

2015-2016

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

La concentration en 25(OH) vitamine D peut-elle être prédite par les caractéristiques des patients ?

Étude sur 150 patients hospitalisés dans un service de
Rhumatologie.

GÉHARD FAVRIS Mélissa

Née le 5 Octobre 1990, à Laval

**Sous la direction de Mme
Bouvard Béatrice**

Membres du jury
Gérald Larcher | Président
Béatrice Bouvard | Directeur
Nicolas Clere | Co-directeur
Érick Legrand | Membre
Julien Judais | Membre



Soutenue publiquement le :
18 Décembre 2015

**UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET INGÉNIERIE
DE LA SANTÉ**

2015-2016

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

La concentration en 25(OH) vitamine D peut-elle être prédite par les caractéristiques des patients ?

Étude sur 150 patients hospitalisés dans un service de
Rhumatologie.

GÉHARD FAVRIS Mélissa
Née le 5 Octobre 1990, à Laval

**Sous la direction de Mme
Bouvard Béatrice**

Membres du jury
Gérald Larcher | Président
Béatrice Bouvard | Directeur
Nicolas Clere | Co-directeur
Érick Legrand | Membre
Julien Judais | Membre



Soutenue publiquement le :
18 Décembre 2015

**UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET INGÉNIERIE
DE LA SANTÉ**

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Melle GÉHARD FAVRIS Mélissa,
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 14/10/2015

A handwritten signature in black ink, appearing to read "GéHARD Favris Mélissa". The signature is somewhat stylized and cursive.

Année universitaire 2015-2016

Listes des enseignants

Département Pharmacie

PROFESSEURS

BENOIT Jean-Pierre
 DUVAL Olivier
 ÉVEILLARD Matthieu
 FAURE Sébastien
 GUILLET David
 JARDEL Alain
 LAGARCE Frédéric
 LARCHER Gérald
 MARCHAIS Véronique
 PAPON Nicolas
 PASSIRANI Catherine
 RICHOMME Pascal
 SAULNIER Patrick

 SERAPHIN Denis
 VENIER Marie-Claire

PAST

CAVAILLON Pascal
 LAFFIHE Jean-Louis

MAITRES DE CONFERENCES

ANNAIX Véronique
 BAGLIN Isabelle
 BASTIAT Guillaume
 BENOIT Jacqueline
 BILLAUD Sandrine
 BOISARD Séverine
 CLERE Nicolas
 DERBRÉ Séverine
 DESHAYES Caroline
 FLEURY Maxime
 HELESBEUX Jean-Jacques

Disciplines

Pharmacotechnie - Biopharmacie
 Chimie Thérapeutique
 Bactériologie - Virologie
 Pharmacologie
 Chimie analytique
 Physiologie
 Pharmacotechnie-Biopharmacie
 Biochimie
 Bactériologie - Virologie
 Parasitologie
 Chimie générale – Chimie analytique
 Pharmacognosie
 Biophysique pharmaceutique et
 biostatistiques
 Chimie Organique
 Pharmacotechnie - Biopharmacie

Disciplines

Industrie
 Officine

Disciplines

Biochimie Générale et Clinique
 Pharmaco - Chimie
 Biophysique - Biostatistiques -Rhéologie
 Pharmacologie et Pharmacocinétique
 Immunologie - Parasitologie
 Chimie analytique
 Physiologie-Pharmacologie
 Pharmacognosie
 Bactériologie
 Immunologie
 Chimie Organique

LANDREAU Anne
LEPELTIER Élise
MALLET Marie-Sabine
MAROT Agnès
RICHOMME Anne-Marie
RIOU Jérémie
ROGER Émilie
SCHINKOVITZ Andréas
TRICAUD Anne

Botanique
Chimie générale
Chimie Analytique et Bromatologie
Parasitologie et Mycologie médicale
Valorisation des substances naturelles
Biostatistiques
Pharmacotechnie
Pharmacognosie
Biologie Cellulaire

