



HAL
open science

Approche pharmaceutique des mécanismes d'action de la vitamine D : son impact sur l'immunité systémique et la santé osseuse

Sarah Teboul

► **To cite this version:**

Sarah Teboul. Approche pharmaceutique des mécanismes d'action de la vitamine D : son impact sur l'immunité systémique et la santé osseuse. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04625828

HAL Id: dumas-04625828

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04625828>

Submitted on 26 Jun 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

LE 24 juin 2024

PAR

Sarah TEBOUL

Né(e) le 10 janvier 1996 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**APPROCHE PHARMACEUTIQUE DES MECANISMES D'ACTION DE LA VITAMINE D :
SON IMPACT SUR L'IMMUNITE SYSTEMIQUE ET LA SANTE OSSEUSE**

JURY :

Présidente : Pr Aurelie LEROYER

Membres : Dr Yaelle BENSOUSSAN
Dr Kim DURAND

ADMINISTRATION :

| | |
|---|--|
| <i>Doyen :</i> | M. Jean-Paul BORG |
| <i>Vice-Doyens :</i> | Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD |
| <i>Chargés de Mission :</i> | Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME |
| <i>Conseiller du Doyen :</i> | M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE |
| <i>Doyens honoraires :</i> | M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID, |
| <i>Professeurs émérites :</i> | M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS |
| <i>Professeurs honoraires :</i> | M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI |
| <i>Chef des Services Administratifs :</i> | Mme Sylvie BUREAU |
| <i>Chef de Cabinet :</i> | Mme Manon BONIFAY |
| <i>Responsable de la Scolarité :</i> | Mme Flora GLATIGNY |

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
 Mme Pascale BARBIER
 Mme Manon CARRE
 M. Gilles BREUZARD
 Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
 Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
 BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
 M. Emmanuel CAUTURE
 Mme Véronique ANDRIEU
 Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
 PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
 Mme Carole SIANI
 Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
 Mme Laurence CAMOIN-JAU
 Mme Florence SABATIER-MALATERRE
 Mme Nathalie BARDIN
 Mme Aurélie LEROYER
 M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE
MICROBIOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou
DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine
LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

M. Jérôme JOUVE
Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

| | |
|--|--|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine BADENS |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. David BERGE-LEFRANC |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE | M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE | M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE | Mme Sok Siya BUN |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|---|
| BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE | Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT |
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO |
| CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES | M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE |
| CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE | Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS |
| CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE | M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON |
| PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE | Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV |

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

| | |
|--|--------------------------|
| CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION | Mme Haïfa LAYACHI RAHABI |
|--|--------------------------|

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

M. Stéphane HONORÉ

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Bruno LACARELLE
M. Joseph CICCOLINI

TOXICOLOGIE GENERALE

Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE

M. Florian CORREARD
Mme Marie-Anne ESTEVE

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE
Mme Ahlem BOUHLEL
M. Philippe GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE

Mme Anaïs MOYON

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

Mme Raphaëlle
FANCIULLINO
Mme Florence GATTACECCA
Mme Anne RODALLEC
M. Nicolas FABRESSE

TOXICOLOGIE GENERALE

M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE

M. Vincent NAIL

PHARMACIE CLINIQUE

Mme Maeva MONTALEYTANG

Mme Charlotte BERARD **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Remerciements

Aux membres du jury,

Je tiens à remercier le Professeur LEROYER, ma présidente et directrice de thèse, qui m'a accompagnée et m'a soutenue dans cette préparation, jusqu'au tout dernier moment.

Merci pour votre compréhension, tous vos efforts, merci d'avoir pris en compte mes contraintes professionnelles, et de m'avoir permis de soutenir cette thèse dans ces délais.

Merci à Kim, merci à Yaelle, d'avoir accepté d'être mes jurys. Merci pour votre aide, pour votre présence, merci pour tous vos conseils et vos encouragements.

Votre présence me touche beaucoup.

A ma famille,

A mes parents,

Papa, Maman, merci d'être mes piliers, de me soutenir depuis le début, merci d'être toujours à mes côtés, merci de m'accompagner dans tous les moments de ma vie, merci de m'avoir poussée à poursuivre mes études, même dans les moments difficiles, et dans les moments de folie que j'ai pu traverser. Merci de ne pas avoir lâché. Merci pour tout ce que vous m'apportez au quotidien. Si aujourd'hui j'arrive à l'obtention de mon diplôme, c'est uniquement grâce à vous.

A mes grands-parents,

Merci Mam, merci Papi, merci Mamie, merci pour votre amour, merci pour vos prières et vos encouragements tout au long de ma vie, merci d'être toujours là pour moi, merci d'être à mes côtés, encore de très nombreuses années je l'espère.

Merci Baba, tu me manques tous les jours, mais tu es avec moi tous les jours.

A ma sœur,

Merci Lisa, tu m'aides et tu m'encourages même sans le savoir, merci de me supporter depuis ta naissance, même si c'est parfois, même souvent très difficile. Je sais que tu es toujours là pour moi, et tu sais que je suis toujours là pour toi, même quand tu ne le veux pas !

A tous mes oncles, à toutes mes tantes, merci d'avoir fait partie de mon enfance et de m'avoir tant gâtée.

A tous mes cousins, toutes mes cousines, toutes nos folies, toutes nos rigolades, toute notre enfance, toutes nos joies passées et toutes celles à venir !!

Aharon Natane, je t'adore tu es le meilleur !! spéciale dédicace tu le mérites. Sache que ton courage incroyable et ta détermination m'inspirent au quotidien.

A tous mes amis, merci pour tout.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Liste des abréviations

25(OH)D : Calcidiol, forme inactive, de réserve de la vitamine D
1,25(OH)2D : calcitriol, forme active de la vitamine D
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ANSES : Agence Nationale Sécurité Sanitaire alimentaire nationale
ARN : Acide RiboNucléique
BCR : B-Cell Receptor
BGLAP : Bone Gamma-carboxylamic acid-rich
CaBP9k : Calbindin-D9k ou calbindine
Ca⁺⁺ : Calcium
CD40,CD80,CD86 : Molécules de co-stimulation
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
CYP450 : Cytochrome P450
CYP24A1 : Cytochrome P24A1 (famille des CYP 450)
CYP27A1 : Cytochrome P27A1 (famille des CYP 450)
CYP27B1 : Cytochrome P27B1 (famille des CYP 450)
FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23
FoxP3 : Forkhead box P3
HAS : Haute Autorité de Santé
HNF4 α : Hepatic Nuclear Factor 4 α
IFN- γ : Interféron γ (gamma)
IgG : Immunoglobuline G
IgM : Immunoglobuline M
IM : Intramusculaire
IMC : Indice de Masse Corporelle
IL- : Interleukine
Lym Th : Lymphocyte T helper
ng/ml : nanogramme par millilitre
nmol/L : nanomole par litre
NOD : Non Obese Diabetics
NPT2a,b,c : Sodium Phosphate cotransporters
PPAR γ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ
PTH : Parathormone
PXR : Pregnane X Receptor
RANKL : Receptor Activator for Nuclear factor Kappa Ligand
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RunX2 : Run-t related transcription factor 2
RXR : Récepteur X des Rétinoides
SHP : Small Heterodimer Partner
TGF- β : Transforming Growth Factor Beta

TLR : Toll Like Receptor

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α (alpha)

Treg : Lymphocyte T Régulateur

TRPV6 : Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 6

UI : Unité Internationale

UVB : Ultra-Violets B

VDBP : Vitamin D Binding Protein

VDR : Vitamin D Receptor

VDRE : Vitamin D Response Element

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Liste des abréviations..... | 11 |
| Introduction | 15 |
| I. La vitamine D : généralités et mécanismes pharmacodynamiques..... | 16 |
| A. <u>Qu'est-ce que la vitamine D ?</u>..... | 16 |
| 1. <i>Différentes formes de la vitamine D</i> | 16 |
| 2. <i>Apports exogènes, endogènes</i> | 17 |
| B. <u>Bases moléculaires de la vitamine D</u>..... | 19 |
| 1. <i>Synthèse et métabolisme en vitamine D active</i> | 19 |
| 2. <i>Régulation de la synthèse et du métabolisme</i> | 21 |
| C. <u>Mécanismes d'action de la vitamine D</u>..... | 23 |
| 1. <i>Le récepteur de la vitamine D</i> | 23 |
| 2. <i>Régulation de la transcription génique</i> | 25 |
| 3. <i>Effets sur la différenciation cellulaire</i> | 26 |
| II. Impact de la vitamine D sur l'immunité systémique..... | 29 |
| A. <u>Rappels sur l'immunité innée et adaptative</u>..... | 29 |
| 1. <i>L'immunité innée</i> | 29 |
| 2. <i>L'immunité adaptative</i> | 32 |
| B. <u>Modulation de la réponse immunitaire innée</u>..... | 34 |
| 1. <i>Régulation de l'activité des macrophages par la vitamine D</i> | 34 |
| 2. <i>Effets de la vitamine D sur les cellules dendritiques</i> | 36 |
| C. <u>Influence sur la réponse immunitaire adaptative</u>..... | 37 |
| 1. <i>Régulation de l'activité des lymphocytes T par la vitamine D</i> | 37 |
| 2. <i>Effets de la vitamine D sur les lymphocytes B, production d'anticorps</i> | 39 |
| D. <u>La vitamine D et les maladies auto-immunes</u>..... | 39 |
| 1. <i>La Polyarthrite Rhumatoïde</i> | 40 |
| 2. <i>Le Lupus</i> | 40 |
| 3. <i>Le Diabète de type I</i> | 41 |
| 4. <i>La Sclérose en plaques</i> | 41 |
| 5. <i>Les entéropathies inflammatoires</i> | 42 |
| E. <u>La vitamine D et les infections</u>..... | 43 |
| 1. <i>L'infection à la Covid-19</i> | 43 |
| 2. <i>La Grippe</i> | 44 |

| | |
|---|-----------|
| III. Rôle de la vitamine D dans la santé osseuse..... | 46 |
| A. Synthèse et minéralisation de la matrice osseuse..... | 46 |
| B. Favorisation de la minéralisation osseuse..... | 47 |
| 1. <i>Absorption intestinale du calcium et du phosphore.....</i> | <i>47</i> |
| 2. <i>Maintien de l'homéostasie phosphocalcique.....</i> | <i>49</i> |
| 3. <i>Stimulation de la synthèse de l'ostéocalcine.....</i> | <i>51</i> |
| 4. <i>Régulation de la maturation des ostéoblastes.....</i> | <i>52</i> |
| C. Vitamine D et complications osseuses..... | 53 |
| 1. <i>Fractures.....</i> | <i>53</i> |
| 2. <i>Ostéoporose.....</i> | <i>54</i> |
| 3. <i>Arthrose.....</i> | <i>56</i> |
| 4. <i>Rachitisme.....</i> | <i>57</i> |
| 5. <i>Ostéomalacie.....</i> | <i>59</i> |
| | |
| IV. En pratique à l'officine : quand supplémenter ?..... | 61 |
| A. Valeurs seuils de la vitamine D..... | 61 |
| 1. <i>Hypovitaminose ..</i> | <i>61</i> |
| 2. <i>Hypervitaminose.....</i> | <i>64</i> |
| 3. <i>Dosage de la vitamine D.....</i> | <i>65</i> |
| B. Quels moyens de suppléments ?..... | 67 |
| 1. <i>Différentes formes galéniques disponibles.....</i> | <i>67</i> |
| 2. <i>Posologies.....</i> | <i>68</i> |
| C. Populations à risque nécessitant une supplémentation en vitamine D..... | 72 |
| 1. <i>La population pédiatrique.....</i> | <i>72</i> |
| 2. <i>Les personnes âgées.....</i> | <i>73</i> |
| 3. <i>Autres populations à risque.....</i> | <i>75</i> |
| | |
| Conclusion..... | 76 |
| | |
| Listes des figures et des tableaux..... | 77 |
| | |
| Bibliographie..... | 78 |

Introduction

La vitamine D, souvent appelée "vitamine du soleil", joue un rôle primordial dans le maintien de la santé humaine. Cette vitamine liposoluble, considérée comme une hormone, est essentielle à de nombreux processus physiologiques.

Outre ses effets connus sur le tissu osseux et le métabolisme phosphocalcique, la vitamine D participe au bon fonctionnement de l'organisme, ayant des capacités régulatrices notamment au niveau de l'immunité systémique.

Cette vitamine suscite un intérêt grandissant et connaît un essor de prescription.

Cependant en France la population reste majoritairement déficitaire en vitamine D.

En 2012 l'académie de médecine préconisait une réévaluation des apports en vitamine D dans la population française, débouchant sur une supplémentation éventuelle par voie orale.

Elle est aujourd'hui disponible sous de multiples formes galéniques, on la retrouve sous forme d'ampoules buvables ou injectables, capsules molles, gouttes buvables.

Cette thèse vise à fournir une meilleure compréhension des différents rôles de la vitamine D, mettant en lumière son importance et ses implications pratiques dans divers domaines de la santé.

Nous explorerons de manière approfondie les différents aspects de la vitamine D, depuis ses généralités et mécanismes pharmacodynamiques jusqu'à son impact sur diverses fonctions physiologiques, en passant par son rôle dans la modulation du système immunitaire et de la santé osseuse.

I. La vitamine D : généralités et mécanismes pharmacodynamiques

A. Qu'est-ce que la vitamine D ?

1. Différentes formes de la vitamine D

La vitamine D, aussi appelée cholécalciférol fait partie des vitamines liposolubles.

Elle existe sous deux formes principales : la vitamine D₂ et la vitamine D₃.¹

- La vitamine D₂, ou ergocalciférol, se retrouve dans les organismes végétaux, les champignons, certaines levures². Elle est synthétisée par l'ergostérol à partir des rayons UVB du soleil.
- La vitamine D₃ ou cholécalciférol, est issue principalement de la photosynthèse avec les rayons UVB du soleil, synthétisée par la peau, à partir du cholestérol¹. On la retrouve également dans certains animaux et laitages.

La molécule de vitamine D comporte un noyau stéroïde, trois doubles liaisons et une chaîne latérale³.

Les deux vitamines D₂ et D₃ sont très similaires dans leur structure moléculaire, leur différence repose sur la présence d'une double liaison en plus et d'un groupe méthyl dans la vitamine D₂, au niveau de sa chaîne latérale.

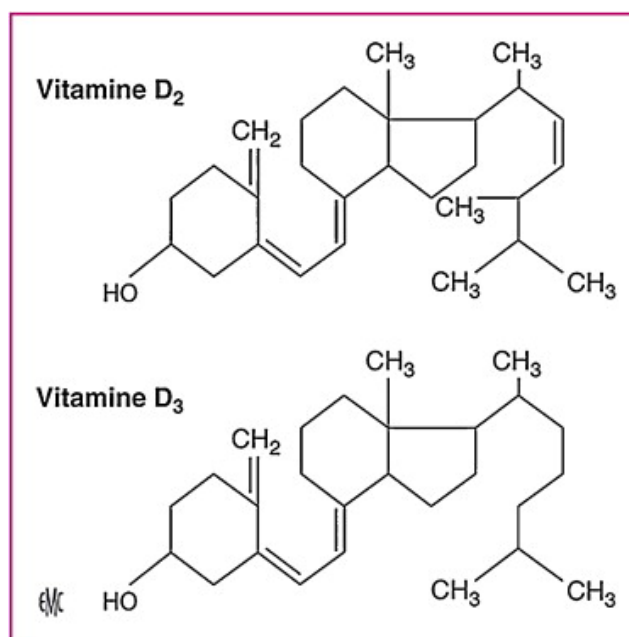


Figure 1. Structure moléculaire des vitamines D₂ et D₃ ³

La vitamine D est une des quatre vitamines liposolubles, avec les vitamines A, E et K. Elle n'est donc pas soluble dans l'eau mais dans l'alcool et dans les graisses.

De plus, du fait de sa double origine exogène et endogène, la vitamine D est considérée comme une hormone. Elle est en effet à l'origine de la synthèse d'une hormone stéroïde, le calcitriol, synthétisée dans le rein.

2. Apports exogènes, endogènes

- Apports exogènes :

La vitamine D₂ est exclusivement apportée par voie exogène à travers l'alimentation. On la retrouve principalement dans les champignons tels que le cèpe de Bordeaux, les champignons blancs, les morilles, le shiitake, on peut également en retrouver dans l'avocat, les céréales, les levures⁵.

La vitamine D₃ quant à elle se retrouve dans les animaux, comme les poissons gras tels que le saumon, hareng, sardine, maquereau et également dans l'huile de foie de morue, ainsi que dans certains produits laitiers et le jaune d'œuf⁵ (Figure 2).

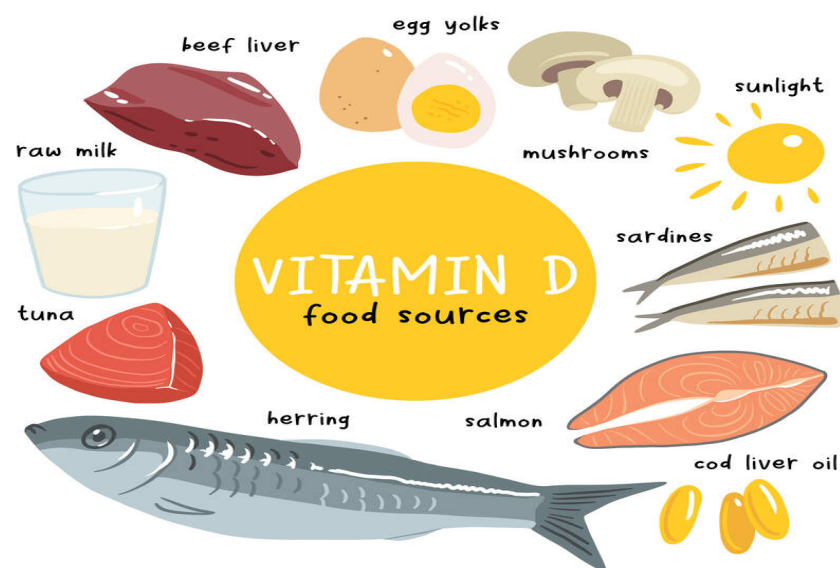


Figure 2. Différentes sources de la vitamine D⁶

| | | Teneur (en UI/100 g) |
|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| Huile de foie de poisson | Flétan | 2 000 000 à 4 000 000 |
| | Thon | 200 000 à 600 000 |
| | Morue | 10 000 à 30 000 |
| Poisson | Thon, saumon, hareng | 100 à 1000 |
| Œuf | Jaune d'œuf | 160 à 500 |
| Laitages | Beurre | 20 à 100 |
| | Fromage | 10 à 40 |
| Lait | Lait de vache | 0,4 à 4 |
| | Lait de femme | 1 à 8 |
| | Laits pour nourrisson | 25 à 65 |
| | Laits de suite et substituts de laits | 25 à 75 |

Tableau 1. Principales sources alimentaires de vitamine D.³

- Apports endogènes

Seule la vitamine D₃ peut être apportée par voie endogène. En effet, elle est synthétisée par la peau, via les rayons UVB du soleil par photosynthèse, à partir du 7-déhydrocholestérol.

La quantité synthétisée dépend de la saison, de l'âge, de l'heure d'exposition, de la pigmentation de la peau, de la surface de peau exposée.¹

B. Bases moléculaires de l'action de la vitamine D

1. Synthèse et métabolisme en vitamine D active

La synthèse de la vitamine D se déroule en plusieurs étapes.

