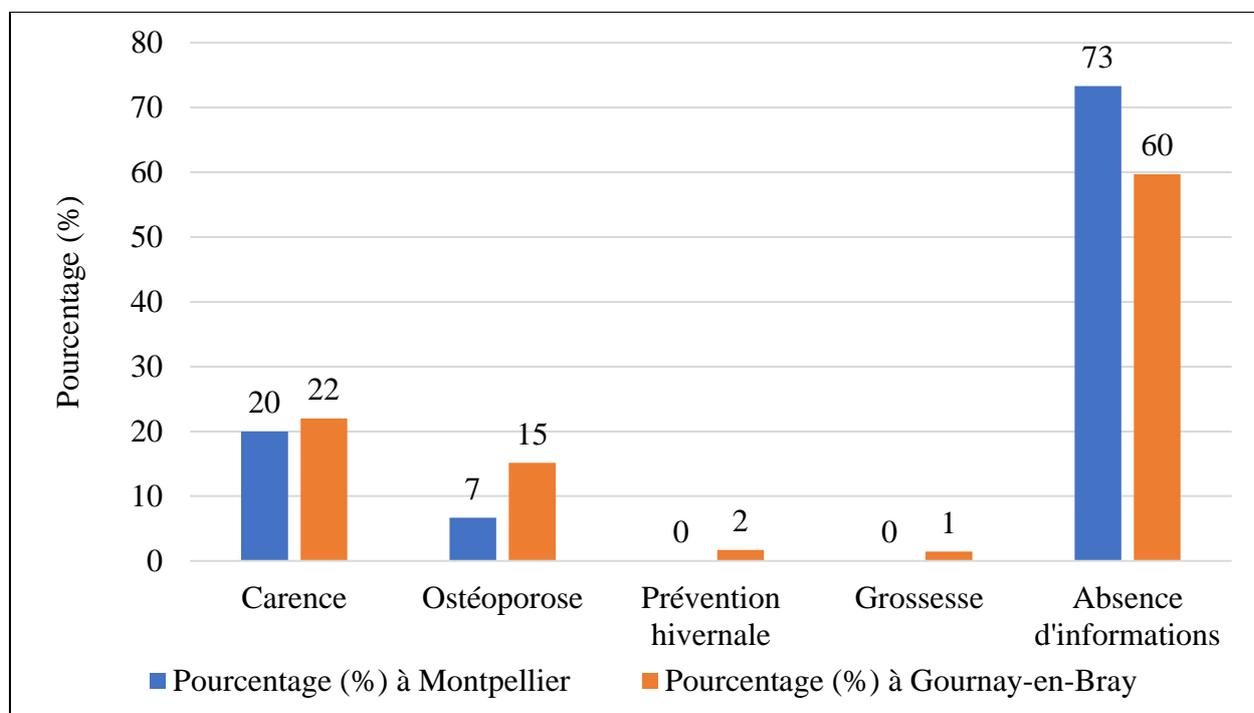


Figure 33 : Indications des prescriptions en vitamine D durant l'étude.

Dans les deux villes, l'absence d'information et la carence étaient les deux situations principales. On a obtenu 20 % de délivrance avec une indication de carence et 73 % avec une absence d'information pour Montpellier contre 22 % de carence et 60 % d'absence d'information (Figure 33).

En revanche, il est intéressant de noter que les délivrances de vitamine D, ayant pour indication l'ostéoporose, sont deux fois plus nombreuses dans le Nord de la France que dans le Sud : 15 % et 7 % respectivement. (Figure 33). Comme vu dans la partie II, l'ensoleillement et la latitude influencent le statut vitaminique D, le risque d'un statut altéré étant donc plus important dans le Nord. Or, l'ostéoporose peut-être la conséquence d'un manque de vitamine D. Cela permettrait d'expliquer pourquoi la prescription de vitamine D ayant pour indication l'ostéoporose est plus fréquente dans le Nord que dans le Sud.

Le terme de prévention hivernale a été évoqué à Gournay-en-Bray et représente 2 % des cas.

Enfin, la prescription de vitamine D pour cause de grossesse n'a été évoquée qu'à Gournay-en-Bray et représente 1 % des prescriptions. Les besoins en vitamine D durant la grossesse étant le sujet de cette thèse, nous allons analyser plus particulièrement ces prescriptions. Cela a représenté au total 5 prescriptions, 2 prescrites par une sage-femme et 3 par un gynécologue. Ces femmes avaient entre 28 et 40 ans. Pour aucune de ces femmes une prise de sang dosant la concentration sérique en 25(OH)D n'a été réalisée d'après leur témoignage et elles ont toutes reçu une ampoule de vitamine D de 100.000 UI à prendre en prise unique. Pour 3 d'entre-elles, cette prise a été réalisée durant le huitième mois de grossesse, pour une autre durant le sixième mois de grossesse et pour la dernière durant le septième mois de grossesse. Il semble donc que la recommandation de la prise unique d'une ampoule au troisième trimestre est celle la plus suivie à l'heure actuelle.

6. Prescripteurs

Durant cette enquête, nous avons recensé 21 spécialités médicales des prescripteurs (Figure 34):

- Cardiologue
- Chirurgien viscéral/thoracique
- Endocrinologue
- Gastro-entérologue
- Gériatre
- Gynécologue
- Médecine interne
- Médecin traitant (MT)
- Néphrologue
- Nutritionniste
- Oncologue
- Ophtalmologue
- Oto-rhino-laryngologie
- Orthopédie
- Pédiatre
- Pneumologue
- Psychiatre
- Rhumatologue
- Sage-femme
- Urologue

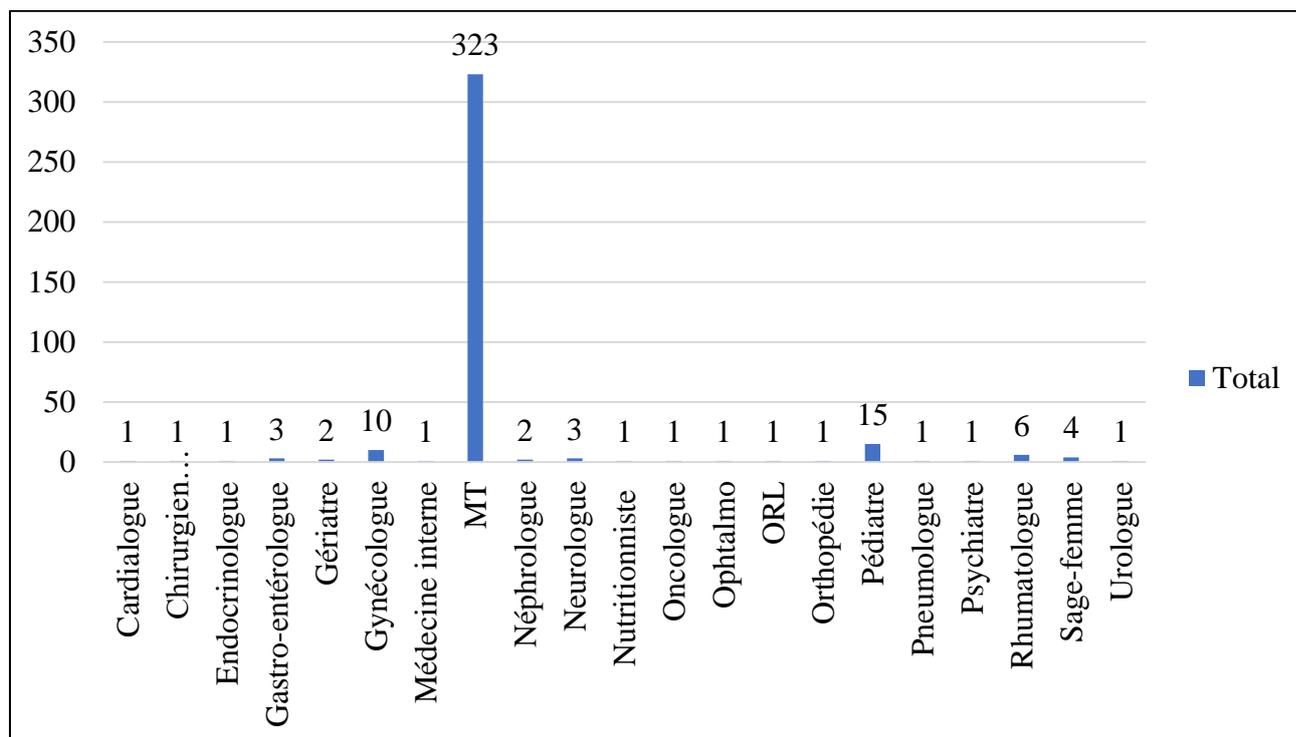


Figure 34 : Prescripteurs de vitamine D dans l'étude.

Sur les 380 délivrances de l'enquête, 323 ont pour origine une prescription du médecin généraliste, soit 85 %. A côté de cela, quelques spécialités apparaissent importantes :

- La Pédiatrie, due aux recommandations de supplémentation en vitamine D chez l'enfant de moins de 2 ans (prescrit également par certaines sages-femmes).
- La Gynécologie pour les prescriptions lors d'une grossesse ou chez les femmes post-ménopausées âgées en raison de la fragilité osseuse qui apparaît lors de la ménopause.
- Des spécialités comme la Rhumatologie, la Gastro-entérologie ou encore la Neurologie où l'on retrouve des prescriptions pouvant être dues à des maladies auto-immunes.

