

États des lieux de la supplémentation en vitamine D chez les enfants et adolescents par les médecins généralistes de l'île de La Réunion

Blandine Michel

▶ **To cite this version:**

Blandine Michel. États des lieux de la supplémentation en vitamine D chez les enfants et adolescents par les médecins généralistes de l'île de La Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03550324

HAL Id: dumas-03550324

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03550324

Submitted on 1 Feb 2022

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 LA REUNION
UFR SANTE

Année 2021 N° : 2021LARE064M

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

États des lieux de la supplémentation en vitamine D chez les enfants Et adolescents par les médecins Généralistes de l'île de La Réunion

Présentée et soutenue publiquement le 1er octobre 2021 à 17h00
A La Réunion
Par **Blandine Michel**

JURY :

Président :
Monsieur le Professeur Jean-Marc Franco

Assesseurs :

Madame la Professeure Estelle Nobecourt
Madame la Professeure Silvia Iacobelli
Monsieur le Docteur Michel Spodenkiewicz

Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Amaury Mars

I. Introduction 8

1. Contexte 8

2. Justification de l'étude 9

3. L'île de la Réunion 10

Situation géographique 10

Ensoleillement 10

Population 11

II. LA VITAMINE D 12

1. Vitamine et hormone 12

2. Synthèse de la vitamine D 12

3. Structure biochimique 15

4. Histoire de la découverte de la vitamine D 15

5. La vitamine D dans le monde 18

6. Sources de vitamine D 19

7. Besoins nutritionnels en vitamine D 21

Tableau 1 : La vitamine D : équivalences, abréviations et synonymes 22

8. Populations à risque de carence en vitamine D 23

9. Mécanismes physiologiques de la vitamine D 24

9.1 Rôle primordial dans le remodelage osseux et le métabolisme phosphocalcique : 24

9.2. Rôle cutané 27

9.3. Rôles extra-osseux 27

9.4. Diminution des infections urinaires, ORL, respiratoires et de l'asthme chez l'enfant ? 28

9.5. Facteur protecteur contre les maladies auto-immunes ? 29

9.6. Effet de la vitamine D dans les granulomatoses : tuberculose et sarcoïdose 29

9.7. Rôle en oncologie ? 30

9.8. Rôle de facteur protecteur cardio-vasculaire ? 32

9.9. Rôle protecteur face au covid-19 ? 33

III. Rachitisme de l'enfant 34

1. Physiopathologie 34

2. Différentes causes de rachitisme 36

2.1. Rachitisme carentiel 36

2.2. Rachitismes par anomalie du métabolisme de la vitamine D 36

a. Rachitisme hypophosphatémique 37

b. Rachitismes secondaires 37

3. Diagnostic de rachitisme chez l'enfant 38

4. Rôle de la vitamine D pour améliorer la densité osseuse chez l'enfant 38

5. Autres maladies associées à une carence en vitamine D 39

5.1. Hypocalcémie 39

5.2. Ostéomalacie de l'adulte et Ostéoporose 40

IV. La supplémentation en vitamine D 42

1. Dosage sérique de la vitamine D 42

2. Surdosage en vitamine D et intoxication 43

3. Épidémiologie de la carence en vitamine D en France 44

4. Épidémiologie de la carence en vitamine D dans le monde selon l'OMS 45

5. Recommandations Françaises et Européennes en vigueur pour la supplémentation en vitamine D 46
5.1. Circulaire ministérielle 1963-1971 : recommandations de 0 à 5 ans 46
5.2. Recommandations du CNSFP en juin 2012 47

6. Recommandations à l'international 51

7. Modalités de prescription de la vitamine D : posologies et galéniques 52
7.1. Modalités de prescription de la vitamine D 53
7.2. Formes médicamenteuses disponibles en vitamine D 54
7.3. Effets secondaires et risques en rapport avec la prescription d'une supplémentation 57
7.4. Évaluation de l'observance d'une supplémentation en vitamine D 57

V. Étude : 60

Objectif primaire 60

Objectifs secondaires 60

Matériel et Méthode : 60
Population 61
Critères d'inclusion 61
Critères d'exclusion 61
Recueil de données 61
Analyses statistiques 62

Résultats 62
Caractéristiques des médecins interrogés 63
Méthodes de suivi des enfants 63
Réponse à l'objectif principal : Habitudes de prescription de la vitamine D 63

Graphique 1 : Age limite préconisé pour une supplémentation en vitamine D 64

Graphique 2 : critères de prescription de la vitamine D par les médecins généralistes de l'Ile de La Réunion .65

Expériences professionnelles rapportées 65

Graphique 3 : effets secondaires rapportés chez les enfants traités par vitamine D 66

Graphique 4 : réticence des parents à la supplémentation en vitamine D de leurs enfants. 66

Graphique 5 : freins à la prescription de vitamine D par les médecins généraliste de l'Ile de La Réunion. 67

Posologies utilisées selon les tranches d'âge définies 67

Graphique 6 : galéniques préconisés selon le type d'allaitement. 68

Graphique 7 : posologies prescrites chez l'enfant et l'adolescents par les médecins généralistes de l'Ile de La Réunion. 69

Modalités de prescription de la vitamine D 69
Recommandations suivies par les médecins interrogés 70

Discussion 72
Représentativité de la population interrogée 72
Réponses aux Objectifs de cette étude 72
Application à la pratique quotidienne 78
Aide à la pratique aux médecins généralistes de l'île de la Réunion 79

Conclusion 84

Résumé : 86

BIBLIOGRAPHIE *88*

Table des matières des tableaux et figures

Tableau 1 : La vitamine D : équivalences, abréviations et synonymes *22*

Graphique 1 : Age limite préconisé pour une supplémentation en vitamine D *64*

Graphique 2 : critères de prescription de la vitamine D par les médecins généralistes de l'Ile de La Réunion *65*

Graphique 3 : effets secondaires rapportés chez les enfants traités par vitamine D *66*

Graphique 4 : réticence des parents à la supplémentation en vitamine D de leurs enfants. *66*

Graphique 5 : freins à la prescription de vitamine D par les médecins généraliste de l'Ile de La Réunion. *67*

Graphique 6 : galéniques préconisés selon le type d'allaitement. *68*

Graphique 7 : posologies prescrites chez l'enfant et l'adolescents par les médecins généralistes de l'Ile de La Réunion. *69*

" Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours. "
Louis Pasteur.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.
Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.
J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.
Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.
Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise dans l'intimité des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances.
Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.
Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.
Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.
Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé devenue en le 1er mai 2012 l'ANSM,
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament anciennement,
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CNSFP : Comité Nationale de Société Française de Pédiatrie
DBP: D Binding Protéine,
D2: ergocalciferol, forme de synthèse végétale de la vitamin D
D3 : calciférol, forme de synthèse animale
EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments,
ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
HAS : Haute Autorité de Santé
INCA : étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires
IOM : Institute Of Medicine
NIST: National Institute Of Standards and Technology
NK cells: Natural Killer cells
NSPP: pour ne se prononce pas
OMS : Organisation Mondiale de la Santé,
OPG : Ostéoprotégérine
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PCB DL et non DL : polychlorobiphényles Dioxine Like et non Dioxine Like, polluants chimiques persistants dans l'environnement,
PTH: Parathormone
RANK RANKL: receptor activator of nuclear factor- κB ligand, médiateur physiologique essentiel de la différenciation et de la function des ostéoclastes,
RNP: Référence Nutritionnelle pour la Population
Souris NOD: Les souris NOD (*Non Obese Diabetic*) ont été découvertes en 1980 au Japon. Les souris de cette lignée développent vers l'âge de 3-4 semaines une insulite, c'est-à-dire que les cellules β des îlots de Langerhans sont naturellement détruites. Ceci est suivi chez certains individus d'un diabète de type 1, très proche du diabète de type 1 humain
UI: unité internationale
UV : ultra-violet **UVB** : ultra-violet B
VMR : Vitamin D Metabolite Ratio
VDR ou DBP : Vitamine D Récepteur
25(OH) D: calcidiol, 25 hydroxycholécalciférol
1,25 (OH)D ou 1,25 (OH) 2D : calcitriol, forme active de la vitamine D, 1,25 dihydroxycholécalficérol

I. Introduction

1. Contexte

La vitamine D est un sujet d'actualité et un problème de santé publique. En effet depuis une dizaine d'années, de nombreuses découvertes ont été réalisées pour mettre en évidence son rôle protecteur.

Plus qu'une vitamine, c'est une hormone car elle est fabriquée à 90% par l'Homme, grâce à l'exposition de la peau aux UVB. Son rôle est primordial parce qu'on sait dorénavant qu'elle dispose de récepteurs sur la plupart des tissus organiques (1). On connait aussi son action essentielle au niveau des glandes endocrines, telle que la thyroïde, la parathyroïde, et le pancréas. Elle intervient de façon majeure, dans le métabolisme phosphocalcique pour favoriser l'ostéosynthèse et le stockage du calcium (2 ; 23). Mais de façon plus large, elle aurait un impact protecteur en immunologie, en cardiologie et en oncologie (25) sans pour autant pouvoir prouver de façon significative ce rôle.

On parle actuellement de carence épidémique en vitamine D, particulièrement évaluée en métropole et surtout en gériatrie, mais qui pousse à s'interroger en pédiatrie (2 ; 3 ; 10). On sait que l'ostéogénèse s'effectue majoritairement durant l'enfance, pour constater ensuite chez la personne âgée, un mécanisme d'ostéolyse. Ce métabolisme osseux tient d'un fin équilibre entre synthèse et dégradation de l'os. De plus, les enfants sont vulnérables et ont des besoins connus en vitamine D, avec des recommandations établies pour les nourrissons de 0 à 2 ans par la Société Française de Pédiatrie, et d'autres moins consensuelles de 2 à 18 ans (3). Ses rôles osseux et extra- osseux sont soulignés dans la croissance staturo-pondérale, dans l'asthme et l'obésité de l'enfant (11 ; 13 ; 15 ; 20).

Une particularité se retrouve sur l'île de la Réunion qui dispose d'un ensoleillement majeur de plus de 6 mois par an. On sait alors qu'une exposition suffisante au soleil évaluée entre 10 et 20 minutes selon certaines études, serait satisfaisante pour disposer d'un taux normal en vitamine D (15 ; 18 ; 21 ; 24). Cependant des données scientifiques comme dans l'étude Euronut Seneca en 1995, montrent que les pays méditerranéens (8), tropicaux et subtropicaux, sont aussi largement touchés par cette carence (4 ;5 ;6 ;7 ; 9).

Cela reçoit plusieurs explications : la non exposition solaire dans les pays chauds, la peau pigmentée synthétisant moins la vitamine D (6), le port de vêtements couvrants. En effet, face aux dangers de l'exposition prolongée au soleil, des campagnes préventives ont mené la plupart des populations à se protéger grâce aux crèmes solaires et à se tenir à l'ombre. Un autre constat est décrit en lien avec cette carence épidémique : c'est l'appauvrissement de l'alimentation transformée, en vitamines et oligo-éléments. Notamment en rapport avec la vitamine D : tel que retrouvée dans le poisson, qui subit une pollution non négligeable (15 ; 16). On parle dorénavant d'alimentation ultra-transformée, qui pousse à s'interroger.

La difficulté réside aussi dans le fait que cette vitamine est sujet à controverse du fait d'un dosage difficile et non consensuel pouvant mener à de fréquentes prescriptions en vitamine D malgré l'absence de signes de carence clinique (27). Actuellement la mesure de la 25(OH) vitamine D consiste en un dosage des deux fractions D2 et D3 de façon concomitante avec des valeurs seuils variables selon les laboratoires, mais fixées par certains auteurs à 20ng/mL chez l'enfant (28). D'autres études mettent en évidence les risques d'intoxication en vitamine D, par exemple, la Revue de Rhumatologie en 2010, qui indique qu'une exposition corps entier au soleil permettrait une autorégulation cutanée suffisante pour un apport correct en vitamine D par jour. L'exposition au soleil de la tête et des bras ou des jambes et des avant-bras pendant 20 à 40 minutes selon l'indice UV permettrait la synthèse de 1000 UI par jour (29). Certains cas d'intoxication ont été rapporté pour des doses de vitamine D dépassant 4000 UI par jour avec le développement d'une hypercalcémie sévère.

2. Justification de l'étude

Aucune étude n'a évalué la prescription de vitamine D chez l'enfant en médecine générale à la Réunion sauf dans le cas de l'obésité en pédiatrie (19). Dans le cadre du suivi pédiatrique, il est très intéressant de s'interroger sur les habitudes de prescription de l'enfant de 0 à 18 ans, face à ces nombreux constats et arguments en faveur d'un apport global inadapté en vitamine D.

De plus son action protectrice supposée dans les pathologies extra-osseuses, place la

vitamine D au cœur de l'actualité. Faire la preuve de ses multiples rôles, pourrait en faire un enjeu majeur de santé publique.

Ainsi l'objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux de la supplémentation en vitamine D des enfants et adolescents, par les médecins généralistes de l'île de la Réunion, en considérant leurs pratiques et habitudes de prescription.

3. L'île de la Réunion

Situation géographique

Département Français d'Outre-Mer, l'île est située dans l'Océan Indien par 55°3 de longitude Est et par 21°5 de latitude Sud au-dessus du tropique du Capricorne. Sa superficie est de 2512 km2. Elle se trouve environ à 700 kilomètres de Madagascar et elle fait partie de l'Archipel des Mascareignes avec l'île Maurice et Rodrigues. (19)

Ensoleillement

De par sa situation, l'île dispose d'un ensoleillement comparable à la région Sud de l'Algérie, au Mexique, ou au Vietnam. Près du Tropique du Capricorne soit, ni trop près ni trop loin de l'équateur, les températures restent relativement élevées toute l'année. Selon les saisons et la quantité de nuages, l'énergie solaire par unité de surface varie. La Réunion dispose aussi d'un relief unique façonné de pitons, remparts et ravines qui forment des zones souvent ombragées ou très peu exposées au soleil. L'influence du relief est tout aussi fondamental que les effets de l'insularité. L'océan et les alizés ont aussi un rôle régulateur. Le centre des cirques, le centre inter-volcanique ou la partie Nord du Piton de la Fournaise bénéficient d'un ensoleillement maximal. Les terres bordantes telles que Saint-Denis, Sainte-Suzanne ou Saint-Paul bénéficie d'un ensoleillement majeur lorsqu'elles ne sont pas ombragées par l'un ou l'autre des massifs volcaniques.

Saint-Pierre est la ville exposée plein Sud et reçoit pour exemple, 2000 J/cm2 d'énergie solaire par jour en moyenne, par an. A l'inverse, les Hauts de Saint-Paul, surplombés par le cirque de Mafate, reçoivent 1300 J/cm2 par jour en moyenne. En 2019, La Réunion et Mayotte ont atteint des records de température, non observés jusqu'alors depuis 50 ans.

Selon les mesures de Météo France, l'ensoleillement a été mesuré d'une durée de 7h02

en moyenne par jour sur la station Gillot-Aéroport malgré un 2eme trimestre plus ennuagé mais le 1er trimestre se démarque par un ensoleillement record. L'irradiation ultraviolet est mesurée par les stations météorologiques de l'île : par exemple, à Saint-Pierre, le rayonnement solaire a été de 6,88kWh/m2 par jour en janvier, contre 5 kWh/m2/J en moyenne dans les régions du Sud de la métropole. L'ensoleillement annuel est comptabilisé à 2750h/ an à Saint Pierre contre 2198h/an en Gironde.

Population

L'île se caractérise par une population très métissée : avec des populations d'origines ethniques très variées et diversifiées. Elle compte 841 000 habitants. Selon des estimations, 40 à 50 % de la population est constituée de cafres (peau noire), 22 à 27% de malbars ou indiens tamouls, environ 15% des habitants sont « yabs » (peau blanche) et entre 9 et 11% sont des « zoreils » issus de métropole. (19) On compte environ 3% d'habitants originaires de Chine, 3% d'indiens musulmans, et 4 à 6 % de comoriens et mahorais. Durant ces dernières années, la société de l'île a subi de profonds changements socio-économiques, passant d'une région « en voie de développement » à une société de consommation de type « occidentale ». Après la seconde guerre mondiale, La Réunion a connu une explosion démographique du fait des améliorations sanitaires et de l'essor de l'économie, favorisant une baisse de la mortalité. La population a doublé entre 1946 et 1980. Dans ce même temps, on a constaté une transition épidémiologique : alors que 47% des habitants décédaient des causes de maladies infectieuses épidémiques en 1931, la prévalence du diabète de type 2 a nettement augmenté pour faire des maladies cardio-vasculaires une des premières causes de mortalité dans les années 90. En 2010, 30% de la population réunionnaise était âgée de moins de 18 ans contre 22% en métropole. De cette constatation, il faut noter aussi un plus fort pourcentage d'obésité sur l'île qu'en métropole : pour les adolescents âgés de 13-14 ans, 5,5% sont atteints d'obésité contre 3 % en métropole en 2003-2004. (19)

De par le métissage et les comorbidités qui caractérisent la population Réunionnaise, il est intéressant d'évaluer la supplémentation en vitamine D sur l'Ile de La Réunion à l'ensoleillement quasi-annuel.

II. LA VITAMINE D

1. Vitamine et hormone

Le terme de vitamine a été développé par le biochimiste polonais, Casimir Funk, en 1912, après qu'il ait isolé la vitamine B1 de l'enveloppe du riz complet en rapport avec le Béribéri. Il parle alors d'une « amine vitale », sa structure biochimique étant constituée d'une amine. Le terme vital vient du fait, qu'elle est nécessaire au métabolisme de l'organisme vivant, du fait qu'elle ne peut être synthétisée de façon suffisante par cet organisme. Elle est synthétisée par les bactéries, levures et champignons.

Les vitamines font aussi partie des micronutriments car quelques fractions de microgrammes ou milligrammes suffisent à combler les besoins quotidiens. Elles sont assimilées par les plantes, consommées par les herbivores, puis par les carnivores dont l'homme. Il a été répertorié 13 vitamines dont 4 liposolubles, c'est-à-dire assimilées par les graisses, les vitamines, A, D, E, et K.

La vitamine D est aussi une hormone parce qu'elle est synthétisée par l'homme et elle agit selon un mécanisme similaire aux hormones stéroïdes : liaison à un récepteur cellulaire puis à un récepteur nucléaire dans le but de modifier la synthèse protéique. Ainsi elle se lie à de nombreux récepteurs tissulaires dans le but de stimuler l'absorption digestive du calcium, et la minéralisation du squelette notamment, selon un rétrocontrôle par ses propres métabolites. Cependant le terme d'hormone a pour limite qu'elle n'est pas synthétisée par une glande endocrine spécifique.

2. Synthèse de la vitamine D

La vitamine D aussi nommée calcitriol ou 1, 25(OH)2-cholécalciférol, est une hormone lipophile, en relation étroite avec les hormones stéroïdes, la substance de base étant le cholestérol. Sa synthèse implique plusieurs organes. Tout d'abord au niveau de la peau, l'action des rayons ultraviolets UV-B (2% des rayonnements du soleil et lampes solaires) permet la

transformation du 7-déhydrocholestérol en calciol ou cholécalciférol ou vitamine D3, avec une étape intermédiaire, la pré-vitamine D. Cette synthèse dépend alors de facteurs d'exposition aux UVB : selon la pigmentation cutanée, la latitude, l'altitude, la saison, la couverture nuageuse, la pollution, la surface de la peau découverte, voire l'utilisation de produits de protection solaire. Ces deux produits sont liés dans le sang, à une protéine de transport de la vitamine D, pour laquelle le calciol a la plus haute affinité et qui est donc le mieux transporté. Le calciol forme ainsi la principale forme circulante. C'est pourquoi la pré-vitamine D reste encore quelques temps dans la peau après irradiation par les UV, selon un stockage à court terme.

Le calciol est transformé dans le foie en calcidiol ou 25-OH-cholécalciférol. Dans le plasma, celui-ci représente la forme principale de stockage et de réserve. Ce n'est que dans le rein, et le placenta le cas échéant, qu'est produite la substance active, le calcitriol ou 1,25 OH vitamine D, véritable substance active.

Le calcidiol et le calcitriol sont aussi liés à la protéine de transport qui est produite en plus grande quantité durant la grossesse sous l'influence des œstrogènes. La régulation du taux plasmatique de calcitriol s'effectue aussi bien par l'intermédiaire de la 1-α-hydroxylase rénale au dernier stade de la synthèse, que par la 24-hydroxylase, enzyme qui inactive le calcitriol, le 24-25(OH)2-cholécalciférol formant le composé inactif éliminé dans les urines.

On retrouve aussi la vitamine D sous une autre forme active, d'origine végétale : l'ergocalciférol ou vitamine D2.

D2 et D3 ont une activité biologique similaire. Elle est obtenue suite à l'irradiation UV-B de l'ergostérol présent dans les plantes. On la trouve de cette façon, dans la plupart des aliments végétaux et est absorbé dans l'intestin grêle proximale. Les étapes suivantes de son métabolisme sont identiques pour obtenir le calcitriol. La vitamine D 1,25(OH)2D sous sa forme active se fixe sur son récepteur, Vitamin D Receptor VDR. Celui-ci permet l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et active la résorption osseuse.

L'organe cible le plus important de la vitamine D, est l'intestin puis les os, le système nerveux, les reins, le placenta, les glandes mammaires, les follicules pileux, la peau, les muscles et d'autres organes à une moindre mesure.

Annexe 1 : schéma de la synthèse de la vitamine D

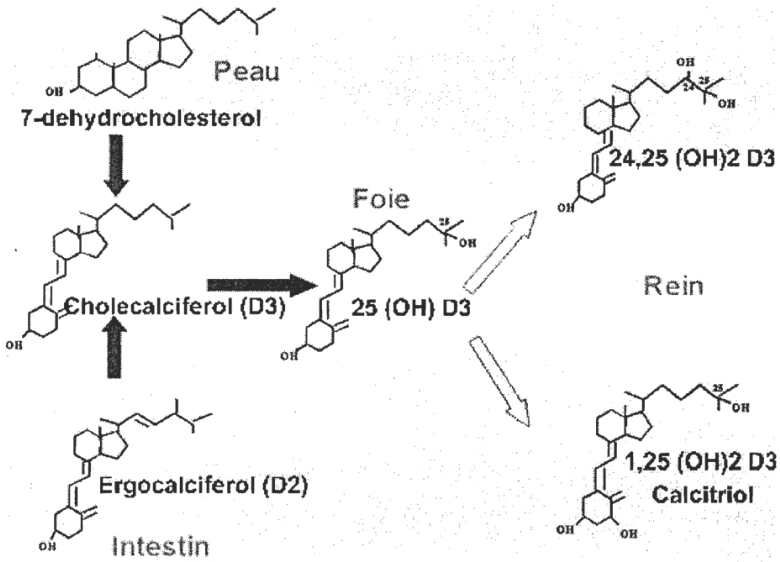
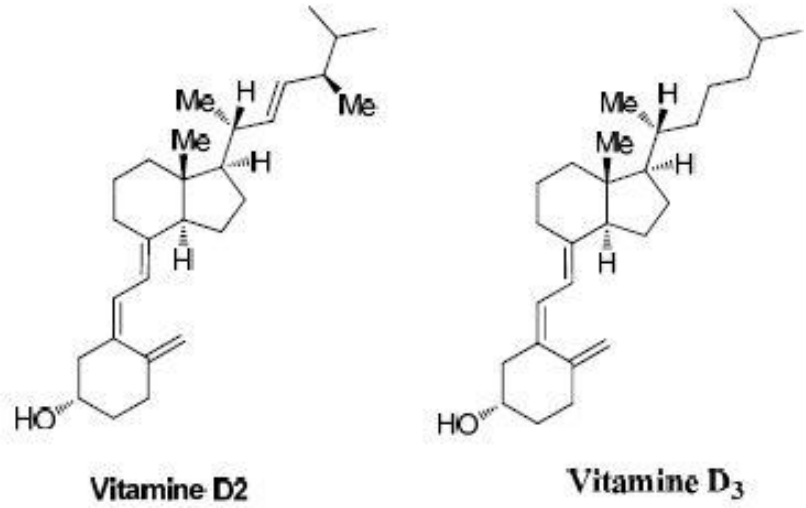


Figure 7 Métabolisme de la vitamine D (D'après Lafage-Proust, 2001).

3. Structure biochimique

La vitamine D se retrouve sous forme de cristaux blanchâtres, résistants à la chaleur et dégradés par la lumière, l'oxygène et les acides. Elle est soluble dans les graisses. Ainsi sa conservation est assurée dans un milieu opaque hermétiquement fermé sous forme huileuse. Sa structure chimique se compose d'un cycle B de stérols ouvert, et d'un ensemble de trois liaisons éthyléniques conjuguées favorable au déplacement des électrons :

Annexe 2 : structure biochimique de la vitamine D :



Vitamine D2 Vitamine D_3

4. Histoire de la découverte de la vitamine D

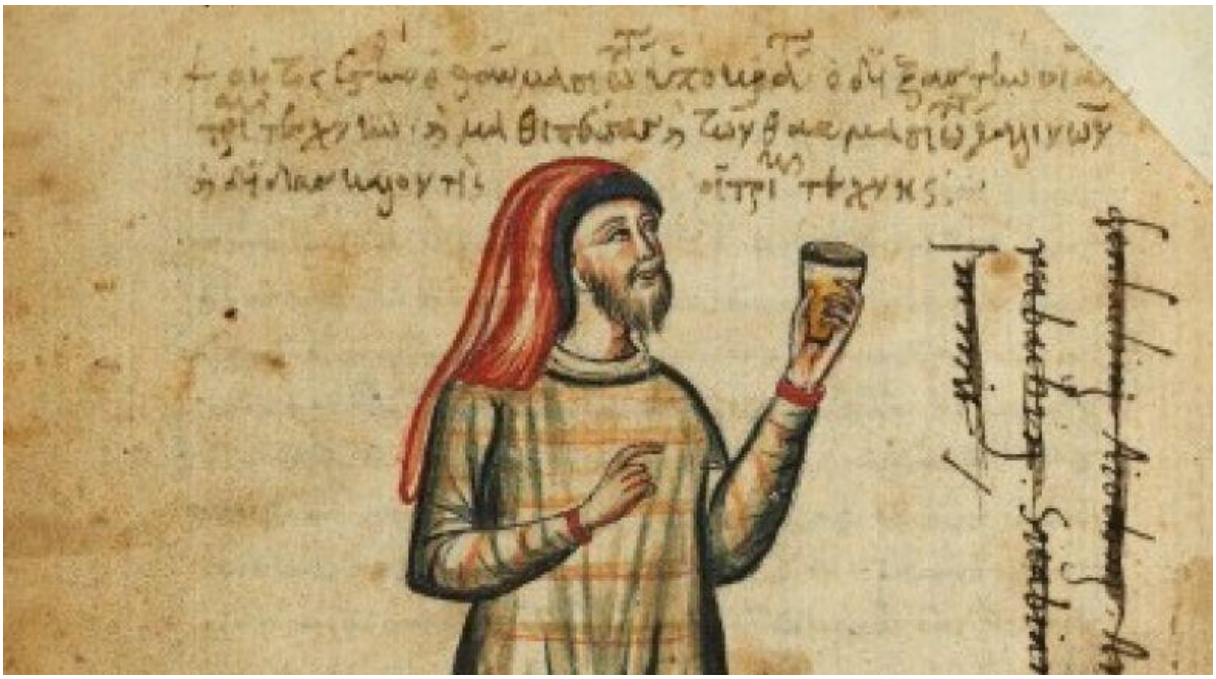
C'est grâce à Christian Eijkman, médecin néerlandais et Casimir Funk en 1912, que le terme de vitamine est employé, au travers de leur recherche sur le Béribéri qui sévissait alors aux Indes. Ils ont ainsi découvert cette substance présente au niveau de l'enveloppe du grain de riz complet qui était ôté pour façonner le riz blanc, alors majoritairement consommé dans cette région. Le terme de vitamine a ainsi vu le jour et d'autres liaisons ont pu être faites entre certaines maladies et les vitamines.