A.H.U.
BRIS Céline
SPIESSER-ROBELET Laurence

Disciplines
Biochimie
Pharmacie clinique et Éducation
Thérapeutique

PRCE
*(Professeurs certifiés affectés
dans l'enseignement supérieur)*
BRUNOIS-DEBU Isabelle

Disciplines
Anglais

ATER
*(Assistants Enseignement
Supérieur et Recherche)*
BOISARD Séverine
LEONETTI Daniela
RODIER Marion
VIAULT Guillaume
VERRIER Julie

Disciplines
Chimie analytique
Physiologie
Pharmacologie
Chimie
Parasitologie et mycologie médicale

Liste des enseignants

Département ISSBA

PROFESSEURS

BOURY Franck
CALENDA Alphonse
MAHAZA Chetaou

Disciplines

Biophysique
Biologie Moléculaire - Biotechnologie
Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES

BATAILLE Nelly
BONNIN Marie
CALVIGNAC Brice
DUBREUIL Véronique
FAISANT Nathalie
GIRAUD Sandrine
OGER Jean-Michel

Disciplines

Biologie Cellulaire et Moléculaire
Management intégré / qualité logistique
Génie des procédés bioindustries
Chimie Analytique
Génie des produits industriels
Biologie moléculaire et cellulaire
Chimie

PRAG

(Professeurs Agrégés)
HANOTTE Caroline
ROUX Martine

Disciplines

Economie – Gestion
Espagnol

PRCE

(Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)
LECOMTE Stéphane
MEENTS Ulrike

Disciplines

Anglais
Allemand

PAST

HENNI Samir

BLOUIN Laurence
COLLE Stéphane

DELOUIS Anne-Laure
MATHIEU Éric

NORMAND Yves
POURIAS Marie-Annick

VERBORG Soisik

Disciplines

Sureté de fonctionnement des études cliniques
Management des structures des soins
Prévention des risques innovation et conception HQS du bâti
Prévention des risques et sécurité
Ingénierie de projet dans les domaines de santé
Systèmes d'information santé
Projets professionnels – Formation continue
Management – Qualité

ATER

(Assistants Enseignement Supérieur et Recherche)
LEBATTO Stéphane
MARTINEZ Emilie

Disciplines

Granem
Biologie et Physiologie de la nutrition

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements,

À Mme Béatrice BOUVARD, médecin praticien hospitalier au CHU d'Angers en Rhumatologie, directrice de cette thèse, pour m'avoir proposé ce sujet et accompagné tout au long de son élaboration. Merci pour vos conseils et votre disponibilité.

À M Nicolas CLERE, maître conférence en physiologie et pharmacologie à l'UFR de sciences pharmaceutiques d'Angers, pour me faire le plaisir de co-diriger ce travail et de m'avoir apporté de précieux conseils.

À M Gérald LARCHER, d'avoir accepté la présidence de cette thèse. Merci de m'accorder votre confiance.

À M Érick LEGRAND, professeur des Universités et médecin praticien hospitalier au CHU d'Angers en Rhumatologie, d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

À M Julien JUDAIS, pharmacien officinal à Laval, qui a gentiment accepté de faire partie de ce jury qui évaluera ce travail. Merci de m'avoir offert un poste au sein de son officine en tant que jeune pharmacien pour faire mes preuves.

Au service de rhumatologie de semaine du CHU d'Angers qui m'a permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles grâce à leur gentillesse et leur disponibilité. Un merci tout particulier à Marie-France qui m'a permis l'accès aux archives et l'obtention des dossiers patients en m'accordant de son temps.

À ma mère, mon frère, mes grands-parents et mon oncle Jérôme pour m'avoir permis de mener mes études à terme en s'occupant des petits tracas du quotidien. Merci pour vos encouragements.