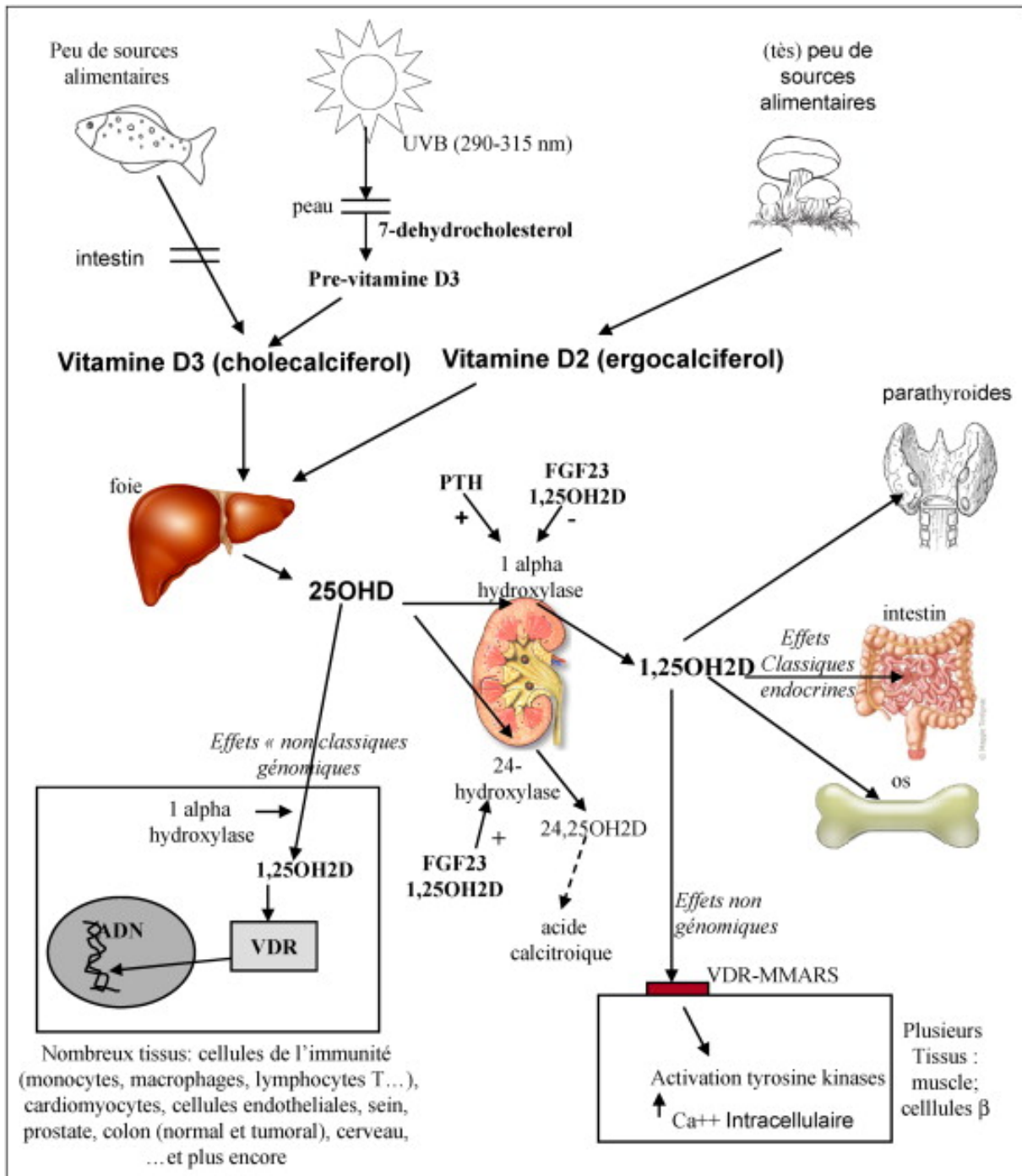


Figure 3. Synthèse et métabolisme de la vitamine D

- Synthèse cutanée de la vitamine D₃

Lors d'une exposition solaire, sous l'effet de la lumière ultraviolette B (UVB), de longueurs d'ondes comprises entre 290 et 315 nanomètres³, le 7-déhydrocholestérol, ou provitamine D, présent dans les cellules de la peau, est converti en pré-vitamine D₃.

- Conversion de la pré-vitamine D₃ en vitamine D₃

La pré-vitamine D₃ est thermiquement instable, et se convertit rapidement en vitamine D₃ ou cholécalciférol, par isomérisation, sous l'effet de la chaleur corporelle.

A ce moment-là, la vitamine D₃ est encore inactive.³

- Première hydroxylation

Dans la circulation sanguine, la vitamine D₃ est transportée vers le foie grâce à sa protéine de liaison, la VDBP : Vitamin D Binding Protein.¹

Elle est alors hydroxylée 25-hydroxyvitamine D₃, également appelée calcidiol. C'est la forme de réserve de la vitamine D₃. Sa demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines.⁵

Cette hydroxylation hépatique est catalysée principalement par le CYP27A1 mitochondrial.

- Deuxième hydroxylation

La 25OHD₃ est ensuite transportée vers le rein où elle subit sa deuxième hydroxylation en 1,25-dihydroxyvitamine D₃, également appelée calcitriol.

C'est la forme active de la vitamine D₃. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures.²

La vitamine D est principalement stockée dans le tissu adipeux, le muscle et le foie.

2. Régulation de la synthèse et du métabolisme

L'activité de la 1α -hydroxylase rénale, qui convertit le calcidiol, qui est la forme de réserve de la vitamine D_3 , en calcitriol, forme active, est principalement stimulée par la parathormone (PTH), la diminution des niveaux de calcitriol, une faible consommation de calcium ou une hypophosphatémie.²

Le calcitriol contrôle sa propre production grâce à un mécanisme de rétrocontrôle négatif, en diminuant la synthèse de la parathormone par les glandes parathyroïdes. De plus, il stimule l'activité de la 25-hydroxyvitamine D-24-hydroxylase (24-OHase), qui décompose le calcitriol en un produit biologiquement inactif appelé acide calcitroïque, qui est ensuite excrété par la bile.

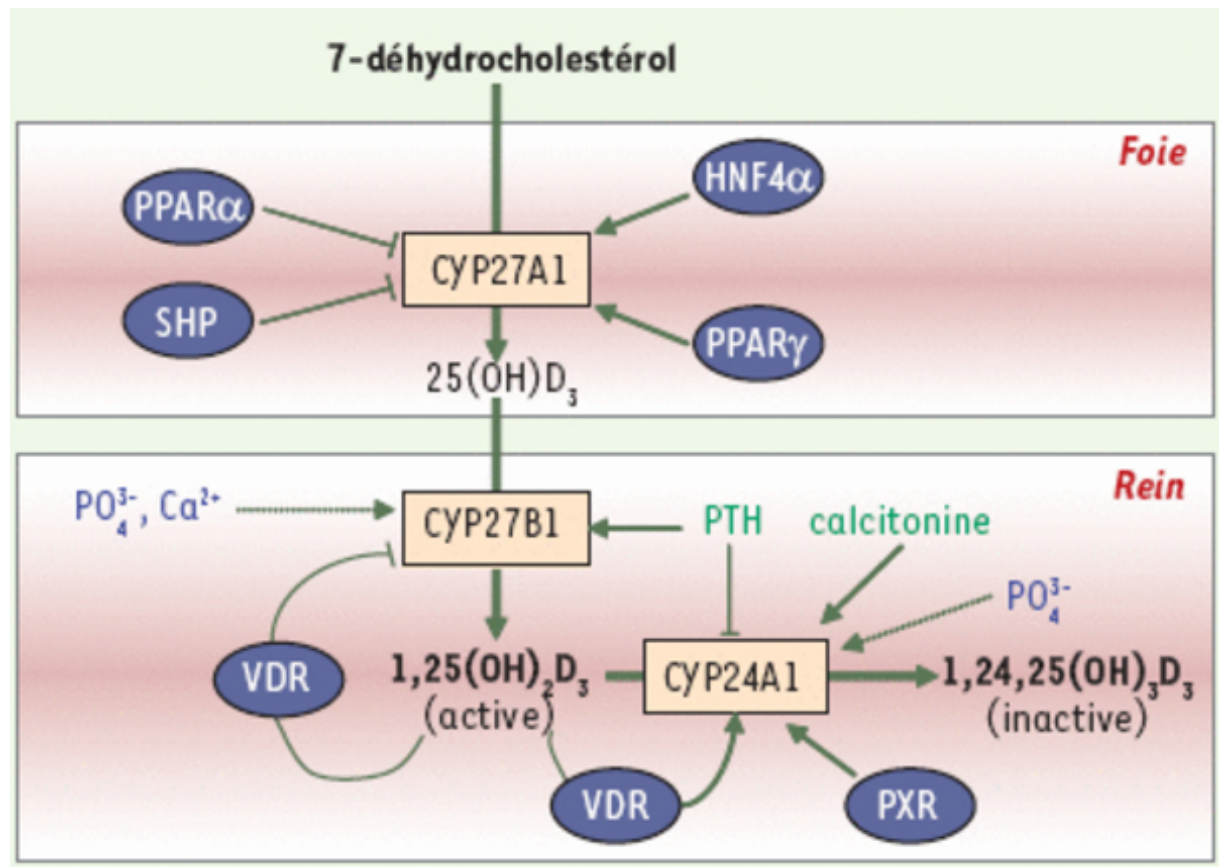


Figure 4. Les différents mécanismes de régulation de la synthèse et du métabolisme de la vitamine D_3 .²

La régulation du métabolisme de la vitamine D₃ repose principalement sur les enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou sa dégradation (CYP24A1).² Cette régulation est modulée par des hormones, en particulier la PTH (parathormone), qui réagit aux changements de l'homéostasie calcique, ainsi que par des molécules lipidiques agissant de manière autocrine ou paracrine via des récepteurs nucléaires.

Dans le foie, la production du calcidiol, est régulée par l'expression de la CYP27A1, une enzyme impliquée dans sa synthèse. Cette expression est stimulée par l'activation des récepteurs nucléaires HNF4 α (hepatic nuclear factor 4 α) et PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), tandis qu'elle est inhibée par l'activation des récepteurs PPAR α et par le SHP (small heterodimer partner).

Le calcitriol, par le biais de son interaction avec le récepteur de la vitamine D (VDR)², exerce une action régulatrice complexe sur le métabolisme de la vitamine D. Elle inhibe l'expression du CYP27B1 dans le rein, responsable de la synthèse de la forme active de la vitamine D₃, tout en stimulant la transcription du CYP24A1 rénale, qui est responsable de l'inactivation de la vitamine D₃.

La régulation du CYP24A1 et du CYP27B1 sont également influencées par les apports phosphatés et par la parathormone (PTH).

En effet, la PTH inhibe l'expression du CYP24A1, tandis que la calcitonine et le récepteur nucléaire PXR (pregnane X receptor) induisent son expression.

De même pour le CYP27B1, l'enzyme responsable de la conversion de la vitamine D₃ en sa forme active, dans le rein. Elle est principalement régulée de manière positive par la parathormone (PTH). Lorsque les niveaux de calcium et de phosphore sont bas (hypocalcémie et hypophosphatémie), cela induit une augmentation de l'activité et de l'expression de cette enzyme.

En revanche, une élévation des niveaux de calcium et de phosphore (hypercalcémie et hyperphosphatémie) exerce un contrôle négatif sur cette enzyme.

C. Mécanismes d'action de la vitamine D

1. Le récepteur de la vitamine D

Le 1,25(OH)₂D (calcitriol), qui est le métabolite actif de la vitamine D, présente des effets à la fois génomiques et non génomiques.

Le mode d'action génomique est caractéristique de nombreuses hormones stéroïdiennes, et la forme active de la vitamine D est considérée comme une hormone stéroïdienne.

Les effets génomiques font intervenir un récepteur spécifique, le vitamin D receptor (VDR). Le VDR appartient à la super famille des récepteurs nucléaires.

Cette superfamille comprend les récepteurs aux différents stéroïdes, aux hormones thyroïdiennes, à l'acide rétinoïque et au calcitriol. Ce VDR est exprimé dans la majorité des types cellulaires, ainsi toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol.

Il a été identifié dans plus de trente tissus chez l'homme, notamment les kératinocytes, les fibroblastes, les lymphocytes T, celles du système immunitaire cutané, les monocytes...

La distribution ubiquitaire du VDR explique le grand nombre de gènes dont la régulation dépend directement ou indirectement du calcitriol.⁵

Ces effets incluent l'inhibition de la prolifération cellulaire, la stimulation de la différenciation cellulaire et de l'apoptose, l'inhibition de l'angiogenèse, l'amélioration de la fonction endothéliale, la stimulation de la sécrétion d'insuline, l'inhibition de la sécrétion de rénine, la stimulation de l'immunité innée et l'inhibition de l'immunité acquise ⁵(figure 5).

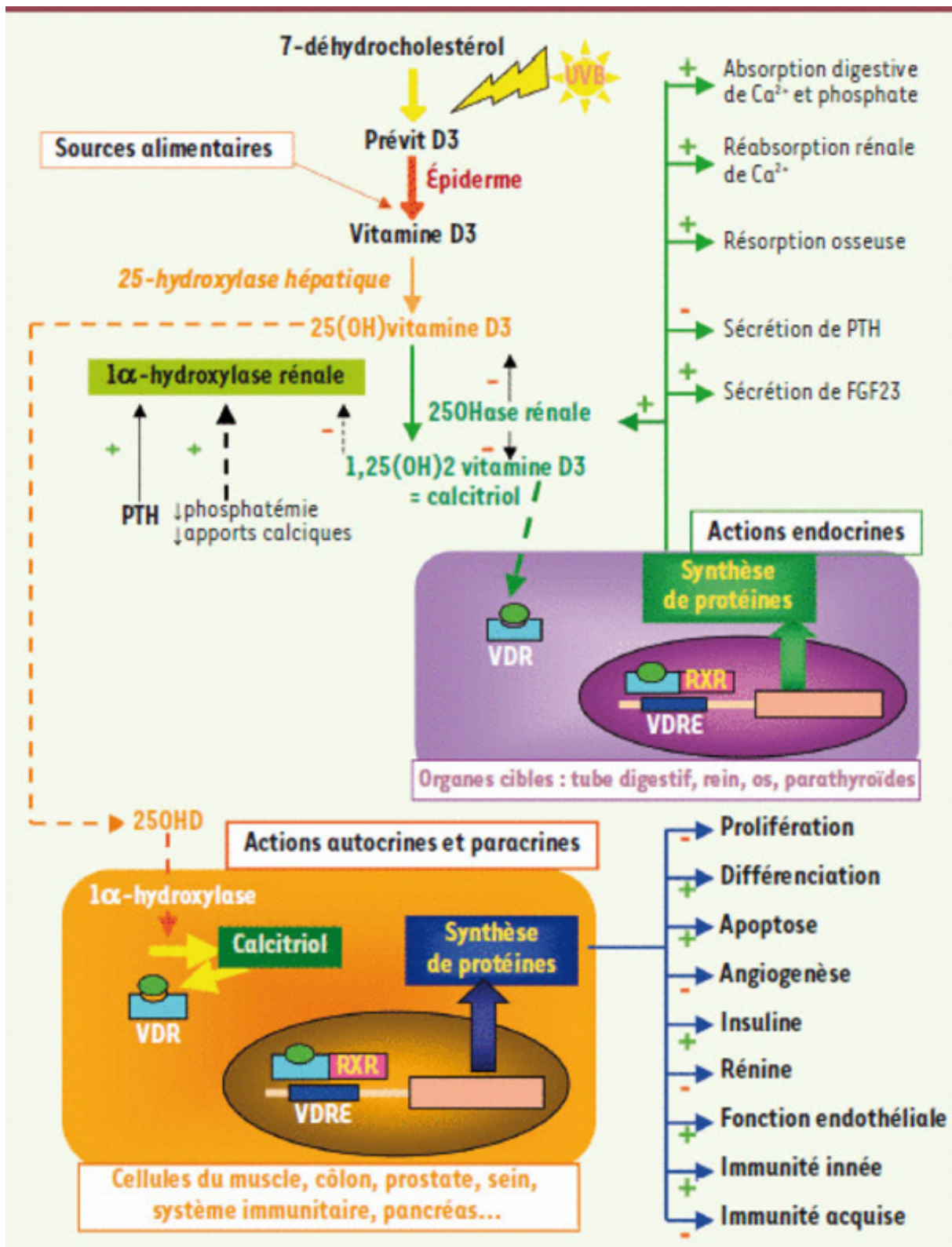


Figure 5. Voies de signalisation de la vitamine D via les VDR⁴

2. Régulation de la transcription génique

Le calcitriol traverse la membrane plasmique et se lie dans le cytosol au VDR, celui-ci ayant une affinité 100 fois supérieure pour le calcitriol que pour le calcidiol.

Ces VDR s'associent eux-mêmes à des récepteurs de l'acide rétinoïque RXR.

Le complexe calcitriol/VDR/RXR passe la membrane nucléaire et va se fixer sur les séquences promotrices de l'ADN des gènes cibles : les VDRE et régule ainsi la transcription de leur ARN messenger, modulant ainsi l'expression de nombreux gènes.²

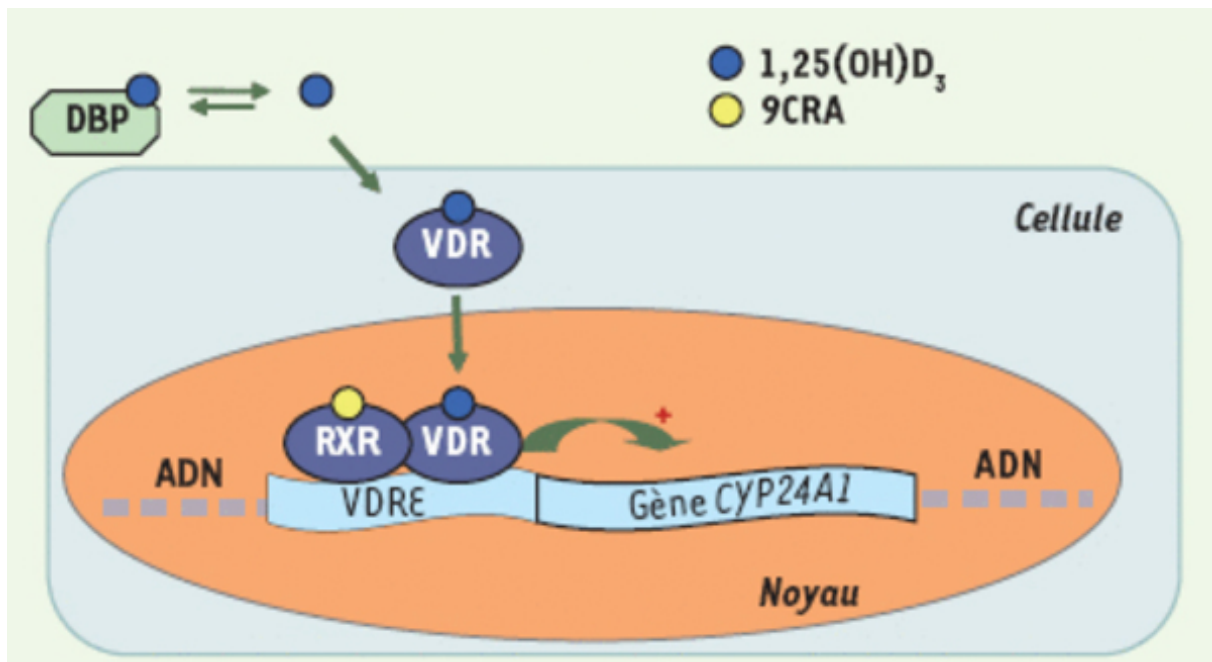


Figure 6. Le complexe calcitriol/VDR/RXR et la régulation transcriptionnelle de l'expression du CYP24A1.²

3. Effets sur la différenciation cellulaire

Outre sa fonction connue dans la régulation de l'équilibre phosphocalcique, la vitamine D exerce d'autres fonctions physiologiques, notamment des effets sur le système immunitaire et une participation dans la régulation de la différenciation cellulaire ainsi que dans l'inhibition de la prolifération cellulaire.