La vitamine antirachitique appelée ensuite vitamine D a été découverte suite à de

nombreux cas de rachitisme au XIXème siècle.

Mais si l'on remonte le temps, quelques siècles avant Jésus-Christ, des écrits grecs évoque l'existence du rachitisme : Hérodote décrit le crâne mou des guerriers perses (absence de fermetures des fontanelles) ; Hippocrate décrit la difformité de certains enfants ; de même qu'Ésope et Soramus d'Éphèse décrivent la maladie dans « Le traité des maladies de la femme ».

Puis au XVIIème siècle, Whistler et Glisson décrivent des déformations osseuses (déformations osseuses du rachitisme) et une hypotonie musculaire chez des enfants des villes industrielles d'Angleterre et du Nord de l'Europe.



Hippocrate : source eduscol.education.fr

Le terme rachitisme aurait pour étymologie une racine grecque « rhakhis » qui signifie colonne vertébrale. Alors est suspectée l'origine carentielle de cette maladie, avec deux grandes idées qui émergent par la suite :

En 1782, Dale Percival décrit l'huile de foie de morue comme efficace pour traiter le rachitisme (31).

Au XIXème siècle, Bretonneau et Trousseau, médecins français, démontrent les propriétés antirachitiques de l'huile de foie de morue, en observant la rapidité de guérison après

administration à un enfant.

Trousseau décrit aussi l'effet bénéfique de l'exposition au soleil selon le même schéma d'observation. L'huile de foie de morue est alors distribuée de façon industrielle après purification, dès 1840.



Publicité de 1914 : Journal Le Cri de Toulouse, 17 janvier 1914, p.7

En 1889, la British Médical Association publie une cartographie de la maladie et conclut à une épidémie dans les grandes villes, proches des usines, à l'époque de la révolution industrielle. Dans certains quartiers de Londres, des études rapportaient qu'environ 80% des enfants avaient des signes cliniques de rachitisme.

Le scientifique Sniadecki à Varsovie, met en cause le manque d'ensoleillement. Puis en 1890, Palm et Hudschinsky à Vienne, montrent le rôle préventif de l'exposition aux rayons UV-B grâce aux lampes au mercure ou lampe solaire. Hess et Weinstock précisent les longueurs d'onde efficaces entre 290 et 315 nm, et démontrent que ces rayons transforment un précurseur présent dans la peau, en vitamine antirachitique.

Ce sont Sir Edward Mellanby et McCollum en 1919, qui identifient et nomment la

vitamine D dépositrice de calcium (31). Entre 1925 et 1935, à Dundee en Ecosse, 3 à 4 % des enfants scolarisés avaient des signes cliniques de rachitisme. A partir de 1934, est distribué du lait gratuitement dans les écoles de cette ville, pour permettre des apports suffisants en calcium. Au Danemark, environ 40 % des enfants hospitalisés avaient des signes de rachitisme. En 1937, a débuté une campagne publicitaire incitant les parents à donner de l'huile de foie de morue à leurs enfants. Entre 1946 et 1951, la proportion d'enfants atteints de rachitisme en milieu hospitalier n'était plus que de 4%.

Dès 1930, se succèdent de riches et nombreuses découvertes pour identifier la structure biochimique et les mécanismes d'action physiopathologique de cette vitamine. Windaus met en évidence l'ergocalciférol ou vitamine D2, qu'il obtient par irradiation UV-B de l'ergostérol végétal isolé de l'ergot de seigle. Des techniques de dosages sont développées telles que la spectrophotométrie, la colorimétrie et la mesure estimée de la calcification osseuse par radioactivité en utilisant le calcium marqué 15Ca. On isole alors les cristaux de vitamine D2 et de vitamine D3 après irradiation du composant 7 déhydro-cholestérol isolé à partir de la peau de porc.

C'est en 1952 que Woodward synthétise le cholécalciférol ou vitamine D3, ce qui lui vaut le prix Nobel de chimie en 1965. Puis c'est dans les années 60, que les chiffres sont publiés en France : 15 à 30% des enfants hospitalisés présentaient des signes de rachitisme. A partir des années 70, de nombreuses études sont menées pour décrire le mode d'action de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse, mais aussi ses effets extra-osseux. En 1963 est éditée la circulaire ministérielle recommandant une supplémentation systématique en vitamine D des enfants jusqu'à l'âge de 5 ans.

5. La vitamine D dans le monde

De ces découvertes découlent des changements dans l'industrie alimentaire : les précurseurs sont les Américains qui, dès 1934, développent des laits de consommation enrichis en vitamine D. Puis des cas d'intoxication au Royaume-Uni, par hypercalcémie sont décrits en 1950 et remettent en cause cet enrichissement de l'alimentation.

En 1963 et 1971, en France, une circulaire ministérielle publie des recommandations de

supplémentations médicamenteuses des nourrissons, devant la prévalence toujours élevée du rachitisme. On comptabilisait 30 à 40% de cas chez les nourrissons.

En 1992, la prévalence du rachitisme est estimée à 0,2% ce qui déclenche un arrêté ministériel qui autorise l'enrichissement des laits infantiles.

Finalement une étude de Mallet en 2005 montre la nette diminution des cas avec 69 cas en 1991 puis 40 en 1993 et enfin 1 seul cas en 2005. D'autres questions émergent alors : la persistance de cas dans les latitudes élevées et chez les enfants allaités au sein, dans les populations afro-américaines, et le déficit en vitamine D détecté chez les enfants après 18 mois et les adolescents.

La vitamine D reste un problème mondial majeur de santé publique (13). L'hypovitaminose D toucherait 40% de la population jeune européenne.

L'étude *Euronut Seneca* de 1995 (14) observe un déficit plus marqué dans certains pays méditerranéens pourtant bien ensoleillés, comme la Grèce, l'Italie, ou l'Espagne, et où la population se protègerait d'avantage du soleil. Alors que dans les pays nordiques, comme la Norvège, le déficit est moindre, les habitants ayant pour habitude alimentaire la consommation régulière de poissons gras, de produits laitiers enrichis et de compléments multivitaminés.

Ce déficit est moins fréquent aux États-Unis, du fait d'un enrichissement plus important de certains aliments comme le lait et les produits laitiers, les céréales, et certaines boissons.

En Afrique, en Inde, et en Extrême et Moyen-Orient, l'hypovitaminose D est répandue. Elle compte parmi les cinq maladies les plus fréquentes de l'enfant vivant dans un pays en voie de développement. (6)

Elle est également décrite dans la population immigrante vivant en Angleterre, originaire d'Asie (15), mais aussi du Liban, du Moyen-Orient et du pourtour méditerranéen. Les facteurs pouvant l'expliquer sont la faible exposition solaire par mode de vie citadin exposant à la pollution et le port du voile, un apport alimentaire insuffisant, et des conditions socio-économiques précaires.

6. Sources de vitamine D

La vitamine D3 a une double origine :

- Endogène,
- Et exogène alimentaire.

Sa production endogène est issue de l'irradiation de la peau par les ultra-violets B de longueur d'onde comprise entre 290 et 315nm, à partir du cholestérol en précurseur : le 7-déhydrocholestérol ou provitamine D3 exprimées par les cellules profondes de l'épiderme. Les UVB traversent partiellement la peau, et 20% atteignent le derme. Alors, une augmentation de la pigmentation de la peau ou l'application d'un écran solaire protecteur peuvent diminuer de plus de 90% la synthèse de vitamine D en absorbant les rayons UVB. En effet, la mélanine bloque efficacement les rayons ultraviolets. Les crèmes solaires selon leur indice protecteur, diminue jusqu'à 95% la synthèse de vitamine D (36). Une exposition excessive au soleil ne peut pas causer d'intoxication à la vitamine D car les rayons UVB détruisent la vitamine D présente en excès au niveau de l'épiderme. Pour le Collège National des Rhumatologues, une exposition minimale corps entier apporte en un jour, au moins 2 000UI de vitamine D. (12 ; 37)

Il faut aussi noter que de nombreux UVB sont absorbés par la couche d'ozone stratosphérique. C'est pourquoi aux latitudes élevées, les rayons UVB sont faibles ou absents, de même qu'en saison hivernal, ou en agglomération avec une forte pollution atmosphérique, comme cela a pu être décrit en Europe du Nord dans les villes industrialisées.

Cette photosynthèse cutanée peut aussi être impactée dans un contexte d'obésité où la vitamine D dispose d'une faible biodisponibilité du fait d'une séquestration dans le tissu adipeux.

Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, la peau devient plus fine et fragile, du fait d'une diminution du tissu adipeux et de la sénescence cellulaire : l'épiderme produit alors 4 fois moins de vitamine D qu'un enfant. (29)

Les sources exogènes de vitamines D2 et D3 ont une activité biologique équivalente chez l'Homme. La vitamine D2 ne se retrouve que dans quelques aliments d'origine végétale dont les champignons tels que les shiitakes et les levures. Puis seuls quelques aliments d'origine animale sont considérés comme riches en vitamine D3 : l'huile de foie de morue qui contient 400 à 1000 UI pour 5mL, ou autres huiles de foie de poissons, les poissons dits gras et le jaune d'œuf qui contient environ 20 UI de vitamine D. Du fait de son caractère liposoluble, on retrouve en effet cette vitamine dans la chair des poissons gras que sont les sardines, harengs, maquereaux, anchois, tilapia ... Les poissons maigres tels que la morue ou le thon, ont une concentration intéressante de vitamine D dans le foie. Cependant ces sources exogènes

n'apportent que 10% des besoins quotidiens évalués chez l'Homme et leurs apports en µg/100g est représenté dans le tableau en Annexe 1 (1 µg équivalent à 40UI de vitamine D) ; le reste pouvant être obtenu par synthèse cutanée à 70-80%.

On la retrouve aussi dans la viande de porc, agneau, poulet sous forme de 25OH vitamine D ou calcidiol décrit biologiquement actif et donc aussi, voire plus efficient que la vitamine D3. Les produits laitiers contiennent aussi une teneur en vitamine D considérée faible, d'où leur enrichissement en 2001 suite à l'arrêté du 11 octobre, pour la consommation courante. Les laits artificiels 1er âge et 2ème âge contiennent respectivement : 400UI/litre et 600 UI/litre de vitamine D. Un nourrisson de 1 mois a des apports alimentaires de 250 UI par jour en consommant 600 mL de lait 1er âge ; à 6 mois, il a un apport de 500 UI par jour sous lait 2ème âge. De même, les huiles végétales en contiennent, leur teneur ne devant dépasser 5µg/100g en France selon l'arrêté du 8 octobre 2004. Depuis 2006, c'est la réglementation Européenne qui s'applique avec l'ajout de vitamine D sous forme de vitamine D2 ou D3 dans l'ensemble des denrées alimentaires transformées.

Ainsi en France, l'alimentation apporte en moyenne 75 UI par jour de vitamine D aux enfants de 3 à 17 ans, sous réserve d'un régime alimentaire varié et équilibré.

Annexe 3 : Sources alimentaires de vitamine D (Base de données Ciqual ANSES)

7. Besoins nutritionnels en vitamine D

La Référence Nutritionnelle pour la Population dite RNP en vitamine D est définie en considérant que la production endogène est nulle dans le but de couvrir la population française dans sa quasi-totalité. En effet, les nourrissons, enfants et, personnes âgées ont des besoins plus importants du fait de leur croissance puis avec l'âge, d'une diminution de la capacité à absorber et à synthétiser la vitamine D, sans compter sur une exposition au soleil suffisante. La RNP est de 15µg par jour soit 600UI /jour pour les hommes et les femmes adultes. Pour l'enfant, il est recommandé l'apport de 800 à 1000UI/J selon le régime alimentaire, pour un taux de vitamine D sanguin > 75nmol/L soit 30ng/mL, taux considéré optimal.

Selon les données de l'étude Inca 2 en 2006-2007, les apports moyens de vitamine D par l'alimentation sont de 75 UI par jour. Puis selon l'étude Inca 3 en juin 2017, les apports moyens en vitamine D sont décrits par tranche d'âge : 5,2 µg/j soit 208 UI/J pour les enfants de 1 à 3 ans, 2,6 µg/j soit 104UI/J pour les enfants de 4 à 10 ans, 2,9 µg/j soit 116UI/J chez les enfants de 11 à 17 ans et de 3,1 µg/j soit 124UI/J chez les adultes de 18-79 ans.

Tableau 1 : La vitamine D : équivalences, abréviations et synonymes

Équivalences	Abréviations et synonymes
Vitamine D 1 microgramme (µg) = 2.5 nanomoles (nmol) 1 µg = 40 Unités Internationales (UI) 25(OH)D plasmatique 1 nanogramme/millilitre (1ng/ml) = 2.5 nmol/l	25 hydroxyvitamine D = 25(OH)D = calcidiol 1-25 dihydroxyvitamine D = 1,25$(OH)_2$D = calcitriol Vitamine D = Calciférol Vitamine D_3 = Cholécalciférol Vitamine D_2 = Ergocalciférol

Ces apports sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes. En France, les principaux aliments contributeurs aux apports en vitamine D dans la population sont les poissons, et les produits laitiers (yaourts, fromage blanc, fromages secs, 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. (57)

On peut selon ces informations, souligner une question qui est celle de l'alimentation dite ultra-transformée que l'on retrouve communément dans tous les supermarchés. Quelles sont les apports de ce type d'alimentation ou leurs dangers ? on peut ainsi se demander si les apports en vitamines et oligo-éléments sont toujours optimaux dans ces aliments.

C'est ce qu'a voulu mettre en évidence une étude brésilienne réalisée sur 240 enfants. 34% des enfants présentaient un surpoids. (16) Leur alimentation était constituée à 47 % de produits ultra-transformés. Des études plus approfondies sont nécessaires pour définir l'impact sur la santé de ce genre d'aliments.

L'étude Calipso réalisée par anciennement l'AFSSAPS (nommée dorénavant ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) de 2003 à 2006, a mis

en évidence la consommation nécessaire de poisson au minimum 2 fois par semaine, pour leur teneur en oméga 3, facteur protecteur sur le plan cardio-vasculaire notamment.

Cependant les poissons et produits de la mer subissent une pollution non négligeable avec des mesures toxicologiques qui rapportent la présence de méthyl mercure, cadmium, dioxines, PCB DL et non DL.

Ce sont des polluants organiques retrouvés principalement dans les gros poissons type saumon et thon, eux-mêmes connus pour leur teneur graisseuse en oméga 3 et en vitamine D.

8. Populations à risque de carence en vitamine D

Certaines catégories de personne ont des besoins plus importants en vitamine D du fait d'une diminution majeure de sa synthèse endogène. En effet les facteurs de risque de carence ont été identifiés : en premier lieu, il est important de citer l'effet iatrogène des médicaments. Certaines classes thérapeutiques inhibent la synthèse de cette vitamine, telles que les anticonvulsivants, les immuno-modulateurs d'action anti-rejet, les antirétroviraux et les glucocorticoïdes qui sont des inducteurs enzymatiques.

En premier lieu, durant la grossesse puis pendant l'allaitement maternel, les besoins du fœtus puis du nourrisson sont accrus du fait d'une croissance squelettique rapide : son statut est proportionnel à celui de sa mère pendant la gestation et à celui du lait maternel après la naissance.

Ensuite, de nombreuses pathologies chroniques limitent la production de vitamine D3 active, comme pour l'insuffisance rénale chronique qui entraîne un défaut d'hydroxylation rénale provoquant une ostéodystrophie équivalente à une forme de rachitisme ou ostéomalacie induite. Les pathologies digestives telles que malabsorption, maldigestion s'accompagnent de carences profondes en vitamines liposolubles : la maladie cœliaque, la mucoviscidose, la maladie de Crohn. L'insuffisance hépatique empêche la synthèse du calcitriol par défaut de l'enzyme 25-hydroxylase.

De plus, la vitamine D interfère dans la régulation hormonale et inversement : un hypercorticisme comme dans la maladie de Cushing, l'hyperparathyroïdie primaire, l'hyperthyroïdie, une acromégalie, une hyperprolactinémie perturbent le métabolisme phospho-calcique et donc la production de calcitriol. Dans le diabète de type 2, un déficit en vitamine D est associé à une résistance à l'insuline : le calcitriol ayant une action sur les cellules Bêta de Langerhans pancréatiques. (38)

Enfin, des maladies génétiques provoquent un rachitisme vitamino-résistant par mutation de la 1 alpha hydroxylase, par mutation du gène PHEX dans la maladie liée à l'X, et dans la maladie de Paget dont l'étiologie cependant reste à définir.

9. Mécanismes physiologiques de la vitamine D

9.1 Rôle primordial dans le remodelage osseux et le métabolisme phosphocalcique :

Sous l'effet de la chaleur des ultra-violets B et grâce aux apports exogènes, la vitamine D est métabolisée par le foie puis le rein pour former le métabolite actif principal la 1,25 OH vitamine D. La fonction principale de la vitamine D est d'augmenter les concentrations de calcium et de phosphore dans le sang en facilitant leur absorption par l'intestin, le stockage dans l'os et en diminuant leur élimination rénale.

Son action sur ces cellules cibles nécessite la présence d'un récepteur spécifique nommé VDR Vitamin D Receptor qui permet le transport intracellulaire du calcitriol jusqu'au noyau cellulaire pour induire l'absorption de calcium notamment. Le maintien d'une calcémie suffisante permet d'assurer :

- Une minéralisation optimale des tissus minéralisés, notamment os, cartilage et dents
- Une contraction musculaire efficace
- Une bonne transmission nerveuse
- Une coagulation adéquate

Cet équilibre est assuré grâce à la régulation hormonale par la parathormone PTH synthétisée par les parathyroïdes, le calcitriol et la calcitonine synthétisée par les cellules C de la thyroïde, de manière moindre. (28) En effet, la PTH est libérée par les glandes parathyroïdes selon la

concentration de calcium ionisé dans le plasma, pour laquelle les cellules glandulaires disposent de chémorécepteurs. De façon générale, si la concentration de calcium chute en-dessous de sa valeur normale, la libération de PTH dans le sang augmente et inversement. Les effets de la PTH tendent tous à élever la calcémie préalablement abaissée. Dans les os, les ostéoclastes sont activés par la PTH, acteurs de la résorption osseuse avec la libération de calcium et de phosphate. La PTH dans le même but, stimule la dernière étape rénale de la synthèse de la vitamine D en calcitriol, qui ensuite, favorise l'absorption de calcium au niveau intestinal. La PTH augmente la synthèse de calcitriol ou 1,25 dihydroxycholécalciférol au niveau rénal et augmente la réabsorption de calcium suite à la résorption osseuse et à l'absorption intestinale. De plus la PTH inhibe la réabsorption du phosphore.

Une hypercalcémie provoque une augmentation de la concentration plasmatique de calcitonine par le biais de chémorécepteurs. En effet la calcitonine, quant à elle, diminue le taux sérique de calcium, principalement par son action sur les os. Elle y inhibe l'action ostéoclastique stimulée par la PTH, ce qui entraîne temporairement une augmentation de l'absorption de calcium par les ostéoblastes qui forment l'os.

Le calcitriol agit au niveau des cellules intestinales en se liant à son récepteur nucléaire pour induire l'expression de la protéine de liaison du calcium et de la Ca2+-ATPase. Certains effets du calcitriol ne sont pas de nature génomique : comme cela se passe pour la minéralisation du squelette en favorisant le stockage du calcium. Le calcitriol augmente le transport du calcium et du phosphate dans le rein, le placenta, le tissu adipeux et les glandes mammaires. Par rétroaction négative, le calcitriol inhibe la 1alpha-hydroxylase au niveau rénal, et inhibe la libération de PTH pour assurer l'équilibre du calcium et du phosphore.

Annexe 4 : schéma récapitulatif du métabolisme phospho-calcique

Au niveau osseux, le calcitriol entraine la différenciation et la maturation des ostéoblastes, par l'activation du système RANK/RANKL (activateur ou récepteur du ligand du facteur nucléaire Kc3) sous contrôle de la PTH. A dose physiologique, l'effet est anabolique et les ostéoblastes fabriquent la matrice osseuse. A dose plus importante, les ostéoblastes activent la prolifération des ostéoclastes ce qui provoquera la destruction de l'os et la libération de calcium et de phosphore. Le récepteur OPG (ostéoprotégérine) lie RANKL et empêche son action en inactivant les ostéoclastes matures et en favorisant leur apoptose. Par leur effet agoniste/antagoniste, ils régulent le remodelage osseux. (28)

Pour un taux suffisant de vitamine D selon un seuil supérieur à 50nmol/L, le taux de calcium absorbé au niveau intestinal est de plus de 30% et peut attendre 60 à 80% en période de croissance active. Lorsqu'un déficit en vitamine D est défini, on mesure un taux d'absorption du calcium de seulement 10% et une diminution de la réabsorption du phosphore. Dans ce contexte, un taux faible de calcium ionisé est retrouvé dans le plasma, ce qui stimule la sécrétion de PTH qui va permettre en réponse, l'augmentation de la réabsorption de calcium au niveau des tubules rénales et l'augmentation de l'activité de la 1 alpha-hydroxylase pour la synthèse de la 1,25 dihydroxy-vitamine D. Un taux élevé de PTH entraine aussi une libération de phosphore dans les urines. La diminution du taux de calcium et de phosphore provoque la déminéralisation osseuse. De plus, le taux faible de phosphore dérégule l'activité des chondrocytes en charge du développement du cartilage de croissance et provoque une hypertrophie de ces cellules.

Le retard de calcification de la matrice osseuse définit l'ostéomalacie de l'os mature. L'os en croissance qui subit une déminéralisation par perte de calcium définit le rachitisme.

Ce terme décrit alors une organisation anormale du cartilage de croissance et une déficience de la minéralisation de ce cartilage. C'est ainsi que l'on constate chez les enfants des déformations osseuses accompagnées de douleur et faiblesse musculaire en rapport avec une hypocalcémie.

Pour un taux suffisant de vitamine D, la calcémie et la phosphorémie sont maintenues à des taux normaux stables soit une concentration de calcium dans le plasma, comprise entre 2,25 et 2,75 mmol/L et de phosphore entre 0,8 et 1,6 mmol/L selon les valeurs seuils. Ils agissent alors sur les récepteurs des chondrocytes et des ostéoblastes pour réguler la minéralisation osseuse, et favoriser la croissance osseuse chez l'enfant en regard des cartilages de croissance. Outre sa participation à la régulation du métabolisme phosphocalcique, la vitamine D est également impliquée dans :

- La régulation hormonale dans le métabolisme glucidique, en rapport avec les hormones hypophysaires,
- La différenciation et l'activité des cellules du système immunitaire (lymphocytes B et T activés) ;
- La différenciation des kératinocytes.

9.2. Rôle cutané

Les kératinocytes présents dans l'épiderme disposent de récepteurs à la vitamine D, VDR : elle permet d'inhiber leur croissance et de stimuler leur différenciation tout comme pour les follicules pileux. C'est pourquoi la vitamine D est utilisée sous forme topique pour traiter le psoriasis. Cette pathologie dermatologique est due à une augmentation de la prolifération et un défaut de différenciation des kératinocytes associées à une activation locale des lymphocytes T. la vitamine D activée provoque une meilleure différenciation des kératinocytes et une diminution de l'inflammation locale. (37)

9.3. Rôles extra-osseux

Alors que le déficit en vitamine D a des conséquences caractérisées sur le tissu osseux, de nombreux tissus n'ayant rien à voir avec le métabolisme de l'os ou du calcium, possèdent des récepteurs à la vitamine D, les récepteurs VDR. A ce jour, le VDR a été retrouvé dans plus de 35 tissus différents, outre les classiques organes du métabolisme osseux. Tous ces organes ont de plus montré leur capacité à produite leur propre calcitriol ou 1,25 (OH) D, car ils expriment l'enzyme 1 alpha- hydroxylase, qui n'est pas détectable dans la circulation sanguine mais qui a bel et bien des effets biologiques.

Parmi les tissus exprimant le VDR, nous pouvons citer l'intestin, le rein, la thyroïde, la parathyroïde, l'hypophyse, les surrénales, le testicule, l'ovaire, le pancréas, les cellules immunitaires, les muscles, le tissu cardiaque, la glande mammaire, le tractus digestif, l'appareil urinaire, le cerveau. Cela explique le rôle important de la vitamine D dans de nombreux processus physiologiques autre que le métabolisme phosphocalcique et osseux tels que la différenciation, la prolifération et l'apoptose cellulaire, l'immuno-modulation, la sécrétion d'insuline et la production rénale de rénine.

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

9.4. Diminution des infections urinaires, ORL, respiratoires et de l'asthme chez l'enfant ?

De nombreuses études se sont penchées sur les différents rôles de la vitamine D dans le métabolisme et plus actuellement, sur son action immuno-modulatrice. C'est ainsi qu'est décrit une possible action de la vitamine D comme facteur protecteur de certaines infections. Elle favorise la différenciation des cellules des lignées hématopoïétiques, des monocytes en macrophages dans les tissus, et de leur fusion pour donner des cellules polynuclées. Elle a une action de régulation de la production de facteurs de croissance par les lymphocytes et monocytes, telle que l'interleukine-3 et le GM-CSF. Elle augmente la capacité d'adhérence de phagocytose, de bactéricidie et de cytotoxicité de ces cellules. (43) Mais la vitamine D a aussi une action immunosuppressive en diminuant la production d'immunoglobuline par les lymphocytes B et la fonction cytotoxiques des NK Natural killer.

Beaucoup d'études se basent sur l'expression de la cathélicidine, un peptide antimicrobien issu de l'immunité innée produites par les cellules mononuclées telles que les macrophages ou dans le sang par les monocytes, ainsi que les polynucléaires neutrophiles. Pour les infections urinaires chez l'enfant, une étude a mis en évidence qu'un faible taux de vitamine D est corrélé avec l'apparition d'une infection urinaire chez les petites filles. Un taux suffisant de vitamine D est en lien étroit avec un taux élevé de cathélicidine. En effet l'expression de ce peptide est fortement stimulée par la 1,25 dihydroxycholécalciférol selon un schéma ex-vivo. (32) utilisant le même principe, une méta-analyse conclue à un lien entre concentration faible en vitamine D et infections respiratoires chez l'enfant. Et à l'inverse une influence bénéfique d'un taux suffisant ou élevé de vitamine D dans l'incidence et la sévérité de certaines infections respiratoires (33). En 2017 une méta-analyse rassemblant les résultats de 25 études randomisées conclut à un effet protecteur de la vitamine D contre les infections respiratoires. (67) Plus récemment, en avril 2021, une autre étude de Martineau souligne l'effet protecteur de la vitamine D dans les infections respiratoires : la réduction du risque est faible, mais il apparait que la délivrance d'une dose quotidienne de 400 à 1000UI par jour de vitamine D chez les enfants jusqu'à 1 an au moins, permet une diminution de l'incidence des infections respiratoires, de même que chez les enfants âgés de plus de 1 an et jusqu'à 15 ans révolus. (72)

D'autres recherches mettent en évidence que les enfants asthmatiques ont des taux plus faibles en vitamine D, sans que soit identifiée la vitamine D comme facteur protecteur dans le contrôle de l'asthme. (34) Ces études ont leurs limites et des niveaux de preuve insuffisants.