À Eve-Anne et Trinidad, mes relectrices, merci pour votre aide précieuse et le temps que vous m'avez accordé. Merci à vous 2 pour ces moments de détente à St-Malo, Javéa ou encore en Mayenne.

À Agnès, une binôme hors pair durant ces années à la fac, Sarah et Gwladys sans qui l'épopée pharma aurait été si différente et monotone.

À Hélène et Leslie pour avoir toujours pris de mes nouvelles et passé de moments de rigolade depuis les années lycée.

À Marc-Étienne, avec qui j'ai partagé ces 7 dernières années, qui a toujours cru en moi et m'a soutenue. Merci pour ta patience et ta confiance.

Je dédie cette thèse à mon père qui est parti trop tôt. J'espère que tu es fier de moi...

Table des Matières

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES FIGURES | 13 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 13 |
| LISTE DES SCHÉMAS | 14 |
| LISTE DES PHOTOS | 14 |
| LISTE DES ANNEXES..... | 14 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS..... | 15 |
| INTRODUCTION..... | 17 |
| PARTIE I : LA VITAMINE D ET SES CARACTÉRISTIQUES..... | 18 |
| I. LA VITAMINE D | 19 |
| I.1. Définition | 19 |
| I.2. Métabolisme | 19 |
| I.2.1. Une double origine..... | 19 |
| I.2.2. Une double activation : rénale et hépatique | 19 |
| I.2.3. Mécanisme d'action..... | 20 |
| I.2.4. Régulation de la concentration de vitamine D | 21 |
| I.3. Action de la vitamine D | 22 |
| I.3.1. Le métabolisme phosphocalcique..... | 22 |
| a) L'entérocyte | 22 |
| b) Les cellules osseuses | 23 |
| c) Les cellules rénales..... | 23 |
| d) Les parathyroïdes | 23 |
| e) Les régulateurs complémentaires | 25 |
| I.3.2. Sur le plan osseux | 25 |
| a) Les ostéoblastes..... | 25 |
| b) Les ostéoclastes..... | 26 |
| c) Le remodelage osseux..... | 26 |

| | |
|---|----|
| I.3.3. Sur le plan extra-osseux | 27 |
| a) Force musculaire et performance physique | 27 |
| b) Cancers | 28 |
| 1/ Le cancer du côlon..... | 28 |
| 2/ Le cancer du sein | 29 |
| 3/ Les autres cancers | 30 |
| c) Maladies auto-immunes..... | 30 |
| 1/ La sclérose en plaques (SEP) | 30 |
| 2/ La polyarthrite rhumatoïde (PR) | 31 |
| 3/ Le diabète | 31 |
| d) Les infections | 33 |
| 1/ Asthme et bronchopneumopathie obstructive (BPCO) | 34 |
| 2/ Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)..... | 35 |
| 3/ Le Virus de l'Hépatite C (VHC) | 35 |
| e) Les maladies cardio-vasculaires..... | 36 |
| f) Le psoriasis..... | 37 |
| I.4. Besoins en vitamine D | 39 |
| I.4.1. Apport exogène et recommandation nationale | 39 |
| I.4.2. Sources alimentaires de vitamine D..... | 40 |
| I.5. Les facteurs influençant la concentration en vitamine D..... | 41 |
| I.5.1. Facteurs liés à l'exposition solaire | 41 |
| a) L'heure d'exposition..... | 41 |
| b) L'altitude | 42 |
| c) La localisation géographique | 42 |
| d) La saison | 42 |
| e) La couverture nuageuse et pollution atmosphérique..... | 42 |
| I.5.2. Facteurs liés à l'individu | 43 |
| a) L'âge de l'individu | 43 |
| 1/ La personne âgée | 43 |
| 1/ L'adolescent | 43 |
| b) La pigmentation de la peau..... | 43 |
| c) La religion..... | 44 |
| d) La masse corporelle..... | 44 |
| e) Les pathologies chroniques..... | 44 |
| 1/ Les maladies de malabsorption | 44 |