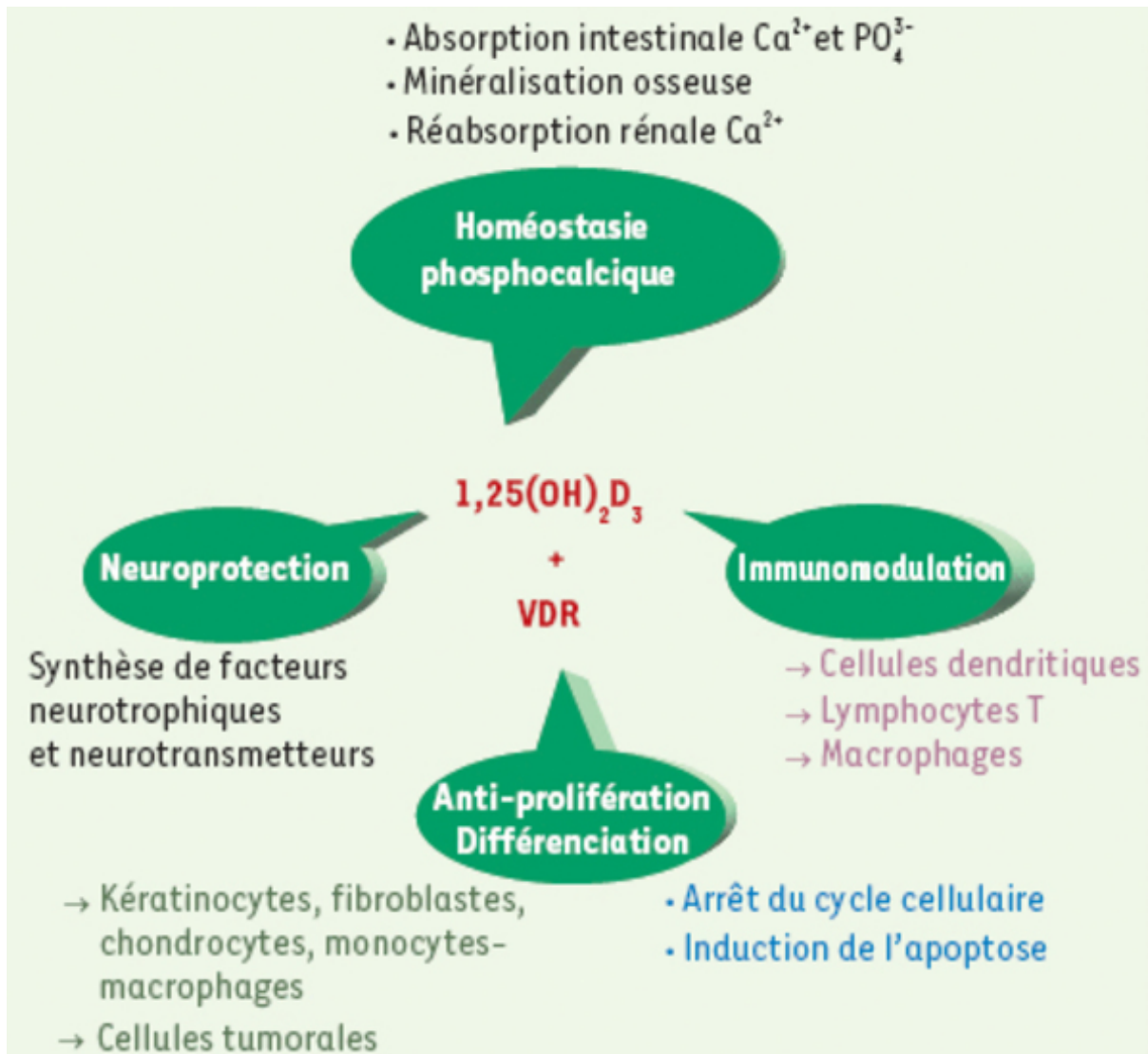


Figure 7. Rôles de la vitamine D²

- Elle agit au niveau de l'épiderme :

En effet, au niveau de l'épiderme, site de la synthèse endogène de la vitamine D, celle-ci stimule la différenciation des kératinocytes et des follicules pileux.⁷

D'ailleurs, elle a été utilisée pour traiter des patients ayant un trouble de la différenciation de l'épiderme, c'est notamment le cas du psoriasis.

Dans le psoriasis, il y a une trop forte prolifération et un défaut de différenciation des kératinocytes, ainsi qu'une activation des lymphocytes T. Ainsi, un traitement par la vitamine D a diminué l'inflammation par les lymphocytes T et augmenté la différenciation des kératinocytes.

Cependant, l'effet hypercalcémiant de la vitamine D et donc la majoration des effets indésirables a incité à produire des analogues moins hypercalcémiants, tel que le calcipotriol.⁷

Celui-ci ne pouvant pas se lier à la VDBP, est très vite catabolisé et agit très peu sur l'absorption intestinale du calcium, l'hypercalcémie...

C'est le traitement utilisé actuellement pour le psoriasis, associé ou non à des corticostéroïdes, rétinoïdes, cyclosporines (Ex Daivobet).

- La vitamine D favorise également la différenciation du monocyte en macrophage, elle régule les productions de facteurs de croissance par les monocytes et les lymphocytes.
- Cette vitamine favorise également la différenciation des ostéoblastes et ostéoclastes, impliqués dans la minéralisation osseuse, les chondrocytes, les entérocytes.
- Elle inhibe la prolifération des cellules tumorales⁷

Elle agit sur la différenciation des cellules tumorales qui expriment le VDR, en inhibant leur prolifération.

En effet, lorsqu'ils se fixent à la vitamine D, le complexe vitamine D- récepteur induit la synthèse d'une kinase responsable de l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1.

De ce fait la mitose n'a pas lieu, et la cellule tumorale ne se multiplie pas⁷.

De plus, la vitamine D provoque l'apoptose de ces cellules en activant des protéines pro-apoptotiques.

La vitamine D aurait ainsi un rôle dans la prévention de certains cancers.

Cependant, de fortes doses sont nécessaires et, comme pour le psoriasis, son utilisation est limitée du fait de ses effets hypercalcémians. Des analogues sont donc préférables.

II. Impact de la vitamine D sur l'immunité systémique

A. Rappels sur l'immunité innée et adaptative

Le rôle du système immunitaire est de protéger l'organisme contre des corps étrangers, que ce soient des virus, bactéries, champignons, parasites...

Ainsi, il doit être capable de reconnaître un corps étranger, l'antigène, de stimuler les éléments de défense afin d'éradiquer l'antigène.

Les premières lignes de défense du corps sont les barrières physiques telles que la peau, la cornée, les membranes de l'appareil respiratoire, digestif, urinaire, et reproducteur.

Ces barrières sont protégées par des sécrétions qui contiennent des enzymes détruisant les bactéries, telles que la sueur, les larmes etc.

Tant que ces barrières restent intactes, il n'y a pas de risque d'infection. Le risque augmente lorsqu'elles sont lésées, comme c'est le cas d'une brûlure par exemple.⁹

La défense de l'organisme fait intervenir des globules blancs qui se trouvent dans la circulation sanguine et dans les tissus, et elle se déroule en deux phases : l'immunité innée et adaptative.

1. *L'immunité innée*

L'immunité innée constitue la première ligne de défense et est activée immédiatement après une infection par un corps étranger. Elle est innée car présente dès la naissance, elle n'a pas besoin d'être exposée préalablement à un antigène pour le reconnaître et agir.

Une fois la réponse apportée face au corps étranger, il n'y a pas de mémoire comme pour l'immunité adaptative, donc lors de futures infections, la réponse n'est pas plus rapide.⁹

Les globules blancs agissant dans l'immunité innée sont

- Les monocytes – macrophages :

Les monocytes sont produits dans la moelle osseuse, puis circulent dans la circulation sanguine et en cas d'infection, passent dans les tissus. A ce moment-là, ils augmentent considérablement de volume et deviennent des macrophages. De plus ils sécrètent des granules remplis d'enzymes contribuant à tuer et digérer les corps étrangers.

Une fois différenciés, les macrophages restent dans les tissus et ingèrent les cellules étrangères, bactéries, cellules mortes, par le processus de la phagocytose, et ainsi les détruisent.

Les monocytes-macrophages sécrètent des substances pour contribuer à la défense de l'organisme et attirer les globules blancs vers l'infection, et participent aussi à l'immunité adaptative en aidant les lymphocytes T à reconnaître les antigènes.¹⁰

- Les neutrophiles

Les neutrophiles sont des globules blancs qui se trouvent dans la circulation sanguine, puis se dirigent vers les tissus suite à un signal de danger. Ensuite ils phagocytent les bactéries ou cellules étrangères. Ils libèrent des substances afin de stopper et détruire les bactéries.¹⁰

- Eosinophiles

Les éosinophiles se trouvent dans la circulation sanguine. Ils peuvent ingérer des bactéries, mais aussi, ils contiennent des granules qui libèrent des enzymes et des substances toxiques qui peuvent attaquer des cellules étrangères en perçant leur membrane, ces cellules étant trop grosses pour être ingérées.

Les éosinophiles peuvent se lier aux parasites et ainsi aident à les tuer, ils peuvent aussi aider à détruire les cellules cancéreuses, et agissent dans la réaction allergique.¹⁰

- Basophiles

Les basophiles interviennent dans les réactions allergiques. Ils contiennent des granules dans lesquelles se trouve de l'histamine. Lorsqu'il y a un allergène, les basophiles libèrent l'histamine, et la réaction allergique a lieu.

- Lymphocytes Natural Killer

Ils contribuent à défendre l'organisme contre les infections virales. Ils reconnaissent les cellules infectées, se fixent à elles, libèrent des enzymes qui vont détériorer la membrane de ces cellules. De plus, ils produisent des cytokines qui régulent l'activité des lymphocytes B, T et des macrophages.

- Mastocytes

Ils se trouvent dans les tissus, ont un rôle dans la réaction inflammatoire et l'allergie. Lorsqu'ils rencontrent un allergène, ils libèrent de l'histamine.

- Système du complément

Le système du complément est composé de plusieurs protéines, il contribue à la cascade du complément, qui consiste en l'activation d'une protéine qui en active une autre, qui en active aussi une autre... pour défendre l'organisme contre l'infection.

Les protéines du complément agissent dans l'immunité innée et l'immunité adaptative. Elles peuvent se fixer à des bactéries, pour faciliter l'action des macrophages et des neutrophiles, elles peuvent aussi tuer directement des bactéries, combattre les virus, favoriser la formation des anticorps et leur efficacité.¹⁰

- Cytokines

Ce sont des messagers du système immunitaire. Lorsqu'il y a un antigène, les globules blancs produisent des cytokines.

Elles peuvent stimuler les globules blancs et les attirer sur le site d'infection, et ainsi activer la réponse immunitaire.

Elles peuvent aussi arrêter la réponse immunitaire en inhibant l'activité des lymphocytes, ou perturber la réplication des virus. ¹⁰

- Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont dérivées des globules blancs, ce sont des cellules présentatrices d'antigène. Elles se trouvent dans la peau, les tissus et les ganglions lymphatiques.

Ces cellules sont à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. En effet, elles peuvent reconnaître l'antigène et l'ingérer, puis elles peuvent présenter l'antigène au lymphocyte T et donc activer la réponse immunitaire adaptative.

Elles ingèrent l'antigène, le fragmentent et le présentent sous forme de fragments aux lymphocytes T qui possèdent un TCR, récepteur spécifique de l'antigène.

Lorsqu'elles ont ingéré l'antigène, elles migrent vers les ganglions lymphatiques pour procéder à leur maturation. Une fois matures, elles peuvent stimuler les lymphocytes T en exprimant à leur surface des molécules qui permettent aux lymphocytes T de s'activer, se différencier et ainsi enclencher la réponse immunitaire adaptative.

2. *L'immunité adaptative*

L'immunité adaptative n'est pas présente dès la naissance. Lorsque le système immunitaire rencontre un corps étranger, l'immunité adaptative doit reconnaître de manière spécifique les antigènes, générer des cellules effectrices capables d'éradiquer spécifiquement l'antigène et stocker une partie de ces cellules en mémoire pour réagir rapidement et spécifiquement lors d'une ré-infection ultérieure par ces mêmes antigènes.

La première fois qu'il est confronté à un antigène, le système immunitaire met plus de temps à traiter l'infection, mais la seconde fois la réaction est plus forte et plus rapide.

Les acteurs de l'immunité adaptative sont les lymphocytes, les cellules dendritiques, mais aussi les cytokines et le système du complément.¹¹

- Les lymphocytes

Ils se trouvent dans la circulation sanguine et le système lymphatique et quand il y a une infection, ils se dirigent vers les tissus. Après une première rencontre avec un antigène, certains lymphocytes deviennent des lymphocytes mémoires, c'est ce qui permet à l'organisme de se défendre plus rapidement en cas d'exposition ultérieure à un même antigène.

On distingue les lymphocytes T, et les lymphocytes B

- a) Les lymphocytes T

Ils prennent naissance dans la moelle osseuse puis se déplacent vers le thymus, l'autre organe lymphoïde primaire, dans lequel ils se développent et apprennent à distinguer les corps étrangers en coopération avec le CMH pour éviter une réaction auto-immune de l'organisme.¹²

Une fois matures, les lymphocytes T quittent le thymus, et se dirigent vers les organes lymphoïdes secondaires : ganglions lymphatiques, amygdales, rate, appendice, plaques de Peyer.

Pour agir, le lymphocyte T doit être activé par une cellule présentatrice d'antigène, qui peut être un macrophage, une cellule dendritique ou un lymphocyte B. Celle-ci présente au lymphocyte des fragments d'antigène dans son CMH (elle a préalablement ingéré l'antigène et l'a fragmenté).

Après avoir reconnu les fragments d'antigène, le lymphocyte T se spécifie en lymphocyte T killer (cytotoxique), lymphocyte T helper, ou lymphocyte T suppresseur.

Les lymphocytes T killer perforent la membrane des cellules infectées et ainsi les détruisent.

Les T helper aident les lymphocytes B à produire des anticorps, ou activent les lymphocytes T killer, ou activent les macrophages, pour qu'ils ingèrent les cellules.

Les lymphocytes T suppresseurs régulent la réponse immunitaire, et arrêtent la réponse quand c'est nécessaire.¹³

b) Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont produits dans la moelle osseuse. Ils peuvent reconnaître beaucoup d'antigènes. Ils présentent à leur surface des récepteurs spécifiques de l'antigène, BCR, sur lesquels les antigènes vont se fixer.

Les lymphocytes B produisent des anticorps qui vont soit neutraliser l'antigène. Ce sont également des cellules présentatrices d'antigène, et peuvent ainsi activer un lymphocyte T en lui présentant l'antigène.¹²

Les lymphocytes B agissent en deux étapes : la réponse immunitaire primaire et la réponse immunitaire secondaire.

Lors de la première rencontre avec l'antigène, le lymphocyte B peut soit se transformer en lymphocyte mémoire, soit se transformer en plasmocyte, aidée par le lymphocyte T helper. Une fois différencié en plasmocyte, il produit des anticorps spécifiques à l'antigène. C'est la réponse primaire. Celle-ci prend du temps.

La réponse immunitaire secondaire est la réponse des lymphocytes B mémoire lorsqu'ils rencontrent de nouveau l'antigène. Ainsi ils se différencient très vite en plasmocytes, produisent des anticorps et la réponse est donc beaucoup plus rapide.¹³

B. Modulation de la réponse immunitaire innée

1. Régulation de l'activité des macrophages par la vitamine D

Les macrophages, acteurs de l'immunité innée par le phénomène de la phagocytose, jouent également un rôle dans l'immunité adaptative en aidant les lymphocytes T à reconnaître l'antigène. Ce sont donc des cellules présentatrices d'antigène.^{10,12}

A leur surface, ils expriment des récepteurs : les TLR ou Toll Like Receptors, qui leur permettent de reconnaître les agents étrangers (de même que les cellules dendritiques).¹⁵

Il a été observé que la plupart des cellules du système immunitaire, tels que les macrophages, lymphocytes B et T, cellules dendritiques, polynucléaires neutrophiles exprimaient le récepteur de la vitamine D : le VDR.^{15,16}

Les macrophages expriment également le CYP27B1,¹⁵ l'enzyme responsable de l'activation de la vitamine D, par l'hydroxylation du calcidiol en calcitriol.

Par conséquent, les macrophages, peuvent utiliser le calcidiol circulant, puis une fois dans la cellule, il est activé grâce au CYP27B1. Par la suite, par un mode d'action intracrine¹⁶, le calcitriol se lie au VDR, qui se trouve dans le cytosol ou dans le noyau, puis forme un hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR).¹⁵ Cet hétérodimère se lie à l'ADN de la cellule et induit l'expression de peptides antibactériens, la cathélicidine et la β -2 défensine.

Ces peptides détruisent les membranes des bactéries et des virus, ou entraînent une cascade de signalisation antibactérienne dans les cellules infectées.

Le calcitriol induit donc une réponse antimicrobienne des macrophages, sous réserve d'avoir un taux circulant suffisant de calcidiol.

Cette action est possible grâce aux TLR, qui, après avoir reconnu un agent infectieux, provoquent l'activation de la vitamine D par le CYP27B1, et donc la synthèse des peptides antibactériens.

Parallèlement, la vitamine D réduit l'expression des TLR¹⁸ à la surface des macrophages, donc réduit la réponse pro-inflammatoire de l'organisme et l'oriente vers un état anti-inflammatoire, ceci pour éviter une réaction en chaîne avec un état inflammatoire trop important.

En effet, elle induit également une diminution des cytokines pro-inflammatoires¹⁸, telles que l'IL-1, IL-6, TNF- α , avec une augmentation des cytokines anti inflammatoires, l'IL-10, et elle induit l'autophagie des macrophages¹⁵, pour ainsi éviter une trop grande réponse inflammatoire¹⁶.

De plus, l'enzyme qui inactive la vitamine D, la 24-hydroxylase, intervient également en catabolisant le calcitriol ce qui régule les effets de la vitamine D et la production des peptides antibactériens.

La vitamine D exerce donc également un rétrocontrôle négatif sur l'activité des macrophages.

2. Effets de la vitamine D sur les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigène. Elles peuvent reconnaître un antigène, l'ingérer et le fragmenter, pour le présenter aux lymphocytes T et ainsi les activer pour enclencher la réponse immunitaire.¹⁸

Ceci peut se faire grâce au complexe majeur d'histocompatibilité des cellules dendritiques, qui se trouve à la surface de ces cellules. Le CMH exprimant les « antigènes du soi », les lymphocytes le reconnaissent et peuvent se lier aux cellules présentatrices d'antigène.

La vitamine D intervient dans ce processus en inhibant la maturation des cellules dendritiques leur permettant d'activer les lymphocytes T, elle inhibe l'expression membranaire du CMH des cellules dendritiques,¹⁸ ainsi les lymphocytes se lient moins à ces cellules, et la cascade d'activation des lymphocytes T induite par les cellules dendritiques est fortement diminuée.

De plus, la vitamine D inhibe les molécules co-stimulatrices CD40, CD80 et CD86 qui permettent l'activation des lymphocytes T.