D. Discussion

1. Les limites de l'enquête

Notre enquête présente différentes limites :

- Le recueil des données s'est arrêté plus tôt que prévu dans le Sud de la France. Un recueil sur la même période que le Nord aurait permis un plus grand échantillon à comparer et ainsi des résultats plus pertinents.
- Le LGO ne permet pas de distinguer, dans le nombre de patients servis, si cela correspond à une délivrance avec ou sans ordonnance (certaines spécialités en vitamine D pouvant se délivrer sans ordonnance). Il aurait été préférable dans notre enquête, comme souhaité initialement, de ne comparer que le nombre de délivrances de vitamine D à la suite d'une prescription par rapport au nombre de prescriptions totales.
- La pertinence des données sur l'indication de la prescription en vitamine D aurait été améliorée si nous avions pu avoir accès aux résultats biologiques lorsqu'un dosage de la concentration sérique en 25(OH)D avait été réalisé.
- Le fait de délivrer les ordonnances d'une maison de retraite a pu créer un biais au sein de notre enquête concernant la répartition des âges des patients ainsi que sur les indications.
- Nous avons eu peu de prescriptions de vitamine D chez la femme enceinte. Une durée de recueil des données plus longue aurait peut-être permis de montrer, de façon pertinente, les habitudes de prescription en vitamine D chez la femme enceinte.

2. Discussion sur l'enquête

Cette enquête nous a permis de confirmer la différence des besoins en vitamine D en fonction du lieu de vie, mais également en fonction de la période de l'année. Habiter dans le Nord de la France est un facteur de risque important de statut sous-optimal en vitamine D, notamment lors de la période hivernale et ce jusqu'au début du printemps.

Ces variations géographiques influent sur le nombre de prescriptions en vitamine D mais également sur les indications de sa prescription, le risque de pathologies liées à la carence en vitamine D étant donc plus important dans le Nord que dans le Sud de la France.

Les médecins traitants sont les premiers prescripteurs de vitamine D, leur proximité avec leur patientèle fait que lors d'un examen de routine, le dosage de la concentration sérique en 25(OH)D peut être rajoutée (même si le remboursement de ce dosage n'est limité qu'à quelques cas), permettant ainsi de corriger le statut vitaminique D. Les rôles que l'on découvre à la vitamine D étant de plus en plus nombreux, le nombre de prescriptions par les spécialistes augmentent, notamment chez les spécialistes suivant des cas de maladies auto-immunes comme les rhumatologues, les neurologues ou encore les gastro-entérologues comme nous l'avons constaté dans cette enquête.

Cependant, dans la majorité des cas, les patients ne connaissent pas leur statut en vitamine D et ne savent donc pas pourquoi ils reçoivent cette supplémentation. A titre d'exemple, les personnes atteintes de maladies auto-immunes, ne savaient pas que cette vitamine pouvait agir sur leur pathologie. Concernant les personnes ayant réalisé une prise de sang, le développement du Dossier Médical Partagé (DMP), pourrait être un outil utile pour connaître le statut vitaminique D d'une personne avant une délivrance de vitamine D.

Enfin concernant les prescriptions en vitamine D chez la femme enceinte, les prescripteurs ont tendance à prescrire une ampoule de vitamine D de 100.000 UI en prise unique durant le troisième trimestre sans procéder auparavant à un dosage de la concentration sérique en 25(OH)D. Cependant le manque de données sur le sujet dans notre enquête ne nous permet pas de tirer de conclusions pertinentes.

E. Conclusion

Cette enquête nous a permis de confirmer que le lieu de vie et la saisonnalité étaient des facteurs influençant le statut en vitamine D mais également les habitudes de prescriptions des praticiens.

Les prescriptions de vitamine D chez la femme enceinte semblent tenir compte des recommandations du CNGOF avec une supplémentation en vitamine D en prise unique au dernier trimestre de la grossesse. Cependant il serait nécessaire de recueillir plus de données chez la femme enceinte pour conclure à cela.

V. Discussion générale

Au vu des conséquences d'un mauvais statut vitaminique D chez la femme enceinte sur la mère et son enfant, il serait peut-être utile d'effectuer un dosage de la concentration sérique en 25(OH)D en début de grossesse, afin d'évaluer les besoins de celle-ci et d'adapter une supplémentation si nécessaire.

Actuellement, au vu du coût du dosage de la vitamine D, la Haute Autorité de santé (HAS), précise les 6 situations cliniques pour lesquelles le dosage de la vitamine D est préconisé et pris en charge par l'Assurance Maladie (*Ameli 2020*) :

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

La grossesse ne fait donc pas partie des situations où il existe une prise en charge du statut en vitamine D. Cependant, les complications dues à un mauvais statut en vitamine D peuvent également être source de surcoûts pour l'Assurance Maladie, qui auraient pu être évités avec un simple dosage et une supplémentation en vitamine D qui est peu onéreuse. Il serait donc probablement intéressant d'instaurer de nouvelles recommandations, comme c'est le cas pour le dépistage du diabète gestationnel, où, lorsqu'une femme enceinte présente un ou plusieurs facteurs de risques d'avoir un statut sous-optimal en vitamine D (*cf. Les facteurs influençant le statut en vitamine D*), un dosage sérique soit réalisé et remboursé par l'Assurance Maladie.

Conclusion

En France, plus de la moitié de la population possède une concentration sérique en vitamine D inférieure au seuil optimal. Au vu des nombreux rôles de cette vitamine, cela engendre un véritable problème de santé publique.

Les besoins chez la femme enceinte augmentent durant la grossesse, afin de produire la forme active de la vitamine D, le calcitriol, nécessaire au bon développement du fœtus. Un statut sous-optimal en vitamine D durant la grossesse pouvant engendrer de nombreuses conséquences sur la mère et l'enfant, il est important que la femme enceinte ait un bon statut vitaminique D. Cependant le statut vitaminique D d'un individu et donc d'une femme durant la grossesse dépend de nombreux facteurs comme nous avons pu le développer précédemment. Notamment, une femme de couleur de peau noire vivant dans le Nord de la France aura plus de risque d'être carencée qu'une femme de couleur de peau blanche vivant dans le Sud de la France. Le risque sera d'autant plus important si la grossesse se passe sur la période automne/hiver/printemps dans le premier cas et sur la période printemps/été/automne dans le second cas.

L'enquête que nous avons effectuée confirme l'influence du lieu de vie ainsi que de la saisonnalité sur le nombre de prescriptions de vitamine D. Elle a également montré que, mis à part quelques prescriptions de praticiens suivant les recommandations du CNGOF, nous n'observons pas de supplémentation systématique en vitamine D chez la femme enceinte.

Le statut en vitamine D chez la femme enceinte ne semble donc pas représenter un intérêt particulier actuellement, pourtant, son dosage et sa supplémentation lorsque cela est nécessaire semble être un moyen utile d'éviter des complications chez la mère et son enfant.

A l'avenir, il serait intéressant que l'on recommande une évaluation du statut en vitamine D chez les femmes enceintes ayant un ou plusieurs facteurs de risque (notamment faible exposition solaire, couleur de peau noire ou encore une pathologie de malabsorption), afin de détecter et traiter précocement une carence ou une insuffisance en vitamine D. Ainsi les conséquences et le coût de celles-ci pourraient être évités.

Bibliographie

- AFSSA. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse.pdf. 2009.
- Aghajafari F, Letourneau N, Mahinpey N, Cosic N, Giesbrecht G. Vitamin D Deficiency and Antenatal and Postpartum Depression: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 12 avr 2018 [cité 27 sept 2020];10(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5946263/>
- Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health* [Internet]. 20 juin 2020 [cité 7 juill 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120305311>
- Ameli. Comprendre l'ostéoporose [Internet]. 2019 [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/comprendre-osteoporose>
- Ameli. Dosage de la vitamine D [Internet]. 2020 [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/laboratoire-danalyses-medicales/exercice-liberal/memos/dosage-vitamine>
- ANSES. Compléments alimentaires et grossesse : l'Anses recommande d'éviter la multiplication des sources de vitamines et minéraux en l'absence de besoins établis | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2017a [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/compl%C3%A9ments-alimentaires-et-grossesse-1%E2%80%99anses-recommande-d%E2%80%99%C3%A9viter-la-multiplication-des>
- ANSES. Que sont les vitamines ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2017b [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-vitamines>
- ANSES. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. 2018 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/52100/vitamine-d-\(%C2%B5g-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/52100/vitamine-d-(%C2%B5g-100g))
- ANSES. Vitamine D | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>
- ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2009 [cité 28 mars 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0245726.htm>
- Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 Is Much Less Effective than Vitamin D3 in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2004;89(11):5387-91.
- Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle J-C, Slama R, Annesi-Maesano I. Gestational Exposure to Urban Air Pollution Related to a Decrease in Cord Blood Vitamin D Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2012;97(11):4087-95.

- Barrea L, Savastano S, Di Somma C, Savanelli MC, Nappi F, Albanese L, et al. Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: A dangerous liaison. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):207-14.
- Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* mars 2011;50(3):194-200.
- Belaid S, Martin A, Schott A-M, Laville M, Le Goaziou M-F. La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale. *La Presse Médicale.* 1 févr 2008;37(2, Part 1):201-6.
- Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality. *JAMA Pediatr.* juill 2018;172(7):635-45.
- Boog G, Bresson J-L, Brion N, Cafarelli ED, Drahi E, E. Elefant, et al. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 1997;34(5):513.
- Bresson J, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Neinonen M, Hirsch-Ernst K-I, et al. Dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal.* 2016;14(10):e04547.
- Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale.* 1 janv 2009;38(1):43-54.
- Bui T, Christin-Maitre S. Vitamine D et grossesse. *Annales d'Endocrinologie.* oct 2011;72:S23-8.
- Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age-. *Am J Clin Nutr.* mars 2007;85(3):788-95.
- Carvalho LSF, Sposito AC. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: Are we ready for that? *Atherosclerosis.* 1 août 2015;241(2):729-40.
- Cavalier E, Souberbielle J-C. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. *Médecine Nucléaire.* 1 janv 2009;33(1):7-16.
- Chagas CEA, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on Vitamin D, Inflammation and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 20 janv 2012;4(1):52-67.
- Chapuy M, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 1 sept 1997;7:439-43.
- Chen TaiC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that Influence the Cutaneous Synthesis and Dietary Sources of Vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 15 avr 2007;460(2):213-7.