Comme le démontre l'étude Cochrane qui a analysé l'ensemble des essais contrôlés randomisés évaluant l'effet préventif de la supplémentation en vitamine D dans les infections touchant les enfants de moins de 5 ans. Les meilleures études se sont déroulées en Afghanistan, en Espagne et aux États-Unis. Malgré cette méta-analyse l'effet bénéfique de la vitamine D ne peut être démontré dans l'incidence des pneumopathies ou des diarrhées chez ces enfants, car bien d'autres facteurs interviennent dans ces contextes. (35)

9.5. Facteur protecteur contre les maladies auto-immunes ?

Ces recherches ont ouvert la voie sur les effets préventifs de la 1,25 dihydroxy-vitamine D sur la survenue de maladies auto-immunes. En effet, on retrouve des récepteurs de la vitamine D sur certaines cellules de l'immunité, telles que les cellules présentatrices d'antigène, lymphocytes T, B et monocytes. Ainsi elle stimule l'expression des macrophages dans les tissus, et des cellules dendritiques constituant l'immunité innée. Elle a un rôle dans le système immunitaire adaptatif provoquant une augmentation des lymphocytes Th2 aux effets anti-inflammatoires. En étude in vitro, la vitamine D favorise la tolérance immunologique, et empêche les processus auto-immuns par son effet protéiforme. Le calcitriol se lie au récepteur VDR pour engendrer une réponse génomique de stimulation ou d'inhibition de la synthèse de protéines. Les premiers résultats obtenus chez l'animal sont encourageants : les analogues du calcitriol retardent l'apparition du diabète de type 1 chez la souris NOD (44). Sur les mêmes modèles animaux, l'hypovitaminose D et un facteur de risque dans la survenue d'une sclérose en plaque. Son action pousse à s'interroger au sujet des rejets de greffe d'organe ou de tissus après transplantation. Déjà certains résultats s'avèrent intéressants : l'administration de calcitriol chez l'animal allonge la survie d'une hétérogreffe de cœur de façon comparable ou supérieure à l'administration de cyclosporine seule. (45)

9.6. Effet de la vitamine D dans les granulomatoses : tuberculose et sarcoïdose

Lors d'une tuberculose, les granulomes formés par la mycobactérie sont constitués de macrophages activés et transformés en cellules géantes, différenciation modulée par la vitamine D qui contrôle la synthèse de nombreuses cytokines et leurs récepteurs. Une possibilité est envisagée au décours de ces maladies : celles qui consiste à dire que les granulomes produiraient de la 1,25 hydroxy vitamine D comme ça a été observé au cours de la sarcoïdose et de la tuberculose. En cas de propagation de la maladie, cette production est déversée dans le

sang, et augmente le taux circulant de vitamine D. Cela entraine une augmentation de l'absorption de calcium intestinale et explique l'hypercalcémie constatée dans les granulomatoses. Secondairement on observe une carence profonde en vitamine D. Ainsi le calcitriol joue un rôle prépondérant dans les défenses de l'organisme, jouant un rôle dans l'homéostasie cellulaire qui reste à préciser.

9.7. Rôle en oncologie ?

Les effets positifs de la vitamine D sur la différenciation cellulaire ne s'exercent pas uniquement sur les cellules de l'épiderme et les cellules de l'immunité. Cette vitamine favorise en effet la différenciation de la plupart de ses autres cellules cibles, dont les ostéoblastes et ostéoclastes, les chondrocytes, les entérocytes, les monocytes/macrophages et les précurseurs des cellules sanguines, ainsi que des cellules du système de reproduction telles que les cellules mammaires (39). Cette action résulte en partie d'une modulation de proto-oncogènes, principalement c-myc et c-fos, dont l'expression est inhibée ou stimulée par la 1,25-(OH)2D, selon le type cellulaire et l'état quiescent ou non de la cellule. La 1,25-(OH)2D ou calcitriol agit aussi sur la prolifération- différenciation de toute une série de cellules tumorales qui expriment le récepteur VDR (Vitamin D Receptor). Ces cellules sont aussi bien des lignées transformées que des lignées issues de tissus tumoraux, par exemple les tumeurs du sein, de la prostate, du côlon, du poumon, du col de l'utérus, de la peau, de sarcome osseux, du tissu hématopoïétique. Le calcitriol inhibe la prolifération, module la production et l'action de proto-oncogènes, dont c-myc et c-fos, et favorise l'apoptose de certaines lignées tumorales en inhibant la production de la protéine Bcl-2. À ces effets positifs sur la prolifération- différenciation cellulaire s'ajoutent d'autres effets qui concourent à l'action anti-tumorale de la vitamine D, comme l'inhibition de l'angiogenèse péri-tumorale et celle du développement de métastases (40).

Ces effets sur les lignées ou tissus tumoraux ont motivé la mise en route de travaux in vivo qui confirment l'effet anti-tumoral et anticancéreux de la vitamine D (39). Ainsi sur des modèles in vivo, le calcitriol réduit significativement la survenue et la taille de tumeurs telles que mélanome, ostéosarcome, tumeurs du sein ou du colon, chez l'animal. La vitamine D activé, allonge de 30 à 50% l'espérance de vie d'animaux leucémiques ou porteurs de tumeurs et semble réduire la survenue de métastases. Cependant, l'application de ces résultats chez l'Homme est limitée par l'hypercalcémie résultant des fortes doses de 1,25-(OH)2D requises. Parmi les

nombreux analogues peu hyper-calcémiants de la vitamine D, plusieurs paraissent capables de prévenir ou retarder l'évolution de leucémies ou de cancers (40).

Si la forme active de la vitamine D a un effet anti tumoral incontestable in vivo et in vitro, l'influence délétère d'une carence en vitamine D sur le risque de cancer demeure controversée, de même que l'effet éventuellement préventif d'une supplémentation. Ces résultats n'excluent pas la possibilité que d'autres facteurs, dont des facteurs responsables de pollution atmosphérique, influencent à la fois l'incidence des cancers étudiés et l'accès au rayonnement UV solaire, et donc la production endogène de vitamine D.

Les résultats suggérant une association entre statut vitaminique D et risque de cancer de la prostate sont insuffisants. Ils sont plus probants pour le cancer du sein, même si l'incidence de ce cancer ne semble pas plus élevée chez les femmes carencées en vitamine D par rapport à celles ayant un statut vitaminique adéquat. En effet, le risque de développer un cancer du sein pourrait être réduit chez les femmes vivant dans une région très ensoleillée et ayant une alimentation riche en vitamine D. La même réduction de risque est observée chez des femmes recevant des suppléments quotidiens de l'ordre de 800 UI par jour. Les fortes concentrations de vitamine D qui résultent de ces styles de vie et traitements pourraient théoriquement inhiber la prolifération et l'aptitude à métastaser des cellules mammaires tumorales par des actions à la fois locales et indirectes, via une augmentation du calcium de l'organisme. (41)

Ces résultats sont intéressants car ils permettent d'envisager une stratégie de prévention incluant des suppléments vitamino-calciques chez les femmes à risque élevé de cancer du sein. Mais des études sur la supplémentation vitamino- calcique doivent être mises en place dans des cohortes de grande taille avant qu'elles ne puissent être recommandées.

Enfin, les résultats concernant le cancer du côlon mettent en évidence, comme pour le cancer du sein, une diminution du risque de cancer chez les hommes et femmes vivant dans des régions très exposées aux UVB et/ou consommant des aliments riches en vitamine D et calcium. Comme pour le cancer du sein, cette association inverse peut refléter un effet des apports calciques plus qu'un effet propre de la vitamine D. En effet, d'autres études retrouvent une corrélation entre l'incidence du cancer du côlon et les apports spontanés en calcium, ou la prise de suppléments calciques, mais non avec les apports spontanés ou médicamenteux en vitamine D (42). De plus, des suppléments de calcium de l'ordre de 1 à 2 grammes par jour, avec ou sans suppléments vitaminiques D, ou un régime apportant des produits laitiers pauvres en graisse et

800 mg de calcium par jour, diminuent les récidives de polypes et améliorent les valeurs des marqueurs de prolifération et de différenciation cellulaire, témoins biologiques d'un risque de cancer du côlon.

9.8. Rôle de facteur protecteur cardio-vasculaire ?

De la même façon, quelques études rapportent une diminution de la mortalité cardio-vasculaire dans les régions particulièrement ensoleillées, ce qui est nécessaire à la synthèse de la vitamine D. Certaines observations ont montré une association entre un taux faible de vitamine D dans le sérum et une augmentation du risque de cancer et du risque cardio-vasculaire. Cependant le lien de causalité n'est pas établi avec un niveau de preuve insuffisant. Ces études observationnelles ne prennent pas en compte certains facteurs confondants telle que les apports nutritionnels, l'activité physique ou encore l'indice de masse corporelle. (46)

En 2019, une étude randomisée en double aveugle a évalué la supplémentation en vitamine D à forte dose (2000 UI par jour) associée à la prise de complément riche en oméga 3 vs placebo, en ayant pour objectif principal de démontrer l'effet préventif de cette supplémentation dans l'incidence des cancers et des événements cardio-vasculaires. (25) Malgré une étude longue et une cohorte importante, cette étude n'a pu identifier un effet bénéfique de la prise de vitamine D à bonne dose en prévention du risque cardio-vasculaire : elle suggère cependant une diminution de la mortalité par cancer, et une diminution de la mortalité toute cause confondue, mais les résultats restent non significatifs.

Une revue de la littérature réalisée en 2007, suggère un éventuel lien entre le statut en vitamine D et l'apparition de facteurs de risques cardio-vasculaires tels que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, et les dyslipidémies ouvrant un vaste champ d'investigation tant sur le plan fondamental pour comprendre son action biologique, que sur le plan clinique pour ajuster la prescription d'une supplémentation en vitamine D.

Une autre étude met en évidence une diminution du risque cardio-vasculaire chez les patients carencés en vitamine D avec un taux de base avant traitement très bas, et qui sont supplémentés pendant 5 ans. (47) Il est déjà préconisé une supplémentation en vitamine D pour prévenir le risque cardio-vasculaire, il reste donc difficile d'évaluer ses effets chez les hommes de plus de 50 ans et les femmes de plus de 55 ans.

9.9. Rôle protecteur face au covid-19 ?

Encore un mécanisme d'action méconnu de la vitamine D même si on a déjà souligné son rôle dans les infections respiratoires : l'épidémie de coronavirus Sars-Cov2 qui a sévi fin 2019 a engendré une pandémie et une crise socio-économique touchant le monde dans sa globalité. Comme en temps de guerre, toutes les populations ont été bouleversées par ce virus mortel. Le monde scientifique particulièrement, a été ébranlé car aucun traitement curatif n'existe. Peu de données sont connues sur la physiopathologie de ce coronavirus.

De ce fait, il s'agit de rapidement définir les facteurs de risque de complications et les facteurs protecteurs pour éviter sa propagation. De même que si certaines mesures peuvent ralentir sa sévérité et sa progression, il faut pouvoir les identifier et les caractériser. Ainsi la vitamine D est rapidement apparue comme un possible facteur protecteur contre la Covid-19. En juin 2020, une méta-analyse a permis d'interpréter les résultats de 20 pays d'Europe : il s'agissait de démontrer une corrélation entre le taux sérique de vitamine D et les cas référencés de Covid-19. Un taux suffisant de vitamine D se révèle être un facteur protecteur contre le Covid-19 avec un $p = 0,033$. (66)

D'autres études rétrospectives ont mis en évidence un lien entre déficit en vitamine D et mortalité due au Covid-19, quand d'autres n'ont pas eu de résultats significatifs malgré l'ajustement des facteurs confondants. Déjà depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études cherchent à identifier son rôle dans les infections virales respiratoires et les pneumopathies. Selon certaines observations de biologie moléculaire, la vitamine D aurait une action inhibant la réplication virale mais aussi une action anti-inflammatoire et immuno-modulatrice au niveau du parenchyme pulmonaire. Elle favoriserait la sécrétion de peptides antimicrobiens en regard de l'épithélium respiratoire.

La vitamine D aurait une action sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2), elle-même décrite dans le Covid-19 comme nettement diminuée. Il s'agirait de réaliser des études prospectives randomisées pour décrire plus précisément ses effets sur l'organisme. (*66)* En 2017 une méta-analyse incluant 25 essais randomisés conclue que la supplémentation en vitamine D protège de l'apparition d'infection aigue respiratoire : elle met en évidence l'intérêt de corriger les déficits en vitamine D en cas de taux sérique inférieur à 25 nmol/L. (67)

Une autre observation faisant suspecter que la vitamine D a un rôle protecteur, est celle que certains pays décrivent une plus forte prévalence du Covid-19. *(68)* De nombreux facteurs entrent en considération : la population âgée, les disparités d'accès aux soins, le statut économique du pays. Ce virus touche particulièrement les personnes de plus de 65 ans, connues population à risque de carence en vitamine D. L'épidémie a été détectée courant de l'hiver 2019 avec de premiers cas décrits dans l'hémisphère Nord, région et climat où l'exposition au soleil est particulièrement faible. L'Italie et l'Espagne ont été plus touchés que les autres pays d'Europe et comme l'Étude Euronut Seneca de 1995 l'a démontré, ces pays méditerranéens présentent une forte prévalence de carence en vitamine D.

L'obésité a aussi rapidement été considérée comme facteur de risque de Covid sévère : avec de nombreux cas de personnes obèses admises en réanimation en France. (69) L'obésité est identifiée aussi comme un facteur de risque de déficit en vitamine D chez l'enfant. Tant de corrélations qui déjà encouragent les professionnels de santé à prescrire plus aisément une supplémentation en vitamine D pour les patients atteints de Covid-19 et les personnes à risque, comme cela a été recommandé au Royaume-Uni en novembre 2020. (70) Mais de nombreux autres facteurs influençant sont à identifier en rapport avec l'épidémie de coronavirus.

Avant d'aborder les autres rôles possibles importants de la vitamine D, il faut souligner ce rôle primordial qu'elle tient dans le métabolisme osseux.

III. Rachitisme de l'enfant

1. Physiopathologie

Le rachitisme se définit ainsi par un déficit en vitamine D et en calcium, qui engendre une diminution de l'absorption de calcium et de phosphate et donc un défaut de minéralisation de la plaque de croissance des os longs chez l'enfant (48). On observe une anomalie de différenciation et de maturation des chondrocytes sur le versant diaphysaire des os, aboutissant à une désorganisation des colonnes verticales de prolifération osseuse : autrement dit à des déformations osseuses visibles cliniquement ou radiologiquement.

De plus, l'hypocalcémie provoque une hyperparathyroïdie qui augmente la résorption osseuse. L'hypophosphatémie, majorée par une fuite tubulaire rénale suite à la sécrétion de PTH, est responsable des lésions propres du rachitisme, avec une accumulation de tissu ostéoïde sur le versant métaphysaire, une multiplication des cellules du cartilage, et une désorganisation des zones de croissances qui engendrent la déformabilité osseuse sous l'action de la pesanteur et la traction musculaire.

Cette maladie est constatée dès l'âge de 2 mois, avant le nourrisson restant couvert par les apports de sa mère au cours de la grossesse. L'incidence diminue progressivement dès 15 mois, après diminution de la vitesse de la croissance osseuse. Plus il apparaît à un âge précoce, plus les conséquences sont graves avec des déformations osseuses sévères si le rachitisme est prolongé.

On observe alors des atteintes squelettiques et un retard staturo-pondéral liés à l'atteinte du cartilage de croissance :

- Augmentation du périmètre crânien, craniotabès ou craniosténose, bombement asymétrique de la région frontale, plagiocéphalie, retard de fermeture des fontanelles, trouble de la dentition
- Déformation thoracique avec chapelet costal, thorax en carène, cyphoscoliose,
- Gonflement des poignets et chevilles du fait de nouures métaphysaires douloureuses, genu varum ou valgum, fractures spontanées, bassin déformé en entonnoir
- Hypotonie musculaire généralisée, hyper laxité ligamentaire, retard des acquisitions posturales et de la marche,



Fallet C, Linglart A. Aspects cliniques du rachitisme : Congrès de la Société Française de Pédiatrie. Paris 2016.

Photo 1 : Élargissement des métaphyses

Photo 2 : déformation des membres inférieurs en genu valgum, une jambe une valgum-une jambe en varum, et en genu varum

Photo 3 : retard de croissance associé à l'atteinte du cartilage de croissance

La complication majeure est l'hypocalcémie profonde qui génère une hyperexcitabilité neuromusculaire soit des convulsions, des troubles de conduction cardiaque, une réelle crise de tétanie ou opisthotonos. On constate aussi le développement d'une cardiomyopathie dilatée, d'infections pulmonaires à répétition. Certaines formes de leucémies myéloïdes chroniques sont décrites et diagnostiquées au décours d'une anémie ferriprive, d'une hépato-splénomégalie et d'une hyperleucocytose avec myélocytose.

Il a déjà été observé des cas de rachitisme chez les adolescents avec comme symptomatologie des douleurs osseuses éventuellement associées à une déformation en arc des membres inférieurs et à une faiblesse musculaire, avec difficulté à la marche et à la montée des escaliers.

2. Différentes causes de rachitisme

2.1. Rachitisme carentiel

La carence en 25-OH vitamine D3 est responsable d'une diminution d'absorption de calcium dans le tractus intestinal ce qui entraîne une hypocalcémie avec hyperparathyroïdie secondaire. Le rachitisme se classifie en trois stades évolutifs selon la classification de Fraser (49). Le stade 1 est caractérisé par une hypocalcémie et des signes radiographiques discrets, la PTH est encore normale. Au stade 2, l'hyperparathyroïdie réactionnelle à l'hypocalcémie est responsable d'une résorption osseuse augmentée. Finalement au stade 3, la calcémie est très abaissée malgré une PTH et une phosphatase alcaline très élevées, la phosphatémie est très abaissée et les signes de déminéralisation osseuse sont majeurs. Ainsi les symptômes sont directement liés au défaut de signalisation intracellulaire de la vitamine D.

2.2. Rachitismes par anomalie du métabolisme de la vitamine D

Le rachitisme pseudo-carentiel est dû à un défaut génétique sur la voie d'activation de la vitamine D. Il existe deux types : le *rachitisme pseudo-carentiel de type I*, appelé aussi PDDR

Pseudo-vitamin D Deficiency Rickets, est le plus fréquent et est secondaire à un déficit de la 1-alpha-hydroxylase rénale (gène *CYP27B1*, transmission autosomique récessive) avec une incapacité à synthétiser la 1,25OH2 vitamine D3. Le bilan phosphocalcique révèle une hypocalcémie sévère malgré une PTH élevée et un taux de 25-OH vitamine D3 normal, le taux de 1,25-OH2 vitamine D3 est lui très abaissé.

Le *rachitisme pseudo-carentiel de type II*, ou HVDRR : Hereditary Vitamin D Resistant Rickets, est très rare. Il s'agit d'une mutation inactivatrice par transmission autosomique récessive du récepteur à la vitamine D (VDR) entraînant une résistance à la 1,25-OH2 vitamine D3. Le bilan phosphocalcique est similaire au type I hormis un taux de 1,25-OH2 vitamine D3 qui est très élevé, caractéristique du diagnostic. Cette forme se caractérise par une alopécie précoce.

a. Rachitisme hypophosphatémique

Le rachitisme hypophosphatémique est une maladie génétique rare. Elle est provoquée dans plus de 80 % des cas par une anomalie de la réabsorption tubulaire du phosphate (mutation du gène *PHEX* menant à la production excessive de FGF23, hormone phosphaturiante). Le bilan phosphocalcique révèle un taux de réabsorption tubulaire du phosphate (TRP) bas, associé à une hypophosphatémie. La suspicion de rachitisme hypophosphatémique nécessite un bilan complet de la fonction tubulaire afin de s'assurer qu'il s'agit d'une fuite isolée de phosphate et non d'une tubulopathie plus complexe (par exemple, syndrome de Fanconi).

b. Rachitismes secondaires

Il faut encore signaler qu'il existe de nombreuses pathologies et traitements médicamenteux qui peuvent avoir une influence sur le bilan phosphocalcique et être responsables d'un rachitisme parfois sévère : corticothérapie prolongée, traitements anticonvulsivants, tubulopathies et insuffisance rénale, insuffisance hépatique, malabsorption digestive.

L'obésité est un facteur de risque bien identifié du fait, sur le plan physiologique, d'une séquestration de la vitamine D dans le tissu adipeux diminuant sa biodisponibilité.

3. Diagnostic de rachitisme chez l'enfant

Face à un retard de croissance et certains signes cliniques constatés comme cités plus haut, il est nécessaire de prescrire un bilan biologique phospho-calcique, et radiologique : notamment, une radiographie de la main et du poignet gauche à la recherche d'atteinte spécifique du cartilage de croissance. Des radiographies du bassin, rachis lombaire et genoux viennent compléter le bilan. Les anomalies osseuses constatées sont des élargissements en cupule convexe des métaphyses des os longs, épiphyses d'aspect flou irrégulier, et déminéralisation diaphysaire avec amincissement de la corticale.

Le dosage des phosphatases alcalines est indispensable au diagnostic : un taux élevé signe la présence d'un rachitisme carentiel ou pseudo-carentiel. Un taux normal souligne une dysplasie métaphysaire si les signes cliniques sont présents qui est une maladie osseuse constitutionnelle de la plaque de croissance. Un taux bas de phosphatase alcaline associé à des signes évocateurs de rachitisme, fait évoquer une hypophosphatasie, maladie métabolique génétique rare due à une perte de fonction du gène codant pour la phosphatase alcaline. Celle-ci bénéficie cependant d'un traitement spécifique.

4. Rôle de la vitamine D pour améliorer la densité osseuse chez l'enfant

C'est au travers des découvertes et des observations réalisées dès le XVIIème siècle, que le lien de causalité entre vitamine D et rachitisme a pu être confirmé.

Au décours les expériences réalisées in vitro et ex vivo, ont permis d'étayer le mécanisme d'action de la vitamine D. Cependant de nombreuses études ont cherché à démontrer qu'un taux suffisant de vitamine D améliorait la densité osseuse chez l'enfant, comme voudrait le faire croire l'efficacité de la vitamine D pour traiter les cas de rachitisme. Mais voilà que ces études n'ont pu conclure à un effet bénéfique de celle-ci sur la matrice osseuse.

En effet, une méta-analyse Cochrane a mené une étude statistique en reprenant tous les essais randomisés contrôlés réalisés sur le sujet. La population étudiée était des enfants en bonne santé traités par vitamine D depuis au moins 3 mois : l'ensemble des données permet de

conclure qu'une supplémentation en vitamine D n'a pas d'effet statistiquement significatif pour améliorer la densité minérale osseuse mesurée au niveau de la hanche ou de l'avant-bras.

Il y a une tendance à améliorer la densité en regard du rachis lombaire. De nouveau, il est constaté une tendance à l'amélioration de la densité osseuse sur l'ensemble du corps chez les enfants à la base carencés en vitamine D. Cela suggère donc une efficacité clinique chez les enfants qui présentent un déficit en vitamine D. (50)

On retrouve ces résultats dans une étude menée en 2000 chez 44 enfants qui présentaient des signes de rachitisme associés à une carence en vitamine D : des marqueurs d'ostéogenèse sont dosés avant et pendant la supplémentation en vitamine D à posologie élevée de 3000-4000UI par jour, et il est objectivé une amélioration de la santé osseuse au bout de 2 à 4 semaines, avec une régression des lésions radiographiques. La phosphatase alcaline osseuse se révèle être le meilleur marqueur de la formation osseuse, utile au diagnostic et au suivi des enfants rachitiques. (51)

Il est prouvé aujourd'hui qu'une concentration circulante faible de vitamine D est la cause du rachitisme. L'association entre un taux spécifique de 25OH vitamine D et le rachitisme n'est pas mise en évidence à ce jour du fait d'un facteur confondant avec la prise concomitante fréquente de calcium, inscrite dans les recommandations nutritionnelles chez l'enfant. L'effet bénéfique du calcium est souligné dans de nombreux essais cliniques et, du fait des différentes méthodes de dosages de la vitamine D utilisées en laboratoire, il n'a pu être défini des taux sériques stricts. Chez l'adolescent, il a pu être mis en évidence une association entre les variations de concentration en vitamine D et les modifications de la densité osseuse. (52)

5. Autres maladies associées à une carence en vitamine D

5.1. Hypocalcémie

Au cours de la grossesse, l'alimentation doit couvrir les besoins de l'organisme maternel, du fœtus et du placenta. Les besoins du fœtus en calcium et vitamine D sont accrus du fait du développement rapide de son squelette. Son statut vitaminique D est directement proportionnel à celui de sa mère.

En cas de carence de la femme enceinte, une hypocalcémie peut survenir chez le fœtus, avec une symptomatologie bruyante en période néonatal qui associe un rachitisme avec une masse osseuse à la naissance abaissée en dessous de 30 grammes (53). Elle est plus fréquente chez le nourrisson prématuré du fait d'une diminution de la synthèse cutanée lors de son séjour prolongé en milieu hospitalier, et d'une insuffisance de fonctionnement du cycle entéro-hépatique, limitant l'absorption des graisses et des vitamines liposolubles. De même l'utilisation en néonatalogie de traitements corticoïdes, caféine et barbituriques vient altérer le métabolisme de la vitamine D.

Il est recommandé une supplémentation de la femme enceinte au cours du 7ème mois de grossesse. Au mieux une supplémentation de 400 UI/jour dès le début de la grossesse est recommandée, ou 1000 UI/jour à partir du 3ème trimestre, ou une prise unique de 100 000 UI au 7ème mois (53). Une supplémentation du prématuré en vitamine D et en calcium, est indispensable dès la naissance, en particulier si la mère était carencée.

Cette mesure a permis d'observer une chute du nombre d'hypocalcémie néonatale de 7,7 à 2,4 cas pour 1000 naissances (54).

5.2. Ostéomalacie de l'adulte et Ostéoporose

Ces pathologies sont le continuum et pourraient constituer la conséquence à long terme d'une carence en vitamine D chez l'enfant. L'ostéomalacie est l'équivalent du rachitisme à l'âge adulte et guérit en six mois, par administration de vitamine D. c'est une ostéopathie métabolique étendue à l'ensemble du squelette : un défaut de minéralisation osseuse conduit à une accumulation de tissu ostéoïde qui fragilise l'os et augmente le risque de fracture. Cette pathologie se manifeste par des douleurs osseuses diffuses et une difficulté à la marche liée à une faiblesse musculaire.

Elle peut être responsable de l'ostéoporose à un âge plus avancé, par accélération de la perte osseuse liée au vieillissement. L'hypocalcémie induite stimule la sécrétion de PTH qui favorise l'ostéoclastie et à long terme, engendre une nette fragilité osseuse.