Elle inhibe également l'expression de cytokines pro inflammatoires : l'IL-12 et l'IL-23 qui permettent la différenciation des lymphocytes T helper en lymphocytes Th1 et Th17.¹⁹ Parallèlement, elle favorise l'expression de l'IL-10 anti inflammatoire.¹⁹

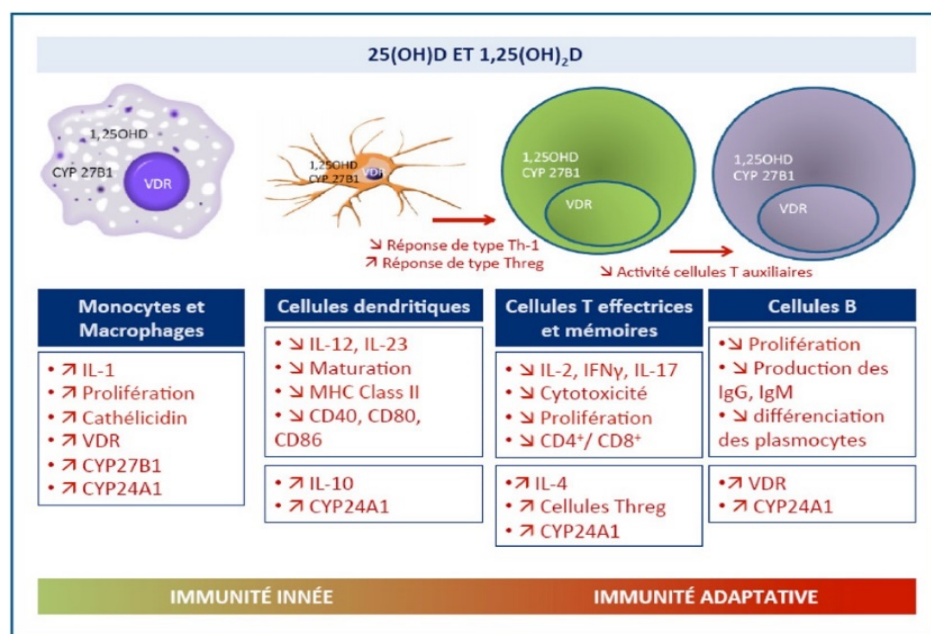


Figure 8. Action de la vitamine D sur les cellules de l'immunité¹⁶

C. Influence sur la réponse immunitaire adaptative

1. Régulation de l'activité des lymphocytes T par la vitamine D

Les lymphocytes T, pour se différencier et induire une réponse immunitaire spécifique, doivent reconnaître l'antigène par l'intermédiaire des cellules présentatrices d'antigènes, cellules dendritiques majoritairement ou macrophages.

Les lymphocytes T activés (qui ont reconnu l'antigène grâce aux CPA) expriment le VDR beaucoup plus que les lymphocytes T naïfs.¹⁴

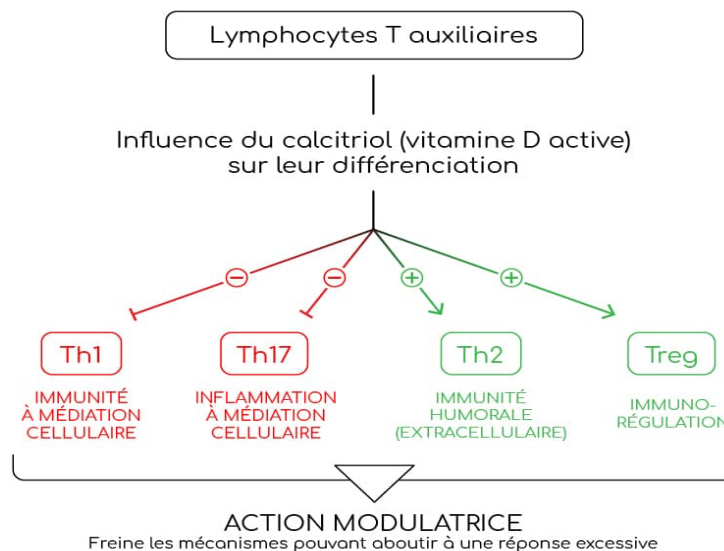


Figure 9. Effet immunomodulateur de la vitamine D²⁰

- La vitamine D inhibe les Lymphocytes Th1 et Th17.¹⁸ Les Th1 ont une action pro-inflammatoire, ils favorisent l'immunité à médiation cellulaire via les lymphocytes T cytotoxiques, et agissent sur les virus, les bactéries, pathogènes intracellulaires.¹³ Ils se développent grâce à la production d'IL-12¹³ par les CPA, et ils sécrètent l'IFN- γ .¹³

La vitamine D agit en diminuant l'expression d'IL-12,¹⁸ donc baisse la production de lymphocytes Th1, et donc la production d'IFN- γ . Ce qui réduit l'action pro-inflammatoire des lymphocytes Th1.

Les lymphocytes Th17 sont également pro-inflammatoires, ils agissent contre les bactéries et agents pathogènes extracellulaires¹³, et ils se développent grâce à la production d'IL-6¹³, également l'IL-23 et

de TGF- β . Ils sécrètent l'IL-17 qui est une cytokine pro-inflammatoire¹³, permettant ainsi leur action. La vitamine D inhibe l'expression de l'IL-17,¹⁸ donc l'action des Th17, ainsi que l'IL-23 qui participe à la production des Th17.

- Parallèlement, la vitamine D augmente l'expression des lymphocytes Th2¹⁸, qui eux ont une action anti-inflammatoire sur les pathogènes extracellulaires. Ils favorisent l'immunité à médiation humorale via la production d'anticorps par les lymphocytes B¹³. Ils se différencient grâce à l'expression d'IL-4¹³ et sécrètent l'IL-13. La vitamine D augmente l'expression de l'IL-4, mais aussi IL-5 et IL-10¹⁸, des cytokines anti-inflammatoires (produits par les Th2). L'IL-10 contribue à diminuer la sécrétion d'IL-2 par les Th1.
- La vitamine D augmente aussi la différenciation des lymphocytes Treg,¹⁸ lymphocytes régulateurs de la réponse immunitaire, favorisant la réponse immunitaire¹³. Pour être différenciés en Treg, ils ont besoin de l'expression de l'IL-2 et TGF- β , ainsi que du facteur de transcription FoxP3.¹⁹

La vitamine D augmente l'expression de l'IL-2, et de FoxP3, et donc la production des Treg. Ainsi, la vitamine D inhibe de manière générale les réponses pro-inflammatoires et augmente les réponses anti-inflammatoires.

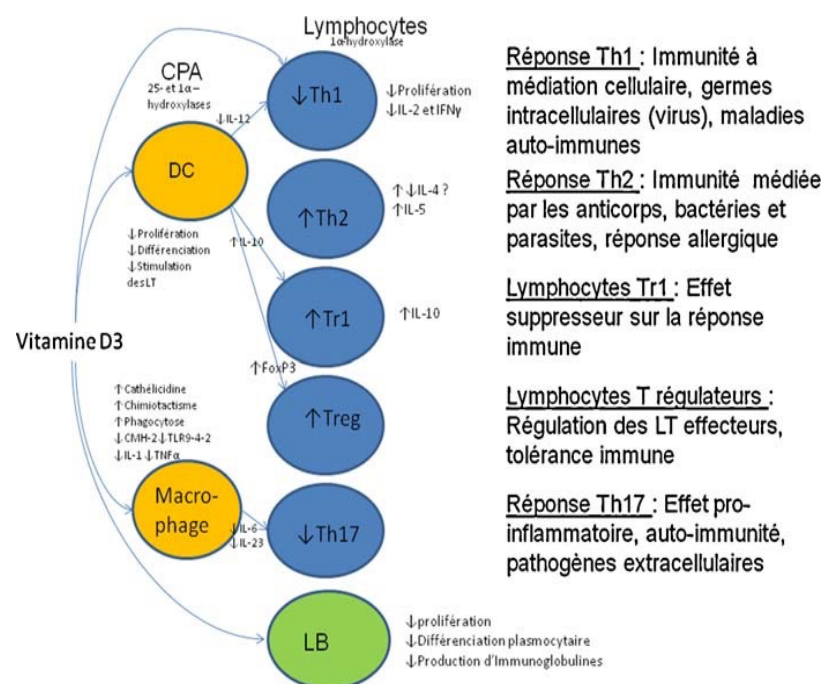


Figure 10. La vitamine D et son action sur la différenciation et l'action des lymphocytes T.¹⁴

2. Effets de la vitamine D sur les lymphocytes B, production d'anticorps

Les lymphocytes B naïfs expriment peu le VDR, mais les lymphocytes B ayant reconnu un antigène l'expriment plus, ainsi que le CYP27B1.¹⁹

Il est admis que la vitamine D diminue la prolifération des Lymphocytes B, leur différenciation en plasmocytes et donc leur production d'anticorps tels que l'IgG et l'IgM.¹⁵

Elle induit l'apoptose des lymphocytes B, et inhibe leur différenciation en Lymphocytes B mémoires. De plus elle augmente l'expression d'IL-10 par les lymphocytes B, ayant ainsi un rôle immunomodulateur.¹⁷

D. La vitamine D et les maladies et auto-immunes

Le système immunitaire permet de défendre l'organisme contre tout agent étranger et contre toute infection. Cependant lorsqu'il y a un dérèglement du système immunitaire, il peut y avoir un développement de maladies auto-immunes, telle que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, le diabète de type I, la sclérose en plaques, ou les maladies inflammatoire chronique de l'intestin.

| | Carence en vitamine D | Effet thérapeutique (supplémentation) | Modèles animaux | Effets de la supplémentation dans ces modèles |
|------------------------------|--|--|--------------------------------|--|
| Polyarthrite rhumatoïde | Plus fréquente Prévalence de la maladie ↑ avec latitude Corrélation avec l'activité de la maladie (DAS28 et CRP) | Douleur CRP | Arthrite au collagène (souris) | Prévention Diminution arthrites |
| Lupus | Plus fréquente Corrélation avec l'activité de la maladie (SLEDAI) | | Souris MRL/lpr | Augmentation survie Baisse protéinurie |
| Diabète de type 1 | Plus fréquente | Prévention | Souris NOD | Bloque la progression |
| Sclérose en plaques | Prévalence de la maladie ↑ avec latitude Corrélation avec le risque de survenue | Prévention ↓ fréquence des poussées | EAE (souris) | Préventif et thérapeutique IL-10 dépendant |
| Entéropathies inflammatoires | Plus fréquente Prévalence de la maladie ↑ avec latitude Fréquence des rechutes | ↓ fréquence rechutes | Souris IL-10 KO | Prévention Augmentation poids et survie Efficacité augmentée avec du calcium |

Tableau 2. Maladies auto-immunes et vitamine D¹⁴

1. La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est définie par le Vidal comme étant « un rhumatisme inflammatoire chronique de nature auto-immune, caractérisée par une prolifération de tissu synovial, libération de médiateurs inflammatoires qui érodent le cartilage, l'os sous-chondral, la capsule articulaire et les ligaments. »²²

Les personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde présentent plus de déficience en vitamine D que la population générale.¹⁴

Dans l'Iowa Women's Health Study, il y avait un risque moins important de polyarthrite rhumatoïde avec un régime plus riche en vitamine D.^{14,28}

Cependant, dans une étude néerlandaise basée sur une sérothèque²⁹, il n'y a pas de lien entre le taux sérique de vitamine D et la survenue de polyarthrite rhumatoïde.^{14,29}

Dans une autre étude portant sur 190 cas de lupus et 722 cas de polyarthrite rhumatoïde, il n'y avait également pas de lien entre le régime alimentaire, plus ou moins riche en vitamine D et le risque de survenue de ces maladies³⁰.

Néanmoins, une fois la maladie installée, il existe une corrélation négative entre le taux sérique de vitamine D et l'activité de la polyarthrite rhumatoïde. En effet, dans des études, la supplémentation à des doses importantes de vitamine D diminuerait la douleur et serait associée à une réduction significative de la CRP^{14,31}, la protéine C réactive, marqueur biologique de l'inflammation. De plus dans des modèles murins, la supplémentation en vitamine D bloque la progression des arthrites, et prévient leur développement^{32,33}. Les macrophages du liquide synovial exprimant le VDR, peuvent synthétiser la vitamine D, et il y a des concentrations augmentées de métabolites de la vitamine D dans le liquide synovial d'arthrites humaines, ce qui suggère un rôle de la vitamine D et de son VDR dans les lésions rhumatoïdes.¹⁴

2. Le lupus

Le lupus érythémateux disséminé, ou lupus systémique, est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps antinucléaires²³. Cette maladie touche le visage, avec une éruption cutanée en forme de masque appelé loup, mais peut aussi toucher d'autres parties du corps, tels que les reins, les articulations et les enveloppes du cœur.²³ L'incidence du lupus aux États-Unis est 3 fois supérieure chez les afro-américains avec une morbidité et une mortalité accrue et un début plus précoce^{14,34}. Le lupus étant peu fréquent en Afrique de l'Ouest, ce n'est a priori pas lié à un facteur

génétique, mais à une carence en vitamine D, due à une moindre pénétration des UVB, du fait d'un taux élevé de mélanine.¹⁴

Les personnes souffrant de lupus présentent très souvent une insuffisance en vitamine D. Dans les modèles murins de lupus, il a été observé que la supplémentation en vitamine D diminue la protéinurie et allonge l'espérance de vie.^{14,35,36}

3. Le diabète de type I

Le diabète de type I aussi appelé diabète insulino-dépendant se déclare le plus souvent durant l'enfance ou chez des sujets jeunes²¹. Il est en partie dû à un déficit de la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Il est caractérisé par la présence de marqueurs d'auto-immunité et une destruction active des cellules β .²⁴

Les patients atteints de diabète de type I ont souvent un taux de vitamines D plus faible que des témoins sains. Une étude sur un suivi de 30 ans a permis d'observer qu'une supplémentation en vitamine D durant l'enfance permet une diminution du risque de diabète de type I.^{14,37} Cette maladie est aussi plus fréquente dans les pays moins ensoleillés.

Une étude réalisée sur des souris NOD (Non Obese Diabetics) diabétiques a montré que l'administration d'un analogue de vitamine D réduit l'expression de l'IL-12 et de l'IFN γ , qui sont pro-inflammatoires, empêche la maturation des cellules dendritiques, les cellules présentatrices d'antigène, empêche l'infiltration des îlots pancréatiques par des cellules Th1, lymphocytes inflammatoires impliqués dans l'auto-immunité, et bloque la progression du diabète.^{14,38}

De plus le nombre de lymphocytes T régulateurs, les Treg, était augmenté dans les ganglions lymphatiques du pancréas de ces souris.

4. La sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une affection démyélinisante qui touche le cerveau et la moelle épinière. La destruction progressive de la myéline, la gaine qui entoure et protège les fibres nerveuses, aboutit à un ralentissement des influx nerveux, entraînant des séquelles et un handicap.²⁵

Il y a des VDR dans le cerveau, et la vitamine D augmente la capacité des cellules nerveuses à se défendre. Elle agit de deux manières, soit en déclenchant la destruction des cellules endommagées, soit en favorisant la production de substances anti-inflammatoires.²¹

Il y a également un lien qui a été décrit entre un gène impliqué dans la maladie et la vitamine D. Plus les taux de vitamine D sont bas plus ce gène est exprimé.

77% des patients atteints de sclérose en plaques ont des taux sériques de vitamine D inférieurs à 50 nmol/L.^{14,39}

Dans une étude portant sur 7 millions de militaires américains, il y a un lien entre les taux sériques de vitamine D et le risque de sclérose en plaques, le risque étant inversement corrélé au taux de vitamine D.^{14,40}

Ce sont pour la plupart des sujets très carencés en vitamine D avec un taux inférieur à 10nmol/L.

De plus, il est important de remarquer que cette maladie est plus fréquente dans les pays les plus au nord de l'équateur.⁴¹

Une supplémentation en vitamine D permet une diminution du risque de sclérose en plaque avec une diminution de la fréquence des poussées⁴².

Ainsi, il semble que la vitamine D pourrait avoir un rôle protecteur dans cette maladie.

5. Les entéropathies inflammatoires

Les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont également un taux sérique de vitamine D plus bas que les sujets sains. De plus la prévalence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est supérieure dans les zones moins ensoleillées, comme le nord de l'Europe et de l'Amérique.^{14,43}

Dans un essai randomisé en double aveugle portant sur 108 patients atteints de la maladie de Crohn, une supplémentation en vitamine D de 1200 UI/jour a pour effet une moindre fréquence de rechutes chez les personnes traitées par rapport aux personnes recevant le placebo, sur un suivi d'un an.^{14,44}

Chez les personnes traitées, le taux de rechute est de 13%, contre 29% chez les personnes sous placebo.

De plus, l'insuffisance en vitamine D dans les modèles animaux augmente l'inflammation intestinale des souris KO, et la supplémentation en vitamine D a un effet bénéfique chez ces souris.⁴⁵

Un traitement avec un analogue hypercalcémique de la vitamine D augmente l'efficacité de la vitamine D dans la prévention de ces entéropathies inflammatoires.^{14,46}

E. La vitamine D et les infections

La vitamine D permet le bon fonctionnement du système immunitaire, et induit la synthèse de peptides antimicrobiens, comme la cathélicidine et la β -2 défensine, qui ont une action anti bactérienne mais aussi anti virale. La vitamine D semble avoir une influence sur le risque des infections respiratoires, telles qu'observées dans la pandémie COVID-19 ou les épidémies de grippe.

1. L'infection à la Covid-19

L'infection à la Covid-19 varie selon les individus : asymptomatique chez certains, elle engendre chez d'autres des atteintes graves de l'appareil respiratoire potentiellement mortelles.²⁶

Il a été observé qu'un déficit en vitamine D pouvait accroître le risque de Covid-19 et de forme grave⁴⁷. Les cas sévères de Covid-19 chez les personnes âgées ou obèses (plus sujettes à une hypovitaminose) et l'augmentation des cas d'infection en période hivernale (moins d'exposition au soleil) ont orienté les chercheurs à étudier l'influence de la vitamine D dans la physiopathologie de la maladie.²⁶

Déjà connue pour son rôle dans le métabolisme du calcium, notamment sur l'absorption intestinale, la fixation osseuse, la vitamine D a aussi des effets antiviraux et anti-inflammatoires.

L'Académie de Médecine a recommandé en 2020, une supplémentation en vitamine D (800 à 1000 unités par jour), dès le diagnostic d'infection, pour la prévention des formes graves de Covid-19 chez les personnes de moins de 60 ans.^{26,48}

Pour les plus de 60 ans, elle a recommandé de doser immédiatement la 25(OH)D sérique en cas d'infection et d'administrer une dose de charge de 50 000 à 100 000 unités de vitamine en cas de carence. L'Académie précisait que la vitamine D devait être considérée comme un adjuvant au traitement de l'infection et non pas comme un traitement préventif ou curatif.

En 2021, nombre de médecins et de chercheurs se sont prononcés, pour une supplémentation en vitamine D, pour l'ensemble de la population en période hivernale et tout au long de l'année, pour les personnes à risque d'hypovitaminose (personnes de 80 ans et plus, résidents d'EHPAD, personnes dépendantes, fragiles ou obèses)⁴⁹. Seules les personnes présentant une altération du métabolisme calcique nécessiteraient un dosage de la 25(OH)D.²⁶

En 2021, une équipe israélienne s'est intéressée aux concentrations de 25(OH)D mesurées chez 253 personnes dans la période (14 à 730 jours) précédant une infection par le SARS-CoV-2.²⁶ Cette étude montre une corrélation entre déficit en vitamine et sévérité de l'infection : l'incidence des formes graves était 14 fois plus élevée chez les personnes avec une concentration en 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL que chez celles dépassant 40 ng/mL . Le déficit en vitamine D augmenterait le risque de développer une infection grave. Les auteurs recommandent également une supplémentation en vitamine D pour la population générale pendant toute la durée de l'épidémie, tout en précisant que l'apport en vitamine D ne peut pas se substituer à la vaccination⁵⁰.