- CISMeF. CISMeF [Internet]. Rouen University Hospital; 2020 [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/retard-de-croissance-staturale-ponderale>
- CNGOF. «Blues» ou dépression après l'accouchement, des conséquences trop souvent négligées [Internet]. 2019 [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/patientes/presse/640-baby-blues-06032019>
- CNRTL CN de RT et L. VITAMINE : Etymologie de VITAMINE [Internet]. 2020 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/etymologie/vitamine>
- Corbeels K, Verlinden L, Lannoo M, Simoens C, Matthys C, Verstuyf A, et al. Thin bones: Vitamin D and calcium handling after bariatric surgery. *Bone Reports*. 1 févr 2018;8.
- Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie & Thérapeutique*. 1 avr 2011;7(2):118-38.
- Courbebaisse M, Souberbielle J-C, Prié D, Thervet E. Non phosphocalcic actions of vitamin D. *Médecine sciences : M/S*. 1 avr 2010;26:417-21.
- Dessen-Mugniot M. Adjonction de vitamines aux denrées alimentaires et modalités de communication. *OCL*. 1 mars 2011;18(2):99-103.
- Doan VL, Marcil V. Ostéocalcine et métabolisme du glucose - Les leçons des études chez l'homme. *Med Sci (Paris)*. 1 avr 2017;33(4):417-22.
- Fédération Française des Diabétiques. Le diabète gestationnel | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. 2020 [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete-gestationnel>
- Feng H, Xun P, Pike K, Wills AK, Chawes BL, Bisgaard H, et al. In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: A meta-analysis of birth cohort studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mai 2017;139(5):1508-17.
- Fiscaletti M, Stewart P, Munns C. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective. *Public Health Rev [Internet]*. 1 sept 2017 [cité 30 août 2020];38. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5809824/>
- Ghani N, Abourazzak FE, Harzy T. Le remodelage osseux et ses implications thérapeutiques dans l'ostéoporose : mise au point. *Revue Marocaine de Rhumatologie*. mars 2012;6.
- Ghosn J, Viard J-P. Vitamine D et infections. *La Presse Médicale*. 1 oct 2013;42(10):1371-6.
- Godel JC, Bay H. Les suppléments de vitamine D : Recommandations pour les mères et leur nourrisson au Canada. *Paediatr Child Health*. sept 2007;12(7):591-8.
- Goncalves A, Bott R, Coméra C, Gleize B, Nowicki M, Amiot M-J, et al. O046 - Les phytostérols peuvent interagir avec l'absorption intestinale de la vitamine D en diminuant son incorporation micellaire et en entrant en compétition pour son captage entérocytaire via NPC1L1. /data/revues/09850562/002400S1/44/ [Internet]. 7 déc 2010 [cité 8 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/275385>

- Grossmann RE, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: A systematic review. *Mol Nutr Food Res*. août 2010;54(8):1055-61.
- Guilland J-C. *La vitamine D*. Lavoisier. 2015.
- Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D Status and Bone Mineral Density of Veiled and Unveiled Turkish Women. *Journal of Women's Health*. 1 nov 2001;10:765-70.
- Hart PH, Lucas RM, Walsh JP, Zosky GR, Whitehouse AJO, Zhu K, et al. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study. *Pediatrics*. janv 2015;135(1):e167-173.
- HAS. Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Rapport d'évaluation [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2013 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation
- Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients* [Internet]. 2 mars 2016 [cité 8 mars 2020];8(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808864/>
- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Brit J Nutr*. janv 2014;111(1):23-45.
- Holick MF. Chapter 4 - Photobiology of Vitamin D. In: Feldman D, éditeur. *Vitamin D* (Fourth Edition) [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 25 mai 2020]. p. 45-55. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128099650000045>
- Hosein SR. Survol de la vitamine D : sources, doses, interactions avec les médicaments, toxicité [Internet]. 2011 [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementsida-185/nutrition/survol-vitamine-sources-doses-interactions-les-medicamen>
- Hosseinpanah F, pour SH, Heibatollahi M, Moghbel N, Asefzade S, Azizi F. The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: A cross sectional study. *BMC Public Health*. 29 août 2010;10:519.
- Ilie C, Stefanescu S, Smith L. The role of Vitamin D in the prevention of Coronavirus Disease 2019 infection and mortality. 2020.
- Infoclimat. Climatologie de l'année 2019 à Montpellier - Fréjorgues - Infoclimat [Internet]. 2020a [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.infoclimat.fr/climatologie/annee/2019/montpellier-frejorgues/valeurs/07643.html>
- Infoclimat. Climatologie de l'année 2019 à Rouen-Boos - Infoclimat [Internet]. 2020b [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.infoclimat.fr/climatologie/annee/2019/rouen-boos/valeurs/07037.html>

- INSEE. Dossier complet – Commune de Gournay-en-Bray (76312) | Insee [Internet]. 2020a [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=COM-76312>
- INSEE. Dossier complet – Commune de Montpellier (34172) | Insee [Internet]. 2020b [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=COM-34172>
- Inserm. Asthme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2015a [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/asthme>
- Inserm. Prématurité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2015b [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/prematurite>
- Inserm. Pré-éclampsie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2018 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie>
- Inserm. Obésité [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite>
- Inserm. Covid-19 : un récepteur cellulaire au centre de toutes les attentions [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2020 [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/covid-19-recepteur-cellulaire-centre-toutes-attentions>
- Jiang Y, Liao L, Li J, Wang L, Xie Z. Older Age Is Associated with Decreased Levels of VDR, CYP27B1, and CYP24A1 and Increased Levels of PTH in Human Parathyroid Glands [Internet]. Vol. 2020, International Journal of Endocrinology. Hindawi; 2020 [cité 3 mai 2020]. p. e7257913. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2020/7257913/>
- La Nutrition. Vitamine D : le nouveau scandale sanitaire [Internet]. 2017 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-sa-sante/les-complements-alimentaires/les-principaux-complements-alimentaires/les-complements-correcteurs-de-l-alimentation/la-vitamine-d/vitamine-d-le-nouveau-scandale-sanitaire>
- Laboratoires Brothier. Phototype [Internet]. Laboratoires Brothier. 2020 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.brothier.com/le-saviez-vous-2/divers/phototypes/>
- Lacour JP, Béani JC. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire). Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 1 mai 2007;134(5, Part 2):18-24.
- Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. Cahiers de Nutrition et de Diététique. déc 2014;49(6):245-51.
- Lang PO. Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quelle est sa place dans les défenses anti-infectieuses ? NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. 1 avr 2013;13:71-78.

- Larousse. Définitions : vitamine - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. 2020 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/vitamine/82243>
- Legifrance. Décret n°2006-1264 du 16 octobre 2006 relatif aux vitamines, substances minérales et autres substances employées dans la fabrication des denrées alimentaires. 2006-1264 oct 16, 2006.
- Lehmann U, Hirche F, Stangl GI, Hinz K, Westphal S, Dierkes J. Bioavailability of vitamin D(2) and D(3) in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2013;98(11):4339-45.
- Lienhardt-Roussie A. Hypocalcémie du nouveau-né en maternité | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. 2017a [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://pap-pediatrie.fr/endocrinologie/hypocalcemie-du-nouveau-ne-en-maternite>
- Lienhardt-Roussie A. Traitement du rachitisme carenciel | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. 2017b [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://pap-pediatrie.fr/calcium/traitement-du-rachitisme-carenciel>
- MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* oct 1985;76(4):1536-8.
- Marcus SM, Heringhausen JE. Depression in Childbearing Women: When Depression Complicates Pregnancy. *Primary care.* mars 2009;36(1):151.
- Mh K, C B, Cc G, Hw K, D L, A C-B, et al. Temporal Relationship Between Vitamin D Status and Parathyroid Hormone in the United States [Internet]. Vol. 10, *PloS one.* PLoS One; 2015 [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738588/>
- Moldenhauer JS. Dépression du post-partum - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2018 [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/soins-du-post-partum-et-troubles-associ%C3%A9s/d%C3%A9pression-du-post-partum>
- Mumford SL, Garbose RA, Kim K, Kissell K, Kuhr DL, Omosigho UR, et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 1 sept 2018;6(9):725-32.
- Muscogiuri G, Annweiler C, Duval G, Karras S, Tirabassi G, Salvio G, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: From atherosclerosis to myocardial infarction and stroke. *Int J Cardiol.* 1 mars 2017;230:577-84.
- Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition).* 1 mai 2019;110(4):262-72.
- Neale RE, Khan SR, Lucas RM, Waterhouse M, Whiteman DC, Olsen CM. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. *Br J Dermatol.* nov 2019;181(5):907-15.