L'ostéoporose est caractérisée par une diminution de la masse minérale osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux, responsable d'une fragilité osseuse et d'un risque majoré de fracture. Elle survient surtout chez la femme ménopausée, du fait d'une carence ostrogénique, aggravée par un déficit en vitamine D. Il s'agit d'un processus physiologique de vieillissement osseux, on parle alors d'ostéopénie physiologique sénile.

De ce fait nous pouvons ensuite décrire les modalités de supplémentation en vitamine D selon les tranches d'âge.

IV. La supplémentation en vitamine D

1. Dosage sérique de la vitamine D

Nous avons précédemment vu que la vitamine D était stockée sous forme de 25(OH)D dans le sang ce qui permet son dosage, la forme active étant à taux variable selon sa régulation, elle ne peut être évaluée (4). En effet la 1,25(OH)D active est soit dosée normale soit augmentée suite à l'hyperparathyroïdie secondaire réactionnel à une carence en vitamine D. La méthode adoptée de façon large dans les laboratoires français, consiste à détecter la vitamine D de façon directe par chromatographie en phase liquide à haute performance ou spectrométrie de masse, ou par enzymo-immunologie selon des techniques automatisées. Mais à ce jour, il n'existe pas de méthode de référence pour doser la vitamine D, par manque de spécificité et de sensibilité de ces méthodes. En effet les études génétiques ont révélé plusieurs polymorphismes de protéines clés en rapport avec la synthèse de vitamine D qui affectent les concentrations circulantes de ses métabolites susnommés.

Toutefois dans les années à venir, une méthode de standardisation des dosages devraient être mise en place selon le National Institut of Standards and Technology NIST.

De ce fait, on observe des variabilités de mesures entre les laboratoires ce qui rend la définition d'une carence en vitamine D ou d'une insuffisance de concentration difficile.

De plus récentes études mettent en lumière la possibilité de doser certains autres biomarqueurs tels que le ratio VMR Vitamin D Metabolite Ratio (dosage de la 25OHD et 24,25-dihydroxy vitamin D), ou encore le dosage de la fraction biodisponible de la 25OH D soit la fraction non liée à sa protéine de transport DBP, ou encore la fraction libre circulante de la 25OHD non liée à l'albumine et à la protéine DBP.

Ces biomarqueurs pourraient préciser la définition d'un seuil normal en vitamine D et prouver ses actions sur le métabolisme.

Ces dosages pourraient permettre une meilleure corrélation entre la clinique et les données de mesure de la minéralisation osseuse, pour ainsi prouver ses effets bénéfiques sur la santé, aussi bien dans son rôle immunologie ou cardio-vasculaire suspecté.

2. Surdosage en vitamine D et intoxication

La vitamine D est potentiellement toxique à hautes doses : selon l'Académie de Médecine pour une concentration supérieure à 250 nmol/L ou 100 ng/mL. Cette surdose expose à une hypercalcémie, hypercalciurie et hyperphosphatémie. Ces troubles ioniques se manifestent en termes cliniques par des vomissements, une polyurie responsable d'une déshydratation, un risque majeur de lithiases urinaires et une insuffisance rénale. (57))

Une autorégulation cutanée explique l'absence d'hypervitaminose en cas d'exposition solaire prolongée. Ce fait est illustré par l'exemple des maitres-nageurs sauveteurs, pourtant exposés tout l'été au soleil, qui ne dépassent pas 100 à 125 nmol/L de concentration sérique en 25(OH)D. L'hypervitaminose ne peut se constater que du fait d'un apport oral excessif. La limite supérieure de sécurité est fixée à 150-200 nmol/L. Mais de nouveau selon l'Académie Nationale de Médecine, une intoxication ne serait pas constatée à des concentrations inférieures à 250 nmol/L, ce qui indique d'une supplémentation quotidienne à des doses très élevées pour risquer l'hypercalcémie.

En excès, elle a pour conséquence une augmentation de l'absorption intestinale de calcium ; l'hypercalcémie freine la sécrétion de PTH, ce qui augmente la calciurie avec des risques de lithiase et de néphrocalcinose ; l'hypercalcémie en elle-même peut avoir des effets divers et létaux. Cela peut se caractériser par une anorexie, sensation de soif, des nausées/ vomissements, une polyurie, une constipation, une perte de poids, des céphalées, de l'hypertension artérielle et une anémie. Devant ces signes, le praticien doit savoir rechercher un surdosage en vitamine D. L'hypercalcémie peut conduire à une insuffisance rénale irréversible et une insuffisance cardiaque jusqu'au coma et la mort.

En 2006, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) a fixé une limite supérieure de sécurité à 1000 UI/jour jusqu'à l'âge de 12 mois, 2000 UI/jour de 1 à 10 ans, et 4000 UI/jour à partir de 11 ans. (55) L'Institut of Médicine donne des doses limites supérieures plus strictes selon les âges : 1000 UI/jour de 0 à 6 mois, 1500 UI/jour de 6 à 12 mois, 2500 UI/jour de 1 à 3 ans, 3000 UI/jour de 4 à 8 ans, et 4000 UI/jour à partir de 9 ans. (58)

Des cas d'hypercalcémie sont survenus en Grande-Bretagne, particulièrement en Ecosse, au début des années 50 suite à l'enrichissement excessif de l'alimentation en vitamine D : 25%

des enfants recevaient au total 4000 UI/jour (60) et en Allemagne de l'Est chez des enfants ayant reçu une prophylaxie par doses de charge de 600 000 UI/jour répétées tous les 4 à 5 mois. (28) Ces effets indésirables seraient plutôt dus, selon certains auteurs, à une pathologie sous-jacente d'hypersensibilité à la vitamine D, par mutation du gène codant pour l'enzyme 24-hydroxylase.

Pour éviter de tels effets indésirables, il importe de tenir compte de la quantité de vitamine D contenus dans les laits industriels 1er âge et 2eme âge : environ 50 UI pour 100 mL, et de définir les apports complémentaires médicamenteux en vitamine D à couvrir.

En 2012 Holmlund a publié son étude canadienne après comparaison de quatre groupes : 132 nourrissons âgés de 1 mois, vivants à Montréal, recevaient soit 400 UI soit 800 UI soit 1200 UI ou 1600 UI par jour. Après un suivi d'un an, environ 5% des enfants des groupes 800 et 1200 UI par jour, et 10% de ceux sous 1600 UI par jour, ont eu une calcémie dosée élevée, confirmée sur un deuxième prélèvement, sans signe clinique. (61)(62)

3. Épidémiologie de la carence en vitamine D en France

En France, selon le dosage de la 25OH vitamine D et des taux validés mais non consensuels par l'Académie Nationale de Médecine en 2012, il est établi que 43 à 50% de la population générale dispose d'un taux bas carentiel inférieur à 30 nmol/L et approximativement 80% de la population présenteraient un taux inférieur à 75 nmol/L ou 30 ng/mL correspondant à un déficit sans carence. Près de 50% des personnes âgées ou personnes atteintes de maladies chroniques auraient des taux relativement bas de vitamine D.

Selon l'étude nationale Nutrition Santé Inca 2 de 2006-2007, la population adulte âgée de 18 à 74 ans présentant un risque de déficit en vitamine D atteignait 36,7%. Selon des seuils redéfinis de l'insuffisance en vitamine D, 79% des hommes et 81% des femmes avaient une concentration sérique en 25OH D inférieure à 75nmol/L, 4% des hommes et 6% des femmes avaient un taux inférieur à 25 nmol/L qui correspondraient à un déficit sévère. *(57)*

Une série de cas britannique et française, a rapporté une centaine de cas de rachitisme chez les adolescents entre 1985 et 2005. Ils présentaient presque tous une peau pigmentée, et 75% environ étaient des filles. *(2)*

De 2000 à 2008, le nombre d'enfants hospitalisés pour rachitisme évolutif était de l'ordre d'une trentaine de cas par an. A Birmingham, pour une latitude comparable à celle de la France, d'autres chiffres ont été édités pour décrire les cas de rachitisme : en 2005, l'incidence annuelle du rachitisme clinique était de 0,12% alors même que la population de cette ville était en majorité de peau pigmentée. Quatre ans après la mise en place d'une supplémentation généralisée des enfants jusqu'à l'âge de 5 ans, aux doses de 300 UI par jour, soit moins que celles recommandées en France, l'incidence annuelle n'était plus que de 0,05% chez les enfants de cette tranche d'âge. (15)

4. Épidémiologie de la carence en vitamine D dans le monde selon l'OMS

A noter que dans la littérature scientifique, on retrouve surtout la notion d'hypovitaminose D.

A travers le monde, et tout d'abord en Europe, on décrit une atteinte surtout chez les personnes âgées institutionnalisées, du fait d'une meilleure évaluation, mais elle existe aussi chez les sujets adultes sains. Elle toucherait 40% de la population Européenne. (15) De façon surprenante, en 1995 selon l'étude Euronut Seneca, l'insuffisance en vitamine D est plus fréquente dans les pays méditerranéens bien ensoleillés que dans certains pays nordiques comme la Norvège. Moins de 20% de la population Nord Européenne est concernée par la carence en vitamine D mais prêt de 80% de la population du Sud et de l'Est de l'Europe sont touchés. Plus de 10% des Européens présente une carence profonde. Elle est par contre moins souvent observée aux États-Unis, pays qui a autorisé l'ajout de vitamine D dans l'alimentation générale autres que les produits laitiers et les huiles.

Les pays d'Afrique et du Moyen-Orient, constitués de pays en voie de développement, voit la prévalence de carence en vitamine D augmentée, le rachitisme faisant partie des 5 maladies les plus fréquentes chez les enfants.

Diverses études ont décrit les caractéristiques d'environ 500 enfants atteints de rachitisme carentiel entre les années 1980 et 2005, aux États-Unis, au Canada, en Nouvelle-Zélande, en Australie, en Grande-Bretagne et au Danemark. La plupart des enfants touchés avaient moins de 5 ans, une peau très pigmentée. Ils étaient nourris ou avaient été nourris par allaitement

maternel, sans supplémentation en vitamine D. Dans 3 études, les diagnostics ont été posés en hiver ou au printemps le plus souvent.

5. Recommandations Françaises et Européennes en vigueur pour la supplémentation en vitamine D

5.1. Circulaire ministérielle 1963-1971 : recommandations de 0 à 5 ans

En 1963, un arrêt ministériel instaure la prescription systématique de vitamine D en supplémentation médicamenteuse aux nourrissons. Cette décision fait écho à une forte prévalence du rachitisme, parlant même d'épidémie à cette période en France : avec 17% d'enfants hospitalisés à Lyon touchés par le rachitisme et 12% enregistrés à Marseille.
En 1971, est étendue cette indication pour les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans. (3)

Seulement selon la Société Européenne ESPGHAN de Pédiatrie, en 1976 -1977, il est nécessaire d'enrichir le lait artificiel de 40 à 100 UI pour 100 kcal : cette recommandation n'est pas adoptée par la France, la Finlande, et les pays d'Europe de l'Est qui considère qu'une supplémentation médicamenteuse est suffisante. (59)

Il faut attendre 1992, pour qu'un nouvel arrêt ministériel induise l'enrichissement des laits artificiels de 40-100UI / 100kcal pour les laits 1er âge et 40-120UI/ 100kcal pour les laits de suite.
De ce fait, on constate ensuite, une nette diminution de la prévalence du rachitisme.
L'étude de Mallet en 2004 (2), rapporte après essais randomisés dans 16 CHU de métropoles : 69 cas de rachitisme en 1991, puis 40 cas en 1993 et 1 cas seulement en 2005. Avec entre temps, en 2001, l'enrichissement en vitamine D des laits et produits laitiers de consommation courante touchant donc toutes les tranches d'âge.

Toutefois devant la nécessité de prendre en compte les populations à risque, Garabédian propose un abaque décisionnel pour adapter la supplémentation en vitamine D selon les différents facteurs de risque déjà cités plus haut. (22) En 1999 un premier abaque concernant notamment les enfants de plus de 5 ans et adolescents est annoncé comme une aide à la

prescription dans ces catégories d'âge non concernées jusqu'alors par la supplémentation.

Puis en 2005 il élabore un abaque simplifié dans le but de favoriser son utilisation par les médecins généralistes, en prenant donc en compte les facteurs de risque de carence en vitamine D et les apports alimentaires.

C'est l'Académie Nationale de Médecine qui recommande de corriger un déficit en vitamine D, sous-entendu de pouvoir le détecter, selon ces variables :
De 0 à 12 mois : 800 à 1000 UI/jour,
De 1 à 8 ans : 600 à 800 UI/jour,
De 9 à 18 ans : 800 à 1000 UI/jour,
En incluant les apports alimentaires possibles sans supplémentation. (64)

Le Programme National de Nutrition Santé préconise pour les enfants de plus de 3 ans, et adolescents des apports en vitamine D de 200 UI/jour associés aux conseils suivants (63) :

- consommer au moins 2 fois par semaine du poisson, particulièrement le poisson gras naturellement enrichi en vitamine D,
- consommer 3 produits laitiers par jour pour l'apport en calcium,
- et s'assurer d'une exposition régulière raisonnable au soleil selon une durée de 15 à 30 minutes par jour en dehors des heures jugées à risque d'atteinte cutanée, de 12h à 16H,
- d'assurer une activité physique régulière.

L'AFSSAPS précise un apport effectivement de 800 à 1000 UI/jour jusqu'à l'âge d'un an, et de 400 UI/jour entre 1 et 3 ans. Ces conseils nutritionnels sont donc moins stricts que ceux, rapportés par l'Académie de Médecine.

5.2. Recommandations du CNSFP en juin 2012

Le Comité Nutritionnel de la Société Française de Pédiatrie (CNSFP) a publié des recommandations pour tous les âges en juin 2012 : selon cette revue de la littérature, le comité a voulu unifier les pratiques en clarifiant les besoins par classe d'âge. (3)

En effet, la demande émane de nombreux praticiens qui dénoncent le manque de consensus en termes de prescription, bien souligné par cette étude menée par Perrocheau en

Loire-Atlantique en 2008. (73)

Cependant ils précisent le manque de validité des études réalisées durant ces vingt dernières années. Notamment pour les enfants de 5 à 10 ans, avec des études en cours pour définir leurs besoins en vitamine D.

En tant que professionnels de santé, ces recommandations apparaissent comme des indicateurs pour faciliter la prescription d'une supplémentation en vitamine D, même si elles ne sont pas validées.

Concernant le nourrisson de moins de 18 mois, en prenant comme valeur-seuil une concentration sérique de 25(OH)D supérieure à 20ng/mL :

- Sous allaitement artificiel, donc enrichi en vitamine D : est préconisé un apport de 600 à 800 UI/ jour soit 20 µg/j
- Sous allaitement maternel exclusif : 1000 à 1200 UI/ jour, soit 30µg/J

Après 18 mois, il est conseillé de prendre en compte les facteurs de risque de rachitisme :

- Pigmentation de la peau,
- Allaitement maternel,
- Port de vêtement couvrant, absence d'exposition au soleil
- Pathologie chronique ou traitement interférant avec le statut vitaminique
- Obésité de l'enfant,
- Régime aberrant type végétalisme

En l'absence de facteur de risque, le comité recommande :

- Pour les enfants de 18 mois à 5 ans et adolescents de 10 à 18 ans :

2 doses de charges trimestrielles de 80 000 ou 100 000 UI en hiver,

Ou une dose semestrielle unique de 200 000 UI,

Et en effet, il n'est pas retrouvé d'indication précise pour les enfants de 5 à 10 ans :

- Si des facteurs de risque sont identifiés, le comité préconise alors 4 doses de charges de 18 mois à 5 ans, en période hivernale ou 2 doses semestrielles à 200 000 UI.
- Pour les enfants de 5 à 10 ans à risque, 2 doses de charges trimestrielles en hiver sont proposées.

Le comité indique aussi que si nécessaire, un dosage de la vitamine D peut être prescrit pour

évaluer les besoins. La vitamine D3 est à privilégier à la vitamine D2, pour sa demi-vie plus longue lors des prises ponctuelles. Cependant, selon la Société Française de Pédiatrie, une dose à prescrire en prise quotidienne est plus physiologique qu'une autre forme galénique, mais la prise d'ampoule permet aussi une meilleure observance.

Globalement, le CNSFP a pu se positionner grâce à quelques études locales :
Celle de Baccheta en 2010 à Lyon, propose après une revue de la littérature :

- De 0 à 18 mois : un apport de 600 à 1000UI par jour, multiplier par 2 ces apports si facteurs de risque identifiés,
- De 18 mois à 5 ans, un apport de 1000UI/j ou 100 000UI tous les 3 mois
- Et de 5 à 13 ans une ampoule de 100 000UI avant la période hivernale.

Une autre étude dirigée par Cashman en 2011 prend en compte les besoins d'adolescents danois et finlandais et propose 3 schémas :

- Pas de supplémentation,
- 200 UI par jour
- Ou 400 UI par jour,

Avec un dosage de la vitamine D tous les 6 mois, en début d'hiver et au printemps, et l'objectif d'un taux sérique > 20ng/mL.
Il conclue à un besoin de 750 UI par jour pour atteindre cette concentration, en incluant les apports alimentaires de vitamine D et de calcium.

Deux études finlandaises et canadiennes, viennent soutenir cette prescription avec la réalisation de mesures densitométriques chez ces adolescents ainsi supplémentés et la mise en évidence d'une meilleure santé osseuse, en rapport avec une concentration sérique > 20ng/mL, sous couvert d'un apport quotidien de 750 UI/J en l'absence d'exposition au soleil. (61 ; 62)

A des doses plus élevées, ils ne notent pas de toxicité si ce n'est à partir de 1600 UI/J où une hypercalcémie est mesurée chez certains adolescents. Ces études sont réalisées dans des pays consommateurs de poissons gras naturellement enrichis, à des latitudes plus ou moins élevées, et reste donc critiquable.

Selon la Société Européenne de Pédiatrie spécialisée en Gastro-entérologie, Hépatologie et Nutrition ESPGHAN, le nouveau-né prématuré a des besoins plus importants de 800 à

1600UI/Jour dans les premiers mois, toujours en terme théorique empirique. (59) Leur rapport sous-tend cependant des besoins majeurs aussi pour les tranches d'âge supérieures avec la recommandation d'assurer un apport de 800 à 1000 UI/jour pour les nourrissons sous allaitement artificiel, et jusqu'à 1500UI/jour pour les enfants allaités exclusivement.

Il est aussi précisé des besoins supplémentaires pour les femmes enceintes avec cette recommandation connue de prescrire une supplémentation ponctuelle au 7ème mois de grossesse de 80 000 à 100 000 UI, en soulignant l'intérêt prédominant selon la saison : hiver ou printemps.

Pour le reste de la population, adultes et personnes âgées, les pays d'Europe s'appuient sur un apport de 400 UI /Jour.

Enfin de façon plus récente, un essai randomisé mené par les finlandais en 2018 chez environ 1000 enfants à peau claire (56) : comparant ceux supplémentés avec 1200 UI de vitamine D3 par jour vs 400 UI par jour, n'a pas montré de différence significative pour les deux critères d'évaluations principaux : mesure de la densité osseuse par tomodensitométrie et fréquence des infections rapportées par les parents. Les enfants étaient suivis de la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans et étaient en bonne santé, nés à terme. Les apports alimentaires ont été comparables dans les deux groupes.

De même dans cette étude, aucun surdosage en vitamine D ni hypercalcémie sévère n'a été constaté. Ces résultats viennent confirmer les recommandations actuelles : un apport quotidien de 400 à 600 UI selon la pigmentation cutanée, semble suffisant pour prévenir le rachitisme. Ces doses sont adaptées aux apports supplémentaires en vitamine D par les laits et produits laitiers industriels, et ne présentent pas de risque de surdosage ou d'hypercalcémie.

Face à ces conclusions, la Revue Prescrire propose dès 2019, la prescription de 400UI par jour de vitamine D chez les enfants à peau claire âgés de moins d'un an dans les pays d'Europe occidentale et du Nord situés dans la même latitude que la France. Et en France, les enfants à peau foncée ou peu exposés au soleil, doivent bénéficier de façon plus prudente, d'une dose quotidienne de 600 UI par jour de vitamine D.

Il ne souligne pas cependant les adaptations de posologie à faire en cas de présence d'autres facteurs de risque tel que l'obésité de l'enfant.

6. Recommandations à l'international

L'Académie Américaine de Pédiatrie recommande l'arrêt de la supplémentation dès lors que l'enfant boit au moins 1 litre de lait enrichi par jour, et un apport de 400 UI par jour chez l'enfant et l'adolescent si les apports alimentaires sont jugés insuffisants : en rappelant, que les États-Unis ont autorisé l'enrichissement de nombreux aliments en vitamine D, plus que les pays d'Europe et la France. En effet, l'alimentation aux États-Unis et au Canada, assure en moyenne un apport de 250 UI par jour entre 1 et 18 ans, contre 75 UI par jour en France pour les enfants et adolescents de 3 à 17 ans. (65)

En 2007 la Société Canadienne de Pédiatrie a recommandé d'augmenter la dose quotidienne à 800 UI par jour en cas de facteurs de risque de carence en vitamine D, ainsi qu'entre octobre et avril chez tous les nourrissons vivant au Nord du pays. (28)

L'Institute Of Médicine a évalué plus précisément les besoins en vitamine D de la population nord-américaine : selon une synthèse méthodique réalisée en 2007 puis 2009, prenant en compte huit essais randomisés chez des enfants et nourrissons qui mesuraient le lien entre :

- concentration en vitamine D et santé osseuse, effet de l'apport alimentaire,
- effet d'une supplémentation et de l'exposition au soleil sur la concentration en vitamine D,
- concentration en vitamine D et densité minérale osseuse, risque de fracture,
- dangers potentiels d'une surconsommation de vitamine D.

Cette méta-analyse publiée en 2011, permet de conclure à ces besoins : au minimum 400 UI par jour pour les nourrissons jusqu'à 12 mois, puis 600 UI par jour jusqu'à l'adolescence avec pour objectif d'atteindre une concentration sérique de 25(OH) D supérieure à 20 ng/mL pour 97,5% de la population, taux décrit optimal pour la santé osseuse, en prenant en compte une faible exposition solaire. (58) Des doses plus importantes sont possiblement nécessaires chez les enfants carencés en vitamine D à la naissance sans en avoir retrouvé la preuve. A des latitudes moins élevées telles que celle de la France, la concentration sérique est plus élevée du fait selon ces études, d'une photosynthèse plus efficace, et donc les besoins seraient moindres dans notre population.

La revue Prescrire en 2013 souligne l'intérêt des recommandations de l'IOM selon des

apports moindres mais suffisants, en ciblant les enfants à risque. Les auteurs insistent aussi sur le risque d'hypercalcémie encourue en cas de surdosage ; pourtant les recommandations du CNSFP sont très éloignées des doses toxiques définies. (10) De plus l'apport alimentaire en Amérique atteint 250 UI par jour alors qu'en France il est mesuré en moyenne à 75 UI par jour en excluant les laits artificiels plus enrichis. De ce fait, les nourrissons aux États-Unis n'ont pas besoin de supplémentation si leur consommation correspond à 1 litre de lait enrichi, à l'inverse des nourrissons en France, associé à la diversification alimentaire.

Pour comparaison, au Royaume-Uni des recommandations plus récentes ont été publiées à la demande du gouvernement : ainsi le conseil scientifique a réactualisé des recommandations en juillet 2016 tout à fait différentes, de celles citées juste avant. En effet les anglais préconisent un apport journalier de 10 µg/J soit 400 UI/j pour les nourrissons et les autres catégories d'âge, pour des populations en bonne santé. (15)

Suite aux recommandations éditées en 2010, le comité de Nutrition du Royaume-Uni a revu à la hausse les besoins journaliers des nourrissons et préconise une supplémentation pour les enfants de plus de 3 ans et adultes de plus de 65 ans.

Pour justifier cette modification de prescription, la revue littéraire met en évidence une exposition solaire souvent insuffisante à la production endogène de vitamine D, notamment en hiver, en s'appuyant toujours sur une concentration sérique optimale > 20 ng/ml ou 50 nmol/L : seuil en dessous duquel les scientifiques considèrent que les risques pour la santé osseuse augmentent.

L'objectif étant là aussi d'assurer les apports corrects de 97,5% de la population britannique. Ils soulignent aussi le risque de toxicité pour des doses quotidiennes plus élevées. Cette recommandation s'inscrit comme un objectif moyen à adapter selon l'exposition au soleil, le port d'habits couvrants, la pigmentation de la peau ou les apports alimentaires. Les britanniques préconisent de ne pas dépasser un apport de 25µg/J soit 1000 UI jour. (15)

7. Modalités de prescription de la vitamine D : posologies et galéniques

Nous avons pu lire, que selon les pays du monde, les posologies recommandées sont très variables. Il faut souligner qu'il est nécessaire d'envisager une prescription au cas par cas, en prenant en compte les facteurs de risque de rachitisme clinique tels que déjà cités : la

pigmentation de la peau, le port de vêtement couvrant, l'obésité, le régime alimentaire, les comorbidités et pathologies chroniques associées. De nombreuses études ont cherché à définir de façon plus précise la supplémentation suffisante mais nécessaire selon les catégories d'âge. Souvent il est retenu la posologie de 400 UI par jour comme a voulu le confirmer l'étude finlandaise de 2018 sur environ 1000 enfants. Un essai randomisé a inclus et suivi des enfants de moins de 3 ans vivant au Nord-Est de la Turquie dans les années 1990. Même si cette étude présente un faible niveau de preuves, elle permet d'évaluer l'efficacité d'une telle supplémentation. Après un an de suivi en Turquie, aucun nouveau cas de rachitisme n'a été détecté parmi 293 enfants supplémentés versus 4% de cas constatés de rachitisme chez les 369 enfants sans supplémentation.

Suite aux nombreuses découvertes et surtout à cette certitude qu'il est nécessaire de supplémenter les nourrissons jusqu'à l'âge d'un an au moins : la vitamine D2 ou ergocalciférol et la vitamine D3 ou cholécalciférol, de même efficacité, ont été fabriquées et présentées sous différentes formes galéniques.

7.1. Modalités de prescription de la vitamine D

Selon la Haute Autorité de Santé et le Vidal, certaines précautions d'emploi permettent d'éviter le surdosage : avec en premier, la nécessité de tenir compte des apports en vitamine D possibles avec d'autres médicaments ou compléments alimentaires, et la prise en compte des apports alimentaires en soi tels que le lait enrichi.

La vitamine D2 ou D3 est fabriquée sous forme liposuble et s'accumule de ce fait, très facilement dans l'organisme. Il faut donc durant le traitement des carences profondes, cas de rachitisme et ostéoporose, surveiller la calciurie et la calcémie pour ne pas dépasser 4 à 6 mg/kg/jour et 2,62 mmol/L respectivement.

Les contre-indications au traitement par vitamine D sont une hypersensibilité à la vitamine D ou à l'un des excipients constituant le produit, une hypercalcémie, hypercalciurie, antécédent de lithiase calcique.

Il est important aussi de connaître les associations faisant l'objet de précaution d'emploi :

- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : ils diminuent la concentration sérique de

vitamine D

- Rifampicine : qui diminue aussi la concentration sérique en vitamine D,
- Le médicament Orlistat diminue l'absorption de vitamine D, indiqué en traitement de l'obésité,

En terme tératogène : la vitamine D est fortement conseillée durant la grossesse avec l'absence d'effet malformatif ou toxique pour le fœtus, rapporté depuis son utilisation avec un recul important. Il n'y a pas d'étude de tératogenèse disponible chez l'animal. De même en cas d'allaitement, la vitamine D peut être prescrite mais ne remplace pas la supplémentation systématique des nourrissons.