2. La Grippe

La saisonnalité de la grippe coïnciderait avec la baisse saisonnière des niveaux de vitamine D (période hivernale avec un ensoleillement plus faible).⁵¹

Des recherches à travers le monde tendent à vérifier cette hypothèse.

Quelques exemples :

Au Japon, un essai randomisé, en double aveugle, comparant des suppléments de vitamine D (1 200 UI/jour) à un placebo chez des écoliers (âge 6-15 ans) durant la saison hivernale (Décembre à Mars), suggère que la supplémentation en vitamine D durant l'hiver pourrait réduire l'incidence de la grippe A.⁵²

Aux États-Unis, une étude de cohorte chez des adultes en bonne santé a montré que des concentrations plasmatiques de 25-(OH)D₃ d'au moins 38 ng/ml diminuaient de moitié le risque de développer une infection aiguë des voies respiratoires.⁵³

Une équipe britannique a étudié la relation entre le statut vitaminique D avec les infections respiratoires et la fonction pulmonaire, au sein d'un groupe d'adultes nés en 1958 et disposant de mesures du 25(OH)D, de la fonction pulmonaire et des infections respiratoires, dès l'âge de 45 ans. Dans cette population, la prévalence des infections respiratoires présentait une forte tendance saisonnière dans la direction opposée à celle des concentrations de 25(OH)D. Chaque augmentation de 10 nmol/L de 25(OH)D était associée à un risque d'infection inférieur de 7 %. La relation est linéaire.⁵⁴

Toutes ces observations concernant le lien entre la vitamine D et les infections respiratoires, suggèrent qu'une supplémentation en vitamine D, surtout en période hivernale, pourrait renforcer le système immunitaire face à ces infections.

III. Rôle de la vitamine D dans la santé osseuse

A. Synthèse et minéralisation de la matrice osseuse

Le tissu osseux est le composant principal du squelette, il supporte le poids de l'organisme et protège les organes. Il est constitué d'une matrice extracellulaire minéralisée, qui maintient l'os rigide et solide, de cellules osseuses telles que les ostéoblastes, ostéocytes, ostéoclastes, et est très vascularisé⁵⁵.

La matrice osseuse est constituée d'une partie organique et d'une partie minérale. Elle est synthétisée et minéralisée par les ostéoblastes. La partie organique est composée à 90% de collagène de type I, qui assure la résistance de l'os, également de glycoprotéines telles que l'ostéonectine, l'ostéopontine, ostéocalcine, fibronectine, sialoprotéine osseuse⁵⁶.

L'ostéonectine relie les parties minérales et les parties organiques. L'ostéopontine relie les cristaux de minéraux aux cellules osseuses⁵⁶. La partie minérale de la matrice est constituée principalement de calcium et de phosphate, mais aussi de sodium, potassium, magnésium.

C'est la partie minérale qui est responsable de la rigidité de l'os.

La minéralisation de la matrice consiste en des dépôts de cristaux d'hydroxyapatite composés de phosphate et de calcium.

Les ostéoblastes libèrent des vésicules matricielles dans la matrice osseuse⁵⁵. Elles contiennent des enzymes, notamment la phosphatase alcaline, qui libère du phosphate en clivant les groupes phosphates des molécules organiques, ce qui permet d'augmenter la concentration des phosphates inorganiques nécessaires à la formation des cristaux minéraux⁵⁵. Le phosphate est également transféré vers l'ostéoblaste par diffusion passive et transport actif à travers un système de transport du phosphate dépendant du sodium.

De plus, le calcium est transféré du milieu extracellulaire vers les sites de formation des cristaux par diffusion passive, mais aussi par un transport actif, grâce à des pompes à calcium présentes à la membrane des ostéoblastes.

Dans les vésicules matricielles, les ions calcium et phosphate se concentrent pour former les premiers cristaux de phosphate de calcium, sous forme d'hydroxyapatite, et ils commencent à se déposer sur la matrice. C'est la nucléation⁵⁵.

Les premiers cristaux minéraux servent de site de nucléation pour la formation de nouveaux cristaux, puis la minéralisation progresse par un mécanisme de nucléation secondaire.

Les cristaux s'accumulent et se lient au collagène de la matrice osseuse, créant un réseau cristallin qui renforce la structure osseuse.

Au fur et à mesure, la matrice devient de plus en plus minéralisée et rigide. Les ostéocytes, qui sont des ostéoblastes entourés de matrice minéralisée, jouent un rôle dans le maintien de l'homéostasie minérale de l'os.

L'os continue de se remodeler tout au long de la vie, processus réalisé par les ostéoclastes et les ostéoblastes. La résorption osseuse se fait par les ostéoclastes, suivie d'une nouvelle formation osseuse par les ostéoblastes. Ce remodelage osseux permet le maintien de la masse osseuse tout au long de la vie, il permet à l'os de se réparer face aux contraintes mécaniques ou aux dommages⁵⁵.

B. Favorisation de la minéralisation osseuse

1. Absorption intestinale du calcium et du phosphore

La vitamine D, par l'intermédiaire de son métabolite actif, le calcitriol, joue un rôle majeur dans la régulation de la calcémie et de la phosphatémie. Elle régule l'absorption intestinale du calcium, cible le transport actif du minéral au niveau de la barrière entérocytaire⁵⁸.

Elle stimule l'absorption du calcium. Cette absorption peut se faire de manière passive et active⁶¹. L'absorption active dépend de la présence et de l'activation de plusieurs protéines, qui sont stimulées par le calcitriol.

Lorsqu'il y a suffisamment de calcium, c'est l'absorption passive qui est majoritaire. Mais lorsque les taux de calcium sont insuffisants, l'absorption active prend le relais.

Ce rôle est illustré par une expérience sur des modèles murins dont le VDR ou le CYP27B1 ne sont pas exprimés, et qui présentent une hypercalcémie, hypophosphatémie, hypocalciurie et hyperparathyroïdie majeure⁷¹.

Il y a une diminution de l'absorption intestinale du calcium chez les souris génétiquement modifiées n'exprimant pas le VDR ou CYP27B1.

Plusieurs protéines sont nécessaires à l'absorption intestinale active du calcium.

- Le gène TRPV6 code pour un canal calcique qui favorise l'entrée du calcium présent dans la lumière intestinale, au niveau de la membrane apicale de la cellule.
- La protéine CaBP9k : Calbindin-D9k ou calbindine, est la protéine du transport du calcium de la membrane apicale à la membrane basolatérale de la cellule⁶¹. Le calcitriol contrôle l'expression du gène codant pour cette protéine^{58,61}, en stimulant sa synthèse, et ainsi potentialise la migration du calcium à travers l'entérocyte.
- Les calcium-ATPases permettent la sortie du calcium de l'entérocyte vers le plasma. Le calcitriol active ces calcium-ATPases, augmente leur synthèse et augmente la perméabilité membranaire aux ions Ca^{++} .⁵⁸
- Claudin 2 et Claudin 12 sont des protéines impliquées dans l'absorption passive du calcium. Elles forment les canaux calciques pour le transport para-cellulaire du calcium. Leur expression est stimulée par le calcitriol⁶¹.

Il a été observé que l'expression de TRPV6, de la calbindine et des Ca-ATPases est fortement diminuée chez les souris VDR- ou CYP27B1-KO^{61,71}.

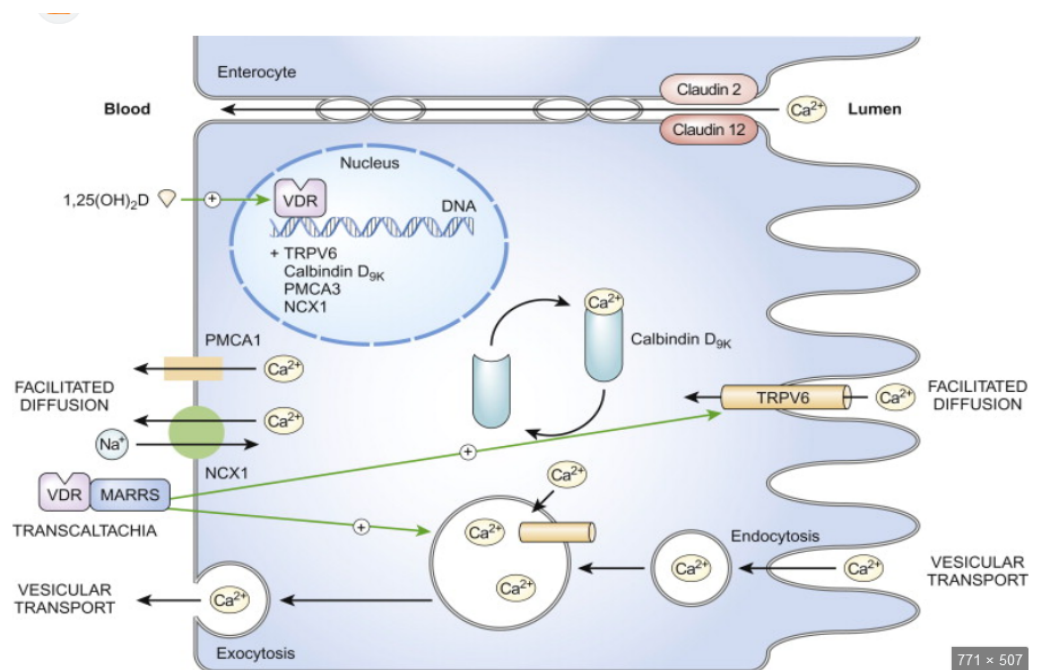


Figure n°11. Absorption du calcium au niveau de la cellule intestinale^{60b}

La vitamine D a également un rôle dans l'absorption active des phosphates en stimulant l'expression dans la cellule intestinale d'un co-transporteur sodium-phosphate : la protéine NPT2b, située au niveau de la membrane apicale des entérocytes⁶¹.

L'absorption des phosphates se fait également de manière passive, grâce à un passage paracellulaire, la quantité de phosphates se trouvant dans l'alimentation étant importante⁶¹.

2. *Maintien de l'homéostasie phosphocalcique*

La vitamine D a un rôle très important dans l'homéostasie phosphocalcique. Ainsi elle agit sur les tissus impliqués dans le métabolisme phosphocalcique : l'intestin, pour leur absorption, les reins, pour leur excrétion, les os pour le stockage⁵⁹.

- Au niveau de l'intestin, nous avons vu précédemment que la vitamine D stimule l'absorption du calcium et des phosphates, que ce soit l'absorption par diffusion passive, avec un transport paracellulaire, ou l'absorption par transport actif.
- Au niveau des reins, nous avons également vu précédemment que la vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur sa synthèse, en inhibant le CYP27B1 responsable de son activation, et en stimulant le CYP24A1 responsable de son inactivation.

Cependant, la vitamine D agit également en augmentant la réabsorption du calcium au niveau du tubule contourné distal et du tubule connecteur⁵⁹.

Dans ces cellules, la vitamine D augmente l'expression des protéines de transport du calcium, telles que la calbindine, la TRPV6, et elle active la production d'une protéine qui permet de maintenir le récepteur TRPV6 à la membrane des cellules rénales, permettant alors le transport du calcium et sa réabsorption⁵⁹.

La vitamine D stimule aussi le transport du calcium PTH dépendant au niveau du tubule contourné distal.

Cette réabsorption du calcium permet de diminuer les pertes urinaires du calcium, et ainsi de maintenir un bon niveau de calcium dans le sang.

En ce qui concerne les phosphates, l'action de la vitamine D au niveau des reins se fait grâce à son VDR, qui est exprimé par les cellules du tubule contourné proximal. Elle augmente l'expression des co-transporteurs sodium-phosphates, responsables de la réabsorption tubulaire des phosphates⁵⁹. Elle agit aussi indirectement cette fois en diminuant la réabsorption du phosphate. Elle stimule la production par les cellules mésenchymateuses d'une hormone augmentant la phosphaturie : le FGF23. Cette hormone diminue la réabsorption du phosphate en inhibant l'expression de co-transporteurs sodium-phosphates, NPT2a et NPT2C, dans le tubule contourné proximal.

- Au niveau de l'os, la vitamine D favorise la minéralisation osseuse en conditions physiologiques, en stimulant l'absorption intestinale du calcium et du phosphate. Cependant en cas d'hypocalcémie, elle stimule la résorption osseuse, en favorisant la différenciation des cellules mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes⁶⁰, et inhibe la minéralisation, ce qui libère du calcium dans le sang.
- La vitamine D agit aussi au niveau des glandes parathyroïdes, pour maintenir l'homéostasie. Les glandes parathyroïdes sécrètent la PTH : parathormone, une hormone hypercalcémiant. En cas de baisse de la calcémie, il y a une augmentation de la synthèse de la PTH par les glandes parathyroïdes. La vitamine D agit en exerçant un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH⁵⁹, en cas d'hypercalcémie, ainsi que sur la croissance des cellules parathyroïdes. Elle agit en se liant au VDR, puis en formant le complexe VDR/vit D/RXR et se liant au VDRE présent sur le promoteur du gène de la PTH⁵⁹.

3. Stimulation de la synthèse de l'ostéocalcine

L'ostéocalcine est une protéine du tissu osseux produite par les ostéoblastes, c'est l'une des protéines non collagéniques les plus abondantes de l'os⁵⁷.

C'est la vitamine D qui induit la transcription de son gène, le BGLAP⁵⁷ : Bone Gamma-Carboxyglutamic Acid-rich, en se liant à son récepteur présent sur les ostéoblastes.

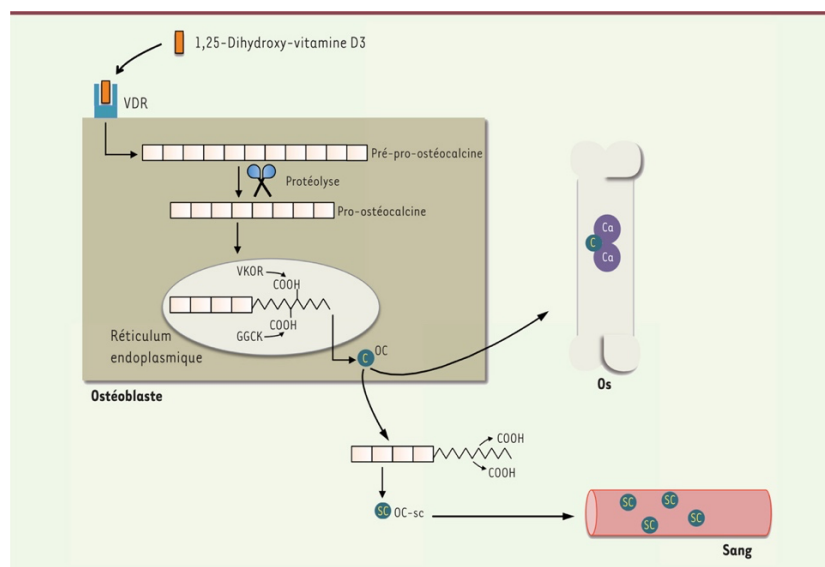


Figure 12. Synthèse de l'ostéocalcine⁶¹

Lorsqu'elle est synthétisée, l'ostéocalcine est sous forme de pré-pro-ostéocalcine, constituée de 98 acides aminés. A ce moment-là, elle est non active.

Le peptide actif, lui, est constitué de 49 acides aminés.

Après la synthèse, l'ostéocalcine subit une protéolyse pour former la pro-ostéocalcine, qui est ensuite carboxylée dans le réticulum endoplasmique, avec des groupements carboxyle COOH, pour former l'ostéocalcine hydroxylée⁵⁷.

L'ostéocalcine hydroxylée est alors stockée au niveau de la matrice osseuse, ayant une forte affinité pour le calcium, elle favorise la fixation du calcium à la matrice osseuse, et donc la formation de cristaux d'hydroxyapatite.

L'ostéocalcine est donc un marqueur de la minéralisation osseuse.

4. Régulation de la maturation des ostéoblastes

La vitamine D exerce une action directe sur les cellules osseuses. Elle agit par l'intermédiaire du VDR qui est exprimé par les cellules osseuses telles que les ostéoblastes. Ainsi la vitamine D régule la transcription de nombreux gènes impliqués dans le remodelage osseux.

Elle stimule l'expression de gènes codant pour des protéines importantes dans le tissu osseux comme l'ostéocalcine, et l'ostéopontine⁵⁹.

Elle a également un rôle important dans la différenciation et la maturation des ostéoblastes. En effet, à doses physiologiques, elle active leur différenciation, et leur prolifération, permettant la synthèse de matrice osseuse. Elle a donc un effet anabolique⁶¹.

Cependant, la vitamine D stimule également l'expression d'une cytokine, RANKL, sécrétée par l'ostéoblaste, qui stimule la résorption osseuse.

Elle inhibe également l'expression de l'ostéoprotégérine qui module les actions de RANKL⁶¹ sur la résorption osseuse, et elle inhibe l'expression de RunX2, qui est un facteur anabolique dans la différenciation ostéoblastique.

Ces données soulèvent une question sur le rôle anabolique ou catabolique de la vitamine D concernant les ostéoblastes et le tissu osseux.

Pour cela, une équipe a réalisé une invalidation du VDR a été invalidé au niveau intestinal dans un modèle murin, et les souris ont ensuite été soumises à un régime pauvre en calcium⁷².

Dans ces conditions, il a été observé que leur calcémie est restée normale.

Cependant elles ont développé une ostéoporose et des fractures, avec une hyperostéoïdose, donc un défaut de minéralisation osseuse.⁷²

Chez ces souris, il a été observée une élévation de leur calcitriolémie, qui a fortement stimulé la résorption osseuse et inhibé sa minéralisation⁷². Ce qui a permis de libérer du calcium de l'os et d'augmenter la calcémie.

Ainsi la conclusion des auteurs a été qu'en conditions physiologiques, la vitamine D a un rôle anabolique et stimule la minéralisation osseuse, en stimulant la maturation des ostéoblastes ; cependant, en cas d'hypocalcémie, la vitamine D ayant un rôle très important dans le maintien de

l'homéostasie phosphocalcique, inhibe la prolifération ostéoblastique en stimulant la résorption osseuse donc la prolifération des ostéoclastes responsables de la résorption⁶¹.

La vitamine D a donc un effet sur la différenciation et la maturation des ostéoblastes.

C. Vitamine D et complications osseuses

1. Fractures

Une fracture est une discontinuité d'un os, on parle de fracture lorsqu'un os est brisé ou fêlé⁶².

La plupart des fractures sont causées par un traumatisme, une pression sur l'os, forte ou modérée mais à plusieurs reprises.

Les symptômes des fractures regroupent douleur, gonflement de la zone, ecchymose, une partie semble tordue ou déformée, incapacité à utiliser la partie affectée.⁶²

Le traitement consiste à traiter les complications éventuelles, traiter la douleur, immobiliser, effectuer une compression de la zone, surélever le membre pour diminuer le gonflement, appliquer de la glace, et parfois une chirurgie est nécessaire⁶².

Certaines maladies peuvent fragiliser les os et augmenter le risque de fractures, c'est le cas de l'ostéoporose⁶³. La prise de certains médicaments également comme les antiépileptiques, peuvent majorer le risque de fractures car étant des inducteurs enzymatiques, ils augmentent le catabolisme de la vitamine D. Les personnes ayant une insuffisance ou maladie rénale, peuvent également avoir une carence en vitamine D.

La vitamine D a un rôle très important sur le tissu osseux, notamment pour la minéralisation osseuse et donc contribue à la solidité et la rigidité de l'os.

Ainsi, en cas de baisse du taux de vitamine D, l'os n'est pas suffisamment solide et est plus vulnérable face aux risques de fractures liées aux chutes ou autres traumatismes.