- Netgen. Place de la vitamine D, du sevelamer et du cinacalcet dans la prise en charge des patients en insuffisance rénale [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. 2008 [cité 1 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-147/Place-de-la-vitamine-D-du-sevelamer-et-du-cinacalcet-dans-la-prise-en-charge-des-patients-en-insuffisance-renal>
- Netgen. Vitamine D : actualité et recommandations [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. 2011 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-319/Vitamine-D-actualite-et-recommandations>
- NIH NI of H. Office of Dietary Supplements - Vitamin D [Internet]. 2020 [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
- Nørrisgaard PE, Haubek D, Kühnisch J, Chawes BL, Stokholm J, Bønnelykke K, et al. Association of High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy With the Risk of Enamel Defects in Offspring: A 6-Year Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*. oct 2019;173(10):924.
- OMS. OMS | Supplémentation en vitamine D pendant la grossesse [Internet]. WHO. 2019 [cité 5 avr 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/elena/titles/vitamind_supp_pregnancy/fr/
- Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 [cité 30 août 2020];(7). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008873.pub4/full>
- Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol*. nov 2019;181(5):916-31.
- Plouhinec J-L, Taelman V. Les contes de la voie Wnt: Comment GSK3 fut enfermée dans les endosomes multivésiculaires. *Med Sci (Paris)*. déc 2011;27(12):1058-61.
- Powell AM, Shary JR, Loudon C, Ramakrishnan V, Eckard AR, Wagner CL. Association of Bacterial Vaginosis with Vitamin D in Pregnancy: Secondary Analysis from the Kellogg Pregnancy Study. *AJP Rep*. juill 2019;9(3):e226-34.
- Prié D. Os et FGF23. *Annales d'Endocrinologie*. 1 sept 2015;76(4):302.
- Purvis RJ, Mackay GS, Cockburn F, Barrie WJM, Wilkinson EM, Belton NR, et al. Enamel hypoplasia of the teeth associated with neonatal tetany: a manifestation of maternal vitamin-D deficiency. *The Lancet*. 13 oct 1973;302(7833):811-4.
- Rivière J-P. Grossesse : vaste étude française sur l'intérêt du dépistage et du traitement précoces de la vaginose [Internet]. VIDAL. 2018 [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22969/grossesse_vaste_etude_francaise_sur_l_interet_du_depistage_et_du_traitement_precoces_de_la_vaginose/
- Salle B, Lapillonne A, Duhamel JF, Godeau P, Menkès Ch j, Bounhoure JP, et al. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1 avr 2012;196(4):1011-5.

- Salle BL, Delvin E, Glorieux F. Vitamine D et grossesse – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. 2002 [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/vitamine-d-et-grossesse/>
- Schweikart J. Vitamine D et système immunitaire [Internet]. 2020 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vitamed.net/effets-de-la-vitamine-d/vitamine-d-et-systeme-immunitaire/>
- Souberbielle, Benhamou. La vitamine D chez l'adulte. SAURAMPS MEDICAL. 2015.
- Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. OCL. 1 mai 2014a;21(3):D304.
- Souberbielle J-C. Épidémiologie du déficit en vitamine D. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 déc 2014b;49(6):252-9.
- Souberbielle J-C. Les effets non-classiques de la vitamine D : niveau de preuves et perspectives. MISE AU POINT. 2017;3.
- Souberbielle J-C, Annweiler C, Walrand S. Le FFAS publie un état des lieux sur la vitamine D | Recherche alimentation [Internet]. 2016 [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://alimentation-sante.org/2016/05/le-ffas-publie-son-etat-des-lieux-sur-la-vitamine-d/>
- Souberbielle J-C, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques. Revue du Rhumatisme. oct 2019;86(5):448-52.
- Souberbielle J-C, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et al. Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. Joint Bone Spine. 1 janv 2020;87(1):25-9.
- Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. La Presse Médicale. 1 oct 2013;42(10):1343-50.
- Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. médecine/sciences. déc 2006;22(12):1095-100.
- Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. Acta Derm Venereol. mars 2011;91(2):115-24.
- Vernay M. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). 2012;6.
- Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, et al. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Archives de Pédiatrie. mars 2012;19(3):316-28.
- VIDAL. Classification Vidal [Internet]. 2020a [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:871/m:177070/>

- VIDAL. Vitamines D : Classification Vidal [Internet]. 2020b [cité 1 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:1790/n:Vitamines%2BD/>
- Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, for the Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D Supplementation and Risk of Toxicity in Pediatrics: A Review of Current Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2014;99(4):1132-41.
- Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol.* 1 janv 2013;5(1):51-108.
- Webb AR. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* 1 sept 2006;92(1):17-25.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 1 sept 2000;72(3):690-3.
- Young AR, Morgan KA, Ho T-W, Ojimba N, Harrison GI, Lawrence KP, et al. Melanin has a Small Inhibitory Effect on Cutaneous Vitamin D Synthesis: a Comparison of Extreme Phenotypes. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 26 déc 2019 [cité 13 avr 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X19335651>

ANNEXES

Annexe 1

Liste des spécialités contenant de la vitamine D en France.

<u>Spécialité</u>	<u>Liste</u>	<u>Taux de remboursement</u>	<u>Disponibilité en ville</u>
Vitamine D3 hydroxylée en position 1 et 25 (calcitriol)			
ROCALTROL	1	65%	✓
SILKIS 3 µg/g Pom T/100g	1	30%	✓
Vitamine D3 hydroxylée en position 1 (alfacalcidol)			
ALFACALCIDOL TEVA 0,25 µg caps molle	1	65%	✓
ALFACALCIDOL TEVA 1 µg caps molle	1	65%	✓
UN-ALFA 0,10 µg sol buv en gouttes	1	65%	✓
UN-ALFA 0,25 µg caps orale	1	65%	✓
UN-ALFA 0,5 µg caps molle	1	65%	✓
UN-ALFA 1 µg/0,5 ml sol inj en ampoule IV	1	NA	X
UN-ALFA 1 µg caps orale	1	65%	✓
UN-ALFA 2 µg/1 ml sol inj en ampoule IV	1	NA	X
Vitamine D3 hydroxylée en position 25 (calcifédiol monohydrate)			
DEDROGYL	2	30%	✓
Analogue de la vitamine D3 (Calcipotriol)			
CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE SANDOZ 50 µg/0,5 mg p g pom	1	65%	✓
DAIVOBET 50 µg/0,5 mg/g gel	1	65%	✓
DAIVOBET 50 µg/0,5 mg/g pom	1	65%	✓
DAIVONEX 50 µg/g crème	2	65%	✓
DAIVONEX 50 µg/g pom	2	65%	✓
ENSTILAR 50 µg/0,5 mg/g mousse cutanée	1	65%	✓
XAMIOL 50 µg/0,5 mg/g gel	1	65%	✓
Vitamine D3 associée au fluor			
FLUOSTEROL 0,25 mg/800 UI/dose sol buv		30%	✓
ZYMADUO 150 UI sol buv en gouttes		30%	✓
ZYMADUO 300 UI sol buv en goutte		30%	✓
Vitamine D3 associée au calcium			
CACIT VITAMINE D3 1000 mg/880 UI glé efferv en sachet		65%	✓

CACIT VITAMINE D3 500 mg/1000 UI cp à croquer/sucer		65%	✓
CACIT VITAMINE D3 500 mg/440 UI cp à croquer/sucer		65%	✓
CALCIDOSE VITAMINE D3 500 mg/400 UI pdre p sol buv en sachet		65%	✓
CALCIFORTE VITAMINE D3 cp à croquer/sucer/dispers		65%	✓
CALCIPRAT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI cp à sucer		65%	✓
CALCIPRAT VITAMINE D3 500 mg/400 UI cp à sucer		65%	✓
CALCIUM VITAMINE D3 ARROW 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer		65%	✓
CALCIUM VITAMINE D3 BIOGARAN 500 mg/400 UI cp à sucer		65%	✓
CALCIUM VITAMINE D3 EG 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer		65%	✓
CALCIUM VITAMINE D3 MYLAN 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer		65%	✓
CALCIUM VITAMINE D3 ZYDUS 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer		65%	✓
CALPEROS D3 cp à sucer		65%	✓
CALTRATE VITAMINE D3 600 mg/400 UI cp pellic		65%	✓
DENSICAL VITAMINE D3 cp à croquer/sucer		65%	✓
EPTAVIT 1000 mg/880 UI cp efferv		65%	✓
FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/800 UI cp à sucer		65%	✓
FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer		65%	✓
IDEOS 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer		65%	✓
METOCALCIUM 600 mg/400 UI cp à croquer		65%	✓
NATECAL VITAMINE D3 600 mg + 400 UI cp orodispers		65%	✓
OROCAL VITAMINE D3 500 mg/1000 UI cp à croquer		65%	✓
OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI cp à sucer		65%	✓
OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI cp à sucer		65%	✓

OSSEANS VITAMINE D3 500 mg/400 UI cp à croquer/sucer		65%	✓
STRUCTOCAL VITAMINE D3 1000 mg/880 UI cp à croquer		65%	✓
Vitamine D3 associée au calcium et à l'acide alendronique			
ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) CRISTERS 70 mg/2800 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) CRISTERS 70 mg/5600 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) EG 70 mg/2800 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) EG 70 mg/5600 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) EVOLUGEN 70 mg/2800 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) EVOLUGEN 70 mg/5600 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) ZENTIVA 70 mg/2800 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/CHOLECALCIFEROL (VITAMINE D3) ZENTIVA 70 mg/5600 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 ARROW 70 mg/2800 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 ARROW 70 mg/5600 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 BGR 70 mg/2800 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 BGR 70 mg/5600 UI cp	1	65%	✓

ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 MYLAN PHARMA 70 mg/2800 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 MYLAN PHARMA 70 mg/5600 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 SANDOZ 70 mg/5600 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 TEVA SANTE 70 mg/2800 UI cp	1	65%	✓
ACIDE ALENDRONIQUE/VITAMINE D3 TEVA SANTE 70 mg/5600 UI cp	1	65%	✓
ADROVANCE 70 mg/2800 UI cp	1	65%	✓
ADROVANCE 70 mg/5600 UI cp	1	65%	✓
FOSAVANCE 70 mg/2800 UI cp	1	65%	✓
FOSAVANCE 70 mg/5600 UI cp	1	65%	✓
Vitamine D3 associée au calcium et au risédronate			
ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI cp pellic/glé efferv	1	65%	✓
Vitamine D3 avec d'autres vitamines			
CERNEVIT pdre p sol inj/p perf	1	65%	✓
ELEVIT Vitamine B9 cp pellic		NR	✓
Vitamine D2 avec d'autres vitamines			
HYDROSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPPEMENT sol buv en gouttes		NR	✓
UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C S buv Fl/10mL	1		X
VITALIPIDE émuls inj pour perfusion adulte	1	65%	✓
VITALIPIDE émuls inj pour perfusion enfant			X
Vitamine D2 (ergocalciférol) seule			
STEROXYL 15A 600 000 UI/1,5 ml sol buv en ampoule	2	65%	✓
STEROXYL 15H 600 000 UI/1,5 ml sol inj en ampoule IM	2	65%	✓
STEROXYL 2 000 000 UI/100 ml sol buv en gouttes		65%	✓
Vitamine D3 (Cholécalciférol) seule			
ADRIGYL 10 000 UI/ml sol buv en gouttes		65%	✓
CHOLECALCIFEROL ARROW 100 000 UI sol buv en ampoule	2	65%	✓