Ce produit pharmaceutique quel que soit sa forme galénique, se conserve à une température inférieure à 25°C, dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière, et est à consommer dans les 3 mois après la première ouverture.

7.2. Formes médicamenteuses disponibles en vitamine D

Selon les recommandations, il est plus physiologique de proposer une posologie quotidienne aux nourrissons puis pour assurer une meilleure observance, des doses de charges ensuite pour les enfants et adolescents.
Ainsi on retrouve, la vitamine D sous forme d'huile en solution buvable compte-goutte à l'usage des nourrissons de moins de 1 an, tel que :

- Zymad 10 000 UI/mL
- Sterogyl 2 000 000 UI/ 100 mL
- Uvestérol D 1500 UI/ mL retiré du marché par principe de précaution,

Voici la liste des spécialités contenant de la Vitamine D2 (ergocalciférol) et de la Vitamine D3 (cholécalciférol) éditée par l'AFSSAPS en avril 2009 (63) :

<u>Vitamine D2 (ergocalciférol)</u>

- - STEROGYL 15 « A » 600 000 UI/1,5 ml, solution buvable en ampoule
- - STEROGYL 15 « H » 600 000 UI/1,5 ml, solution injectable IM en ampoule
- - STEROGYL 2 000 000 UI/100 ml, solution buvable en gouttes

- - UVESTEROL D 1500 UI/ml, solution buvable
- - FRUBIOSE VITAMINE D 1000 UI, solution buvable en ampoule
- - HYDROSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPPEMENT, solution buvable en gouttes
- - UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C., solution buvable
- - VITALIPIDE ADULTES, émulsion injectable pour perfusion
- - VITALIPIDE ENFANTS, émulsion injectable pour perfusion

Vitamine D3 (cholécalciférol)

- - UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule
- - VITAMINE D3 BON 200 000 U.I./1 ml, solution injectable IM en ampoule
- - ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes
- - ZYMAD 80 000 UI ou 200 000 UI, solution buvable en ampoule
- - ZYMAD 20 000 UI, solution buvable en ampoule
- - ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents
- - ADRIGYL 10 000UI/ml solution buvable en gouttes
- - ADROVANCE 70 mg/2800 UI, comprimé
- - ADROVANCE 70 mg/5600 UI, comprimé
- - CALTRATE VITAMINE D3 600 mg/400 UI, comprimé pelliculé
- - CERNEVIT, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
- - DELTIUS 10 000UI/ml solution buvable en gouttes
- - FOSAVANCE 70 mg/2800 UI, comprimé
- - FOSAVANCE 72 mg/5600 UI, comprimé
- - HYDROL POLYVITAMINE B.O.N., solution injectable
- - PROTOVIT ENFANTS, comprimé à croquer
- - VIVAMYNE MULTI, comprimé enrobé
- - ZYMADUO 150 UI, solution buvable en gouttes
- - ZYMADUO 300 UI, solution buvable en gouttes
- - CACIT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI, granulés effervescents pour solution buvable en sachet
- - CACIT VITAMINE D3 500 mg/440 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- - CALCIDOSE VITAMINE D, poudre orale en sachet dose

- - CALCIFORTE VITAMINE D3, comprimé à croquer, à sucer ou dispersible
- - CALCIPRAT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI, comprimé à sucer
- - CALCIPRAT VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer
- - CALCIUM – VITAMINE D3 GNR 500 mg/400 U.I., comprimé à croquer ou à sucer
- - CALCIUM VITAMINE D3 RANBAXY 500 mg/400 U.I., comprimé à croquer ou à sucer
- - CALCIUM VITAMINE D3 BIOGARAN 500 mg/400 UI, comprimé à sucer
- - CALCIUM VITAMINE D3 EG 500 mg/400 UI, comprimé à croquer ou à sucer
- - CALCIUM VITAMINE D3 MYLAN 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- - CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- - CALCIUM VITAMINE D3 SANDOZ 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- - CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- - CALCOS VITAMINE D3, comprimé à sucer ou à croquer
- - CALPEROS D3, comprimé à sucer
- - CALTRATE VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer
- - DENSICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- - ELEVIT VITAMINE B9, comprimé pelliculé
- - EPTAVIT 1000 mg/880 U.I., comprimé effervescent
- - FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/800 U.I., comprimé à sucer
- - FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à croquer ou à sucer
- - FLUOSTEROL 0,25 mg/800 U.I./dose, solution buvable
- - FORCICAL VITAMINE D3, comprimé à croquer, à sucer ou orodispersible
- - IDEOS 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- - METOCALCIUM 600 mg/400 UI, comprimé à croquer
- - OROCAL VITAMINE D3 1200 mg/800 U.I., poudre pour suspension buvable en sachet-dose
- - OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 U.I., comprimé à sucer
- - OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 U.I., comprimé à sucer
- - OSSEANS VITAMINE D3 500 MG/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer

7.3. Effets secondaires et risques en rapport avec la prescription d'une supplémentation

Comme tout médicament, et même si c'est une vitamine d'apport endogène et exogène, la vitamine D est susceptible d'avoir des effets indésirables que l'on peut énumérer selon leur fréquence, ici des plus fréquents au moins observés (63) :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, éruption cutanée, érythème, œdème,

Puis des effets indésirables en rapport avec un surdosage, provoquant hypercalcémie, et hypercalciurie :

- Céphalée, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance,
- Nausées, vomissements
- Polyurie, polydipsie, déshydratation
- Hypertension artérielle,
- Lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires
- Insuffisance rénale aigue

Pour corriger un surdosage, l'arrêt immédiat de l'administration de vitamine D est primordial : puis le traitement consiste à réduire les apports calciques, augmenter la diurèse après réhydratation suffisante.

Afin de réévaluer le statut en vitamine D de l'enfant, le dosage sérique de la 25 (OH) vit D3 parait intéressante et nécessaire après 3 mois de supplémentation. En réalité, elle est rarement réalisée mais est recommandée pour le bilan de rachitisme, suspicion clinique de carence en vitamine D, pathologies chroniques à risque de carence (granulomatoses, hémopathies, insuffisance rénale chronique), ostéoporose chez l'adulte.

En tous les cas, il faut tenir compte de l'âge de l'enfant, des apports alimentaires, de l'exposition au soleil, de l'obésité et de la pigmentation de la peau. (63)

7.4. Évaluation de l'observance d'une supplémentation en vitamine D

Selon la thèse de médecine générale du Dr Le Bot en 2017 dans la région de Lille (14) : sur 230 nouveau-nés suivis à 5 mois et 7 mois, plus de 70% à taux identique sur les 2 périodes, remplissaient les critères d'observance. (14) Il notait cependant que le suivi de la prescription

dépendait de la posologie préconisée : si des doses excessives étaient prescrites, l'observance était meilleure.

Selon une autre thèse réalisée aussi à Lille en 2016, il était fait les mêmes observations avec cette fois la mise en évidence d'une diminution de l'observance du traitement à 3 mois de vie. Le premier mois plus de 80% des nouveau-nés remplissent les critères d'observance. Ce taux est mesuré à 77% à 3 mois. Dans cette étude prospective, l'observance était meilleure sous Zymad à 1 mois et chez les nourrissons ayant une prescription de vitamine D supérieure aux recommandations à 3 mois.

Un état des lieux des habitudes de prescription a été réalisé par le Dr Delahaye en 2014 dans la région des Pyrénées Atlantiques. (17) Son étude prospective de 234 enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans, rapporte une inobservance de 38% des parents : ils reconnaissent oublier l'administration quotidienne de vitamine D.

Sous forme de dose de charge cependant, il n'a pas été décrit d'oubli. Mais au fur et à mesure de l'âge, la prescription diminue : trois quarts des adolescents ne reçoivent pas de supplémentation dans cette étude. Cela peut s'expliquer par le suivi irrégulier des enfants et adolescents.

La mise en évidence d'une mauvaise observance, explique certainement en partie, pourquoi la prévalence du rachitisme reste importante comme le spécifie Mallet dans de nombreuses publications. En 2012, une enquête multicentrique nationale chez 3240 enfants de moins de 6 ans est menée pour décrire la prescription prophylactique de vitamine D : tous les nourrissons étaient supplémentés par doses quotidiennes à 99%. 83% des jeunes enfants et tous les enfants de plus de 5 ans étaient supplémentés par doses de charge.

Cependant les prescriptions étaient pour 10% inférieures aux recommandations et pour plus de 20% supérieure aux recommandations, en se référant à la circulaire ministérielle. Ainsi, seulement 66% des nourrissons de 0 à 18 mois recevaient les doses préconisées, 41% de 19 mois à 5 ans, et 53,4 % des enfants dans cette tranche d'âge ne recevaient pas de supplémentation ou à des posologies inférieures aux recommandations.

En corrélation, une autre étude du même auteur met en évidence des concentrations sériques en vitamine D inférieure à 25 nmol/L chez 6% des enfants de 19 mois à 5 ans. (3)

Notre étude intervient pour décrire les habitudes de pratique en médecine générale sur l'Ile de La Réunion, avec ses caractéristiques uniques en termes de climat et de population qui tendent à complexifier la nécessité de supplémenter les enfants en vitamine D.

V. Étude :

Objectif primaire

L'objectif de cette étude est d'établir un état des lieux de la supplémentation prophylactique en vitamine D de l'enfant et de l'adolescent par les médecins généralistes exerçant à La Réunion, en considérant les pratiques des médecins de l'île, et en évaluant leurs connaissances, leurs attentes à ce sujet.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de mettre en évidence les facteurs influençant la prescription des médecins généralistes de l'île de La Réunion. Les buts de l'étude sont :

- D'identifier les facteurs favorisants à la prescription de vitamine D en pédiatrie par les médecins généralistes de l'île ;
- D'identifier les freins à la prescription de vitamine D chez les enfants et adolescents par les médecins généralistes à la Réunion ;
- De lister les informations données par les médecins généralistes aux parents sur la supplémentation en vitamine D.

Pour un objectif final de suggérer de nouvelles modalités de pratiques professionnelles, en résumant les recommandations actuelles, et en proposant de les appliquer selon chaque enfant, de façon adaptée et personnalisée à leur prise en charge, mais surtout en facilitant cette prescription.

Matériel et Méthode :

Il s'agit d'une étude observationnelle quantitative descriptive transversale et analytique. Elle est d'une part descriptive des habitudes de prescription en vitamine D du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent de 0 à 18 ans, en détaillant la prescription des médecins généralistes de l'île

et leurs modalités de prescription, et d'autre part analytique des facteurs influençant leur prescription.

Pour cela, nous avons soumis un questionnaire transmis aux médecins généralistes par mail. L'ensemble des réponses est anonyme par le biais de la plateforme GoogleForms qui nous a permis gratuitement de créer notre formulaire de question en spécifiant le caractère anonyme de chaque réponse. Les médecins qui le souhaitaient, pouvaient cependant nous joindre par mail pour d'autres échanges ou commentaires.

Population

Nous avons adressé notre questionnaire aux médecins généralistes de l'île de La Réunion : MSU, PU-PH de la faculté de médecine de la Réunion, remplaçants et médecins généralistes installés sur l'île.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont que le questionnaire est adressé exclusivement aux médecins généralistes de l'île de la Réunion, installés en cabinet libéral ou remplaçants réguliers, avec une patientèle pédiatrique.

Critères d'exclusion

Les critères de non inclusion sont que les questions concernent des enfants en bonne santé en excluant les enfants atteints de pathologies interférentes (insuffisance rénale chronique, ostéopénie, obésité, malabsorption…), et le questionnaire n'est pas adressé aux internes en médecine générale.

Recueil de données

Un questionnaire d'accès direct en ligne permettait le recueil des informations étalées sur une durée d'une année de novembre 2019 à novembre 2020 pour obtenir 50 réponses et assurer une comparaison des groupes. En première page apparaissaient les questions d'ordre épidémiologique pour cibler les médecins interrogés, leur lieu d'exercice, leur catégorie d'âge, les caractéristiques de leur patientèle à savoir la part occupée par la patientèle pédiatrique. Nous les interrogeons aussi sur leur choix de rythme de suivi des enfants selon leur âge.

En deuxième page, nous abordons la prescription de la vitamine D : leurs habitudes de prescription, les posologies indiquées sur l'ordonnance selon les tranches d'âge et les critères pris en compte pour les posologies et le rythme de délivrance.

En troisième partie, nous leur demandons leur avis au sujet de la supplémentation prophylactique des enfants et adolescents en vitamine D selon leur orientation diagnostique.
Un point était souligné pour préciser l'apport ou non de calcium et de fluor, l'observance des parents et leur implication/connaissance de la vitamine D. Enfin, une question sur les recommandations / références suivies était posée.

Le questionnaire est disponible en annexe 5 avec les items détaillés.

Analyses statistiques

Le critère de jugement principal est le taux de prescription de supplémentation en vitamine D par classe d'âge à la Réunion :

- 0-2 ans ;
- 2 ans-9 ans ;
- 9-18ans.

On applique une analyse bi-variée type test de Khi2 pour les variables qualitatives, et test de Student pour les variables quantitatives.

Les résultats attendus sont :
Un taux de 80% de prescription de vitamine D selon les recommandations chez les nourrissons, puis une baisse du taux de prescription après l'âge de 2 ans et de façon plus importante jusqu'à 18 ans.

Résultats

50 médecins ont répondu au questionnaire envoyé par mail, suite à l'envoi à 150 médecins selon une liste de coordonnées diffusée par la faculté de médecine de l'île de La Réunion et nos réseaux de connaissance ; soit un pourcentage de réponse obtenu à 29% en dénombrant 170 personnes interrogées.

Caractéristiques des médecins interrogés

Les médecins généralistes interrogés sont localisés à 44% en zone urbaine et pour 10 % d'entre eux ils exercent à proximité du littoral, contre 2 % dans les hauts de l'île, localité plus ennuagée. 56% des médecins sont installés en zone rurale. 2 % d'entre eux décrivent pratiquer proche du littoral en zone rural, et 6% sont dans les hauts à la campagne.

Pour comparer les zones climatiques, 26 % des médecins interrogés sont installés proche du littoral et 36% dans les hauts de l'île.

28 % sont âgés de 30 à 40 ans, 26 % sont âgés de 40 à 50 ans et pour le même pourcentage de 50 à 60 ans, et 16 % ont plus de 60 ans. Deux médecins n'ont pas pu répondre à cette question car âgés de moins de 30 ans.

Lorsqu'on les interroge sur la part occupée par la patientèle pédiatrique 54% déclarent que la pédiatrie occupe entre 10 et 30% de leur temps de consultation. 30% décrivent avoir 30 à 50% d'enfants en consultation de suivi. 8% des médecins déclarent avoir une patientèle en majorité pédiatrique. Et 8% décrivent qu'elle occupe moins de 10% de leur temps de consultation.

Méthodes de suivi des enfants

Selon des tranches d'âge définies mais non consensuelles : de 0 à 2 ans, ils suivent les enfants à 52 % tous les 2-3 mois, 48 % tous les mois. Entre 2 et 9 ans, 52% les voient en consultation selon leur besoin ; 30 % déclarent les suivre au moins 2 fois par an. 16% des médecins indiquent préférer les voir au moins 1 fois par an. 2% continuent à suivre les enfants tous les 2-3 mois. Puis de 9 ans à 18 ans, 60 % déclarent voir les enfants selon leur besoin. 22 % les reçoivent au moins 1 fois par an en consultation,4 % optent de les recevoir 2 fois par an. 8 % déclarent les voir moins d'une fois par an.

Réponse à l'objectif principal : Habitudes de prescription de la vitamine D

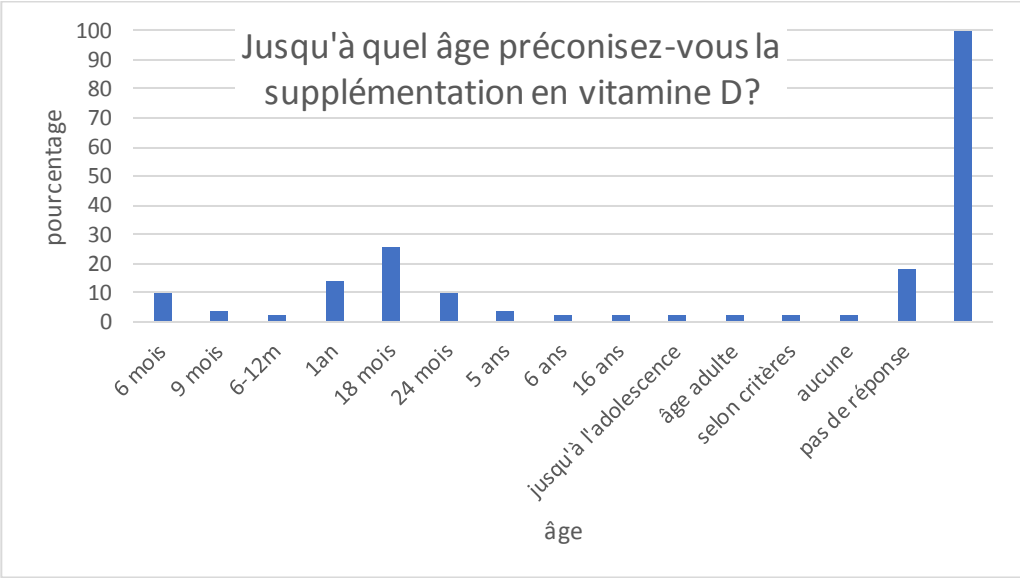
Au sujet de la prescription de la vitamine D, 70 % des médecins interrogés la prescrivent de façon systématique aux nourrissons.

Plus en détail, 8% des médecins interrogés disent arrêter la prescription systématique de vitamine D à l'âge de 6 mois. 24% des médecins arrêtent la prescription systématique à 1 an et 26 % l'arrêtent à 18 mois. 10 % des personnes interrogées préconisent son arrêt à l'âge de 2

ans. 1 médecin stoppe cette prescription à 16 mois, un autre entre 9 et 12 mois. Un médecin décrit adapter sa prescription selon le type d'allaitement : il ne supplémente pas les enfants nourris au lait artificiel considérant sa teneur en vitamine D suffisante. Un autre médecin souligne ne pas arrêter la prescription mais espacer les prises après l'âge de 2 ans.

Lorsque nous les interrogeons jusqu'à quel âge ils préconisent une prescription prophylactique en vitamine D, les avis sont très divers : sur les 50 personnes interrogées, 41 personnes ont répondu : 14% des médecins la préconisent jusqu'à 1 an. 26 % jusqu'à 18 mois, et 10 % jusqu'à 2 ans. 2 médecins la préconisent jusqu'à l'adolescence,1 précisant jusqu'à 16 ans. 6% l'utilisent jusqu'à 5-6 ans. 10% des médecins ne la préconisent que les 6 premiers mois, 4% jusqu'à 9 mois. Un médecin décrit rechercher les critères de prescription pour justifier l'ordonnance et un autre décrit la préconiser jusqu'à l'âge adulte. Enfin un médecin généraliste déclare ne pas préconiser de vitamine D.

Graphique 1 : Age limite préconisé pour une supplémentation en vitamine D



46 des médecins interrogés prennent en compte certains critères de prescription à savoir :

58% font attention à la pigmentation de la peau pour justifier de la prescription de vitamine D.

48 % jugent aussi de sa nécessité selon l'exposition au soleil.

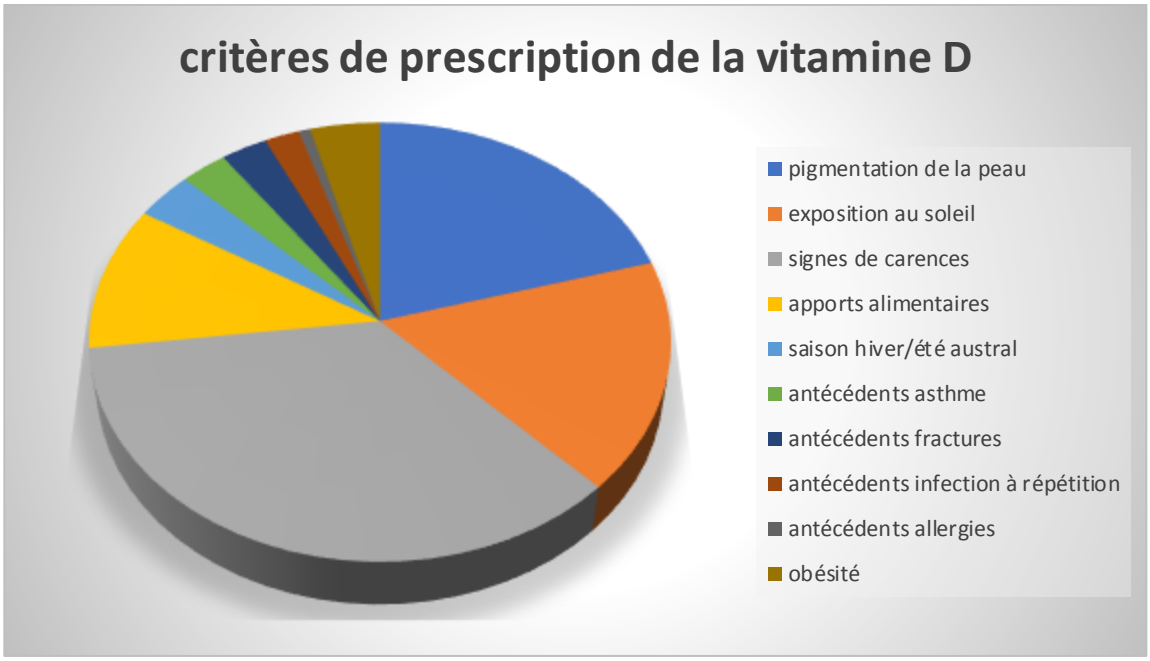
Tous les médecins recherchent des signes de carence (retard de croissance, retard d'acquisition, caries dentaires, douleurs osseuses…).

30 % d'entre eux prennent en compte les apports alimentaires : le lait enrichi 1er et 2ème âge, la consommation de produits laitiers, de poissons dit gras. 12 % considèrent comme facteur favorisant de prescription l'obésité de l'enfant.

10 % prescrivent la vitamine D selon la saison été/ hiver austral.

8 % des médecins prennent en compte les antécédents d'asthme, et les antécédents de fractures et 6% définissent l'antécédent d'infection à répétition comme facteur favorisant leur prescription. 2 % jugent que l'antécédent d'allergies est un critère à prendre en considération.

Graphique 2 : critères de prescription de la vitamine D par les médecins généralistes de l'Ile de La Réunion



Expériences professionnelles rapportées

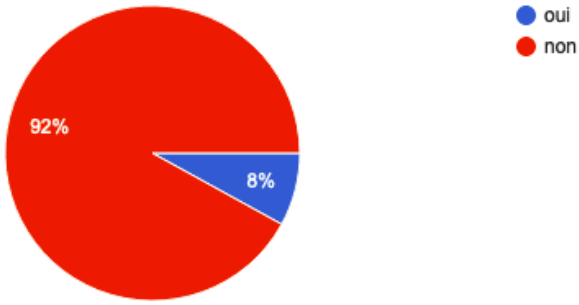
Un dosage de la vitamine D chez l'enfant a déjà été réalisé par 10 % des médecins interrogés.

20% d'entre eux ont déjà diagnostiqué ou suspecté un cas de rachitisme chez l'enfant.

Quand nous les interrogeons sur la vitamine D sous forme médicamenteuse, 92 % disent ne pas avoir constaté d'effet indésirable en rapport avec sa délivrance.

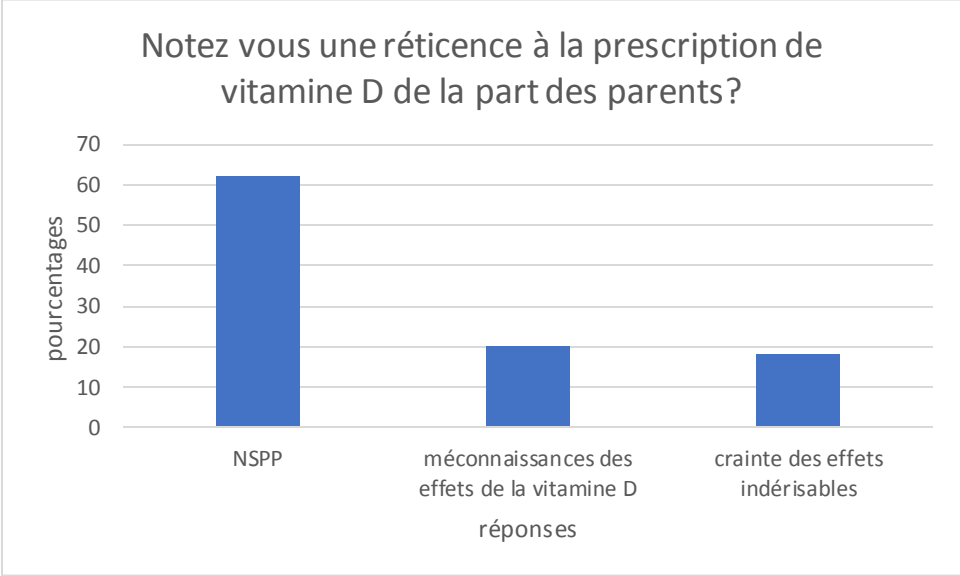
8% des médecins décrivent certains effets secondaires en rapport avec la prescription de vitamine D : une coloration dentaire, des douleurs osseuses, un prurit ou la détection de lithiase sous traitement par vitamine D.

Graphique 3 : effets secondaires rapportés chez les enfants traités par vitamine D



Lorsqu'on aborde l'intérêt des parents à l'utilité de la vitamine D pour leurs enfants : 2% des médecins décrivent une réticence fréquente des parents à sa prescription, a contrario, 60% décrivent l'absence totale de réticence.

Graphique 4 : réticence des parents à la supplémentation en vitamine D de leurs enfants.