| | |
|--|-----------|
| 2/ Les insuffisances rénales et hépatiques..... | 44 |
| 3/ L'hyperparathyroïdie primaire et l'hyperthyroïdie..... | 44 |
| f) La sédentarité..... | 45 |
| g) Les médicaments..... | 45 |
| h) Les habitudes alimentaires..... | 47 |
| i) L'utilisation de protection solaire..... | 47 |
| I.5.3. La politique de supplémentation..... | 47 |
| II. L'HYPERVITAMINOSE | 47 |
| II.1. Définition | 47 |
| II.2. Les limites d'apport maximum | 48 |
| II.3. Effets secondaires..... | 49 |
| III. L'HYPOVITAMINOSE | 49 |
| III.1. Définition | 49 |
| III.2. Prévalence | 50 |
| III.3. Conséquence sur le plan osseux | 50 |
| III.3.1. Rachitisme et ostéomalacie | 50 |
| a) Rachitisme..... | 51 |
| b) Ostéomalacie..... | 52 |
| III.3.2. Ostéoporose | 52 |
| a) Définition | 52 |
| b) Prévalence | 52 |
| c) Rôle de la vitamine D | 53 |
| III.3.3. Chute et fracture..... | 53 |
| III.4. Traitements | 54 |
| III.4.1. Exposition solaire..... | 54 |
| a) Recommandations | 54 |
| b) Conséquences des surexpositions : les cancers cutanés | 54 |
| III.4.2. Les supplémentations | 55 |
| a) Les spécialités sur le marché français | 55 |
| b) Vitamine D2 ou Vitamine D3 ? | 55 |
| c) Vitamine D et association..... | 57 |
| 1/ Vitamine D et calcium | 57 |

| | |
|---|-----------|
| 2/ Vitamine D et bisphosphonates | 59 |
| 3/ Vitamine D et fluor | 59 |
| d) Les protocoles de supplémentation | 60 |
| 1/ Supplémentation avec dosage préalable | 60 |
| 2/ Supplémentation sans dosage préalable..... | 60 |
| IV. DOSAGE DE LA VITAMINE D..... | 61 |
| IV.1. Prise en charge..... | 61 |
| IV.2. Recommandation de dosage..... | 61 |
| IV.3. Dosage de la vitamine D | 62 |
| IV.4. Prise en charge du dosage | 62 |
| PARTIE II : L'ÉTUDE MONOCENTRIQUE SUR LE STATUT VITAMINIQUE D DES PATIENTS HOSPITALISÉS EN RHUMATOLOGIE AU CHU D'ANGERS..... | 63 |
| I. OBJECTIF DE L'ÉTUDE | 64 |
| II. MATÉRIELS ET MÉTHODES | 64 |
| II.1. Description de l'étude | 64 |
| II.2. Population étudiée | 64 |
| II.2.1. Critères d'inclusion..... | 64 |
| II.2.2. Critères d'exclusion..... | 64 |
| II.2.3. Déroulement de l'étude..... | 64 |
| a) L'interrogatoire | 65 |
| b) Le recueil de données biologiques..... | 69 |
| III. STATISTIQUES..... | 69 |
| IV. RÉSULTATS..... | 70 |
| IV.1. Descriptif de la population globale..... | 70 |
| IV.2. Population non supplémentée | 70 |
| IV.2.1. Introduction | 70 |
| IV.2.2. Description de cette population | 71 |
| IV.3. Population supplémentée | 72 |
| IV.3.1. Introduction | 72 |

| | |
|---|-----------|
| IV.3.2. Description de la population..... | 72 |
| V.DISCUSSION | 74 |
| V.1. La population étudiée | 74 |
| V.2. Les conditions de l'étude | 74 |
| V.3. Les paramètres étudiés..... | 74 |
| V.4. Les patients supplémentés sont majoritairement des femmes et sont les plus âgés..... | 75 |
| V.5. Les patients insuffisants en vitamine D sont les patients ne s'exposant pas volontairement au soleil . | 77 |
| V.6. Les patients insuffisants en vitamine D sont les patients dont l'IMC est le plus élevé | 77 |
| V.7. Corrélation entre supplémentation en vitamine D et nombre d'unités internationales administrées | 78 |
| CONCLUSION..... | 80 |
| BIBLIOGRAPHIE | 82 |
| ANNEXE | 99 |