C'est pourquoi, l'apport de vitamine D est fortement recommandé chez les sujets susceptibles de présenter un risque accru de fractures. Cet apport de vitamine D peut se faire par une exposition au soleil, qui permet la synthèse de vitamine D. Mais pour les personnes âgées par exemple, qui sortent moins et qui sont le plus susceptibles de subir des fractures, et des chutes, une supplémentation

médicamenteuse en vitamine D est préconisée. En général associée au calcium, qui contribue également à une bonne santé osseuse.

2. *Ostéoporose*

L'ostéoporose est une maladie caractérisée par une baisse de la densité osseuse, une diminution de la masse osseuse, fragilisant l'os ce qui le rend plus vulnérable face au risque de fractures^{63,64}.

Les os subissent un remodelage constant, pour répondre aux besoins du squelette. Lors du processus de remodelage osseux⁶⁴, une partie de l'os est détruite et du nouveau tissu osseux se forme. Chez les jeunes adultes, la quantité d'os nouvellement formée est supérieure à la quantité d'os détruit, ce qui augmente la densité osseuse jusqu'à atteindre un pic vers l'âge de 30-35 ans.

Puis au fur et à mesure du temps, ce processus s'inverse et le corps doit s'adapter pour maintenir un niveau suffisant de formation osseuse, et maintenir une bonne densité osseuse. Si ce n'est pas le cas, la densité osseuse continue de diminuer, les os deviennent de plus en plus fragiles, on parle alors d'ostéoporose⁶⁴.

L'incidence de cette maladie augmente avec l'âge, et touche beaucoup les femmes après la ménopause. Environ 20% des hommes de plus de 50 ans et 50% des femmes ménopausées subiront une fracture liée à l'ostéoporose⁶⁴.

Au début, il n'y a pas de symptômes, mais lorsque survient une fracture, la guérison est beaucoup plus lente en cas d'ostéoporose.

Au niveau de la colonne vertébrale, il y a un risque accru de fractures, appelées aussi tassement vertébral, les vertèbres se tassent spontanément ou à la suite d'une lésion légère. Ces fractures sont très douloureuses, et si elles se répètent, elles peuvent entraîner une diminution de la taille et l'apparition d'une bosse.

De plus, les fractures du poignet et du col du fémur sont très répandues chez les personnes souffrant d'ostéoporose⁶³. Après 80 ans, on observe surtout des fractures du col du fémur.

Les traitements de l'ostéoporose sont des traitements médicamenteux, mais aussi des suppléments en calcium et vitamine D, les traitements des fractures, et des exercices de mise en charge comme la marche, montée des escaliers, qui permettent d'augmenter la densité osseuse, grâce à la pression mécanique sur les os qui stimule les ostéoblastes à la formation osseuse.

Des mesures de prévention pour les personnes à risque sont très importantes. Ainsi, ces mesures sont recommandées pour les personnes ayant déjà subi des fractures, ayant les os fragilisés, les personnes âgées.

Ces mesures de prévention consistent à faire de l'exercice, manger équilibré, avec un régime méditerranéen, consommer 2 à 3 produits laitiers par jour, arrêter le tabac, car il accélère la perte osseuse en favorisant l'activité des ostéoclastes^{63,64}.

La vitamine D joue un rôle important dans la prévention de l'ostéoporose. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, son rôle est capital dans l'absorption intestinale du calcium. Le calcium étant nécessaire à la solidité et la rigidité de l'os.

C'est pourquoi les autorités sanitaires européennes recommandent d'effectuer un dosage de la vitamine D pour toutes les personnes à risque de carence⁶³. Lorsque le taux est inférieur à 30ng/ml, une supplémentation en vitamine D est nécessaire⁶³.

3. Arthrose

L'arthrose est une maladie articulaire chronique se caractérisant par une usure du cartilage⁶⁵. Les formes d'arthrose les plus fréquentes sont l'arthrose du cou, du dos, des doigts, de la hanche, du genou mais il peut y avoir une arthrose au niveau des poignets, des chevilles, des coudes, des épaules.

Les symptômes de l'arthrose se développent progressivement : au début, une seule articulation est touchée⁶⁶. Il peut y avoir une douleur au réveil avec un raidissement, qui s'estompe au cours de la journée⁶⁵, avec les mouvements, également des gonflements et l'apparition de nodules autour de l'articulation touchée.

Évolution de l'arthrose

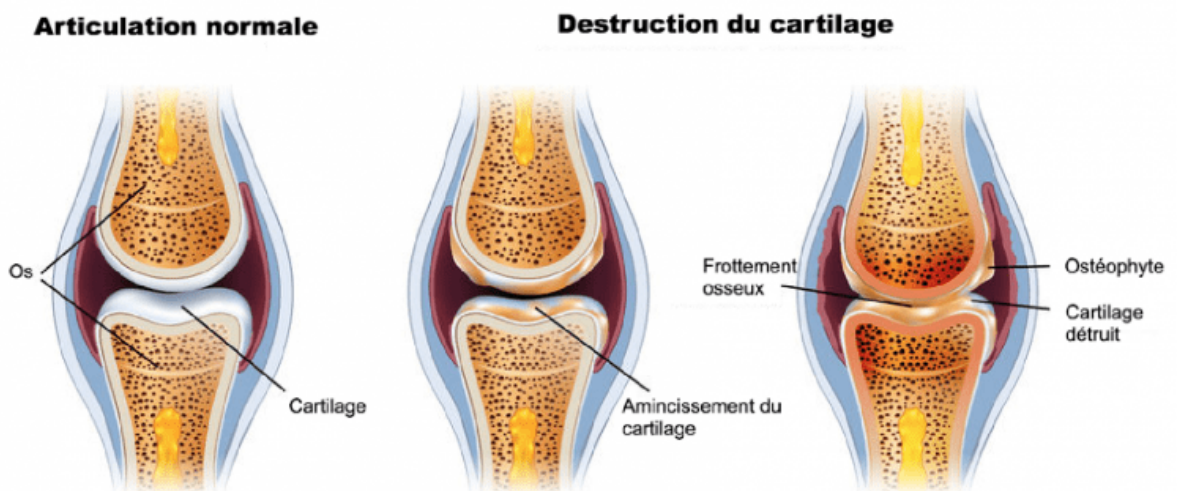


Figure 13. Atteinte articulaire dans l'arthrose⁷⁴

L'arthrose évolue par poussées, avec des fortes douleurs, alternant avec des périodes d'accalmies. Il peut y avoir dans les stades avancés une réduction de la mobilité des articulations, entraînant des difficultés à marcher, ou tenir des objets.

L'arthrose peut rester stable pendant des années ou évoluer rapidement, mais généralement après l'apparition des symptômes, l'évolution de la maladie est lente⁶⁶.

Les traitements et la prise en charge ont pour but de soulager la douleur, de maintenir au maximum la mobilité et l'amplitude des mouvements, et ralentir la dégradation du cartilage.

Les exercices physiques tel que le renforcement musculaire aident à préserver la santé du cartilage et l'amplitude articulaire, les traitements médicamenteux reposent d'abord sur les antalgiques de palier 1 tel que le paracétamol, et si insuffisant, palier 2 ou palier 3 dans des cas extrêmes⁶⁶.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent également être pris sur avis médical, pour soulager la douleur et le gonflement.

En cas de non-amélioration et de douleur persistante, une chirurgie peut être envisagée.

La vitamine D pourrait contribuer à améliorer l'état général des personnes souffrant d'arthrose, notamment grâce à ses effets de régulation sur la réponse inflammatoire de l'organisme. En effet, la vitamine D a des propriétés immunomodulatrices et inhibe la réponse pro-inflammatoire, tout en augmentant la réponse anti-inflammatoire (elle inhibe les lymphocytes Th1 et Th17, qui sont pro-inflammatoires et elle active les lymphocytes Th2 anti-inflammatoires).

Cette action immunomodulatrice pourrait contribuer à réduire l'inflammation articulaire, symptôme caractéristique de l'arthrose.

De plus, la vitamine D a un rôle important dans la santé du tissu osseux, son action sur l'homéostasie phosphocalcique est primordiale pour la densité osseuse.

Ainsi, une carence en vitamine D fragilise la densité osseuse, ce qui augmente le risque de dommages au niveau articulaire, et la dégradation progressive du cartilage.

4. Rachitisme

Le rachitisme est une maladie osseuse de l'enfance qui frappe les nourrissons et les jeunes enfants. C'est un syndrome résultant d'un défaut de minéralisation osseuse des os et des cartilages en croissance. La principale cause de cette maladie est un défaut d'apport en vitamine D, souvent due à une exposition solaire insuffisante.

Cette maladie est caractérisée par la déformation des os des jambes et de la colonne vertébrale.

Il y a également un retard de développement, ainsi toutes les étapes habituelles telles que la position assise, la marche, ou l'éruption dentaire, sont décalées⁶⁷.

L'enfant atteint de rachitisme souffre également de faiblesse musculaire.

Les signes principaux qui orientent le diagnostic sont les déformations osseuses, avec un gonflement au niveau du poignet, du tibia, de la rotule et du fémur. De plus la fontanelle se ferme tardivement, et l'os frontal devient protubérant⁶⁷.

Lorsque l'enfant commence à marcher, les os étant mous et pas assez rigides, de nouvelles déformations apparaissent comme les jambes en arc de cercle⁶⁷. Il peut y avoir plus rarement des déformations de la colonne vertébrale.

Le traitement du rachitisme consiste à supplémenter l'enfant en vitamine D⁶⁷, à fortes doses les doses étant adaptées au poids de l'enfant, l'âge et la sévérité de l'affection. La supplémentation en vitamine D est souvent associée à une supplémentation en calcium, la vitamine D permettant son absorption, ce qui permet d'optimiser la minéralisation osseuse.

Le traitement dure en général plusieurs mois, et les altérations osseuses lorsqu'elles sont modérées⁶⁷, peuvent disparaître avec le traitement. Mais il persiste en général un certain degré de déformation.

La meilleure mesure de prévention contre le rachitisme consiste à assurer aux enfants une exposition solaire suffisante, ainsi qu'un apport alimentaire suffisant en vitamine D et calcium⁶⁷.



Figure 14. Jambes arquées chez un enfant atteint de rachitisme⁶⁷

Cependant, le rachitisme a pratiquement disparu dans le monde occidental, car les enfants sont systématiquement supplémentés en vitamine D, et les laits infantiles sont enrichis en vitamine D.

En effet, les recommandations concernant la supplémentation en vitamine D chez les enfants sont les suivantes.⁷³

Entre 0 et 2 ans, 400 à 800 UI par jour de vitamine D₂ ou D₃

Entre 2 ans et 18 ans, 400 à 800 UI ou 800 à 1600 UI par jour s'il y a des facteurs de risque de complications par carence en vitamine D, comme c'est le cas pour les enfants obèses, ou ayant la peau noire, ayant une exposition au soleil insuffisante ou suivant un régime vegan.

En cas de non-observance ou de mauvaise observance, il est possible de supplémenter l'enfant avec des ampoules de vitamine D₃ de fort dosage.⁷³

Chez les enfants ne présentant pas de facteurs de risque, une ampoule de 50 000 UI tous les trimestres ou une ampoule de 80 000 ou 100 000 UI au début et à la fin de l'hiver⁷³.

En présence de facteurs de risques, une ampoule de 50 000 UI toutes les six semaines ou une ampoule de 80 000 ou 100 000 UI tous les trimestres⁷³.

5. *Ostéomalacie*

L'ostéomalacie est une maladie osseuse définie comme la décalcification de l'os induite par un défaut de minéralisation⁶⁹.

C'est l'équivalent chez l'adulte du rachitisme chez l'enfant. La cause principale de l'ostéomalacie est la déficience sévère et prolongée en vitamine D⁶⁸.

Plus précisément, cette maladie est caractérisée par un défaut de minéralisation primaire de la matrice osseuse, avec une accumulation anormale de tissu ostéoïde non minéralisé, entraînant une fragilité osseuse⁶⁹. Le défaut de minéralisation conduit à des os moins solides et moins rigides, les rendant plus fragiles et conduisant à une exposition accrue du risque de fractures⁶⁸.

L'ostéomalacie se traduit par des fortes douleurs osseuses, au niveau du bas du dos, du bassin et des jambes, ainsi qu'une sensibilité douloureuse à la pression du sternum, des côtes, de la crête tibiale⁶⁸. Cette douleur provoque des troubles de la marche, entraînant une démarche dandinante. Il peut y avoir une déformation de certains os longs, plus tardivement⁶⁸.

Comme pour le rachitisme, le traitement de l'ostéomalacie consiste à supplémenter fortement les patients en vitamine D⁶⁷, le dosage dépendant de la sévérité des symptômes. Cette supplémentation est en général associée à une supplémentation en calcium, pour favoriser la reminéralisation osseuse. Le traitement a pour objectif de corriger soulager les douleurs, corriger la carence en vitamine D, permettre une reminéralisation osseuse conférant une meilleure solidité aux os. Le traitement est poursuivi généralement pendant plusieurs mois, jusqu'à retrouver un taux normal de vitamine D et calcium.

Aussi comme pour le rachitisme, la meilleure mesure de prévention à l'ostéomalacie est un apport suffisant en calcium et vitamine D⁶⁷, que ce soit par une exposition solaire régulière, ou par supplémentation alimentaire comme les produits laitiers pour le calcium.

IV. En pratique à l'officine : quand supplémenter ?

A. Valeurs seuils de la vitamine D

Le statut vitaminique D est défini par le dosage de la concentration sérique en 25(OH)D, le calcidiol, la forme de réserve de la vitamine D⁷⁵.

Il n'y a pas de statut vitaminique D optimal. En effet, il ne peut pas y avoir de valeurs de références pour la vitamine D puisque la concentration de vitamine D est dépendante de plusieurs paramètres, comme la localité géographique, la latitude, la saison. Il faudrait définir des normes d'été et des normes d'hiver pour pouvoir établir des valeurs de référence, la concentration de vitamine D étant plus basse en hiver qu'en été⁷⁵.

C'est pourquoi les experts considèrent qu'il faut déterminer des concentrations seuils au-dessous et au-dessus desquelles il peut y avoir un effet délétère pour la santé⁷⁶. Ces valeurs seuils sont fondées sur des études d'intervention.^{76,77}

- D'après ces valeurs seuils établies, la concentration minimale recommandée de 25(OH)D est de 20ng/ml pour la population générale, de 30ng/ml pour les populations à risque, et la concentration maximale à ne pas dépasser est située entre 50 et 60ng/ml.

Ce taux est suffisamment éloigné du taux maximal associé à une possible intoxication à la vitamine D, celui-ci étant de 150ng/ml⁷⁷.

1. *Hypovitaminose*

D'après les valeurs seuils en vitamine D établies par les experts, on parle d'hypovitaminose D lorsque la concentration en vitamine D est inférieure à 10ng/ml⁷⁷.

Plus précisément, on parle de

- Carence en vitamine D pour une concentration inférieure à 10ng/ml.
- Déficit en vitamine D pour une concentration comprise entre 20 et 30ng/ml. Pour la population générale on parle de déficit pour une concentration inférieure à 20ng/ml, et pour les populations à risque d'ostéopathies, il y a un déficit pour une concentration inférieure à 30ng/ml.

Environ 40% des Français ont une concentration en vitamine D inférieure à 20ng/ml, et 80% ont une concentration inférieure à 30ng/ml⁷⁷.

D'après une revue de la littérature s'intéressant au statut vitaminique D dans six régions du monde : Asie, Europe, Moyen-Orient, Amérique du Nord, Amérique du Sud et Océanie, l'hypovitaminose D est très répandue à travers le monde¹.

Les taux les plus bas de vitamine D, inférieurs à 10ng/ml et correspondant à une carence, touchent les populations d'Asie du Sud et du Moyen-Orient.

Les taux inférieurs à 30ng/ml touchent toutes les régions.

En France, selon l'étude nationale Nutrition Santé 2006-2007, 79% des hommes et 81% de femmes avaient un taux de vitamine D inférieur à 30ng/ml. Parmi eux, 36% des hommes et 49% des femmes présentaient un déficit modéré, avec un taux inférieur à 20ng/ml, et 4% des hommes et 6% des femmes présentaient un déficit sévère, leur taux de vitamine D étant inférieur à 10ng/ml^{1,78}.

La principale source de vitamine D est l'exposition au soleil. La prévalence d'hypovitaminose D est donc supérieure dans les régions du Nord que du Sud, elle dépend de la durée moyenne d'ensoleillement de la région de résidence. De plus elle dépend de la période du dosage, le risque de déficit augmentant en hiver.

Cette même étude montre que les taux sériques de vitamine D sont corrélés à l'âge, la sédentarité, l'IMC, le niveau d'activité physique^{1,78}.

Le protocole de soin en cas d'hypovitaminose D selon les recommandations admises et publiées sur le Vidal,⁷⁷ se basant sur des études réalisées par des experts, se compose d'un protocole de correction, suivi d'un protocole d'entretien de plusieurs mois.

- Protocole de correction^{77,79} :
 - Pour les patients ayant une concentration inférieure à 20ng/ml : 50 000 UI par semaine pendant 8 semaines.
 - Pour les patients ayant une concentration comprise entre 20 et 30ng/ml : 50 000 UI par semaine pendant 4 semaines.

- Protocole d'entretien^{77,79} :

Après la phase de correction, le protocole d'entretien consiste à administrer une dose de 50 000 UI par mois pendant 3 à 6 mois.

Puis une semaine après la fin du traitement, procéder à un nouveau dosage pour estimer la concentration sérique de 25(OH)D.

- Si la concentration est toujours inférieure à 30ng/ml, on peut soit réduire l'intervalle entre les prises et administrer 50 000 UI toutes les deux semaines, soit augmenter la posologie par exemple avec une dose de 80 000 ou 100 000 UI par mois.
- Si toutefois la concentration est supérieure à 60ng/ml, il faut espacer les prises ; par exemple en administrant 50 000 UI tous les deux mois.

Une autre proposition par ces mêmes experts consiste à administrer 3000 à 5000 UI/ jour aux patients ayant une concentration inférieure à 20ng/ml, ceci pendant une période d'environ 3 mois, suivie par un traitement au long cours de 1000 à 3000 UI/ jour. Cette posologie est ajustable en fonction des résultats du dosage de contrôle.

Des capsules dosées à 1000 UI sont aujourd'hui disponibles.

Ces protocoles de supplémentations sont à adapter aux populations, à intensifier notamment pour les personnes ayant la peau foncée, leur taux de mélanine étant élevé, l'absorption des UVB nécessaires à la synthèse de vitamine D est moins efficace, diminuant leur intensité au niveau des cellules épidermiques qui produisent la vitamine D.

Il en est de même pour toutes les populations fragilisées, comme les sujets obèses, ou les sujets à risque de carence en cas de régime vegan, ou les personnes ne s'exposant pas au soleil même en période estivale⁷⁷.

2. Hypervitaminose

La vitamine D peut être toxique à fortes doses, on parle d'hypervitaminose pour un taux dépassant 60ng/ml.

Cependant, une hypervitaminose est rare et une intoxication n'apparaît généralement pas en-dessous de 150ng/ml⁷⁷.

L'hypervitaminose D conduit à une hypercalcémie^{1,77}. En effet, la vitamine D augmente l'absorption intestinale du calcium, augmentant la calcémie. Elle stimule l'activité des ostéoclastes ce qui entraîne une résorption osseuse, libérant du calcium.

Elle augmente également la réabsorption tubulaire du calcium au niveau rénal, au niveau du tubule contourné distal et du tubule connecteur, ce qui diminue l'excrétion rénale du calcium. Tout ceci conduit à une hypercalcémie.

Les symptômes de l'intoxication à la vitamine D sont associés aux symptômes de l'hypercalcémie avec des troubles gastro-intestinaux, nausées, perte d'appétit, anorexie, constipation, une altération de l'état général avec fatigue, céphalées, anémie, dépression, calcifications rénales et vasculaires, mais aussi une polyurie, pouvant entraîner une déshydratation et hypertension artérielle¹.