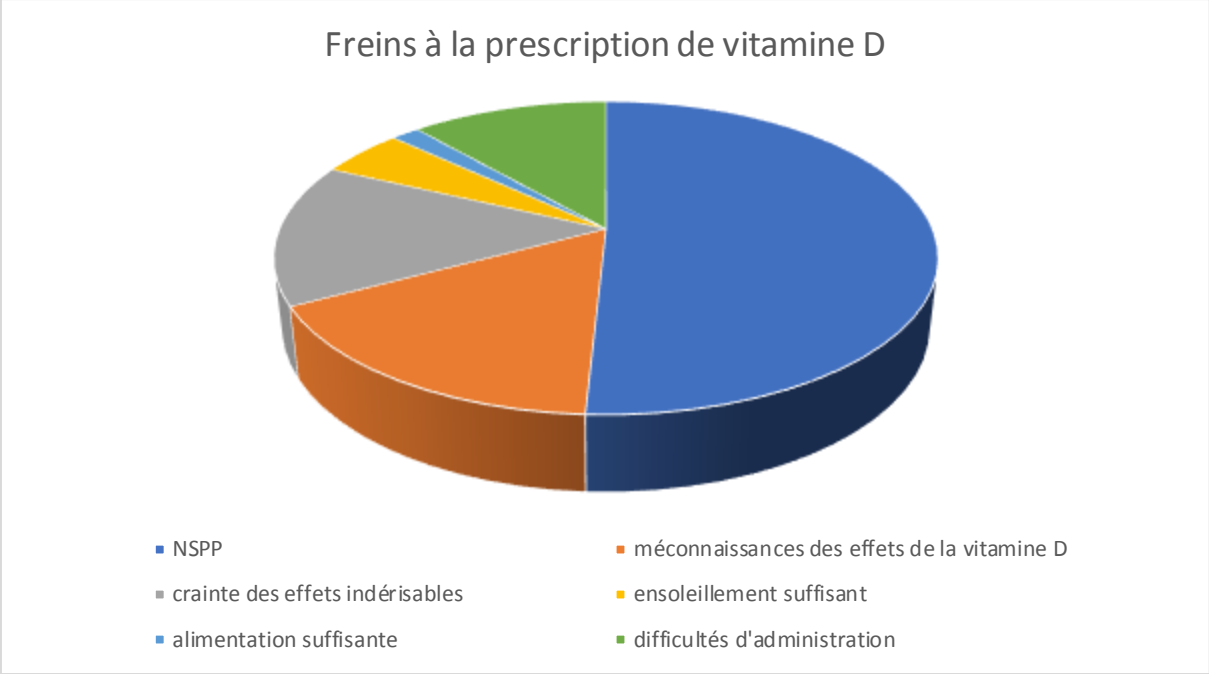
NSPP pour : Ne Se Prononcent Pas.

62% des médecins n'ont pas répondu à la question des freins à sa prescription.

Les freins à sa prescription sont pour 20 % dû à une méconnaissance des effets de la vitamine D, 18 % craignent les effets indésirables médicamenteux. 6 % des parents décrivent un ensoleillement suffisant selon les médecins, et 2 % pensent bénéficier d'une alimentation

suffisante. Enfin 14 % des médecins décrivent des difficultés d'administration de la vitamine D.

Graphique 5 : freins à la prescription de vitamine D par les médecins généralistes de l'Ile de La Réunion.



Cependant sur les 50 professionnels de santé interrogés, pour 4 %, les parents sont très souvent demandeur d'une prescription en vitamine D, pour 24 %, ils abordent le sujet fréquemment, et 20% n'en parlent jamais.

Posologies utilisées selon les tranches d'âge définies

Nous avons pris comme références médicamenteuses, deux dénominations commerciales considérées les plus communément utilisées : ZYMAD nom commercial du cholécalciférol ou vitamine D3 en compte-goutte ou l'ergocalciférol vitamine D2 nommé STEROGYL ; on retrouve aussi souvent l'UVEDOSE 100 000 UI sous forme d'ampoule à boire et ZYMAD 50 000 UI, 80 000 UI ou 200 000 UI sous la même forme galénique.

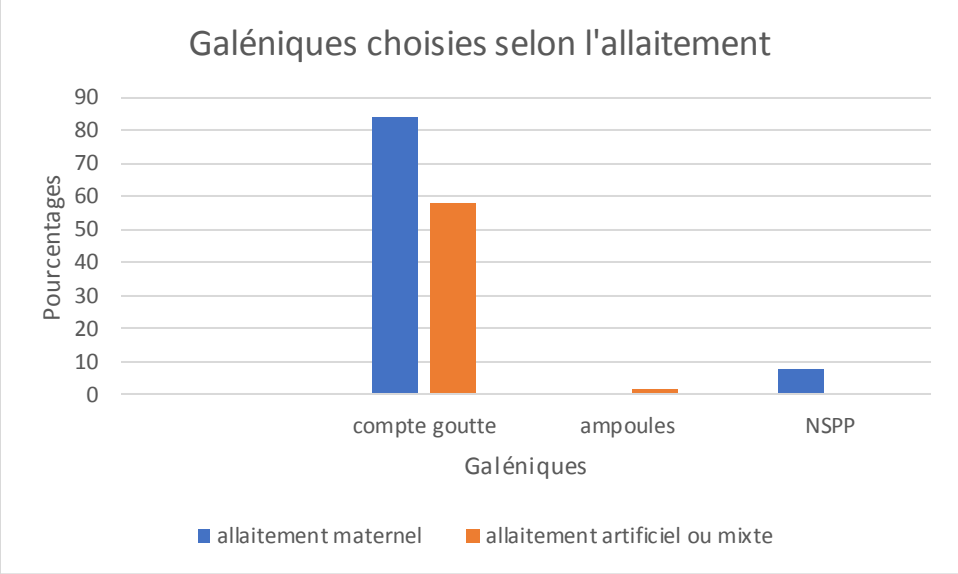
En termes de posologies chez les nourrissons, 92% des médecins nous ont répondu : ils indiquent utiliser à 34 % la ZYMAD au rythme de 4 gouttes par jour chez les enfants sous allaitement maternel ou lait non enrichi. 46 % préconisent 2 à 4 gouttes de ZYMAD en cas d'allaitement mixte ou nourris par un lait artificiel. 10 % utilisent le STEROGYL 1 à 2 gouttes

en cas d'allaitement artificiel ou mixte et 8 % prescrivent 2 à 5 gouttes en cas d'allaitement maternel.

Enfin un médecin a répondu prescrire une ampoule d'UVEDOSE tous les 3 mois ou utiliser ZYMAD.

Un médecin a indiqué utiliser de préférence le ZYMADUO contenant du fluor sans préciser la posologie. Et un médecin a répondu prescrire 2 gouttes de ZYMAD par jour aux nourrissons.

Graphique 6 : galéniques préconisés selon le type d'allaitement.

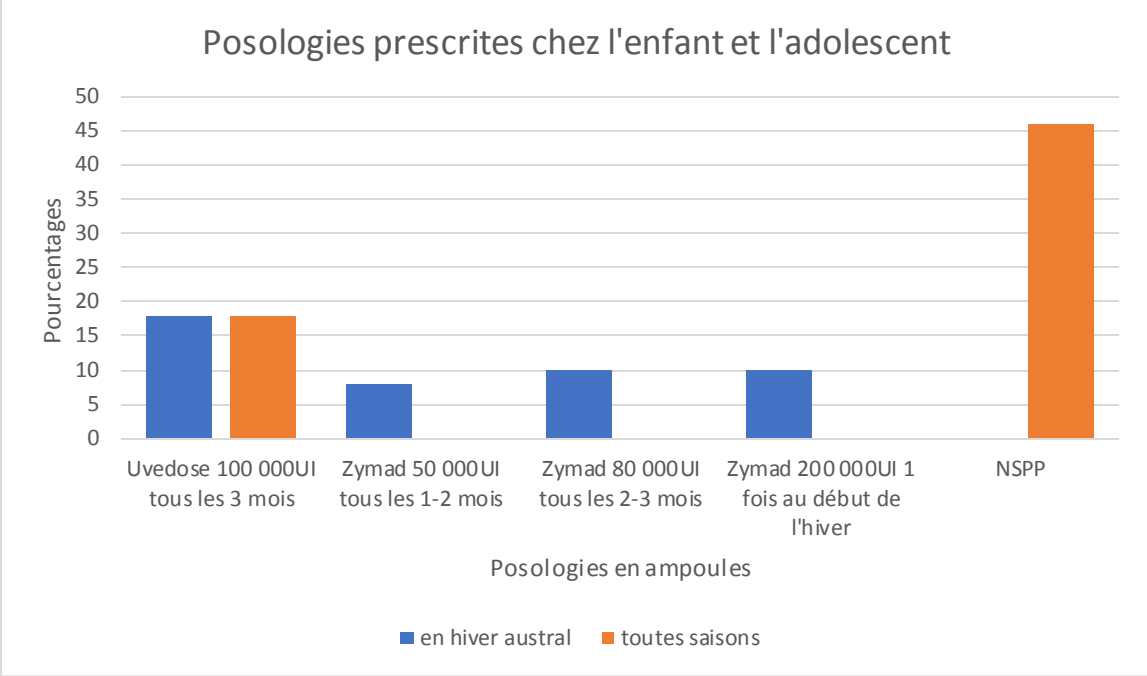


Lorsque nous les avons interrogés sur les posologies préconisées chez l'enfant et l'adolescent : 23 réponses sont manquantes pour cette question soit 46 % des médecins interrogés.

Les réponses sont très partagées : 18 % utilisent UVEDOSE 100 000UI ampoule à boire tous les 3 mois quel que soit la saison. Le même pourcentage décrit une prescription d'UVEDOSE à la même posologie tous les 3 mois en hiver seulement. 10 % prescrivent ZYMAD 200 000UI 1 ampoule en début d'hiver, ou 10% choisissent le schéma ZYMAD 80 000 UI 1 ampoule tous les 2 -3 mois en saison d'hiver. Enfin 8 % des médecins interrogés préconisent ZYMAD 50 000UI tous les mois ou tous les 2 mois en période hivernale.

Un médecin généraliste a répondu continuer la prescription de prises journalières de vitamine D. 3 médecins ont décrit ne pas prescrire de vitamine D chez l'enfant et l'adolescent et 2 médecins ont précisé prescrire ZYMAD 80 000UI 1 fois pour l'un en début d'hiver austral ; pour l'autre sans spécifier de saisonnalité et selon ses propres critères cliniques.

Graphique 7 : posologies prescrites chez l'enfant et l'adolescents par les médecins généralistes de l'Ile de La Réunion.



Modalités de prescription de la vitamine D

Quant aux modalités de prescription, tous les médecins répondent ne pas prescrire de calcium en association avec la vitamine D ; 2 professionnels n'ont pas rendu de réponse. Enfin, 14% d'entre eux prescrivent du fluor aux enfants, concomitante à la prescription de vitamine D.

Ensuite, 56% des médecins ont précisé quels étaient les conseils et informations données aux parents en rapport avec la prescription prophylactique de vitamine D :

- Sur le plan galénique, un médecin a précisé éviter la prescription d'UVESTEROL et préférer ZYMAD.
- Associée à la prescription, certains soulignent l'importance d'une exposition modérée mais quotidienne au soleil, d'environ 15 minutes selon leurs propos, aux horaires les moins à risque avant 10h après 15h.
- Certains insistent sur les apports alimentaires de calcium, contenu dans le fromage et la consommation de poisson gras.
- Ils rappellent les mesures hygiéno-diététiques avec l'intérêt de l'exercice physique pratiqué régulièrement, et d'une bonne hydratation.

- D'autres expliquent le mécanisme d'action de la vitamine D en rapport avec l'exposition au soleil ; ses effets bénéfiques sur le tissu osseux, cérébral, nerveux, sur la dentition, la croissance et l'immunité. Un médecin souligne l'importance d'un stockage osseux en calcium durant l'enfance, utile et fixé à l'âge adulte, nécessaire au moment de la ménopause chez la femme.
- Les médecins précisent aussi les bonnes modalités de délivrance : un médecin décrit préconiser une prise journalière le matin, en position assise s'il s'agit de l'ampoule à boire.
- Enfin un médecin généraliste insiste sur l'importance de sa délivrance durant l'enfance, faute d'une exposition au soleil suffisante à cette période de la vie.
- Un professionnel insiste sur le critère favorisant qu'est la pigmentation de la peau et suggère une supplémentation en cas de déménagement en métropole.
- Enfin 2 médecins soulignent son importance pour prévenir le rachitisme chez l'enfant.

Recommandations suivies par les médecins interrogés

Nous avons ensuite demandé aux médecins généralistes les références utilisées pour justifier leur prescription :

80 % déclarent ne se référer à aucune recommandation particulière. Les 20% le faisant, s'appuient sur les recommandations émises par la Société Française de Pédiatrie ; 2 se réfèrent aux recommandations de la Haute Autorité de Santé ; 2 à la revue Prescrire et 3 disent s'informer dans la littérature médicale. Un médecin se réfère aux thèses de médecine générale et la Revue du Praticien ou un autre aux recommandations de l'hôpital. Un professionnel décrit utiliser le Vidal.

Pour terminer le questionnaire, nous leur proposons de commenter celui-ci et donner leur avis sur la prescription de vitamine D chez l'enfant appliquée à l'île de La Réunion :
Nombreux sont ceux à souligner le manque de recommandations régionales, adaptées au contexte climatique et ethnique de l'île de la Réunion. Un des médecins précise l'importance de cette supplémentation chez les enfants à peau très pigmentée.

D'autres décrivent une alimentation suffisamment enrichie avec notamment la commercialisation de lait artificiel adapté aux besoins nutritionnels des nourrissons et enfants. Un médecin interrogé fait référence aux derniers articles publiés par la revue Prescrire qui suggère une posologie journalière de 500 UI par jour suffisante.

Un médecin souligne la mauvaise observance fréquente des parents : fait est de constater une prise journalière compliquée.

Un médecin décrit comme facteur de risque de rachitisme, la précarité qui rend difficile l'accès aux soins. Il insiste sur la nécessité d'arrêter la prescription en systématique pour privilégier une prise en charge personnalisée à chaque enfant, en prenant en compte les conditions de vie.

Un médecin généraliste vient rappeler que l'on manque de preuve scientifique quant à l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D au long cours et quelles sont les posologies adaptées, avec la nécessité de réaliser des études à fort niveau de preuve : randomisée comparative cas traités versus cas non traités, et une évaluation plus précise du risque de surdosage.

La notion de surdosage est soulignée par un autre professionnel.

Aussi, un médecin constate une prescription prolongée plus facile chez les pédiatres.

L'ensemble des réponses ouvertes est rapporté en annexe 6

Discussion

Représentativité de la population interrogée

Nous avons cherché à joindre le plus grand nombre de médecins généralistes installés sur l'île de La Réunion. Avec l'aide de la faculté, nous avons contacté par mail les médecins généralistes maîtres de stages universitaires soit 150 médecins. Puis nous avons fait appel à notre carnet d'adresse personnel : joint les confrères et consœurs, jeunes médecins installés ou connaissances. Selon les premières données du questionnaire : on a pu interroger des médecins de toute l'île, avec une certaine homogénéité : travaillant dans les Hauts ou au bord du littoral avec un ensoleillement bien différent. De même les professionnels de santé représentent de façon assez homogènes toutes les tranches d'âge. Seuls 16% ont plus de 60 ans. Aucune étude régionale n'est portée sur le même sujet, mais si l'on se reporte aux données de l'Insee de 2013 : 796 médecins généralistes étaient installés sur l'île. Notre questionnaire s'est adressé à 6% d'entre eux pour réaliser un état des lieux de la prescription de vitamine D chez l'enfant et l'adolescent sur l'île. D'autres études ont cherché à identifier les facteurs influençant la supplémentation vitaminique mais en interrogeant les parents, ou en réalisant des mesures biologiques de la vitamine D.

Réponses aux Objectifs de cette étude

Le Dr E. Mallet et son équipe, ont quant à eux publié de nombreuses recherches au sujet de la vitamine D avec notamment une étude multicentrique nationale concernant 3240 enfants âgés de moins de 6 ans : ils retrouvent ainsi un taux de prescription systématique de 66,6 % avant l'âge de 18 mois. En comparaison nous retrouvons un taux de prescription de 70 % sans avoir défini de tranches d'âge précise. Puis comme nous le supposions, une baisse du taux de prescription de la vitamine D jusqu'à l'âge de 18 ans. Seulement 2 des 50 médecins interrogés préconisent une prescription de la vitamine D jusqu'à l'adolescence et un médecin la préconise chez l'adulte aussi. Selon l'étude de E. Mallet, 41,5% des enfants de 19 mois à 5 ans sont supplémentés et 53,4% des prescriptions dans cette tranche d'âge sont en deçà des recommandations. (71)

Il est vrai que, selon les recommandations de la Société Française de Pédiatrie en 2012, l'objectif est de supplémenter au moins 80% des nourrissons de façon systématique : objectif

non atteint, du fait de réticence à la prescription de vitamine D par les professionnels de santé. Pourtant les études se font de plus en plus nombreuses à ce sujet, du fait d'un engouement récent suite à l'épidémie de Covid-19 et le rôle protecteur de la vitamine D.

- **Facteurs favorisants la prescription de Vitamine D**

Notre étude souligne l'importance de certains critères favorisant la prescription de vitamine D par les médecins de l'île de la Réunion : près de 50 % des professionnels interrogés prennent en considération la pigmentation de la peau et l'exposition au soleil. De même que pour un grand nombre, les signes de carence en calcium et en vitamine D, et les signes de rachitisme sont recherchés. Par contre le critère de saisonnalité ne s'applique pas ou peu sur l'île du fait certainement, de conditions climatiques bien différentes de la métropole et de l'Europe. Les apports alimentaires sont un critère de prescription mais il faut souligner que leur évaluation est chronophage et la teneur en vitamine D de certains aliments tels que le lait artificiel varie. Quant aux antécédents des enfants, tels que l'obésité, l'asthme, le terrain allergique, la notion de fracture ou d'infections à répétition n'entrent pas vraiment en compte dans leur décision.

Lorsqu'on aborde le sujet du rachitisme, il est intéressant de constater que 20% des médecins interrogés ont déjà suspecté un cas de rachitisme. La prévalence de celui-ci est mesurée à 0,2% en 1992, un cas en France a été répertorié en 2005. Selon l'Institut de Veille Sanitaire en 2012, 40% des jeunes européens seraient carencés en vitamine D. 80% de la population présenterait une insuffisance d'apport en vitamine D. Ces chiffres nous montrent que nous sous-estimons cette prévalence et qu'effectivement le rachitisme et la carence en vitamine D et calcium restent un problème de santé publique. L'intervention d'un des médecins interrogés vient alimenter cette problématique avec l'importance de prendre en compte les conditions socio-économiques et l'accès aux soins des enfants. Malheureusement il est probable que les enfants atteints de carence ou rachitisme ne puissent pas bénéficier du suivi médical nécessaire et ne sont donc pas pris en charge. Cela révèle tout le travail de fond qu'il reste à faire pour sensibiliser la population à leur droit à des soins gratuits et l'importance d'un suivi médical régulier.

Ce n'est pas le dosage de la vitamine D qui influence la prescription de celle-ci : seuls 10% des médecins ont déjà demandé sa mesure mais il est vrai que les recommandations ne préconisent pas son contrôle. Du fait de plusieurs caractéristiques :

La première est que le dosage de la vitamine D n'est pas consensuel avec la difficulté propre à mesurer le taux sérique de façon juste, et la deuxième est que l'intérêt de son dosage ne s'applique qu'à certains cas tels que l'insuffisance rénale, ou la prescription de médicaments pourvoyeurs d'une carence en calcium/ vitamine D.

On peut souligner que toutefois, l'observance des parents et leur intérêt à cette prescription influencent l'ordonnance avec parfois des parents qui demandent la supplémentation en vitamine D pour leurs enfants et notre étude qui rapporte que 60% des parents sont favorables à son utilisation.

- **Les freins à la prescription de vitamine D**

Les résultats de cette étude mettent en évidence les obstacles à sa prescription selon ces critères : la peur des effets indésirables avec des cas rapportés d'intoxication à la vitamine D et d'autres effets indésirables ; ainsi 4 médecins décrivent avoir observé un prurit sous vitamine D, la détection de lithiase rénale, une coloration dentaire et des douleurs osseuses effectivement décrits comme effets indésirables potentiels sous traitement vitamine D selon l'ANSM.

Récemment en novembre 2020, la Société Française de Pédiatrie a publié un article après le rapport de cas d'intoxication à la vitamine D suite au mésusage de compléments alimentaires disponibles sans ordonnance : une goutte équivalente à 500 voire 1000 UI de vitamine D. Ce constat a relancé l'importance d'actualiser les recommandations de supplémentation.

Ainsi la Société Française de Pédiatrie (SFP) précise qu'il est important que la vitamine D reste un médicament sous contrôle pharmacologique, avec les tests et études inhérents à son autorisation de mise sur le marché et que l'utilisation de compléments alimentaires doit être recherché par les professionnels de santé et encadrée.

La SFP précise vouloir simplifier ces recommandations avec ce message : préconiser 400 à 800 UI de vitamine D par jour aux enfants de 0 à 18 ans.

Nous avons interrogé les médecins sur l'utilisation de la vitamine D sous forme de Zymad, Sterogyl, Uvedose. Mais certains médecins et parents utilisent les compléments alimentaires disponibles sans ordonnance, du fait d'une meilleure tolérance : on peut nommer Pédiakid vitamine D et ErgyD. En effet pour Zymad, sont rapportés fréquemment des problèmes de transit chez les enfants à type de constipation, maux de ventre et nausées. L'ANSM n'a pas publié de rapport en ce sens malgré plusieurs déclarations d'effets indésirables. Cependant un avis complémentaire émis le 27 janvier 2021 vient apporter de nouvelles recommandations en rapport avec les cas de surdosage suite à l'utilisation de compléments alimentaires enrichis en vitamine D : et des cas d'hypercalcémie sévère chez 2 nourrissons en 2020. En première intention, ils invitent les professionnels de santé à interroger les parents sur l'administration de compléments alimentaires et de favoriser la vitamine D sous forme médicamenteuse : en préconisant Adrigyl Deltius ou Zymad. Sterogyl n'est pas conseillé en première intention du fait d'une demi-vie plus courte dans le plasma. En plus, le Sterogyl est fabriqué à partir d'une solution alcoolique qui rebutent les parents à son utilisation. Il est important je pense de connaitre les posologies et la composition de ces médicaments.

L'Uvestérol D a été retiré du marché suite au décès d'un nourrisson de 10 jours par arrêt respiratoire suite à l'administration par pipette du médicament, à Grigny dans le département du Rhône, en décembre 2017.

Zymad apporte pour 1goutte administrée 300UI de vitamine D3.

Adrigyl 1 goutte = 333 ui et Deltius 1 goutte = 200 unités.

Cela nous permet de rebondir au sujet des réponses des médecins interrogés : pour la plupart, aucun ne suit de recommandations particulières ; ce qui révèle l'absence de recommandations claires au sujet de la vitamine D.

Il apparait clair cependant qu'il n'est pas nécessaire d'associer la prescription de calcium du fait d'apports alimentaires suffisants bien décrits par le Comité Nutritionnel ESPGHAN et le CNSFP. Le fluor reste prescrit par 14% des médecins interrogés : des recommandations nutritionnelles indiquent un apport suffisant par l'alimentation et l'application de dentifrice. La prescription de fluor sous-tend la réalisation d'un bilan d'apport en fluor (sels alimentaires), et un risque de carie dentaire important chez l'enfant de 6 à 18 mois.

Enfin un autre frein apparaît suite à notre étude : celui des modalités de prescription.

La vitamine D médicamenteuse existe sous forme d'ampoule à boire, de compte-goutte, et de gélule : nombreuses sont aussi les dénominations commerciales ; et les recommandations selon les tranches d'âge. Les posologies varient beaucoup selon le produit choisi, ce qui ne facilite en rien, son utilisation en systématique.

De même que le rythme d'administration est très variable selon les tranches d'âge.

46% des médecins interrogés utilisent Zymad en compte-goutte au rythme de 2-3 gouttes par jour prescrites aux nourrissons sous lait artificiel, ou le Sterogyl 1-2 gouttes par jour. Les professionnels ont donc l'obligation de maîtriser ces posologies correctement et tout intérêt à se référer à une dénomination commerciale et une seule pour ne pas risquer le surdosage.

Enfin on peut s'interroger sur l'intérêt du suivi médical régulier des enfants, avec pour la plupart des professionnels ayant répondu au questionnaire, un suivi mensuel des nourrissons qui permet de contrôler la prescription de vitamine D : puis au décours l'observation de la diminution de sa prescription, du fait probablement d'un suivi médical plus éparse. Et comme un médecin l'a souligné : le suivi de l'enfant et de l'adolescent est primordial pour aussi détecter les troubles liés aux conditions socio-économiques de vie, repérer les comportements à risque et suivre bien entendu leur croissance.

On peut donc imaginer que si les enfants et adolescents étaient suivi de façon plus régulière, les médecins pourraient contrôler leur état de santé et ainsi les conseiller sur le plan diététique et nutritionnel, avec notamment le fait d'aborder la supplémentation en vitamine D.

Le rythme d'administration paraît être un frein en lui-même à la prescription : en effet les recommandations proposent une ampoule de vitamine D à l'entrée de l'hiver à renouveler une fois pour l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent. Ne serait-il pas intéressant d'envisager une supplémentation plus régulière, quotidienne ou mensuelle pour s'assurer de l'absence de carence et une meilleure observance des patients. Surtout que ce critère de saisonnalité s'applique peu à l'île de la Réunion.

Pour cela il est nécessaire de poursuivre les recherches pour chiffrer le taux de carence en vitamine D chez les enfants adolescents, et adultes. Voilà que le dosage sérique aurait un

intérêt pour mieux caractériser la vitamine D et ses nombreux rôles suspectés en immunologie, cardiologie, oncologie et rhumatologie.

Actuellement le dosage de la vitamine D est préconisé en gériatrie suite à de nombreuses études ayant caractérisé la prévalence de la carence en vitamine D chez les plus de 65 ans. Il serait intéressant de la mesurer de façon plus précise chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent pour ajuster sa prescription. Cependant il faut souligner que la prescription d'un dosage biologique de vitamine D coûte 11 euros et la Haute Autorité de Santé avait préconisé son déremboursement en 2013 suite à des prescriptions répétées jugées non justifiées.

Finalement l'Académie de Médecine indique des nombreux intérêts de son dosage selon ces critères mentionnés ci-dessous, validés par l'HAS en 2016 :

- Chutes à répétition chez les personnes âgées fragiles
- Ostéoporose avérée ou sujet à risque (corticothérapie au long cours par exemple), ostéomalacie, hyperparathyroïdie, fracture sur traumatisme mineur
- Lithiase rénale
- Syndrome de malabsorption dont chirurgie bariatrique
- Insuffisance rénale chronique, néphropathies chroniques
- Insuffisance hépatique
- Anomalie du bilan phospho-calcique
- Douleurs musculo-squelettiques sans explication
- Pigmentation de la peau (port de vêtements couvrants)

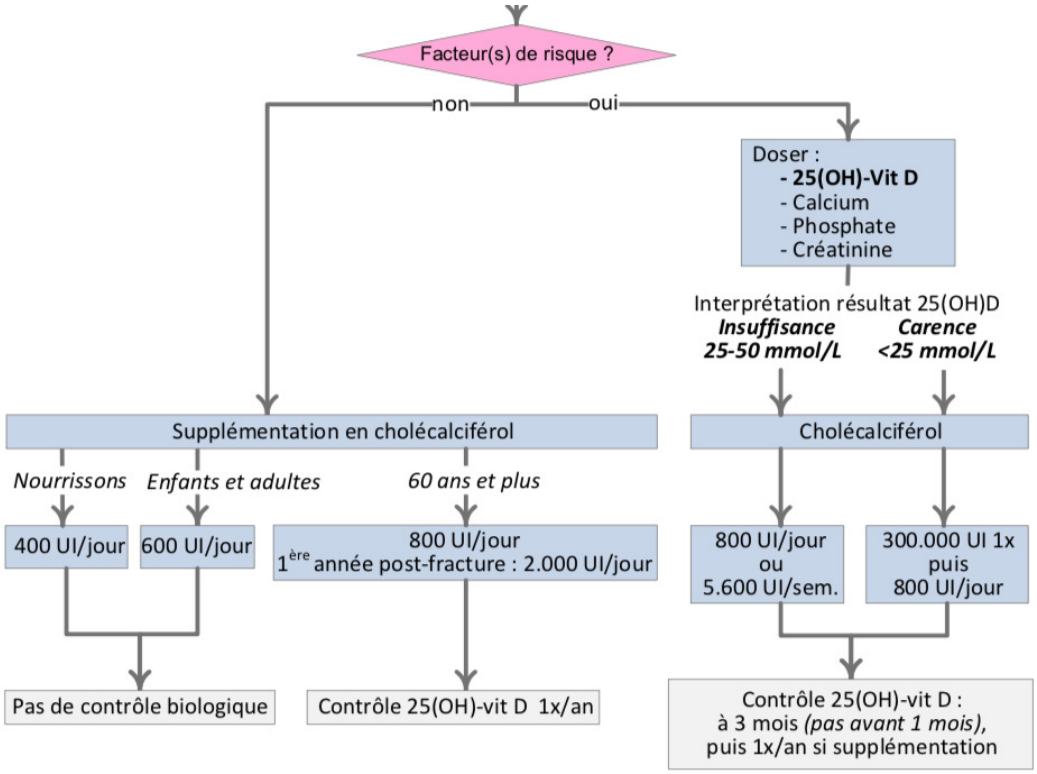
Selon le déficit mesuré, on parle d'insuffisance ou de carence en vitamine D qui permettent de définir les besoins journaliers :

- Insuffisance en vitamine D < 50 nmol/L soit < 20ng/ml
- Carence en vitamine D < 30 nmol/L soit < 12 ng/ml

Là encore la définition n'est pas très précise.