CHOLECALCIFEROL BIOGARAN 100 000 UI sol buv en ampoule	2	65%	✓
CHOLECALCIFEROL EG 100 000 UI sol buv en ampoule	2	65%	✓
CHOLECALCIFEROL MYLAN 100 000 UI sol buv en ampoule	2	65%	✓
CHOLECALCIFEROL SANDOZ 100 000 UI sol buv en ampoule	2	65%	✓
CHOLECALCIFEROL TEVA 100 000 UI sol buv en ampoule	2	65%	✓
CHOLECALCIFEROL ZENTIVA 100 000 UI sol buv en ampoule	2	65%	✓
KIPOS 100 000 UI caps molle	2	65%	✓
UVEDOSE 100 000 UI sol buv	2	65%	✓
VITAMINE D3 BON 200 000 UI/ml sol inj en ampoule IM	2	65%	✓
ZYMAD 10 000 UI/ml sol buv en gouttes		65%	✓
ZYMAD 200 000 UI sol buv en ampoule	2	65%	✓
ZYMAD 50 000 UI sol buv en ampoule	2	65%	✓
ZYMAD 80 000 UI sol buv en ampoule	2	65%	✓

Annexe 2
Fiche enquête

FICHE PRESCRIPTION VITAMINE D					
Date du jour : <input type="checkbox"/> Gournay <input type="checkbox"/> Montpellier					
N° et Initiales Patient	Sexe :	Âge :	Date de naissance		
N° :	<input type="checkbox"/> M		-- / -- (jj/mm)		
Initiales :	<input type="checkbox"/> F	Ans (ou mois si < 3ans)	---- (aaaa)		
Grossesse :		Allaitement		Commentaire :	
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			
SPECIALITE	VITAMINE D2	<input type="checkbox"/> Udrosol	<input type="checkbox"/> Stérogyl	<input type="checkbox"/> Uvestérol	<input type="checkbox"/> Vitalipide
	VITAMINE D3	<input type="checkbox"/> Cholécalférol	<input type="checkbox"/> Zyma D	<input type="checkbox"/> ZymaDuo	<input type="checkbox"/> Adrigyl
		<input type="checkbox"/> Adroavance	<input type="checkbox"/> Actonelcombi	<input type="checkbox"/> Cacit D3	<input type="checkbox"/> Calcidose D3
		<input type="checkbox"/> Calciforte D3	<input type="checkbox"/> Calciprat D3	<input type="checkbox"/> Calcium D3	<input type="checkbox"/> Calperos D3
		<input type="checkbox"/> Caltrate D3	<input type="checkbox"/> Cernevit	<input type="checkbox"/> Densical D3	<input type="checkbox"/> Elévit
		<input type="checkbox"/> Eptavit	<input type="checkbox"/> Fixical D3	<input type="checkbox"/> Fluostérol	<input type="checkbox"/> Idéos
		<input type="checkbox"/> Metocalcium	<input type="checkbox"/> Natecal D3	<input type="checkbox"/> Orocal D3	<input type="checkbox"/> Osseans D3
		<input type="checkbox"/> Structocal D3	<input type="checkbox"/> Vit. D3 200 000 U.I		
Posologie (Dose + Rythme)			Qualité du prescripteur		
			<input type="checkbox"/> MT		
			<input type="checkbox"/> Autre :		
Indication :					

*La case vide pouvant servir lorsqu'il y a prescription d'une spécialité contenant de la vitamine D et n'étant pas dans la liste

Annexe 3

Tableau récapitulatif des résultats obtenus lors de notre enquête.

<u>Ville</u>	<u>Date</u>	<u>Sexe</u>	<u>Age (en année)</u>	<u>Grossesse</u>	<u>Allaitement</u>	<u>Prescripteur</u>	<u>Indication</u>	<u>Spécialité</u>	<u>Posologie</u>	<u>Durée de prescription</u>
Gournay	14/02/2019	Femme	50	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Fosavance	5600UI/semaine	6 mois
Gournay	14/02/2019	Femme	60	Non	Non	Gynécologue	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 2 mois	1 an
Gournay	14/02/2019	Femme	65	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI/mois	3 mois
Gournay	14/02/2019	Femme	71	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	15/02/2019	Femme	35	Oui	Non	Gynécologue	Carence	Zyma D	80 000UI/mois	6 mois
Gournay	15/02/2019	Homme	50	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000 UI/mois	6 mois
Gournay	15/02/2019	Femme	75	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	3 mois
Gournay	19/02/2019	Femme	54	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR

Gournay	19/02/2019	Femme	75	Non	Non	Rhumatologue	Ostéoporose	Fosavance 5600 UI + Orocal 400 UI + Uvedose	5600/ semaine + 800UI/j + 100 000 UI pendant 2 mois puis 100 000UI tous les 2 mois	NR
Gournay	22/02/2019	Homme	68	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	NR
Gournay	22/02/2019	Homme	85	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	27/02/2019	Femme	95	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose + calcidose D3	100 000UI tous les 3 mois + 1 sachet contenant 400UI/J	NR
Gournay	28/02/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	28/02/2019	Femme	76	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	28/02/2019	Femme	88	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcidose D3	400UI/j	1 an
Gournay	01/03/2019	Homme	12	Non	Non	Gastro-entérologue	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	1 an
Gournay	01/03/2019	Femme	48	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose + Calcium D3	100 000UI tous les 3 mois + 800UI/J	NR

Gournay	01/03/2019	Femme	68	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	02/03/2019	Femme	58	Non	Non	Chirurgien viscéral/thoracique	Carence	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	07/03/2019	Femme	12	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	07/03/2019	Femme	35	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000 UI tous les 3 mois	NR
Gournay	07/03/2019	Femme	40	Oui	Non	Gynécologue	Grossesse	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	07/03/2019	Femme	45	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000 UI/mois	6 mois
Gournay	07/03/2019	Femme	62	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Orocal D3	400UI/j	1 an
Gournay	07/03/2019	Femme	63	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000 UI tous les 3 mois	NR
Gournay	08/03/2019	Femme	72	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000 UI/mois	NR
Gournay	14/03/2019	Homme	45	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	80 000UI tous les 15j pdt 2 mois puis 1/mois	5 mois
Gournay	14/03/2019	Femme	93	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI tous les 3 mois	NR

Gournay	15/03/2019	Femme	43	Non	Non	Gériatre	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	1 an
Gournay	15/03/2019	Femme	69	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose + Adavance	100 000 UI tous les 3 mois + 5600UI par semaine	NR
Gournay	16/03/2019	Homme	2	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	ZymaDuo	4 gouttes soit 600UI/j	1 an
Gournay	16/03/2019	Femme	72	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	200 000UI	Prise unique
Gournay	18/03/2019	Femme	85	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	18/03/2019	Homme	85	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	1 an
Gournay	18/03/2019	Homme	90	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	NR
Gournay	19/03/2019	Femme	65	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI/mois	NR
Gournay	21/03/2019	Homme	8	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	21/03/2019	Femme	33	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI tous les 15 jours	1 mois
Gournay	22/03/2019	Femme	77	Non	Non	Médecin traitant	Prévention hivernale	Uvedose	100 000UI/mois	NR

Gournay	22/03/2019	Femme	80	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Cacit D3	<i>400UI un jour sur 2</i>	<i>1 an</i>
Gournay	27/03/2019	Femme	57	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	<i>80 000UI/mois</i>	<i>2 mois</i>
Gournay	27/03/2019	Femme	91	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcidose D3	<i>400UI/j</i>	<i>1 an</i>
Gournay	30/03/2019	Femme	75	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Orocal D3	<i>400UI/j</i>	<i>1 an</i>
Gournay	30/03/2019	Femme	77	Non	Non	Médecin traitant	Prévention hivernale	Uvedose	<i>100 000UI</i>	<i>Prise unique</i>
Gournay	01/04/2019	Homme	62	Non	Non	Médecin traitant	Prévention hivernale	Uvedose	<i>100 000UI/mois</i>	<i>6 mois</i>
Gournay	01/04/2019	Femme	76	Non	Non	Médecin traitant	Prévention hivernale	Uvedose	<i>100 000UI/mois</i>	<i>NR</i>
Gournay	01/04/2019	Femme	81	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Fosavance	<i>2800UI/semaine</i>	<i>1 an</i>
Gournay	04/04/2019	Femme	12	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	<i>100 000UI/mois</i>	<i>6 mois</i>
Gournay	04/04/2019	Femme	45	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	<i>100 000 UI/mois</i>	<i>6 mois</i>
Gournay	04/04/2019	Femme	85	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcidose D3	<i>400UI 2 sachets par jour</i>	<i>1 an</i>
Gournay	04/04/2019	Homme	90	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	<i>100 000UI tous les 14 jours</i>	<i>2 mois</i>
Gournay	10/04/2019	Homme	33	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	<i>100 000 UI/mois</i>	<i>6 mois</i>