Lorsqu'elle est sévère, l'intoxication peut provoquer des atteintes rénales irréversibles, du fait de l'hypercalcémie.

La synthèse endogène de vitamine D est contrôlée. Lors d'expositions solaires trop importantes, il y a un rétrocontrôle négatif par la vitamine D sur sa synthèse (elle inhibe la parathormone, qui stimule sa production, et stimule l'activité de la CYP24A1 responsable de sa dégradation en métabolite inactif).

Ainsi une intoxication et donc une hypervitaminose D est due à un apport exogène trop important. L'apport alimentaire représentant environ 15% à 30% de nos apports en vitamine D⁷⁷, c'est une supplémentation excessive en vitamine D, avec des doses quotidiennes trop élevées, notamment par mésusage qui est à l'origine des hypervitaminoses D.

Le traitement des hypervitaminoses D consiste à stopper les suppléments en vitamine D (et en calcium s'il y a), également une prise en charge symptomatique pour l'hypercalcémie.

3. Dosage de la vitamine D

Pour connaître le statut vitaminique D, un dosage doit être réalisé. Ce dosage prend en compte le taux de 25(OH)D, la forme de réserve de la vitamine D, et non sa forme active¹.

En effet, la forme active n'est pas représentative du statut vitaminique D.

Ceci du fait que son taux est régulé de manière hormonale. Lorsqu'il n'y a pas assez de 1,25(OH)D, le calcitriol, il y a une moindre absorption intestinale du calcium, ce qui diminue les concentrations sériques de calcium. S'ensuit alors une augmentation de la PTH qui elle active la synthèse de 1,25(OH)D¹.

Ainsi, en cas de déficit en 25(OH)D, il peut y avoir un taux de 1,25(OH)D normal¹.

De plus la demi-vie du 25(OH)D est nettement supérieure à celle du 1,25(OH)D.

Pour réaliser ce dosage, plusieurs méthodes sont utilisées et il n'y a pas à ce jour de méthode de référence. Les résultats sont exprimés en nanogrammes par millilitre (ng/ml) ou nanomoles par litre (nmol/l), avec $1\text{nmol/l} = 0,40\text{ng/ml}$.

Il a été observé en France une très forte augmentation des actes de dosage de la vitamine D, entre 2007 et 2009. Ceux-ci ont augmenté de 250% (multipliés par par 10 depuis 2005), élevant le montant de leur remboursement à 52 millions d'euros¹.

C'est pourquoi, la HAS a été saisie par la CNAMTS, Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, afin d'évaluer le bon usage de sa prescription dans les examens de biologie médicale.

Après avis de la HAS, l'Assurance maladie a mis à jour les modalités de prise en charge du dosage de la vitamine D, pour les indications suivantes⁸⁰ :

- ◆ Lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer un rachitisme
- ◆ Lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer une ostéomalacie
- ◆ Au cours d'un suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après la transplantation
- ◆ Avant et après une chirurgie bariatrique
- ◆ Lors de l'évaluation et de la prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées

- ◆ Pour respecter les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments préconisant la réalisation du dosage de la vitamine D.

En dehors de ces indications, d'après la HAS il n'y a pas d'utilité prouvée à doser la vitamine D et une supplémentation peut être instaurée sans réaliser de dosage préalable⁸⁰. Dans le cadre de ces indications, le dosage est pris en charge par l'Assurance maladie et aucune mention spéciale ne doit être inscrite sur l'ordonnance. En dehors de ces indications, le dosage n'est donc pas pris en charge et le médecin doit inscrire la mention « non remboursable » ou « NR » sur l'ordonnance⁸⁰.

B. Quels moyens de supplémentation ?

1. Différentes formes galéniques disponibles

Actuellement les principales formes galéniques commercialisées pour la supplémentation en vitamine D sont les ampoules, les gouttes et les capsules molles.

- Ampoules

| | | | | |
|-------------------------------|--|--|---|---|
| Vitamine D₂ | Sterogyl 15 A® à 600 000 UI Sterogyl 15 H® à 600 000 UI | | | |
| Vitamine D₃ | Uvedose® 50 000 UI 100 000 UI Ampoules buvables | Zymad® 50 000 UI 80 000 UI 200 000 UI Ampoules buvables | Vit D ₃ BON® 200 000 UI Ampoule injectable IM et buvable | Cholécalciférol Gé 100 000 UI Ampoule buvable |

Tableau 3. Ampoules de vitamine D₂ et D₃ commercialisées

- Gouttes

| | | |
|-------------------------------|--|--|
| Vitamine D₂ | Sterogyl 2 000 000 UI / 100ml 1 goutte = 400 UI | |
| Vitamine D₃ | Cholécalciférol - Zymad® 10 000 UI/ml 1 goutte = 300 UI - Adrigyl® 10 000 UI/ml 1 goutte = 333 UI | Calcifédiol = 25(OH)D Dedrogyl® 15mg/100ml 1ml = 30 gouttes 1 goutte = 5µg de calcifédiol soit 200 UI (1µg = 40 UI) |

Tableau 4. Gouttes de vitamine D₂ et D₃ commercialisées

- Capsules molles

| |
|-------------------------------|
| Vitamine D₃ |
| Uvecaps® 1000 UI |
| Uvecaps® 20 000 UI |
| Uvedose® 50 000 UI |
| Kipos® 100 000 UI |

Tableau 5. Capsules molles de vitamine D₃ commercialisées

2. Posologies

Les posologies des différentes formes galéniques sont résumées dans les tableaux suivants.

- Pour les ampoules de vitamine D₃, les posologies des différents dosages d'après les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) dans la Base de Données Publique des Médicaments sont les suivantes⁸¹

| | Uvedose ® et Zymad ® 50 000 UI | Zymad ® 80 000 UI | Uvedose ® et Cholécalciférol Gé 100 000 UI | Zymad ® 200 000 UI | Vitamine D3 BON 200 000 UI |
|-----------------------------------|---|---|---|---|---|
| Population pédiatrique | <i>Prophylaxie</i> | | | | |
| | Enfants et adolescents : 1 ampoule tous les 1 à 2 mois | 0 à 18 mois : 1 ampoule tous les 2 à 3 mois, ou 3 à 4 mois si lait enrichi en vitamine D | Grand enfant et adolescent : 1 ampoule tous les 3 mois en période de faible enseuillement | 0 à 18 mois sans lait enrichi en vitamine D : 1 ampoule tous les 6 mois | Nourrisson avec lait enrichi en vitamine D : ½ ampoule tous les 6 mois, 1 ampoule si lait non enrichi Adolescent : 1 ampoule tous les 6 mois en période hivernale Si facteur de risque : ½ à 1 ampoule tous les 3 mois |
| | | 18 mois à la fin de l'adolescence : 1 ampoule tous les 2 à 3 mois | | 18 mois à la fin de l'adolescence : 1 ampoule au début de l'hiver | |
| <i>Traitement</i> | | <i>Traitement</i> | | | |
| | | 2 ampoules, renouvelables une fois à 6 mois | | 1 ampoule renouvelable sur 6 mois selon l'intensité de la carence | |
| Femme enceinte | <i>Prophylaxie</i> | | | | |
| | 1 ampoule au 6 ^e et 7 ^e mois de la grossesse | 1 ampoule en prise unique au 6 ^e ou 7 ^e mois de la grossesse | | | ½ ampoule au 6 ^e ou 7 ^e mois de la grossesse |
| Adulte et sujet âgé | <i>Prophylaxie</i> | | | | |
| | 1 ampoule tous les 1 à 2 mois | 1 ampoule tous les 2 à 3 mois | 1 ampoule tous les 3 mois | 1 ampoule tous les 6 mois | ½ à 1 ampoule tous les 3 mois |
| | <i>Traitement</i> | | | | |
| | 1 ampoule toutes les 1 à 2 semaines | 1 à 2 ampoules par mois | 1 à 2 ampoules par mois | 1 ampoule renouvelable 1 à 2 fois | 1 ampoule renouvelable 1 fois à 6 mois |

Tableau 6. Ampoules de vitamine D₃ : posologies recommandées

Pour les nouveaux nés, prématurés et jusqu'à 18 mois, il est préférable d'administrer des doses quotidiennes en gouttes.

En supplémentation de prévention, ces posologies sont adaptables en fonction de la présence de facteurs de risques, dans ces cas il est possible et justifié d'augmenter la dose ou de supplémenter pendant toute l'année, avec un maximum annuel de 600 000 UI⁸¹.

En traitement, le nombre d'ampoules à administrer est à adapter en fonction de l'intensité de la carence, jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage, et sans dépasser 600 000 UI à l'année⁸¹.

Les ampoules sont administrées par voie orale, sauf la vitamine D3 BON® 200 000 UI qui est injectable IM et buvable. Elles peuvent être prises pures ou diluées dans de l'eau, du jus de fruit ou du lait. Il faut cependant noter que la vitamine D peut adhérer aux parois du biberon.

- Les ampoules de vitamine D₂, le Sterogyl 15H® 600 000 UI ou Sterogyl 15 A® 600 000 UI sont réservées à l'adulte, exceptée la femme enceinte ou allaitante, du fait de leur forte teneur en vitamine D⁸¹.

Le Sterogyl 15H® est injectable en IM ou buvable. Il contient de l'huile d'arachide.

Le Sterogyl 15A® est buvable, il contient de l'alcool, 90% de vol d'éthanol, son utilisation est dangereuse chez les sujets alcooliques, et déconseillée avec les médicaments sédatifs, ou ceux provoquant des réactions antabuses avec l'alcool.

La posologie est d'1/2 à 1 ampoule en une seule prise une fois par an, à diluer dans de l'eau ou jus de fruit, mais ne pas la boire pure⁸¹.

Cependant, les supplémentations intermittentes par vitamine D₂ restent déconseillées⁷⁵, du fait de leur efficacité moindre par rapport à la vitamine D₃, ainsi que de leur plus faible biodisponibilité et leur demi-vie plus courte.

- Les posologies d'après les RCP pour les formes buvables en gouttes sont les suivantes⁸²

| | Sterogyl ® 2 000 000 UI/100 ml 1 goutte = 400 UI | Zymad ® 10 000 UI/ml 1 goutte = 300 UI | Adrigyl ® 10 000 UI/ml 1 goutte = 333 UI | Dedrogyl ® 15mg/100ml 1 goutte = 200 UI |
|-------------------------------|--|---|---|--|
| Population pédiatrique | <i>Prophylaxie</i> | | | |
| | Nourrisson avec lait enrichi en vit D : 1 à 2 gouttes / jour Sans lait enrichi et jusqu'à 5 ans : 2 à 5 gouttes/ jour Enfant et Adolescent : 1 à 2 gouttes/ jour en période hivernale Si pathologie digestive ou insuffisance rénale : 1 à 5 gouttes/ jour Si traitement anticonvulsivant : 3 à 10 gouttes/ jour | Prématuré : 4 à 5 gouttes/ jour De 0 à 24 mois : 2 à 3 gouttes/ jour si lait enrichi Sans lait enrichi : 4 à 5 gouttes/ jour Enfant et adolescent : 2 à 3 gouttes/ jour Si pathologie digestive : 2 à 6 gouttes/ jour Si traitement anticonvulsivant : 5 à 6 gouttes/ jour | Prématuré : 3 à 4 gouttes/ jour De 0 à 24 mois : 2 à 3 gouttes/ jour si lait enrichi Sans lait enrichi : 3 à 5 gouttes/ jour Enfant et adolescent : 2 à 3 gouttes/ jour Si pathologie digestive : 2 à 6 gouttes/ jour Si traitement anticonvulsivant : 4 à 6 gouttes/ jour | Enfant et nourrisson : Si corticothérapie : 1 à 4 gouttes/ jour Si anticonvulsivants : 1 à 5 gouttes/ jour Si insuffisance rénale : 2 à 6 gouttes/ jour |
| | <i>Traitement</i> | | | |
| | 5 à 10 gouttes/ jour pendant 3-6 mois | 7 à 13 gouttes/ jour 4 à 6 mois Ou 14 à 26 gouttes/ jour 1- 2 mois | 6 à 12 gouttes/ jour 4 à 6 mois Ou 12 à 24 gouttes/ jour 1- 2 mois | Rachitisme : 2 à 4 gouttes/ jour |
| Femme enceinte | 1 à 2 gouttes pendant le dernier trimestre | 3 gouttes/ jour pendant le dernier trimestre | 3 gouttes/ jour pendant le dernier trimestre | |
| Adulte et sujet âgé | <i>Prophylaxie</i> | | | |
| | 1 à 5 gouttes/ jour | 2 à 3 gouttes/ jour | 2 à 3 gouttes/ jour | 1 à 6 gouttes/ jour |
| | <i>Traitement</i> | | | |
| | 5 à 10 gouttes/ jour pendant 3-6 mois | 7 à 66 gouttes/ jour jusqu'au retour à la normale | 6 à 60 gouttes/ jour jusqu'au retour à la normale | 2 à 5 gouttes/ jour Jusqu'à 10 gouttes si ostéomalacie par malabsorption |

Tableau 7. Gouttes de vitamine D₂ et D₃ : posologies recommandées

Les gouttes de Sterogyl[®] et de Dedrogyl[®] sont à diluer dans de l'eau, jus de fruit, ou lait. Les gouttes de Zymad[®] ou Adrigyl[®] peuvent être prises pures ou diluées⁸².

- Les posologies d'après les RCP pour les formes buvables en capsules molles sont les suivantes⁸³

| | Uvecaps[®] 1000 UI | Uvecaps[®] 20 000 UI | Uvedose[®] 50 000 UI | Kipos[®] 100 000 UI |
|-----------------------------|---|---|---|---|
| Adolescents | Traitement du déficit en vit D : 1 capsule par jour | <i>Pas d'utilisation chez la population pédiatrique</i> | | |
| Adultes et sujet âgé | Prévention du déficit : 1 capsule par jour Traitement carence et insuffisance : 1 capsule par jour Traitement ostéoporose : 2 capsules par jour | Prévention du déficit : 1 à 2 capsules/ mois Si ostéoporose : jusqu'à 3 capsules/ mois Traitement du déficit : 1 capsule/ semaine et jusqu'à 6 capsules/ mois | Prévention du déficit : 1 capsule/ mois Traitement du déficit : 1 à 2 capsules/ mois | Prévention : 1 capsule tous les 3 mois Traitement : 1 à 2 capsules/ mois selon l'intensité de la carence |

Tableau 8. Capsules de vitamine D₃ : posologies recommandées

De manière générale, la supplémentation quotidienne est préférable surtout pour les nourrissons, et les enfants présentant des facteurs de risque⁸⁴.

Des doses journalières modérées plutôt que des prises intermittentes à forte dose seraient également préférables chez les sujets âgés, en particulier les sujets chuteurs⁸⁵.

En cas de non-adhérence à la supplémentation quotidienne, des doses plus fortes sont administrées de manière intermittente.

Il y a toutefois deux principes à respecter^{75,85} :

- Ne prescrire que de la vitamine D₃ en cas de prises espacées, sa demi-vie étant plus longue que celle de la vitamine D₂.
- Exclure la prescription de doses trop fortes et trop espacées.

L'adhésion à la prise journalière étant souvent faible, en France c'est plutôt la supplémentation intermittente qui est majoritairement administrée. Il est recommandé de prescrire les posologies les moins élevées et de privilégier les intervalles les plus courts possibles, par exemple de l'ordre du mois⁸⁵.

C. Populations à risque nécessitant une supplémentation en vitamine D

1. La population pédiatrique

La population pédiatrique est systématiquement supplémentée en vitamine D, pour éviter les risques de développer un rachitisme dès la petite enfance, et la vitamine D étant essentielle pour la minéralisation et le bon développement osseux, plusieurs sociétés savantes ont publié des recommandations concernant la population pédiatrique et la supplémentation en vitamine D^{86,87}.

La société Française de Pédiatrie préconise d'administrer au minimum 400 UI/jour aux nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans, avec un maximum de 800 UI/jour, il en est de même pour les enfants de 2 à 18 ans. Pour les enfants de 2 à 18 ans présentant des facteurs de risque de carence en vitamine D, des doses de 800 à 1600 UI/ jour sont préconisées^{86,87}.

Cette supplémentation s'accompagne d'apports en calcium adaptés à l'âge, voire de supplémentation si l'enfant ne consomme pas de produit laitier⁸⁶.

Une alerte a été publiée en 2020 concernant l'utilisation de vitamine D en complément alimentaire, relatant des cas d'intoxications à la vitamine D ayant induit des hypercalcémies sévères et des néphrocalcinoses, chez des nourrissons qui étaient auparavant en bonne santé⁸⁸.

Ces cas d'intoxications relèvent d'un mésusage, résultant d'une mauvaise observance ou d'une mauvaise compréhension du dosage et de la posologie, n'étant pas indiquée de la même manière dans tous les compléments alimentaires. Par exemple en gouttes dans un et en millilitres dans l'autre.

Cette alerte visait à sensibiliser les professionnels de santé notamment sur l'usage de compléments alimentaires et non de médicaments.

L'ANSM a publié en 2021 des recommandations à l'attention des professionnels de santé et des parents, qui consistent à préférer les médicaments aux compléments alimentaires, contrôler les doses administrées, en vérifiant la quantité de vitamine D par goutte, et ne pas multiplier la consommation de produits contenant de la vitamine D⁸⁹.

2. Les personnes âgées

Les personnes âgées sont souvent sujettes aux carences en vitamine D. Les causes principales sont d'une part le vieillissement de la peau qui s'accompagne d'une diminution de la synthèse cutanée de vitamine D, et d'autre part, les personnes âgées ont tendance à moins sortir, sont parfois dépendantes, et ont un mode de vie sédentaire, elles s'exposent donc moins au soleil⁹⁰.

C'est pourquoi, si le taux minimal de vitamine D chez l'adulte doit être de 20ng/ml, les sociétés savantes impliquées dans la prise en charge de l'ostéoporose recommandent que ce seuil soit fixé à 30ng/ml chez les personnes âgées, ainsi que pour toutes les personnes fragilisées, à risque de chutes, d'ostéoporose⁹⁰.

Les recommandations en supplémentation pour les personnes de plus de 65 ans, sont de 800 à 1000 UI/jour en prise quotidienne ou espacée, avec des doses de 80 000 à 100 000 UI tous les 2 à 3 mois⁹⁰.

Cette supplémentation est recommandée sans avoir recours à un dosage préalable, le dosage n'étant effectué que chez les personnes sujettes à des chutes répétées, ou en cas de suspicion d'ostéomalacie, d'après les recommandations suivant l'avis de la HAS.