Liste des Figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Synthèse de la vitamine D..... | 20 |
| Figure 2 : Mécanisme d'action de la vitamine D | 21 |
| Figure 3 : Mécanisme de régulation de la concentration en vitamine D..... | 22 |
| Figure 4 : Système d'interaction rank/rankl | 23 |
| Figure 5 : Système de régulation du métabolisme phosphocalcique en cas d'hypocalcémie | 24 |
| Figure 6 : Les principaux régulateurs du métabolisme de la vitamine D | 24 |
| Figure 7 : La calcitonine, un régulateur complémentaire du métabolisme de la vitamine D | 25 |
| Figure 8 : Le remodelage osseux..... | 26 |
| Figure 9 : Évolution de la masse osseuse au cours de la vie..... | 27 |
| Figure 10 : Effet antibactérien de la vitamine D | 33 |

Liste des Tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I : Apports nutritionnels en vitamine D..... | 40 |
| Tableau II : Principales sources alimentaires en vitamine D | 40 |
| Tableau III : Médicaments inducteurs et inhibiteurs enzymatiques impactant la concentration en 25(OH) vitamine D | 46 |
| Tableau IV : Les limites d'apport maximum tolérable en µg/j de vitamine D en fonction de l'âge | 48 |
| Tableau V : Définition des différentes concentrations en 25(OH) vitamine D | 50 |
| Tableau VI : Les différentes spécialités de vitamine D, disponibles sur le marché français aujourd’hui | 56 |
| Tableau VII : Les différentes spécialités de vitamine D associées à du calcium, disponibles sur le marché français aujourd’hui | 58 |
| Tableau VIII : Les différentes spécialités de vitamine D associées à des bisphosphonates, disponibles sur le marché français aujourd’hui | 59 |
| Tableau IX : Les différentes spécialités de vitamine D associées à du fluor, disponibles sur le marché français aujourd’hui | 59 |
| Tableau X : Protocole de supplémentation en vitamine D, selon le GRIO, suite à un dosage..... | 60 |
| Tableau XI : Protocole de supplémentation en vitamine D en l’absence de dosage..... | 61 |
| Tableau XII : Tableau d’équivalence entre activité physique et MET..... | 66 |
| Tableau XIII : Description de la population globale | 70 |

| | |
|---|----|
| Tableau XIV : Description globale de la population non supplémentée dans les 3 mois précédent l'hospitalisation | 71 |
| Tableau XV : Description globale de la population supplémentée dans les 3 mois précédent l'hospitalisation | 73 |

Liste des Schémas

| | |
|--|----|
| Schéma 1 : Schéma de l'activité osseuse avec l'âge | 27 |
| Schéma 2 : Mécanisme de régulation de la tension artérielle | 37 |
| Schéma 3 : Différentes interprétations possibles des associations faites entre concentration en 25(OH) vitamine D et maladie | 81 |

Liste des Photos

| | |
|--|----|
| Photo 1 : Enfants rachitiques, éthiopien et européen | 51 |
|--|----|

Liste des Annexes

| | |
|--|----|
| Annexe 1 : Questionnaire Angevin sur la Pratique de l'Activité Physique et de l'Exposition Solaire (QAPAPES) | 99 |
|--|----|

Liste des Abréviations

1,25(OH) vitamine D : 1,25-dihydroxyvitamine D

25(OH) vitamine D : 25-hydroxyvitamine D

7-DHC : 7-deshydrocholestérol

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANC : Apports nutritionnels conseillés