La vitamine D est lipophile et ses métabolites ont un polymorphisme tel, que son dosage biologique est difficile et dépend des techniques de laboratoire mais il est déjà important de la doser en étant à jeun pour éviter les fluctuations.

On peut ensuite se référer à quelques algorithmes décisionnels comme Garabédian s'est concentré à le faire, et selon les facteurs de risque identifiés, adapter notre prescription :



Dubost C, Uebelhart B. L'hypovitaminose D : hôpitaux universitaires de Genève. 2017

Application à la pratique quotidienne

Grâce à notre étude, on peut constater que sur l'île de la Réunion, les médecins généralistes supplémentent les nourrissons de façon systématique jusqu'à l'âge d'un an en moyenne, puis les indications décroissent jusqu'à l'adolescence faute de recommandations précises. De même les réponses apportées par les professionnels de santé de la Réunion, souligne l'hétérogénéité en termes de posologie, de période d'administration et de suivi de l'enfant. Cependant tous les médecins semblent rechercher de façon systématique les signes de carence en vitamine D et prennent en compte quotidiennement la pigmentation de la peau et l'exposition au soleil. Par contre la saisonnalité n'est pas un critère majoritaire dans le sens où sur l'île, l'exposition au soleil est considérée annuelle malgré deux saisons définies.

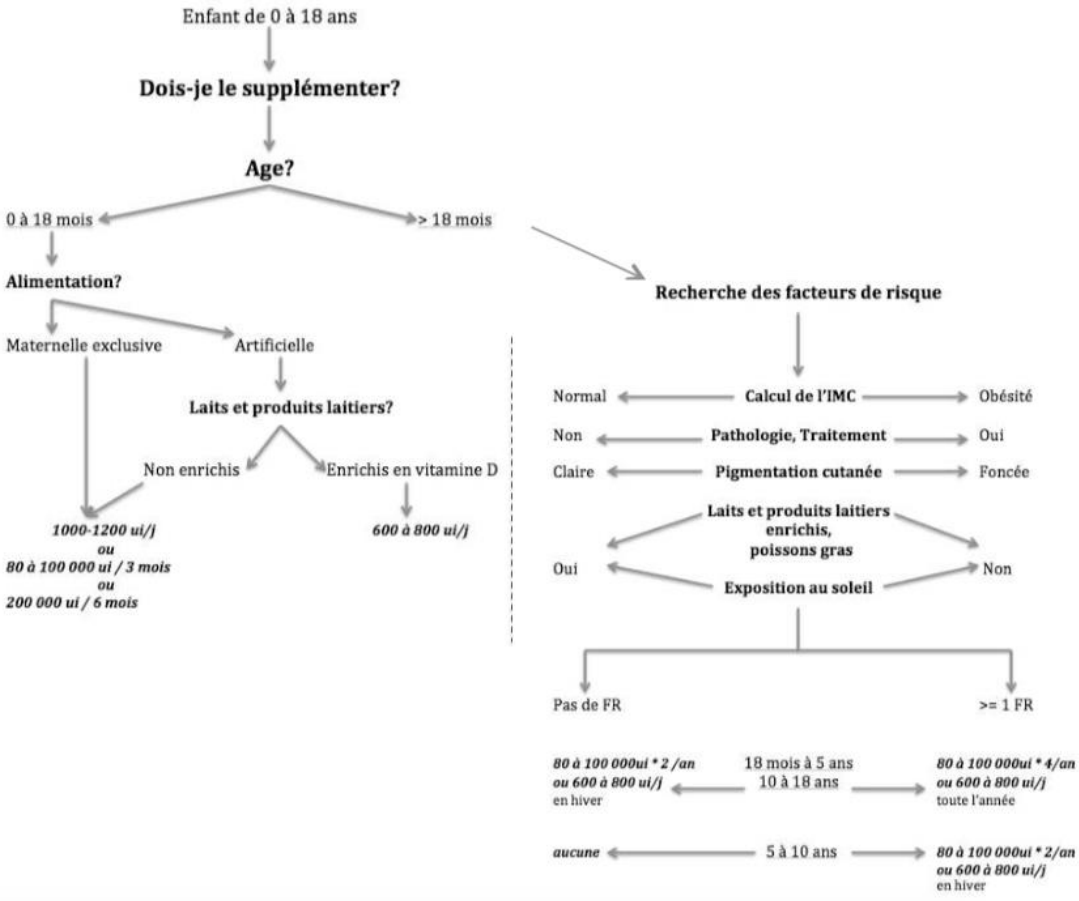
Dans le cadre de cette étude, nous souhaitons sensibiliser les médecins généralistes à l'importance d'une supplémentation en vitamine D chez l'enfant, aux vues de ses actions osseuses et extra-osseuses qui font les unes de l'actualité. Assurer un statut vitaminique correct

chez les enfants en période de croissance paraît être un objectif de santé publique, que l'on cherche à atteindre depuis la découverte du rachitisme au XIXème siècle. Depuis les découvertes sur la vitamine D n'ont cessé de se multiplier. Mais son rôle protecteur est difficile à prouver de façon formelle et surtout le risque de surdosage et d'hypercalcémie nourrie la controverse.

Au travers des recherches bibliographiques que nous avons effectuées durant cette étude : nous proposons un nouvel abaque décisionnel pour favoriser la prescription de vitamine D selon les recommandations de la Société Française de Pédiatrie et le recul dont on dispose.

Aide à la pratique aux médecins généralistes de l'île de la Réunion

Nous proposons ainsi un petit abaque issu d'une autre thèse sur la supplémentation en vitamine D réalisée dans les Pyrénées et avec nos conclusions propres, une fiche mémo pour une application simplifiée des recommandations :



Delahaye M. États des lieux de la supplémentation en vitamine D des enfants par les médecins du Béarn

Fiche mémo adressée aux médecins généralistes de l'île de La Réunion :

Pour les enfants et adolescents en. 10 points :

1) Prendre en compte la **pigmentation de la peau** et prescrire plutôt 900 UI jour chez le nourrisson soit 3 gouttes de Zymad ;
2) Poursuivre la supplémentation après l'âge de 2 ans : en parler à chaque consultation de suivi comme on contrôle la croissance de l'enfant, soit 100 000UI par semestre,
3) **Exposition au soleil** ? si faible : proposer une prescription régulière, soit 100 000UI tous les 3 mois,
4) **Port de vêtements couvrants** ? proposer une prescription régulière,
5) Si **pathologie chronique** ou facteurs de risque tels que :
    - Syndrome de malabsorption intestinale
    - Néphropathie chronique, insuffisance hépatique,
    - Maladies auto-immunes
    - Corticothérapie, antiépileptiques, antirétroviraux
    - Obésité de l'enfant,
    - Infections respiratoires à répétition,
    - Cardiopathies
    - Signes de carences cliniques, suspicion de rachitisme

Favoriser un apport quotidien ou hebdomadaire au long terme ;

6) Carence en vitamine D identifiée : 800-1000UI jour, ou 1 ampoule de 100 000UI par mois pendant 1-2mois puis 800 UI/jour ; assurer un apport quotidien ou hebdomadaire jusqu'à contrôler un taux > 30 ng/mL ou 75 nmol/L ;
7) Nourrisson de plus de 18 mois et jusqu'à 2 ans : au moins 500UI par jour ou apport trimestriel/ semestriel
8) Enfant de plus de 2 ans et jusqu'à 10 ans : apport d'au moins 600 UI par jour ou dose de charge semestrielle,
9) Adolescents de 10 à 18 ans : dose de charge trimestrielle ou semestrielle,
10) **Attention aux compléments alimentaires :** parfois 10 000UI dans 1 goutte
    Exemple du Pédiakid 1 goutte = 500UI : rechercher cette consommation auprès des parents de façon assez systématique ;

Fiche mémo adressée aux parents et enfants, la vitamine D en 5 points :


Pourquoi faire ?
Madame VITAMINE D
RENFORCE LES OS
BOUCLIER CONTRE LES MALADIES
OÙ LA TROUVER ?

CE QU'IL FAUT SAVOIR :

1) Qu'est ce que la vitamine D ?

Utile pour avoir des os solides, favorable au fonctionnement normal de l'immunité pour protéger vos enfants des infections notamment respiratoires. Serait un facteur protecteur pour le coeur, les reins, le cerveau ...

2) Quels sont les besoins en vitamine D de vos enfants ?

Selon les récentes études scientifiques, nos enfants ont des besoins quotidiens comme le calcium apporté par la consommation de produits laitiers !
La vitamine D est présente en faible quantité dans notre alimentation (jaune d'oeuf, saumon, thon, lait de croissance, huiles de poisson ...)
Il faut savoir que nous fabriquons la vitamine D grâce à l'exposition au soleil de notre peau, mais pas suffisamment donc pensez a donner de cette vitamine à vos enfants.

3) Les signes de carence en vitamine D ?

Caries dentaires, retard de croissance, douleurs musculaires et osseuses dites "de croissance", infection à répétition, peau pigmentée, port de vêtement couvrant.

4) La vitamine D un médicament sans danger ?

Préférez une prescription du médecin traitant plutôt que l'usage d'un complément alimentaire car ce dernier ne dispose pas de contrôle pharmacologique et peut être à l'origine d'une intoxication comme ont été rapportés certains cas en 2020.

5) En parler au médecin traitant :

Aborder le sujet de la vitamine D au cours d'une visite chez son médecin comme on aborde le suivi de la bonne croissance de son enfant.
Pensez à donner de la vitamine D au moins 1 à 2 fois par an par an quel que soit son âge.

DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN OU PHARMACIEN

Pour plus d'informations

Le QR code renvoie au site de l'ANSM : https://ansm.sante.fr/actualites/vitamine-d-chez-lenfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour-prevenir-le-risque-de-surdosage , qui décrit la conduite à tenir en tant que parents en rapport avec l'utilisation de la vitamine D chez les enfants.

Notre travail a permis de décrire et caractériser la supplémentation en vitamine D chez le nourrisson, l'enfant et, l'adolescent sur l'Ile de La Réunion et d'exposer les facteurs favorisants sa délivrance et les freins à sa prescription. Cette étude met en évidence la nécessité d'un guide de pratique pour les médecins généralistes, adapté à leur lieu d'exercice, avec l'apport nécessaire de nouvelles preuves scientifiques pour favoriser son utilisation.

Notre étude est descriptive et de faible niveau de preuve. C'est pourquoi il serait intéressant de poursuivre ce travail de recherche au travers d'une étude interventionnelle prospective pour détailler la carence en vitamine D chez les enfants Réunionnais, par le recueil de dosages sériques répétés sur plusieurs années, selon les tranches d'âge ; Mais aussi, une étude pour évaluer les conséquences sur la croissance de l'enfant en comparant les enfants supplémentés et non supplémentés.

Conclusion

Notre questionnaire a interrogé environ 6% des médecins généralistes de l'île de la Réunion et nous avons pu établir un état des lieux de la supplémentation en vitamine D des nourrissons, enfants et adolescent par les médecins de l'île. Nous avons ainsi pu détailler les habitudes de prescription, les facteurs favorisants et les freins à l'utilisation de la vitamine D.

Nous avons constaté comme d'autres études régionales auparavant, que la supplémentation est très hétérogène selon l'âge de l'enfant du fait de recommandations peu uniformisées. La supplémentation des nourrissons est de pratique courante et décline au fur et à mesure de l'âge. Nous constatons qu'à l'adolescence, très peu de médecins continuent à les supplémenter en vitamine D malgré une vélocité de croissance connue. Il faut souligner un fait intéressant : 62 % des médecins interrogés n'ont pas répondu à la question des freins à la prescription de la vitamine D : est-ce du fait d'un manque de recul ou d'un manque de clarté quant à son utilité ?

20% des généralistes ne parlent pas de la vitamine D dans leur pratique courante.

Les recommandations émises suite à la circulaire ministérielle de 1963 semblent de moins en moins appliquées : notamment on constate une moindre prescription après l'âge de 2 ans. Les recommandations du CNSFP de 2012 sont plus précises faisant suite à plusieurs décennies de recherche, et constituent un important indicateur de pratique mais elles restent insuffisamment appliquées car critiquées et non validées.

Suite à notre questionnaire on peut cependant émettre quelques suggestions favorisant l'utilisation simple et sécurisée de la vitamine D chez les enfants et adolescents : le rachitisme est devenu rare depuis la généralisation de la prévention par la vitamine D et son utilité est déjà soulignée par notre histoire. L'alimentation est une source naturelle d'apport en calcium mais la vitamine D quant à elle, se retrouve peu dans notre alimentation : les poissons gras, les huiles de poisson, le jaune d'œuf. Vitale, on la fabrique cependant par synthèse cutanée sous l'effet des rayons UV-B, mais cela reste insuffisant. Nous avons donc enrichi les laits artificiels pour nourrissons qui apportent en moyenne 50UI pour 100ml.

Pour un apport de 500UI par jour évaluée en France, en Europe et dans les autres pays du

monde, comme utile et protecteur : qui serait applicable à toutes les catégories d'âge : la vitamine D sous forme médicamenteuse pourrait être prescrite de façon plus régulière.

Une première conclusion est de privilégier une supplémentation chez les enfants allaités au sein et à la peau très pigmentée. Puis il s'agit de prendre en compte les autres facteurs de risque : le port de vêtements couvrants, la couverture nuageuse ou la saison, les pathologies à risque comme les malabsorptions intestinales, l'iatrogénie (corticothérapie, antiépileptiques).

Le rôle du médecin généraliste est un rôle de médecin de famille : assurer un bon suivi médical des enfants permet de s'interroger sur leurs besoins de façon plus régulière : en rapport avec la vitamine D, les signes de carence telles que les douleurs osseuses, le suivi de la croissance permettent de faciliter sa prescription. Son mésusage est plutôt facile à contrôler puisque l'on connait le risque de surdosage et que l'on peut ainsi informer les parents correctement. Aborder l'utilisation de compléments alimentaires et rechercher la prise de vitamine D en dehors de sa forme médicamenteuse, permet d'éviter le risque d'intoxication. Songer à sa prescription au cours d'une consultation de suivi peut devenir habituel. D'autres études viendront confirmer son rôle protecteur et sa faible innocuité.

A ce jour, et suite à cette étude, nous proposons une fiche mémo pour inviter les médecins généralistes de l'île de la Réunion à prescrire la vitamine D tout au long de l'enfance et aussi à l'adolescence. Une fiche mémo adressée aux parents et aux enfants permettraient d'éduquer et de diffuser l'information.

Une certitude : La vitamine D est nécessaire à la bonne croissance des os, et stimule l'immunité. Envisager une supplémentation régulière et pour tous les âges semble être à considérer et évaluer de façon plus précise.

Résumé :

Une connaissance universelle : les enfants ont besoin de vitamine D. au travers de l'histoire et de sa découverte, la vitamine D est un sujet d'étude intarissable car elle a et aurait de nombreux rôles suspectés dans le métabolisme vivant. Une certitude est qu'elle est nécessaire au métabolisme phospho-calcique et la croissance chez l'enfant. Des recommandations internationales européennes et françaises suggèrent une supplémentation tout au long de la croissance. Notre étude vient établir un état des lieux de la supplémentation chez les enfants et adolescents par les médecins généralistes de l'île de la Réunion, dont la particularité est que l'ensoleillement est quasi-annuel.

Nous avons conduit une étude descriptive transversale au travers d'un questionnaire diffusé à 50 médecins pratiquant sur l'île : nos résultats indiquent que 70% des médecins prescrivent la vitamine D de façon systématique chez les nourrissons. La plupart préconise une supplémentation jusqu'à l'âge de 12 ou 18 mois. Seuls deux médecins préconisent sa prescription jusqu'à l'adolescence. Les facteurs favorisant sa prescription sont l'alimentation, la pigmentation de la peau, les signes de carences cliniques, et l'exposition au soleil, par ordre de fréquence. 10% des médecins interrogés ont déjà prescrit un dosage de vitamine D chez l'enfant. 20% ont déjà suspecté un cas de rachitisme. Pour 90 % des médecins, aucun effet secondaire n'est déclaré en rapport avec la prescription de vitamine D. Et 60% des parents ne présentent aucune réticence à son administration chez leurs enfants. Mais 14 % d'entre eux décrivent une administration difficile. La plupart des médecins généralistes prescrivent la vitamine D sous forme de gouttes chez le nourrisson et en doses journalières, puis sous forme de dose de charge chez l'enfant et l'adolescent selon des posologies très variées. 16 % utilise Uvedose 100 000UI tous les 3 mois quelques soit la saison, les autres favorisent sa prescription en période d'hiver austral. 78% des médecins généralistes interrogés déclarent ne se référer à aucune recommandation particulière, constituant ainsi un vrai frein à sa prescription. Les autres freins à sa prescription sont la peur des effets indésirables en rapport avec les cas d'intoxication rapportées, les modalités de prescription avec des incertitudes en termes de posologie et de galénique.

En conclusion, la supplémentation en vitamine D décline au fur et à mesure de l'âge de l'enfant du fait de recommandations non validées et donc peu suivies. Mais on peut souligner la faible innocuité de la vitamine D et son intérêt grandissant pour la santé des enfants et adolescents : nous proposons d'encourager sa prescription au cours de la croissance pour assurer un bon

capital osseux à l'âge adulte et pour tous ses rôles protecteurs notamment en termes d'immunologie avec des études en cours et à venir.

Abstract:

A universal knowledge: children need vitamin D. Throughout Human History and its discovery, vitamin D is an essential subject because it has and would have many roles in living metabolism. What is sure is that it is useful for bones metabolism and child growth. International European and French recommendations suggest a supplementation throughout growth.

Our study shows an inventory of vitamin D supplementation for children and teenagers by general practitioners on Reunion's Island where sunshine is almost annual. We drove a cross-sectional descriptive study thanks to a survey which was given to fifty doctors practicing on the island. Our results indicate that 70% of general practitioners systematically prescribe vitamin D to children. Most of them recommend supplementation up to 12 or 18 months. Only two doctors advise vitamin D until teenage age.

The favoring factors of prescription are skin pigmentation, signs of clinical deficiencies, and sun exposure in an evolution order. 10% of doctors have already prescribed a vitamin D measurement. 20% have already suspected rickets. For 90% of doctors no adverse effects are reported after vitamin D supplementation. And 70% of parents show no reluctance to prescribe vitamin D to their children. But 14% of them describe a difficult deliverance.

Most doctors prescribe vitamin D in daily drops to the children. Then, they take it in loading doses with very varied dosages depending on the child. 16% of doctors use Uvedose 100 000 UI every 3 months whatever the season, others prefer its prescription during the austral winter. 78% of general practitioners state that they do not refer to any recommendation leading to a real brake on the vitamin D prescription. The other brakes are the fear of adverse effects like some cases of reported intoxications, the terms of prescription with many uncertainties about dosage and galena.

To conclude, vitamin D supplementation declines with children's age because of unapproved and unfollowed recommendations. However, we can underline the safety of vitamin D supplementation and its growing interest to children's and teenagers' health. We offer to encourage its prescription throughout growth to ensure bone capital for adults and for all protective roles confirmed and suspected as in immunology with ongoing and future studies.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Tonson la Tour A, Wilhelm-Bals A, Gonzalez Nguyen Tang E, Girardin E. Le point sur la vitamine D. Paediatrica. Volume 23, N°4. Genève. 2012. 16-21p.*
2. *Mallet E. Épidémiologie du rachitisme carentiel. EMC-Endocrinologie 1. CHU de Rouen. 2004. Elsevier :1 ;163-169.*
3. *Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, 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 Pediatrics. Arch Pédiatr 2012 ;19 :316-28.*
4. *Bosomworth NJ. Atténuer la carence épidémique en vitamine D : La tourmente des données scientifiques. Can Fam Physician. 2011 ;57(1) :e1–e6.*
5. *Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 ;357(3) :266–81.*
6. *Prentice A, Schoenmakers I, Jones KS, Jarjou LMA, Goldberg GR. Vitamin D Deficiency and Its Health Consequences in Africa. Clinic Rev Bone Miner Metab. 2009;7:94–106.*
7. *Gannagé-Yared MH, Tohme A, Halaby G. L'hypovitaminose D, problème mondial majeur de santé publique. Presse Médicale. 2001 ;30(13) :653- 658.*
8. *Van der Wielen RPJ, de Groot LCPGM, van Staveren WA, Löwik MRH, van den Berg H, Haller J, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. The Lancet. 22 juill 1995;346(8969):207- 210.*
9. *Lawson M, Thomas M. Vitamin D concentrations in Asian children aged 2 years living in England: population survey.BMJ. 2 janv 1999;318(7175):28.*
10. *Prescrire rédaction. Prévenir le rachitisme par la vitamine D. « Supplémentation chez certains enfants » ; Rev Prescrire 2013 ; 33 (362) ; 916-923.*
11. *Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, et al. Bone turnover in children with vitamin D deficiency rickets before and during treatment. Acta Paediatr 2000; 89:513.*
12. *Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006;116(8):2062-72.*
13. *Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics 2008; 122:398.*
14. *Le Bot N; Favre J; Université du droit et de la santé (Lille). Supplémentation en vitamine D chez le nourrisson : observance lors des 7 premiers mois de vie et influence*

des facteurs médicaux et sociodémographiques : étude épidémiologique de cohorte prospective. Thèse d'exercice : Médecine générale : Lille 2 : 2017.

15. *Uday S, Kongjonaj A, Aguiar M, Tulchinsky T, Högler W. Variations in infant and childhood vitamin D supplementation programmes across Europe and factors influencing adherence. Endocr Connect. 2017;6(8):667-675.*
16. *Sparrenberger K, Friedrich RR, Schiffner MD et al. (2015) Ultra-processed food consumption in children from a Basic Health Unit. J Pediatr (Rio J) 91, 535-542.*
17. *Delahaye M. État des lieux de la supplémentation des enfants en vitamine D par les médecins du Béarn. Thèse d'exercice : Médecine humaine et pathologie. Lyon :2014.*
18. *Garabédian M. Vitamine D : faut-il revoir les besoins et apports recommandés ? Cah Nutr Diététique. Oct 2008; 43(5):229- 234.*
19. *Montée N. Étude descriptive d'une population d'adolescents obèses de grade 2 à l'île de La Réunion. Détermination du statut en vitamine D et de l'association des concentrations sériques en 25-hydroxyvitamine D avec les composantes du syndrome métabolique [Thèse d'exercice]. [2014-...., France]: Université de Bordeaux; 2015.*
20. *Bougle D; Université de Caen. Statut vitaminique D d'enfants et adolescents en Basse-Normandie : relation avec la saison et le statut pondéral. Thèse d'exercice. Médecine Générale. Caen.[S.l.]:[s.n.].2013.*
21. *Pretat V ; Pecheur H ; Université de Strasbourg. Statut vitaminique D chez les enfants de 2 à 18 ans : résultats d'une étude rétrospective menée au service de pédiatrie de Saverne de janvier 2010 à janvier 2013. Existe-t-il des solutions simples ?Thèse d'exercice. Médecine Générale. Strasbourg. [S.l.]:[s.n.].2013.*
22. *Garabédian M ; Menn S ; Warlrant-Debrayl O ; Tenturier C ; Delaveynn R ; Roden A. Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. Validation d'un abaque décisionnel non invasif prenant en compte l'exposition solaire et les apports exogènes de vitamine D. Archives de Pédiatrie. Volume 12, n°4. 410-419. 2005*
23. *Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 10. Art. No.: CD006944.*
24. *Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC. The Effect of Regular Sunscreen Use on Vitamin D Levels in an Australian Population: Results of a Randomized Controlled Trial. Arch Dermatol.1995;131(4):415–421.*

25. *Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. For the VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2019; 380:33-44.*
26. *Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. Am J Clin Nutr. Juin 2009;89(6):1997S- 2008S.*
27. *Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. Nov 2007;22(11):1668- 1671.*
28. *Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evid Report technology Assess. août 2007;(158):1- 235.*
29. *Audran M, Briot K. Analyse critique du déficit en vitamine D. Rev Rhum. Mars 2010;77(2):139- 143.*
30. *Bogliolo Hauss N, Durand M. Etat des lieux sur la supplémentation en vitamine D chez l'enfant : enquête dans l'agglomération du Havre. [s.l] :[s.n]. Thèse d'exercice : Université de Rouen. 2007.*
31. *Guilland J-C. La vitamine D. 1ère édition. Paris, Edition Lavoisier Médecine sciences ; 2015.*
32. *Georgieva V, Kamolvit W, Herthelius M, Lüthje P, Brauner A, Chromek M. Association between vitamin D, antimicrobial peptides and urinary tract infection in infants and young children. Acta Paediatr. 2019 Mar;108(3):551-556.*
33. *Zisi D, Challa A, Makis A. The association between vitamin D status and infectious diseases of the respiratory system in infancy and childhood. Hormones (Athens). 2019 Dec;18(4):353-363.*
34. *Jat KR, Khairwa A. Vitamin D and asthma in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Lung India. 2017 Jul Aug;34(4):355-363.*
35. *Yakoob MY, Salan RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016, issue 11. Art. No: CD008824.*
36. *Matsuoka, L.Y., Ide, L., Wortsman, J., MacLaugh- lin, J., and Holick, M.F. 1987. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 64:1165–1168.*