Gournay	10/04/2019	Femme	53	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Orocal D3	400UI 2 cps/j	1 an
Gournay	10/04/2019	Femme	77	Non	Non	Médecin traitant	Prévention hivernale	Uvedose	100 000 UI/mois	6 mois
Gournay	11/04/2019	Homme	1	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	3 gouttes soit 900 UI/j	2 mois
Gournay	11/04/2019	Femme	68	Non	Non	Médecin traitant	Prévention hivernale	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	12/04/2019	Homme	79	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	13/04/2019	Femme	73	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Caltrate D3	400UI 2 cps/j	1 an
Gournay	13/04/2019	Homme	85	Non	Non	Urologue	Absence d'information	Cacit D3	440UI/j	6 mois
Gournay	15/04/2019	Femme	-1	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	4 gttes soit 1200UI/j	6 mois
Gournay	15/04/2019	Femme	87	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	18/04/2019	Femme	76	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Structocal D3	880UI/j	6 mois
Gournay	18/04/2019	Femme	94	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR

Gournay	19/04/2019	Homme	52	Non	Non	Néphrologue	Ostéoporose	Dédrogyl	<i>15gouttes/semaine soit 3 000UI/semaine</i>	<i>NR</i>
Gournay	19/04/2019	Femme	66	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	<i>50 000UI tous les 15 jours</i>	<i>6 mois</i>
Gournay	19/04/2019	Femme	82	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	<i>100 000UI tous les 3 mois</i>	<i>NR</i>
Gournay	19/04/2019	Femme	88	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose + Calcium D3	<i>100 000UI tous les 3 mois + 400UI/j</i>	<i>3 mois</i>
Gournay	19/04/2019	Homme	88	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Stérogyl 15A	<i>600 000UI de D2/mois</i>	<i>3 mois</i>
Gournay	30/04/2019	Homme	2	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	<i>100 000UI</i>	<i>Prise unique</i>
Gournay	30/04/2019	Homme	3	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	<i>100 000UI</i>	<i>Prise unique</i>
Gournay	30/04/2019	Femme	29	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	<i>100 000UI</i>	<i>Prise unique</i>
Gournay	30/04/2019	Homme	89	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Calcium D3	<i>400UI/j</i>	<i>1 an</i>
Gournay	06/05/2019	Femme	69	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	<i>100 000UI tous les 2 mois</i>	<i>1 an</i>

Gournay	06/05/2019	Femme	83	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	09/05/2019	Femme	96	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	10/05/2019	Homme	58	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI/mois	6 mois
Gournay	11/05/2019	Femme	64	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 2 mois	6 mois
Gournay	11/05/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Cacit D3	880UI/j	1 an
Gournay	11/05/2019	Femme	72	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 15 jours	1 mois
Gournay	11/05/2019	Femme	87	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Calcium D3	400UI	2 mois
Gournay	18/05/2019	Femme	78	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	2 mois
Gournay	20/05/2019	Femme	79	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Stérogyl 15A	600 000UI de D2/mois	NR
Gournay	20/05/2019	Femme	91	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	20/05/2019	Femme	94	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Stérogyl 15A	600 000UI de D2/mois	NR
Gournay	24/05/2019	Femme	75	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR

Gournay	28/05/2019	Homme	63	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	1 an
Gournay	28/05/2019	Femme	85	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 2 mois	NR
Gournay	29/05/2019	Femme	37	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 2 mois	6 mois
Gournay	29/05/2019	Femme	57	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000 UI	En mai et en juin
Gournay	29/05/2019	Femme	63	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	29/05/2019	Femme	64	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Calcium D3	400UI/j	6 mois
Gournay	29/05/2019	Femme	68	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Adrovanse	5600UI/semaine	1 an
Gournay	29/05/2019	Femme	78	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Calperos	400UI/j	3 mois
Gournay	01/06/2019	Homme	48	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI toutes les 2 semaines pendant 6 semaines puis 100 000UI tous les 3 mois	1 an

Gournay	01/06/2019	Femme	59	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose + Cacit D3	100 000UI tous les 3 mois + 880UI/j	6 mois
Gournay	03/06/2019	Homme	2	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	03/06/2019	Femme	88	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	NR
Gournay	03/06/2019	Femme	90	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI 2 fois par mois	NR
Gournay	05/06/2019	Homme	61	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	3 mois
Gournay	06/06/2019	Femme	53	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	06/06/2019	Femme	72	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Calcium D3	400UI 2 cps/j	6 mois
Gournay	06/06/2019	Femme	90	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI toutes les 2 semaines	1 mois
Gournay	07/06/2019	Femme	-1	Non	Oui	Médecin traitant	Absence d'information	Sterogyl	4 gttes soit 1600UI	NR
Gournay	07/06/2019	Femme	77	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	12/06/2019	Femme	61	Non	Non	Gynécologue	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	12/06/2019	Femme	76	Non	Non	Psychiatre	Absence d'information	Caltrate D3	400UI 2cps/j	2 mois

Gournay	13/06/2019	Homme	61	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	3 mois
Gournay	15/06/2019	Femme	1	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	ZymaDuo	NR	NR
Gournay	17/06/2019	Femme	63	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	1 an
Gournay	25/06/2019	Femme	66	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	2 prises
Gournay	25/06/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	26/06/2019	Femme	73	Non	Non	Ophthalmo	Absence d'information	Orocal D3	400UI/j	1 an
Gournay	26/06/2019	Homme	89	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Calcium D3	400UI/j	1 an
Gournay	27/06/2019	Femme	65	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI/mois	1 an
Gournay	03/07/2019	Femme	71	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Cacit D3	880UI/j	NR
Gournay	04/07/2019	Femme	66	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose + Orocal D3	100 000UI tous les 3 mois + 400UI/j	NR
Gournay	05/07/2019	Homme	41	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	En avril et en juillet
Gournay	09/07/2019	Femme	58	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcium D3	400UI/j	NR

Gournay	09/07/2019	Homme	69	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	<i>100 000UI tous les 15 jours puis 1/mois</i>	<i>3 mois</i>
Gournay	10/07/2019	Homme	58	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	<i>100 000UI/mois</i>	<i>6 mois</i>
Gournay	10/07/2019	Femme	66	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Calcium D3	<i>800UI/j</i>	<i>1 an</i>
Gournay	10/07/2019	Femme	77	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Calcium D3	<i>800UI/j</i>	<i>1 an</i>
Gournay	10/07/2019	Femme	79	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Calcium D3	<i>800UI/j</i>	<i>1 an</i>
Gournay	11/07/2019	Femme	28	Oui	Non	Sage-femme	Grossesse	Uvedose	<i>100 000UI</i>	<i>Prise unique</i>
Gournay	11/07/2019	Femme	67	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Calcium D3	<i>800UI/j</i>	<i>1 an</i>
Gournay	13/07/2019	Femme	66	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose	<i>100 000UI/mois</i>	<i>3 mois</i>
Gournay	15/07/2019	Homme	1	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Uvedose	<i>100 000UI</i>	<i>Prise unique</i>
Gournay	15/07/2019	Femme	71	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcidose D3	<i>800UI/j</i>	<i>1 an</i>
Gournay	15/07/2019	Femme	73	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Caltrate D3	<i>800UI/j</i>	<i>1 an</i>
Gournay	17/07/2019	Femme	46	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	<i>100 000UI tous les 3 mois</i>	<i>2 prises</i>
Gournay	17/07/2019	Femme	50	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	<i>100 000UI/mois</i>	<i>6 mois</i>

Gournay	18/07/2019	Femme	59	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	50 000UI/mois	1 an
Gournay	18/07/2019	Homme	59	Non	Non	Rhumatologue	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	18/07/2019	Femme	66	Non	Non	Gastro-entérologue	Absence d'information	Uvedose	1000UI tous les 2 mois	NR
Gournay	19/07/2019	Femme	48	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Calcium D3	800UI/j	6 mois
Gournay	19/07/2019	Femme	75	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose + Fosavance	100 000UI tous les 3 mois + 5600UI/semaine	NR
Gournay	23/07/2019	Femme	59	Non	Non	Orthopédie	Carence	Cacit D3	440UI/j	15 jours
Gournay	29/07/2019	Femme	73	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI tous les 15 jours puis 1/mois	Pendant 1 mois puis NR
Gournay	29/07/2019	Homme	91	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI tous les 2 mois	6 mois
Gournay	31/07/2019	Femme	80	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	50 000UI tous les 15 jours	3 prises
Gournay	01/08/2019	Homme	1	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	3 gouttes soit 900UI/j	NR

Gournay	02/08/2019	Homme	-1	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	ZymaDuo	600UI/j	1 an
Gournay	03/08/2019	Femme	79	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	3 mois
Gournay	06/08/2019	Femme	69	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose	100 000UI tous les 2 mois	1 an
Gournay	07/08/2019	Homme	59	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Stérogyl 15A	600 000UI/mois	3 mois
Gournay	07/08/2019	Femme	62	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI	5 prises
Gournay	07/08/2019	Homme	63	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	07/08/2019	Femme	76	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Cacit D3	880UI/j	6 mois
Gournay	08/08/2019	Homme	52	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	08/08/2019	Femme	53	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Stérogyl 15A	600 000UI/mois	3 mois
Gournay	08/08/2019	Femme	78	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calperos	400UI/j	NR
Gournay	08/08/2019	Femme	81	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Stérogyl 15A	600 000UI/mois	3 mois
Gournay	10/08/2019	Femme	66	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Caltrate D3	400UI/j	1 an
Gournay	12/08/2019	Homme	83	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose + Calcium D3	100 000UI tous les 3 mois + 400UI/j	1 an

Gournay	13/08/2019	Femme	68	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	13/08/2019	Homme	76	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	3 mois
Gournay	14/08/2019	Femme	77	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcium D3	800UI/j	1 an
Gournay	14/08/2019	Femme	96	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose + calcidose D3	100 000UI tous les 3 mois + 400UI/j	NR
Gournay	20/08/2019	Femme	23	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	20/08/2019	Femme	35	Non	Non	Sage-femme	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	20/08/2019	Femme	41	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Stérogyl 15A	600 000UI/mois	3 mois
Gournay	20/08/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Cacit D3	880UI/j	1 an
Gournay	20/08/2019	Femme	89	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	21/08/2019	Homme	70	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Hydrosol	500UI/j	3 mois
Gournay	22/08/2019	Homme	1	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Zyma D	80 000UI	2 prises
Gournay	22/08/2019	Femme	3	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Zyma D	80 000UI	2 prises
Gournay	22/08/2019	Homme	5	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Zyma D	80 000UI	2 prises