ARN-VHC : Acide ribonucléique du virus de l'hépatite C

BPCO : Bronchopneumopathie obstructive

CaBP : Calcium binding protein

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CRIC : Centre réseau informatique commun

CRP : Protein C reactive

DAS : Disease activity score

DTI : Diabète de type I

DTII : Diabète de type II

FGF-23 : Fibroblast growth factor

FPS : Facteur de protection solaire

GPAQ : Questionnaire mondial sur la pratique d'activités physiques

GRIO : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses

HAS : Haute autorité de santé

IC 95% : Intervalle de confiance 95%

IMC : Indice de masse corporelle

LCA : Acide lithocolique

MET : Équivalent métabolique

NHANES : National health and nutrition examination survey

OR : Odds ratio

OMS : Organisation nationale de la santé

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PTH : Hormone parathyroïdienne

QAPAPES : Questionnaire angevin sur la pratique des activités physiques et de l'exposition solaire

RANK : Receptor activator of nuclear factor kappa b

RANKL : Receptor activator of nuclear factor kappa b ligand

RXR : Retinoïd X factor

SEP : Sclérose en plaques

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

SUVIMAX (étude) : Étude de supplémentation en vitamine D et minéraux antioxydants

TLR : Toll-like receptors

UI : Unité internationale

UV : Ultra-violet

UVA : Ultra-violet A

UVB : Ultra-violet B

VDBP : Vitamin D binding protein

VDR : Vitamin D receptor

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Découverte en 1919 par Sir Edward [1], la vitamine D est devenue ces dernières années une hormone stéroïdienne d'intérêt avec, en plus de son rôle dans l'équilibre du métabolisme phosphocalcique, la description d'effets extra-osseux multiples.

La découverte des effets potentiels de la vitamine D dans les cancers, les maladies auto-immunes, les maladies cardio-vasculaires s'est accompagnée d'une augmentation du nombre de dosages de 25(OH) vitamine D objectivant la grande prévalence de l'insuffisance en vitamine D de la population générale mais entraînant des coûts de remboursement considérables.

C'est dans ces conditions que la Sécurité Sociale a décidé d'une part de diminuer le taux de remboursement de ce dosage et d'autre part de limiter le remboursement de ce dosage à des situations cliniques particulières.

Pouvons-nous déterminer la concentration en 25(OH) vitamine D, et ainsi s'abstenir de réaliser des mesures de concentration de 25(OH) vitamine D, en fonction des caractéristiques cliniques des patients ? L'objectif de cette thèse était de déterminer, dans une population de patients hospitalisés, les caractéristiques associées à la concentration en 25(OH) vitamine D en tenant compte des valeurs biométriques, du mode de vie, des activités physiques et de l'exposition solaire des patients.

Dans une première partie nous reverrons les caractéristiques de la vitamine D, ses propriétés osseuses et extra-osseuses, son dosage et sa supplémentation. Dans une deuxième partie nous exposerons les résultats de notre étude.

PARTIE I : La vitamine D et ses caractéristiques

I. La vitamine D

I.1. Définition

La vitamine D est une hormone liposoluble dont le rôle principal est de faciliter l'absorption du calcium et du phosphore par les intestins et leur réabsorption rénale. Outre cette fonction sur le métabolisme osseux, la vitamine D aurait de multiples actions extra-osseuses, immunitaires et tumorales entre autres.

I.2. Métabolisme

I.2.1. Une double origine

La vitamine D est connue sous 2 formes : une forme endogène, synthétisée par la peau et une forme exogène, apportée par l'alimentation. Cette dernière est présente en tant qu'ergocalciférol dans les végétaux, levures et champignons (vitamine D2) et de cholécalciférol dans les produits d'origine animale (vitamine D3). La forme endogène, quant à elle, est représentée par le 7-deshydrocholestérol (7-DHC) et est, sous l'action des rayonnements ultraviolets B (UVB) de la lumière (290-315 nm), transformée en pré-vitamine D3 dans les couches profondes de l'épiderme [2]. Cette pré-vitamine forme la vitamine D3 sous l'effet de la chaleur corporelle [3].