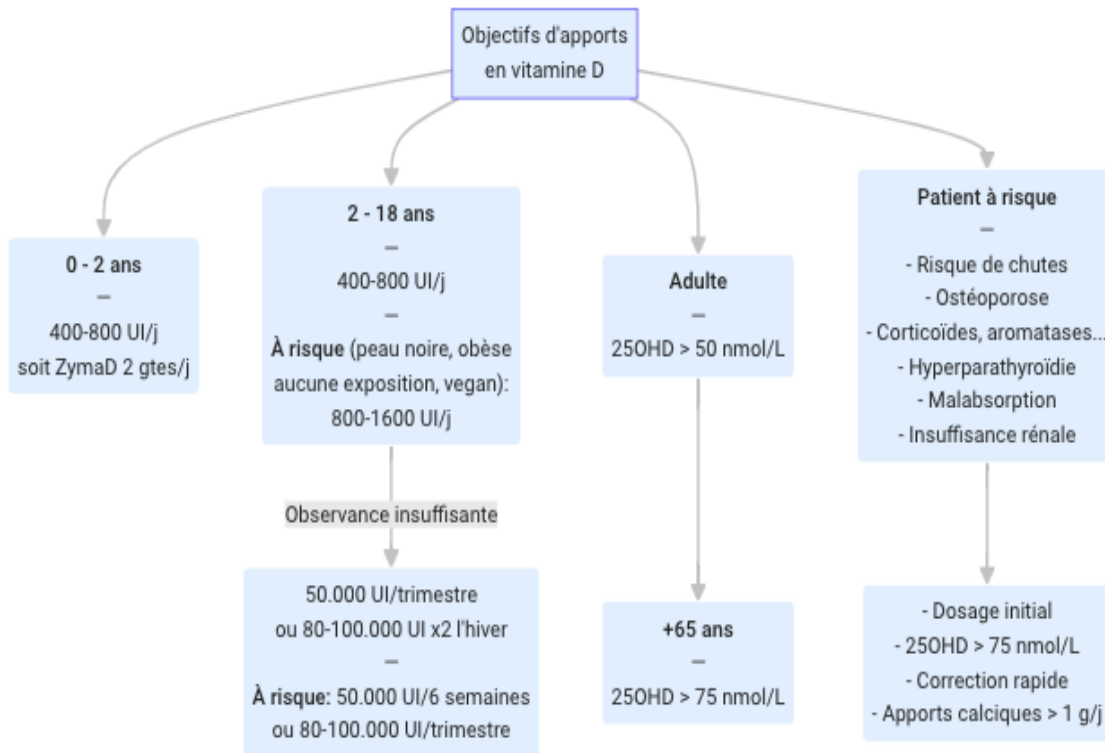


Figure 15. Supplémentation en vitamine D chez la population pédiatrique, et valeur seuil à maintenir chez l'adulte, d'après Bachetta 2022 et Annweiler 2018⁷⁹

Ainsi, d'après les recommandations, une supplémentation est systématique chez la population pédiatrique et fortement recommandée chez les personnes âgées, avec un taux de vitamine D minimal de 30ng/ml équivalent à 75nmol/l chez les personnes âgées, et un taux maximal de 60ng/ml.

De plus, un taux minimum de 20ng/ml, ou 50nmol/l est à maintenir chez les adultes en bonne santé.

3. *Autres populations à risque*

De manière générale, les personnes présentant des facteurs de risque de carence en vitamine D sont supplémentées, notamment les personnes souffrant d'insuffisance rénale, ou de malabsorption intestinale⁸⁴.

Les facteurs de risque de carence sont également l'obésité, diminuant la biodisponibilité de la vitamine D, celle-ci étant majoritairement stockée dans le tissu adipeux. De plus les sujets ayant la peau foncée synthétisent moins de vitamine D, leur peau filtrant plus les UVB nécessaires à la synthèse de vitamine D. Une faible exposition au soleil, ou une absence d'exposition au soleil est également un facteur de risque de carence, ainsi que les régimes vegan qui diminuent l'apport alimentaire en vitamine D, celle-ci étant majoritairement présente dans les poissons gras, les œufs, les produits laitiers.

De même, certains médicaments comme les anticonvulsivants, et la rifampicine, étant des inducteurs enzymatiques des CYP450, entraînent une baisse du taux de vitamine D^{77,84}. En effet, la synthèse et la dégradation de la vitamine D sont assurées par des enzymes de type CYP450², les inducteurs enzymatiques accélèrent la dégradation de la vitamine D.

Les femmes enceintes sont également supplémentées en général au dernier trimestre de la grossesse, avec une dose de 80 à 100 000 UI en prise unique, ou deux prises de 50 000 UI au 6^e et au 7^e mois de la grossesse.

Conclusion

La vitamine D se révèle être bien plus qu'une simple vitamine, jouant un rôle central dans de nombreux aspects de notre santé.

A travers les différents thèmes abordés il est possible de mieux appréhender les effets de cette vitamine, qui n'est plus seulement connue pour ses effets sur le système osseux mais est de plus en plus mise en avant dans son rôle sur le système immunitaire en général.

La compréhension des mécanismes d'action de la vitamine D, notamment via son récepteur et la régulation de sa transcription génique, a permis de saisir l'importance de cette vitamine dans la différenciation cellulaire et la régulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose.

De plus, l'impact de la vitamine D sur l'immunité systémique a été examiné en détail. Il est clair que la vitamine D joue un rôle crucial dans la modulation de la réponse immunitaire, tant innée qu'adaptative. Les effets bénéfiques de la vitamine D sur les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et B, ainsi que son implication dans la gestion des maladies auto-immunes et des infections, soulignent son importance en immunologie.

Le rôle fondamental de la vitamine D dans la santé osseuse a également été mis en avant, démontrant son implication dans la synthèse et la minéralisation de la matrice osseuse, l'absorption du calcium et du phosphore, et la régulation de l'homéostasie phosphocalcique. Les complications osseuses liées à une carence en vitamine D, telles que l'ostéoporose, l'ostéomalacie et les fractures, renforcent la nécessité de maintenir des niveaux adéquats de cette vitamine.

Enfin, nous avons abordé les aspects pratiques de la supplémentation en vitamine D. Identifier les populations à risque et déterminer les valeurs seuils pour une supplémentation efficace sont des étapes cruciales pour prévenir les déficiences et les excès. Les diverses formes galéniques et les recommandations de posologie offrent des solutions adaptées aux besoins spécifiques des patients.

En conclusion, la vitamine D est un élément indispensable à notre santé globale. Sa polyvalence et ses multiples effets bénéfiques justifient pleinement l'attention croissante qu'elle suscite dans la recherche et la pratique médicale.

Liste des figures

- Figure 1.** Structure moléculaire des vitamines D₂ et D₃
- Figure 2.** Différentes sources de la vitamine D
- Figure 3.** Synthèse et métabolisme de la vitamine D
- Figure 4.** Les différents mécanismes de régulation de la synthèse et du métabolisme de la vitamine D₃
- Figure 5.** Voies de signalisation de la vitamine D via les VDR
- Figure 6.** Le complexe calcitriol/VDR/RXR et la régulation transcriptionnelle de l'expression du CYP24A1
- Figure 7.** Rôles de la vitamine D
- Figure 8.** Action de la vitamine D sur les cellules de l'immunité
- Figure 9.** Effet immunomodulateur de la vitamine D
- Figure 10.** La vitamine D et son action sur la différenciation et l'action des lymphocytes T
- Figure 11.** Absorption du calcium au niveau de la cellule intestinale
- Figure 12.** Synthèse de l'ostéocalcine
- Figure 13.** Atteinte articulaire dans l'arthrose
- Figure 14.** Jambes arquées chez un enfant atteint de rachitisme
- Figure 15.** Supplémentation en vitamine D chez la population pédiatrique, et valeur seuil à maintenir chez l'adulte, d'après Bachetta 2022 et Annweiler 2018

Liste des tableaux

- Tableau 1.** Principales sources alimentaires de vitamine D
- Tableau 2.** Maladies auto-immunes et vitamine D
- Tableau 3.** Ampoules de vitamine D₂ et D₃ commercialisées
- Tableau 4.** Gouttes de vitamine D₂ et D₃ commercialisées
- Tableau 5.** Capsules molles de vitamine D₃ commercialisées
- Tableau 6.** Ampoules de vitamine D₃ : posologies recommandées
- Tableau 7.** Gouttes de vitamine D₂ et D₃ : posologies recommandées
- Tableau 8.** Capsules de vitamine D₃ : posologies recommandées

Bibliographie

1. HAS. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Janvier 2013
2. Emilie Tissandié, Yann Guéguen, Jean-Marc A. Lobaccaro, Jocelyne Aigueperse, Maâmar Souidi. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. Médecine/Sciences. 2006
3. E. Mallet. Vitamine D. Journal de pédiatrie et puériculture. 2013
4. Marie Courbebaisse, Jean-Claude Soubrbielle, Dominique Prié et Eric Thervet. Effets non osseux de la vitamine D. Med Sci Medecine/Science. 2010
5. Jean-François Landrier. Vitamine D sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL Volume 21, Numero 3. Mai-Juin 2014
6. <https://www.ddg-gastro.be/wp-content/uploads/2023/09/food78.jpg>
7. Michèle Garabedian. Vitamine D : les nouvelles fonctions d'une ancienne vitamine. OCL Volume 7, Numéro 3. Mai-Juin 2000.
8. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. Endocr Rev. 1995 Apr;16(2):200-57. doi: 10.1210/edrv-16-2-200. PMID: 7781594.
9. Peter J. Delves. Présentation du système immunitaire. Manuel MSD. 2021
10. Peter J. Delves. Immunité innée. Manuel MSD. 2021
11. Peter J. Delves. Immunité acquise. Manuel MSD. 2021
12. Peter J. Delves. Revue générale du système immunitaire. Manuel MSD. 2024
13. Peter J. Delves. Composantes cellulaires du système immunitaire. Manuel MSD. 2024
14. Xavier Guillot, Luca Semerano, Nathalie Saidenberg-Kermanac'h, Géraldine Falgarone, Marie-Christophe Boissier. Vitamine D et inflammation. Revue du rhumatisme. 2010
15. J.-P. Viard. Vitamine D et pathologies infectieuses. Medecine nucléaire, Volume 39. 2015
16. P.-O. Lang. Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quelle est sa place dans les défenses anti infectieuses ? NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie, Volume 13. 2013
17. Y. Schoindre, B. Terrier, J.-E. Kahn, D. Saadoun, J.-C. Souberbielle, O. Benveniste, Z. Amoura, J.-C. Piette, P. Cacoub, N. Costedoat-Chalumeau . Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. La revue de médecine interne. 2012.
18. Gholamreza Daryabor, Nasser Gholijani, Fatemeh Rezaei Kahmini. A review of the critical role of the Vitamin D axis on the immune system. Experimental and Molecular Pathology. 2023
19. Tomoka Ao, Junichi Kikuta, and Masaru Ishii. The effects of Vitamin D on immune system and inflammatory diseases. National Library of Medicine. Pubmed Central. 2021
20. <https://nutrixeal-info.b-cdn.net/wp-content/uploads/2021/04/vitamine-D-et-immunite-adaptative-Nutrixeal-Info.jpg>
21. Dr Brigitte Houssin. Vitamine D Mode d'emploi. 2011
22. Vidal. polyarthrite rhumatoïde. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/polyarthrite-rhumatoide-1481.html#la-maladie>
23. Ameli. Lupus érythémateux disséminé. Définition et facteurs favorisants.
24. Vidal. Diabète de type I. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-1-1708.html#prise-en-charge>

25. Vidal. Sclérose en plaques. <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep.html>
26. Vidal. Covid-19 : l'effet protecteur de la vitamine D se confirme
27. Naima Taqarort, Smail Chadli. Vitamine D et risque des infections respiratoires aiguës : Grippe et Covid-19. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2020
28. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. VitaminD intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72–7.
29. NielenMM, vanSchaardenburgD, LemsWF, et al. VitaminD deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al. *Arthritis Rheum* 2006;54:3719–20.
30. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, et al. VitaminD intake and risks of lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008;67:530–5.
31. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1-alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:453–6.
32. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998;128:68–72.
33. Boissier MC, Chiochia G, Fournier C. Combination of cyclosporine A and calcitriol in the treatment of adjuvant arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:754–7.
34. Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the Lumina cohort. *Lupus in minority populations: nature versus nurture*. *Lupus* 1999;8:197–209.
35. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992;12:143–8.
36. Vaisberg MW, Kaneno R, Franco MF, et al. Influence of cholecalciferol (vitamin D3) on the course of experimental systemic lupus erythematosus in F1 (NZB x W) mice. *J Clin Lab Anal* 2000;14:91–6.
37. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitaminD and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3.
38. Mathieu C, Laureys J, Sobis H, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes* 1992;41:1491–5.
39. Nieves J, Cosman F, Herbert J, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:1687–92.
40. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60–5.
41. Hayes CE, Cantorna MT, DeLuca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:21–7.
42. Goldberg P, Fleming FC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses* 1986;21:193–200.
43. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease (1). *N Engl J Med* 1991;325: 928–37.
44. Jorgensen SP, Agnholt J, Glerup H, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:377–83.
45. FroicuM, WeaverV, WynnTA, et al. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17:2386–92.

46. Daniel C, Radeke HH, Sartory NA, et al. The new low calcemic vitamin D analog 22-ene-25-oxa-vitamin D prominently ameliorates Th1-mediated colitis in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;319:622–31.
47. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988. PMID: 32252338; PMCID: PMC7231123
48. Vitamine D et Covid-19, Communiqué de l'Académie nationale de Médecine, 22 mai 2020
49. Effet bénéfique de la vitamine D dans la Covid : quelles sont les données? *La Revue du Praticien*, 7 janvier 2021
50. A.A. Dror, N. Morozov et coll. Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. *PLoS ONE* 17(2): e0263069
51. Cannell J.J., Vieth R., Umhau J.C., Holick M.F., Grant W.B., Madronich S., et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006 ;134(6) :1129 -1140
52. Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1255–1260
53. Sabetta J.R., De Petrillo P., Cipriani R.J., et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE*. 2010;5(6):e11088
54. Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr.* 2011;106:1433–1440
55. Georges Boivin. Minéralisation et minéralité osseuses. Société française de Pharmacologie. 2003
56. Université Frères Mentouri. Le tissu osseux. 2019
57. Valérie le Doan et Valérie Marcil. Ostéocalcine et métabolisme du glucose. *Med Sci*, volume 33. Avril 2017
58. Véronique Coxam, Marie-Jeanne Davicco et Yohann Wittrant. Vitamine D et santé osseuse. OCL Volume 21. 2014
59. Laure Esterle. La vitamine D : nouvelles données. Centre de Recherche et d'Information Nutritionnelles. Janvier-Février 2010
60. Emilie Tissandié, Yann Guéguen, Jean-Marc A. Lobaccaro, Jocelyne Aigueperse, Maâmar Souidi. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/Sciences*. 2006
- 60b. Daniel D. Bikle, in Vitamin D (Third Edition), 2011
61. Jean-Claude Souberbielle. Métabolisme de la vitamine D ; focus sur ses effets phospho-calciques et osseux. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* volume 59. 2023
62. Danielle Campagne. Présentation des fractures. 2022 <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/l%C3%A9sions-et-intoxications/fractures/pr%C3%A9sentation-des-fractures>
63. Site du Vidal. Ostéoporose. <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/osteoporose.html>
64. Marcy B. Bolster. Ostéoporose <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/ost%C3%A9oporose/ost%C3%A9oporose>
65. Site du Vidal. Arthrose et rhumatismes. <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/arthrose-rhumatismes.html>
66. Kinanah Yaseen. Arthrose. 2022 <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/maladies-articulaires/arthrose?query=arthrose>

67. Michael C. Lathan. La nutrition dans les pays en développement- Le rachitisme et l'ostéomalacie. 2001
68. Maurice Audran, Daniel Chappard. Rachitismes et Ostéomalacies à l'âge adulte. Revue du Rhumatisme Monographies. 2012
69. Dr François Baumann. La vitamine D nouvel espoir de santé. 2014
70. HAS. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Janvier 2013
71. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews* 2008;29:726—76.
72. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest* 2012;122:1803—15
73. J. Bacchetta^{a,b,c,*}, T. Edouard^d, G. Laverny^e, J. Bernardor^{b,f}, A. Bertholet-Thomas^{a,b}, M. Castanet^g, C. Garnier^a, I. Gennero^d, J. Harambat^{h,i}, A. Lapillonne^{j,k}, A. Molin^l, C. Naud^a, J.P. Salles^d, S. Laborie^m, P. Tounianⁿ, A. Linglar. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations : A French expert consensus paper. 2022
74. <https://chiroste-foy.com/arthrose/>
75. J.-C. Souberbielle, C. Cormier, E. Cavalier, V. Breuil, F. Debiais, et al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose données récentes et nouvelles pratiques. *Revue du Rhumatisme*. Mai 2019
76. A. Catharine Ross, JoAnn E. Manson, Steven A. Abrams, John F. Aloia, Patsy M. Brannon, Steven K. Clinton, Ramon A. Durazo-Arvizu, J. Christopher Gallagher, Richard L. Gallo, Glenville Jones, Christopher S. Kovacs, Susan T. Mayne, Clifford J. Rosen, and Sue A. Shapses. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2011.
77. Le cas particulier de la vitamine D. Février 2023. <https://www.vidal.fr/actualites/30030-le-cas-particulier-de-la-vitamine-d.html>
78. Institut de veille sanitaire. Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Saint-Maurice: INVS; 2007.
79. Jean-Baptiste FRON. Vitamine D et supplémentation. Recommandations 2022. <https://recomedicales.fr/recommandations/vitamine-d/>
80. L'Assurance Maladie. Dosage de la Vitamine D. Conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie. Septembre 2014.
Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit, des ampoules de vitamine D.
81. Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit, des gouttes de vitamine D.
82. Base de données publique des médicaments. Résumé des Caractéristiques du Produit, des capsules molles de vitamine D.
83. J. Bacchetta^{a,b,c}, T. Edouard^d, G. Laverny^e, J. Bernardor^{b,f}, A. Bertholet-Thomas^{a,b}, M. Castanet^g, C. Garnier^a, I. Gennero^d, J. Harambat^{h,i}, A. Lapillonne^{j,k}, A. Molin^l, C. Naud^a, J.P. Salles^d, S. Laborie^m, P. Tounianⁿ, A. Linglar. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. 20 Février 2022
84. Comité Régional du Médicament et des Dispositifs Médicaux. Protocole de supplémentation en vitamine D en EHPAD. Décembre 2020.
85. Association française de pédiatrie ambulatoire. Apports de vitamine D nouvelles recommandations. 27 Mars 2022.

<https://afpa.org/2022/03/27/apport-de-vitamine-d-nouvelles-recommandations/>

86. Société Française de Pédiatrie. Vitamine D. Mai 2022
87. Pr Justine BACHETTA, Pr Agnes LINGLART. Société Française de Pédiatrie. Alerte prescription vitamine D en pédiatrie. 2020
88. ANSM. Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage. 27 Janvier 2021.
89. Agathe Raynaud-Simon a, Yves Rolland b, Jean-Claude Souberbielle c, Le Groupe des Experts en Gériatrie et Nutrition (GEGN) de la Société française de gériatrie et gériatrie (SFGG). Vitamine D chez la personne âgée : Pourquoi ? Quand ? Comment ? Nutrition clinique et métabolisme. 2014

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Sarah TEBOUL

APPROCHE PHARMACEUTIQUE DES MECANISMES D'ACTION DE LA VITAMINE D : SON IMPACT SUR L'IMMUNITE SYSTEMIQUE ET LA SANTE OSSEUSE

Résumé

La vitamine D est une vitamine essentielle à de nombreux processus physiologiques. Elle est connue pour son rôle primordial dans la santé osseuse. Cependant les études réalisées ces dernières années ont élargi la contribution de la vitamine D dans le domaine extra-osseux.

Ayant des sources endogène et exogène, la majorité de son apport reste endogène par sa synthèse au travers des rayons UVB du soleil.

Cette vitamine présente de nombreuses propriétés pharmacodynamiques, notamment grâce à sa liaison à son récepteur spécifique, lui permettant d'intervenir dans de nombreux processus cellulaires présentés dans cette thèse. Son impact sur le système immunitaire, inné et adaptatif, et son rôle majeur dans la santé du système osseux démontrent l'importance de la vitamine D.

Les experts recommandent des valeurs seuils pour le statut vitaminique D, en cas d'insuffisance une supplémentation sera nécessaire.

Cette thèse met en lumière les différents rôles et fonctions de la vitamine D et ses multiples effets bénéfiques sur la santé humaine, justifiant l'intérêt croissant de la recherche et de la pratique médicale pour cette vitamine essentielle.

Mots clés : vitamine D – synthèse- mécanismes pharmacodynamiques - VDR – immunité – santé osseuse – valeurs seuils- supplémentation.