Gournay	22/08/2019	Homme	11	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	22/08/2019	Femme	19	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	22/08/2019	Homme	21	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	22/08/2019	Femme	71	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Dédrogyl	600UI/j	1 an
Gournay	22/08/2019	Homme	77	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	26/08/2019	Femme	69	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	26/08/2019	Femme	69	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	26/08/2019	Femme	88	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	NR
Gournay	26/08/2019	Femme	90	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI tous les 15 jours	1 mois
Gournay	28/08/2019	Femme	43	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	28/08/2019	Femme	63	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les mois	3 mois

Gournay	28/08/2019	Femme	71	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Cacit D3	880UI/j	1 an
Gournay	29/08/2019	Homme	73	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	2 mois
Gournay	30/08/2019	Femme	61	Non	Non	Gynécologue	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	6 mois
Gournay	30/08/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Cacit D3	880UI/j	1 an
Gournay	03/09/2019	Homme	-1	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Zyma D	1200UI/j	NR
Gournay	03/09/2019	Homme	3	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	03/09/2019	Femme	81	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	1 an
Gournay	04/09/2019	Femme	21	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	1 an
Gournay	04/09/2019	Homme	70	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	04/09/2019	Femme	71	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	Prise unique
Gournay	04/09/2019	Homme	73	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 2 mois	1 an
Gournay	04/09/2019	Femme	80	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR

Gournay	05/09/2019	Femme	4	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	Prise unique
Gournay	05/09/2019	Homme	7	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	Prise unique
Gournay	07/09/2019	Homme	17	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	09/09/2019	Femme	-1	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Adrigyl	999UI/j	1 mois
Gournay	09/09/2019	Femme	8	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	09/09/2019	Femme	18	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	09/09/2019	Femme	64	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Orocal D3	800UI/j	1 an
Gournay	09/09/2019	Femme	69	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	09/09/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Orocal D3	1000UI tous les 15 jours	NR
Gournay	09/09/2019	Femme	89	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	200 000UI	Prise unique
Gournay	11/09/2019	Femme	76	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose + Orocal D3	100 000UI tous les 3 mois + 400UI/J	1 an

Gournay	11/09/2019	Femme	96	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose + calcidose D3	100 000UI tous les 3 mois + 400UI/J	1 an
Gournay	12/09/2019	Homme	10	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	12/09/2019	Homme	64	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	200 000UI	Prise unique
Gournay	13/09/2019	Homme	53	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	80 000UI	Prise unique
Gournay	13/09/2019	Femme	73	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	200 000UI	Prise unique
Gournay	14/09/2019	Femme	-1	Non	Non	Sage-femme	Absence d'information	Adrigyl	999UI/j	1 an
Gournay	19/09/2019	Homme	-1	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Adrigyl	999UI/j	6 mois
Gournay	19/09/2019	Homme	-1	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Adrigyl	999UI/j	6 mois
Gournay	19/09/2019	Femme	72	Non	Non	Rhumatologue	Carence	Zyma D	80 000UI/mois	9 mois
Gournay	19/09/2019	Femme	85	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	19/09/2019	Homme	86	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	21/09/2019	Femme	17	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	21/09/2019	Femme	73	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	2 mois

Gournay	23/09/2019	Femme	59	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	Prise unique
Gournay	26/09/2019	Femme	65	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	50 000UI/mois	3 mois
Gournay	26/09/2019	Homme	66	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	27/09/2019	Homme	83	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	50 000UI 2 fois/mois	3 mois
Gournay	01/10/2019	Femme	9	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	01/10/2019	Femme	39	Oui	Non	Gynécologue	Grossesse	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	01/10/2019	Femme	82	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose + Idéos	100 000UI tous les 3 mois + 800UI/J	1 an
Gournay	02/10/2019	Femme	12	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	02/10/2019	Femme	13	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	02/10/2019	Femme	15	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	02/10/2019	Femme	52	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	02/10/2019	Homme	62	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	02/10/2019	Homme	74	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	NR

Gournay	02/10/2019	Femme	75	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	NR
Gournay	02/10/2019	Femme	80	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	3 mois
Gournay	03/10/2019	Femme	67	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	Prise unique
Gournay	03/10/2019	Femme	71	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	05/10/2019	Homme	1	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Adrigyl	999UI/j	3 mois
Gournay	05/10/2019	Femme	58	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	2 prises
Gournay	16/10/2019	Femme	19	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	16/10/2019	Femme	61	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI tous les 15 jours	3 Prises
Gournay	16/10/2019	Homme	90	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Orocal D3	400UI/j	1 an
Gournay	16/10/2019	Femme	98	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	17/10/2019	Femme	48	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	En novembre et en janvier
Gournay	17/10/2019	Femme	62	Non	Non	Gynécologue	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois

Gournay	17/10/2019	Homme	63	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	200 000UI	Prise unique
Gournay	18/10/2019	Femme	74	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	80 000UI/mois	4 mois
Gournay	18/10/2019	Femme	76	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	3 mois
Gournay	18/10/2019	Femme	77	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI tous les 15j puis 100 000UI/mois	1 mois puis 3 mois
Gournay	19/10/2019	Femme	55	Non	Non	Gynécologue	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	1 an
Gournay	22/10/2019	Femme	62	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Orocal D3	400UI/J	1 an
Gournay	22/10/2019	Homme	80	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	22/10/2019	Femme	87	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Orocal D3	400UI/J	1 an
Gournay	23/10/2019	Femme	77	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	Prise unique
Gournay	24/10/2019	Homme	62	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	24/10/2019	Femme	78	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	25/10/2019	Femme	18	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	En novembre et en janvier

Gournay	25/10/2019	Femme	60	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	<i>En novembre et en janvier</i>
Gournay	28/10/2019	Femme	63	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	<i>En novembre et en janvier</i>
Gournay	28/10/2019	Homme	69	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	<i>En novembre et en janvier</i>
Gournay	29/10/2019	Homme	74	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	31/10/2019	Femme	64	Non	Non	Gynécologue	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	1 an
Gournay	31/10/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	31/10/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	6 mois
Gournay	31/10/2019	Femme	81	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Calcidose D3	1200UI/mois	3 mois
Gournay	31/10/2019	Femme	87	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	NR
Gournay	04/11/2019	Femme	69	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Fixical D3	800UI/j	1 an

Gournay	04/11/2019	Femme	80	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Stérogyl 15A	600 000UI/mois	NR
Gournay	04/11/2019	Femme	80	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	04/11/2019	Femme	81	Non	Non	Rhumatologue	Ostéoporose	Zyma D	50 000UI/mois	6 mois
Gournay	06/11/2019	Homme	48	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	Prise unique
Gournay	06/11/2019	Femme	55	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	06/11/2019	Femme	61	Non	Non	Oncologue	Absence d'information	Cacit D3	880UI/j	1 an
Gournay	06/11/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Cacit D3	880UI/j	1 an
Gournay	06/11/2019	Femme	84	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	07/11/2019	Femme	31	Oui	Non	Gynécologue	Grossesse	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	07/11/2019	Femme	31	Non	Non	Neurologue	Absence d'information	Zyma D	50 000UI/mois	6 mois
Gournay	07/11/2019	Femme	42	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Stérogyl 15A	600 000UI/mois	3 mois
Gournay	07/11/2019	Femme	51	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	En novembre et en janvier

Gournay	07/11/2019	Femme	59	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	<i>En novembre et en février</i>
Gournay	07/11/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI tous les 15j puis 100 000UI/mois	1 mois puis 3 mois
Gournay	07/11/2019	Femme	75	Non	Non	Médecine interne	Ostéoporose	Idéos	800UI/j	NR
Gournay	07/11/2019	Femme	86	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	08/11/2019	Homme	14	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	<i>En novembre et en février</i>
Gournay	08/11/2019	Femme	46	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	<i>En novembre et en février</i>
Gournay	08/11/2019	Homme	59	Non	Non	Neurologue	Absence d'information	Zyma D	50 000UI/mois	6 mois
Gournay	08/11/2019	Femme	97	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	<i>Prise unique</i>
Gournay	12/11/2019	Femme	49	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	12/11/2019	Homme	63	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois

Gournay	12/11/2019	Homme	71	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	13/11/2019	Homme	2	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Zyma D	50 000UI/mois	6 mois
Gournay	14/11/2019	Homme	-1	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Zyma D	1200UI/j	NR
Gournay	14/11/2019	Femme	93	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI/mois	1 an
Gournay	16/11/2019	Femme	59	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose + Orocal D3	100 000UI/mois + 400UI/J	3 mois
Gournay	18/11/2019	Femme	74	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Fixical D3	800UI/j	1 an
Gournay	18/11/2019	Femme	81	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcidose D3	800UI/j	1 an
Gournay	18/11/2019	Homme	87	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	200 000UI	Prise unique
Gournay	20/11/2019	Femme	9	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	20/11/2019	Homme	13	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	20/11/2019	Femme	79	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	En novembre et en janvier
Gournay	21/11/2019	Femme	75	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	Prise unique
Gournay	22/11/2019	Femme	61	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	50 000UI/mois	6 mois