37. *Démarchez M. La dose érythémateuse minimale/DEM [Internet]. Biologie de la Peau. 2012 [cité 4 nov 2013]. Disponible sur: http://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot167.*
38. *Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y,Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 Oct;173:280-285. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021. Epub 2016 Dec 5. Review*
39. *Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznik SH, Encinas-Dominguez C, et al. (1998). The nuclear vitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. Rev J Bone Miner Res, 13 : 325-49.*
40. *Van Den Bemd GJ, Pols HA, Leeuwen JP (2000). Anti-tumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D analogs. Curr Pharm Des, 6 : 717-32.*
41. *John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J (1999). Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 8: 399-406.*
42. *Kampman E, Slattery ML, Caan B, Potter JD (2000). Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk. Cancer Causes Control, 11 : 459-66.*
43. *Lemire J (2000). 1,25-dihydroxyvitamin D3: a hormone with immunomodulatory properties. Z Rheumatol, 59 (Suppl. 1) : 24-7.*
44. *Mathieu C, Waer M, Casteels K, Laureys J, Bouillon R (1995). Prevention of type I diabetes in NOD mice by nonhypercalcemic doses of a new structural analog of 1,25-dihydroxyvitamin D3, KH1060. Endocrinology, 136 : 866-72.*
45. *Hullet DA, Cantorna MT, Redaelli C, Humpal-Winter J, Hayes CE, Sollinger HW, De Luca HF (1998). Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. (1)Transplantation, 66 : 824- 8.*
46. *Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, et al. The VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): Rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. Contemp Clin Trials. 2012;33:159–71.*
47. *Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the Vitamin D Assessment Study : a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2017;2:608–616.*
48. *Aboussad A, Souhail F, Slaoui B, Dehbi F. Le rachitisme carentiel commun. J Pédiatrie Puériculture. Mars 2000;13(2):95- 99.*

49. *Aspects cliniques des rachitismes | Société Française de Pédiatrie [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: http://www.sfpediatrie.com/page/aspects-cliniques-des-rachitismes*

50. *Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. Cochrane Database Syst Rev. 6 oct 2010;(10).*
51. *Baroncelli GI, Bertelloni S, Ceccarelli C, Amato V, Saggese G. Bone turnover in children with vitamin D deficiency rickets before and during treatment. Acta Paediatr. 2000;89(5):513.*
52. *Interventions for Improving Bone Mineral Density and Reducing Fracture Risk in Osteogenesis Imperfecta: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-a... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=reducing+fracture+risk+sridharan*
53. *Philippe HJ. Supplémentation au cours de la grossesse [Internet]. Gyne Web.1999 [cité 9 oct 2013].Disponible sur:http://www.gyneweb.fr/Sources/gdpublic/neufmois/suppl_gr.htm*
54. *Mallet E, Henocq A, De Menibus C. Effets de la supplémentation de la mère en vitamine D sur l'incidence de l'hypocalcémie néonatale. Journées Parisiennes de Pédiatrie, Paris,1992: Flammarion Médecine9 Sciences; 1991 p.67 - 69.*
55. *European Food Safety Autority. Tolerable upper levels for vitamins and minerals. [Internet]. 2006 [cité 6 nov 2013]. Disponible sur: http://www.efsa.europa.eu/fr/ndatopics/docs/ndatolerableuil/pdf*
56. *Rosendahl J et coll. "Effect of higher vs standard dosage of vitamin D3 supplementation on bone strength and infection in healthy infants : a randomized clinical trial" JAMA Pediatr 2018 ; **172** (7) : 646-654 + annexes : 14 pages.*
57. *Haute Autorité de Santé, utilité clinique du dosage de la vitamine D. Saint Denis La Plaine : HAS ; janvier 2013.*
58. *Institute of Medicine, Ross,AC, Taylor,CL, Yaktine,AL, Del Valle,HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academics Press; 2011. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/TO C.pdf*
59. *Braegger et al, Vitamin D in the Healthy European Paediatric Population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013 – Volume 56 – Issue 6 – p 692–701.*
60. *Stewart WK et al, The changing incidence of rickets and infantile hypercalcemia as seen in Dundee. The Lancet: Volume 283, Issue 7335, p679-682; march 28, 1964.*

61. *Holmlund-Suila, E., Viljakainen, H., Hytinantti, T., Lamberg-Allardt, C., Andersson, S., & Mäkitie, O. (2012). High-Dose Vitamin D Intervention in Infants-Effects on Vitamin D Status, Calcium Homeostasis, and Bone Strength.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, *97(11), 4139-4147. https://doi.org/10.1210/jc.2012-1575*

62. *Gallo S, Comeau K, Vanstone C, et al. Effect of Different Dosages of Oral Vitamin D Supplementation on Vitamin D Status in Healthy, Breastfed Infants: A Randomized Trial.* JAMA. *2013;309(17):1785–1792. doi:10.1001/jama.2013.3404*

63. *Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D 2009. <http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b8d261e1e6faae42c5423a93bc104224. pdf>*

64. *Académie nationale de médecine, Salle,B, Duhamel,JF, Souberbielle,J-C. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations. Paris: ANM; 2012. http://www.academie-medecine.fr/Upload/rapport%20vitamine%20D.%20J uin%20docx%291.pdf*

65. *Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics. Section on breastfeeding et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. Pediatrics 2008;122:1142-52.*

66. *Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. J Infect Public Health. 2020 Oct;13(10):1373-1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32605780; PMCID: PMC7305922.*

67. *Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017 Feb 15;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583. PMID: 28202713; PMCID: PMC5310969.*

68. *Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7):570. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30183-2. Epub 2020 May 20. PMID: 32445630; PMCID: PMC7239633.*

69. *Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. Obes Res Clin Pract. 2020 Jul-Aug;14(4):295-300. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.002. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32660813; PMCID: PMC7346803.*

70. *Busby M.: Covid: UK government requests guidance on vitamin D use. The Guardian. 2020 Nov; https://www.theguardian.com/world/2020/nov/14/covid-uk-government-requests-guidance-on-vitamin-d-use?CMP=share_btn_link*

71. *Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, Stagnara J, Bénichou J, Castanet M, Thill C, Basuyau JP, Billard C, Roden A, Uhlrich J. Prescription prophylactique de la vitamine D en France : enquête épidémiologique multicentrique nationale chez 3240 enfants de moins de 6 ans [Prophylactic prescription of vitamin D in France: national multicenter epidemiological study of 3240 children under 6 years of age]. Arch Pediatr. 2012 Dec;19(12):1293-302. French. doi: 10.1016/j.arcped.2012.09.011. Epub 2012 Nov 10. PMID: 23146324.*

72. *Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, Sheikh A, Griffiths CJ. Vitamn D for the management of asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub2. Accessed 07 April 2021*

73. *Perrocheau L, Prescription de la vitamine D chez l'enfant et l'adolescent : enquête auprès des médecins généralistes de Loire-Atlantique. Thèse d'exercice soutenue en février 2008, Université de Nantes. P.6*

Annexe 1

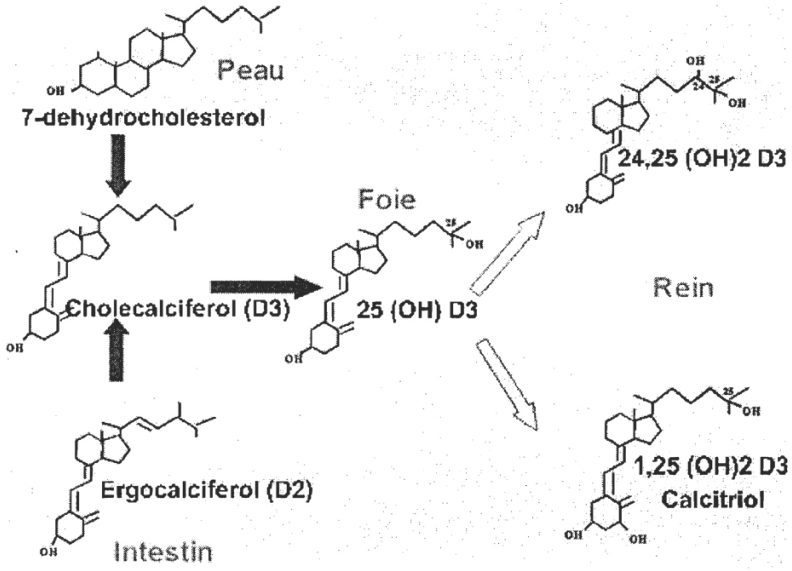
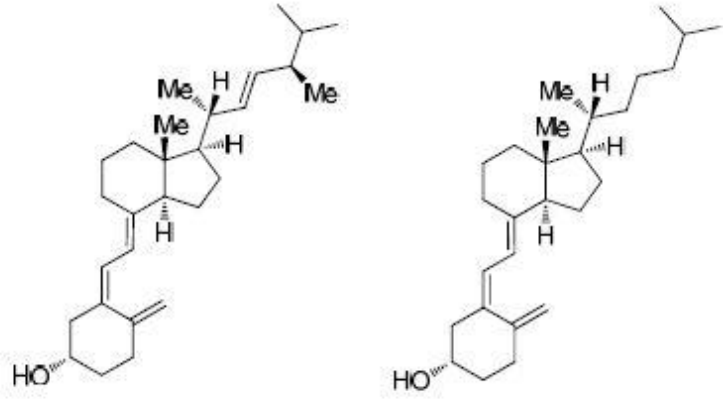


Figure 7 Métabolisme de la vitamine D (D'après Lafage-Proust, 2001).

Annexe 2



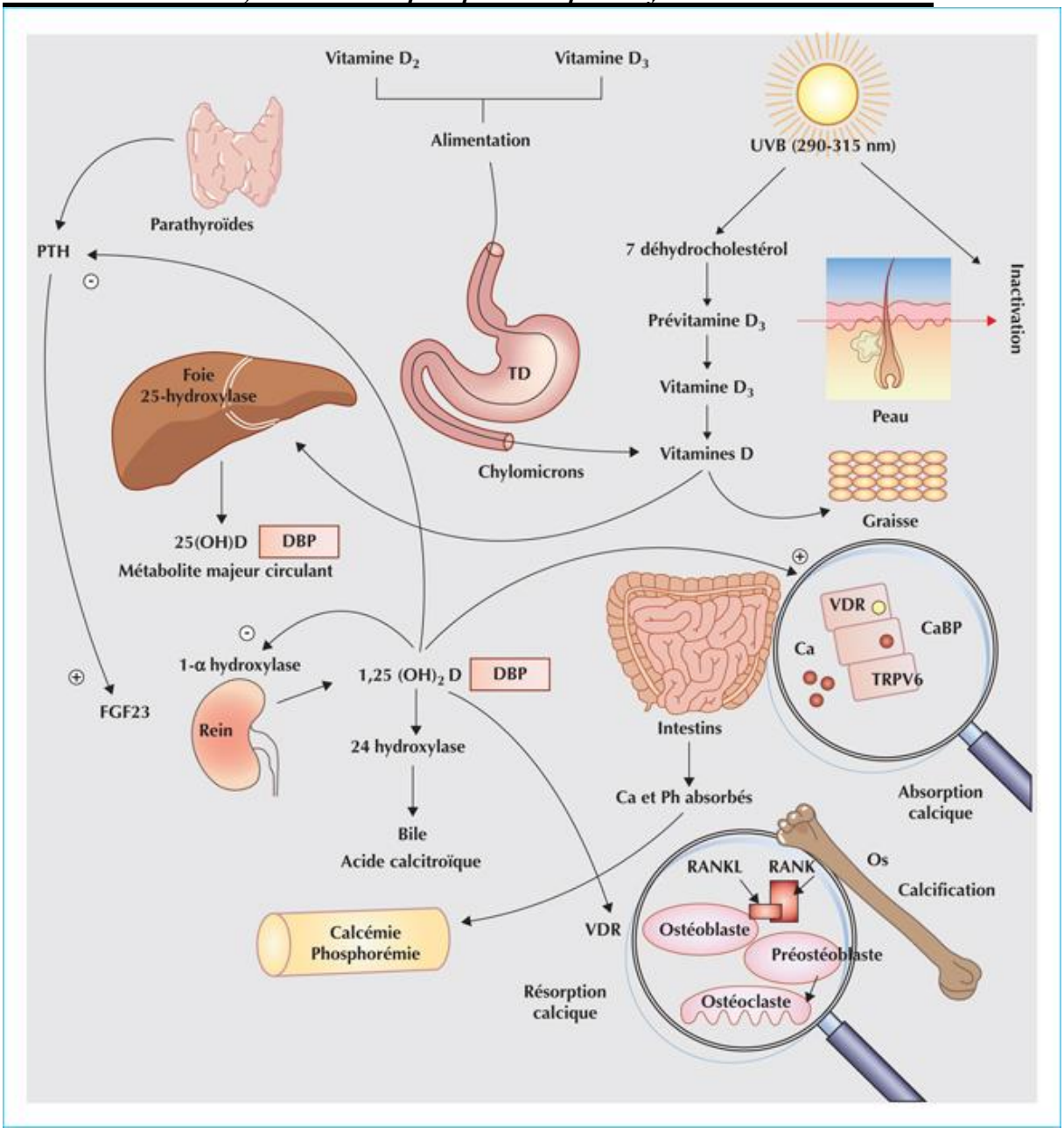
Vitamine D2 Vitamine D_3

Annexe 3 : Sources alimentaires de vitamine D (Base de données Ciqual, ANSES)

Produits	**µg/100g***
Huile de foie de morue	200
Saumon, hareng, anchois, pilchard	12-20
Sardine, truite arc en ciel, maquereau, margarine	8-12
Anguille, thon, huître, caviar, jaune d'œuf	3-8
Truite des rivières, limande, œufs de lompe	1,5-3
Rouget, foies de génisse et d'agneau, beurre, jambon, lard, pâtés, champignons.	0,6-1,5

* 1 µg = 40 UI

Annexe 4 : E. Mallet, métabolisme phosphocalcique et synthèse de la vitamine D



Annexe 5, questionnaire transmis aux médecins généralistes de l'île de la Réunion :

La supplémentation en vitamine D chez les enfants et adolescents en médecine générale

La vitamine D est un sujet d'actualité et sa carence, un problème de santé publique. En effet depuis une dizaine d'années, de nombreuses études ont été réalisées pour mettre en évidence son rôle protecteur. Plus qu'une vitamine, c'est une hormone car elle est fabriquée à 90% par l'Homme, grâce à l'exposition de la peau aux UVB. Son rôle est primordial parce que l'on sait dorénavant qu'elles disposent de récepteurs sur la plupart des tissus organiques. On

connait son action dans le métabolisme phosphocalcique, mais de façon plus large, elle aurait un impact protecteur en immunologie, en cardiologie et en oncologie.
On parle actuellement de carence épidémique en vitamine D, particulièrement évaluée en gériatrie mais qui pousse à s'interroger en pédiatrie.
Une particularité se retrouve sur l'île de la Réunion qui dispose d'un ensoleillement majeur de plus de 6 mois par an.
C'est pourquoi j'ai trouvé intéressant de demander votre avis à ce sujet: que pensez-vous de la supplémentation en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent sur l'île?

Ce questionnaire est adressé à tous les médecins généralistes installés sur l'île de la Réunion: il ne prendra que quelques minutes de votre temps et me permettra de faire un état des lieux des habitudes de prescription en vitamine D chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent.

merci d'avance pour votre contribution,
Blandine Michel : interne en médecine générale

1. **Quel est votre lieu d'exercice ?**

Plusieurs réponses possibles.
- zone rurale
- zone urbaine
- dans les hauts
- à proximité du littoral

2. **Dans quelle catégorie d'âge êtes-vous situé ?**

Une seule réponse possible.
- 30 ans ou plus
- 40 ans ou plus
- 50 ans ou plus
- 60 ans ou plus
- Votre pratique

3. **Quelle est dans votre pratique, la part qu'occupe votre patientèle pédiatrique (de 0 à 18 ans) ?**

Une seule réponse possible.
- inférieure ou égale à 10%
- inférieure ou égale à 30%
- entre 30 et 50%
- plus de 50%

4. **Comment organisez-vous le suivi des nourrissons de façon habituelle (de 0 à 2 ans) ?**

Une seule réponse possible.
- tous les 2-3 mois

- tous les mois
- ou plus

5. **Comment organisez-vous le suivi des enfants (de 2 ans à 9 ans) ?**

Une seule réponse possible.

- moins d'1 fois par an
- 1 fois par an
- 2 fois par an
- tous les 2-3 mois
- selon leurs besoins

6. **Comment organisez-vous le suivi des adolescents de façon habituelle (de 9 ans à 18 ans) ?**

Une seule réponse possible.

- moins d'une fois par an
- 1 fois par an
- 2 fois par an
- tous les 2-3 mois
- selon leurs besoins
- Vos habitudes de prescription en vitamine D

7. **Prescrivez-vous la vitamine D de façon systématique chez les nourrissons?**

Une seule réponse possible.

- oui
- non

8. **Si oui, à quel âge arrêtez-vous la prescription systématique de vitamine D chez le nourrisson ?**

9. **Jusqu'à quel âge préconisez-vous une prescription en vitamine D en pédiatrie ?**

10. **Quels critères entrent en compte dans votre choix de prescription ?**

Plusieurs réponses possibles.

- signes de carence en vitamine D (retard de croissance, retard d'acquisition, déformations osseuses, caries dentaires...)
- selon l'exposition au soleil
- selon la pigmentation de la peau (peau très pigmentée)
- selon l'alimentation: allaitement maternel, artificiel, mixte, consommation de produits laitiers, poissons gras...
- antécédents d'asthme
- antécédent d'allergies
- chez les enfants obèses
- antécédents de fractures
- antécédents d'infections à répétition
- selon la saison: été/ hiver austral
- Votre expérience professionnelle

11. Avez-vous déjà effectué un dosage de la vitamine D chez un enfant ?

Une seule réponse possible.

- oui
- Non

12. Avez-vous déjà diagnostiqué ou suspecté un cas de rachitisme chez un enfant ?

Une seule réponse possible.

- oui
- Non

13. Avez-vous constaté des effets secondaires chez des enfants traités par vitamine D ?

Une seule réponse possible.

- oui
- non

14. Si oui, lesquels ?

15. Notez-vous une réticence à la prescription de vitamine D de la part des parents ?

Une seule réponse possible.

- jamais
- peu fréquente
- fréquente
- très fréquente

16. Si oui, quelles sont les raisons de leur réticence en général ?

Plusieurs réponses possibles.

- exposition au soleil suffisante
- alimentation suffisamment enrichie
- méconnaissance de l'utilité de la vitamine D
- peur des effets secondaires
- difficultés d'administration

17. Est-ce que les parents sont en demande de prescription en vitamine D pour leurs enfants ?

Une seule réponse possible.

- jamais
- peu fréquent
- fréquent
- très fréquent
- Votre prescription de vitamine D

18. En cas de prescription, quelle posologie et galénique utilisez-vous chez le nourrisson ?

Plusieurs réponses possibles.

- 1 à 2 gouttes d'ergocalciférol vitamine D2 ou STEROGYL par jour en cas d'allaitement artificiel ou mixte
- 2 à 4 gouttes de cholécalciférol vitamine D3 ZYMAD par jour en cas d'allaitement artificiel ou mixte

- 2 à 5 gouttes de STEROGYL en cas d'allaitement maternel ou lait non enrichi
- 4 gouttes de ZYMAD en cas d'allaitement maternel ou lait non enrichi
- 1 ampoule de cholécalciférol ZYMAD 50 000UI tous les 1-2 mois
- 1 ampoule de cholécalciférol UVEDOSE 100 000UI tous les 3 mois

19. Si autres, précisez :

20. En cas de prescription, quelle posologie et galénique prescrivez-vous chez l'enfant et l'adolescent ?

Plusieurs réponses possibles.

- 1 ampoule de cholécalciférol vitamine D3 ZYMAD 50 000UI tous les 1-2 mois en hiver austral
- 1 ampoule de cholécalciférol vitamine D3 ZYMAD 80 000UI tous les 2-3 mois en hiver austral
- 1 ampoule de cholécalciférol vitamine D3 ZYMAD 200 000UI 1 fois au début de l'hiver austral
- 1 ampoule de cholécalciférol vitamine D3 UVEDOSE 100 000UI tous les 3 mois en hiver austral
- 1 ampoule de cholécalciférol vitamine D3 UVEDOSE 100 000UI tous les 3 mois quel que soit la saison

21. Si autres, précisez:

22. Chez un enfant en bonne santé, prescrivez- vous la vitamine D en association avec du calcium ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

23. Chez un enfant en bonne santé, prescrivez-vous la vitamine D en association avec du fluor ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

24. Quels conseils et informations donnez- vous aux parents au sujet de la vitamine D ?

25. Vous référez-vous à des recommandations ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

26. Si oui, lesquelles suivez-vous ?

Votre avis sur la supplémentation en vitamine D chez l'enfant

27. Auriez-vous d'autres suggestions ou commentaires au sujet de la prescription de vitamine D chez le nourrisson, l'enfant ou l'adolescent ?

Merci beaucoup d'avoir pris un peu de temps pour répondre à ce sujet !

Annexe 6 : réponses retranscrites des médecins interrogés ; suggestions ou commentaires au sujet de la prescription de vitamine D chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent :

- « A noter que la prise journalière de vitamine D est également fréquemment oubliée par les parents »
- « Des recommandations réunionnaises, et un point sur les derniers avis de prescrire qui signale qu'une supplémentation moins dosée en vitamine D serait suffisante »
- « Des recommandations spécifiques pour la Réunion devraient être émises car chacun fait un peu comme il le sent… les recommandations étaient faites pour la France Métropolitaine… en règle générale des médecins généralistes arrêtent la prescription vers 9-12 mois. Je vois autour de moi des pédiatres qui poursuivent la supplémentation après 12 mois sous forme d'ampoule tous les 6 mois/ 1 an ; »
- « Études contrôlées comparant groupe traité vs groupe non traité »
- « Le rachitisme vitamino-carentiel est plus lié aux conditions socio-économiques qu'à tout autre élément. Les enfants en danger sont les enfants en situation d'extrême précarité et cette précarité les exclut malheureusement souvent des parcours de soins « habituels ». Les petits patients que nous suivons régulièrement ne sont pas à risque. A force de supplémenter tout le monde en n'importe quoi on en oublie de réfléchir et on passe à côté des situations vraiment problématiques. Il faut arrêter le systématique, surtout quand les recommandations sont aussi déconnectées de la réalité du terrain ; combien de cas cliniquement significatif de carence en France ? dans quelle population ? merci pour ce sujet et bon courage »
- « Mon premier enfant en a eu six mois, mon deuxième un an et mon troisième 18 mois ; sont plutôt blancs ; je suis très sensibilisée au rachitisme et effets secondaires de la vitamine D ; manque un référentiel pour nous ici ! »
- « Pas de supplémentation quand lait artificiel, 500UI par jour suffisant selon prescrire »
- « Sans doute il en faut plus »

[États des lieux de la supplémentation en vitamine D des enfants et adolescents par les médecins généralistes de l'Ile de La Réunion]

Résumé

Introduction : Une connaissance universelle : les enfants ont besoin de vitamine D. au travers de l'histoire et de sa découverte, la vitamine D est un sujet d'étude intarissable car elle a et aurait de nombreux rôles suspectés dans le métabolisme vivant. Une certitude est qu'elle est nécessaire au métabolisme phospho-calcique et la croissance chez l'enfant. Des recommandations internationales européennes et françaises suggèrent une supplémentation tout au long de la croissance. Notre étude vient établir un état des lieux de la supplémentation chez les enfants et adolescents par les médecins généralistes de l'île de la Réunion, dont la particularité est que l'ensoleillement est quasi-annuel.
Méthode : Nous avons conduit une étude descriptive transversale au travers d'un questionnaire diffusé à 50 médecins pratiquant sur l'île.
Résultats : Nos résultats indiquent que 70% des médecins prescrivent la vitamine D de façon systématique chez les nourrissons. La plupart préconise une supplémentation jusqu'à l'âge de 12 ou 18 mois. Seuls deux médecins préconisent sa prescription jusqu'à l'adolescence. Les facteurs favorisant sa prescription sont l'alimentation, la pigmentation de la peau, les signes de carences cliniques, et l'exposition au soleil, par ordre de fréquence. 10% des médecins interrogés ont déjà prescrit un dosage de vitamine D chez l'enfant. 20% ont déjà suspecté un cas de rachitisme. Pour 90 % des médecins, aucun effet secondaire n'est déclaré en rapport avec la prescription de vitamine D. Et 60% des parents ne présentent aucune réticence à son administration chez leurs enfants. Mais 14 % d'entre eux décrivent une administration difficile. La plupart des médecins généralistes prescrivent la vitamine D sous forme de gouttes chez le nourrisson et en doses journalières, puis sous forme de dose de charge chez l'enfant et l'adolescent selon des posologies très variées. 16 % utilise Uvedose 100 000UI tous les 3 mois quelques soit la saison, les autres favorisent sa prescription en période d'hiver austral. 78% des médecins généralistes interrogés déclarent ne se référer à aucune recommandation particulière, constituant ainsi un vrai frein à sa prescription. Les autres freins à sa prescription sont la peur des effets indésirables en rapport avec les cas d'intoxication rapportées, les modalités de prescription avec des incertitudes en termes de posologie et de galénique.
Conclusion : la supplémentation en vitamine D décline au fur et à mesure de l'âge de l'enfant du fait de recommandations non validées et donc peu suivies. Mais on peut souligner la faible innocuité de la vitamine D et son intérêt grandissant pour la santé des enfants et adolescents : nous proposons d'encourager sa prescription au cours de la croissance pour assurer un bon capital osseux à l'âge adulte et pour tous ses rôles protecteurs notamment en termes d'immunologie avec des études en cours et à venir.

Discipline : médecine générale, pédiatrie, nutrition, santé publique, immunologie

Mots-Clés : vitamine D, rachitisme, supplémentation, enfant, nourrisson, adolescent, La Réunion

[Inventory of vitamin D supplementation for children and teenagers by general practitioners on Reunion's Island]

Abstract

Background: A universal knowledge: children need vitamin D. Throughout Human History and its discovery, vitamin D is an essential subject because it has and would have many roles in living metabolism. What is sure is that it is useful for bones metabolism and child growth. International European and French recommendations suggest a supplementation throughout growth.

Method: Our study shows an inventory of vitamin D supplementation for children and teenagers by general practitioners on Reunion's Island where sunshine is almost annual. We drove a cross-sectional descriptive study thanks to a survey which was given to fifty doctors practicing on the island.

Results: Our results indicate that 70% of general practitioners systematically prescribe vitamin D to children. Most of them recommend supplementation up to 12 or 18 months. Only two doctors advise vitamin D until teenage age.

The favoring factors of prescription are skin pigmentation, signs of clinical deficiencies, and sun exposure in an evolution order. 10% of doctors have already prescribed a vitamin D measurement. 20% have already suspected rickets. For 90% of doctors no adverse effects are reported after vitamin D supplementation. And 70% of parents show no reluctance to prescribe vitamin D to their children. But 14% of them describe a difficult deliverance.

Most doctors prescribe vitamin D in daily drops to the children. Then, they take it in loading doses with very varied dosages depending on the child. 16% of doctors use Uvedose 100 000 UI every 3 months whatever the season, others prefer its prescription during the austral winter.

78% of general practitioners state that they do not refer to any recommendation leading to a real brake on the vitamin D prescription. The other brakes are the fear of adverse effects like some cases of reported intoxications, the terms of prescription with many uncertainties about dosage and galena.

Conclusion: vitamin D supplementation declines with children's age because of unapproved and unfollowed recommendations. However, we can underline the safety of vitamin D supplementation and its growing interest to children's and teenagers' health. We offer to encourage its prescription throughout growth to ensure bone capital for adults and for all protective roles confirmed and suspected as in immunology with ongoing and future studies.

Discipline: general practitioners, pediatric medicine, nutrition, public health, immunology,

Keywords: vitamin D, rickets, children, teenagers, vitamin D supplementation, prescription, Reunion's Island