Gournay	28/11/2019	Femme	87	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	1 an
Gournay	28/11/2019	Femme	91	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcidose D3	400UI/j	1 an
Gournay	28/11/2019	Femme	91	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 2 mois	NR
Gournay	30/11/2019	Homme	55	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	30/11/2019	Femme	80	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Orocal D3	400UI/j	1 an
Gournay	02/12/2019	Homme	35	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	02/12/2019	Homme	69	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	02/12/2019	Femme	80	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Stérogyl 15A	600 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	02/12/2019	Femme	95	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Stérogyl 15A	600 000UI/mois	NR
Gournay	04/12/2019	Femme	39	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 2 mois	6 mois
Gournay	04/12/2019	Femme	75	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	50 000UI	3 prises
Gournay	04/12/2019	Femme	96	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcidose D3	400UI/j	NR

Gournay	05/12/2019	Femme	53	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	1 an
Gournay	06/12/2019	Homme	55	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	200 000UI	Prise unique
Gournay	06/12/2019	Homme	62	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	06/12/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	06/12/2019	Femme	88	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Cacit D3	880UI/j	1 an
Gournay	06/12/2019	Homme	90	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	10/12/2019	Femme	36	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	200 000UI/mois + 800UI/j	6 mois
Gournay	10/12/2019	Homme	66	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	50 000UI/mois	6 mois
Gournay	10/12/2019	Femme	89	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	En janvier et en mars
Gournay	11/12/2019	Femme	57	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Zyma D	50 000UI	Prise unique
Gournay	11/12/2019	Femme	71	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	En décembre et en janvier
Gournay	11/12/2019	Femme	72	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Fosavance	5 600UI/semaine	1 an

Gournay	11/12/2019	Homme	85	Non	Non	Gériatre	Absence d'information	Zyma D	80 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	12/12/2019	Homme	4	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	12/12/2019	Femme	13	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	12/12/2019	Homme	70	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	Prise unique
Gournay	12/12/2019	Homme	93	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI tous les 15 jours	28 jours
Gournay	14/12/2019	Femme	33	Oui	Non	Sage-femme	Grossesse	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	16/12/2019	Femme	12	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	2 prises
Gournay	16/12/2019	Femme	44	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	1 an
Gournay	16/12/2019	Homme	44	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	16/12/2019	Femme	74	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	16/12/2019	Femme	92	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcidose D3	400UI/j	NR
Gournay	18/12/2019	Femme	62	Non	Non	Rhumatologue	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois

Gournay	18/12/2019	Femme	70	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000UI/semaine puis 1/mois	2 semaines puis 2 mois
Gournay	18/12/2019	Femme	73	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	18/12/2019	Femme	94	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	80 000UI tous les 15 j	28 jours
Gournay	19/12/2019	Homme	51	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	19/12/2019	Homme	61	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	19/12/2019	Femme	78	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI	En janvier et en mars
Gournay	19/12/2019	Femme	96	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI/mois	NR
Gournay	24/12/2019	Femme	91	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Zyma D	50 000UI	En novembre et en janvier
Gournay	26/12/2019	Femme	51	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Gournay	26/12/2019	Femme	59	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	6 mois
Gournay	26/12/2019	Femme	78	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose + Cacit D3	100 000UI tous les 2 mois + 440UI/j	6 mois

Gournay	26/12/2019	Femme	91	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcidose D3	400UI/j	NR
Gournay	28/12/2019	Femme	20	Non	Non	Endocrinologue	Carence	Zyma D	50 000UI/mois	1 an
Gournay	28/12/2019	Femme	81	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Calcidose D3	800UI/j	1 an
Gournay	30/12/2019	Homme	-1	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	ZymaDuo	600UI/j	NR
Gournay	30/12/2019	Femme	54	Non	Non	Nutritionniste	Carence	Uvedose	100 000UI/mois	5 mois
Gournay	30/12/2019	Femme	64	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	NR
Gournay	30/12/2019	Femme	93	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	50 000UI/mois	3 mois
Montpellier	14/02/2019	Femme	2	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	En octobre et en février
Montpellier	14/02/2019	Femme	4	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	En octobre et en février
Montpellier	14/02/2019	Femme	53	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI/mois	3 mois
Montpellier	14/02/2019	Femme	76	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	80 000 UI/mois	3 mois
Montpellier	14/02/2019	Homme	76	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	NR	NR

Montpellier	15/02/2019	Femme	43	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000 UI 2 fois par mois	NR
Montpellier	18/02/2019	Homme	46	Non	Non	Gastro-entérologue	Carence	Zyma D	50 000 UI/15 jours	NR
Montpellier	21/02/2019	Homme	1	Non	Oui	Médecin traitant	Absence d'information	ZymaDuo	4 gouttes soit 1200UI /j	1 an
Montpellier	22/02/2019	Femme	73	Non	Non	Rhumatologue	Ostéoporose	Dédrogyl	2 gouttes soit 400 UI/j	Prise unique
Montpellier	22/02/2019	Homme	84	Non	Non	Néphrologue	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI/mois	NR
Montpellier	25/02/2019	Femme	73	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000UI	Prise unique
Montpellier	25/02/2019	Femme	91	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	6 gouttes soit 1800 UI/j	1 an
Montpellier	26/02/2019	Femme	25	Non	Non	ORL	Carence	Zyma D	50 000 UI/mois	3 mois
Montpellier	26/02/2019	Femme	53	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI 2 fois par mois	NR
Montpellier	26/02/2019	Homme	81	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI/mois	NR
Montpellier	27/02/2019	Homme	-1	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Zyma D	3 gouttes soit 900 UI/j	1 an

Montpellier	27/02/2019	Homme	50	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI 2 fois par mois	NR
Montpellier	01/03/2019	Femme	80	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI/mois	NR
Montpellier	01/03/2019	Homme	87	Non	Non	Neurologue	Absence d'information	Uvedose	100 000UI/mois	3 prises
Montpellier	02/03/2019	Femme	71	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000 UI/15jours puis 100 000 UI/mois	2 mois puis 6 mois
Montpellier	02/03/2019	Homme	53	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI 2 fois par mois	NR
Montpellier	04/03/2019	Homme	34	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000 UI 2 fois par mois	3 mois
Montpellier	06/03/2019	Femme	68	Non	Non	Médecin traitant	Ostéoporose	Uvedose	100 000 UI/mois	3 mois
Montpellier	09/03/2019	Femme	71	Non	Non	Cardiologue	Absence d'information	Zyma D	NR	NR
Montpellier	11/03/2019	Femme	93	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI tous les 3 mois	NR
Montpellier	12/03/2019	Homme	4	Non	Non	Pédiatre	Absence d'information	Uvedose	100 000UI tous les 3 mois	6 mois
Montpellier	13/03/2019	Femme	61	Non	Non	Pneumologue	Absence d'information	Uvedose	100 000 UI tous les 3 mois	1 an

Montpellier	13/03/2019	Femme	93	Non	Non	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	80 000 UI/mois	NR
Montpellier	14/03/2019	Femme	36	Non	Oui	Médecin traitant	Absence d'information	Zyma D	80 000 UI	Prise unique
Montpellier	14/03/2019	Femme	37	Non	Non	Médecin traitant	Carence	Uvedose	100 000 UI 2 fois par mois	NR

SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



TERRIEN Perrine

Besoins en vitamine D au cours de la grossesse. Application à la comparaison des prescriptions de vitamine D dans la région Nord et la région Sud de la France.

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 179 p.

RESUME

La vitamine D fait actuellement l'objet de nombreuses études scientifiques. Même si son rôle sur le métabolisme phosphocalcique reste actuellement celui le plus connu, de nombreux effets extra-osseux de la vitamine D active, le calcitriol (1,25-hydroxy vitamine D), ont été récemment découverts dans différents tissus : prolifération et différenciation cellulaire, immunité, muscles, diabète, système cardiovasculaire, reins ou encore système nerveux.

Le statut vitaminique D pendant la grossesse a des conséquences sur la mère et l'enfant. Chez la mère un statut optimal en vitamine D durant la grossesse diminuerait le risque de fausse couche, de diabète gestationnel, de pré-éclampsie, de dépression périnatale voire d'ostéomalacie, de vaginose bactérienne, de césarienne et d'hémorragie post-partum. Chez l'enfant, l'homéostasie en vitamine D diminuerait le risque de retard de croissance staturo-pondéral, d'hypocalcémie néonatale, de rachitisme néonatal, d'altérations de l'émail dentaire, d'asthme, voire de prématurité. La concentration en calcitriol s'élevant durant toute la grossesse, afin notamment de pallier les besoins en calcium du fœtus, le maintien d'une concentration sérique normale en 25-hydroxy vitamine D chez la mère est donc important, la grossesse pouvant augmenter les besoins en vitamine D.

La vitamine D trouve deux origines : l'alimentation couvrant 20 % des apports et la synthèse cutanée couvrant 80 % des apports. Or de nombreux facteurs peuvent influencer l'apport en vitamine D de façon endogène ou exogène : le lieu de vie, la culture, la pigmentation cutanée, l'âge, les habitudes de vie, l'IMC, la prise de médicaments ou encore certaines pathologies. Nous avons par ailleurs réalisé une enquête montrant que le lieu de vie et la saisonnalité influençaient le nombre de prescriptions. Les besoins d'une femme enceinte en vitamine D ne sont donc pas identiques d'une femme à une autre et les conséquences d'une carence peuvent être importantes. Cependant, l'OMS statue qu'une supplémentation systématique en vitamine D n'est pas nécessaire pendant la grossesse, contrairement au CNGOF qui préconise la prise d'une ampoule de 80.000 ou 100.000 UI au 6^{ème} ou 7^{ème} mois de grossesse.

La recommandation du dosage de la vitamine D sérique, chez la femme enceinte présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'un statut sous-optimal en vitamine D pourrait donc être envisagée.

MOTS CLES : Vitamine D – Cholécalférol – Ergocalciférol – Grossesse – Facteurs de risque – Besoins

JURY

Président : Mr GARGALA Gilles – Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier

Membres : Mr ZIEGLER Frédéric – Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier

Mme DERLY Agnès – Docteur en Pharmacie

Mme OLIVIER Eve – Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : le 27 octobre 2020