I.2.2. Une double activation : rénale et hépatique

Les vitamines D2 et D3, à la fois synthétisées par la peau et apportées par l'alimentation, sont inertes et devront être activées par 2 hydroxylations successives. Quelle que soit son origine, la vitamine D est absorbée par l'intestin, dans sa partie proximale, et transportée par le système lymphatique vers la circulation. La vitamine D synthétisée par les cellules de la peau se lie à la *Vitamin D Binding Protein* (VDBP) et celle d'origine alimentaire est incorporée dans des micelles. Cette absorption passive s'accompagne également d'un phénomène actif grâce à des transporteurs membranaires, comme CD36, NPC1L1 ou SR-B1 [4]. La vitamine D est ainsi acheminée jusqu'au foie, où elle subira sa première hydroxylation sur le carbone 25 par une série d'enzymes issues de la famille des cytochromes P450 (CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4 et CYP2J2) [5], aboutissant à la formation de la 25-hydroxyvitamine D (25(OH) vitamine D) ou calcidiol.

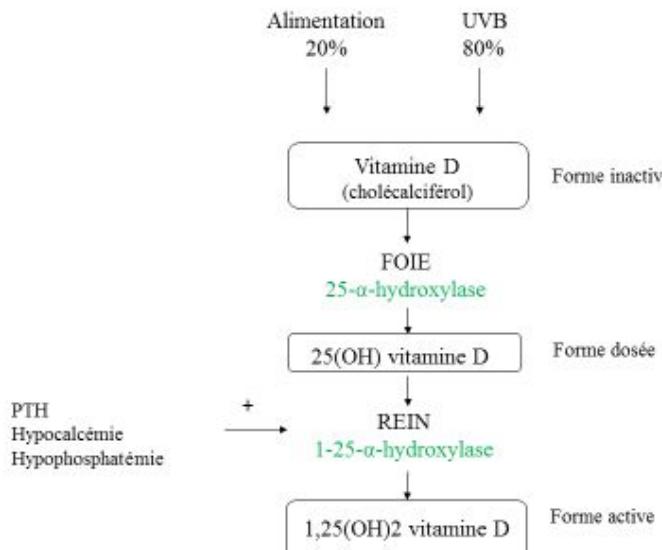


Figure 1 : Synthèse de la vitamine D, inspiré de [6]

Ce dernier circule alors dans le plasma majoritairement sous la forme du complexe calcidiol/VDBP, qui est endocyté au niveau du tubule proximal rénal par une protéine de surface : la mégaline [7].

À ce stade, la VDBP est dégradée et le calcidiol peut soit être réexcrété dans la circulation sanguine, soit subir une seconde hydroxylation rénale sur le carbone 1 par la 1- α -hydroxylase. La forme active de la vitamine D est ainsi obtenue : la 1,25-dihydroxyvitamine D autrement appelée le calcitriol. Ce métabolite actif a une demi-vie courte d'environ 4 heures [8].

La 1- α -hydroxylase n'est pas seulement présente au niveau rénal. Elle est aussi retrouvée dans les lymphocytes, macrophages, kératinocytes et les adipocytes afin d'assurer une petite production locale de vitamine D active [8].

I.2.3. Mécanisme d'action

Une fois la forme active synthétisée, la vitamine D est véhiculée dans le sang et se fixe sur un récepteur nucléaire spécifique : le *Vitamin D Receptor* (VDR) présent dans de nombreux tissus (parathyroïdes, intestin, os, muscles...). Quasiment toutes les cellules sont des cibles potentielles pour le calcitriol, et par conséquent la régulation de nombreux gènes est dépendante directement ou indirectement de la vitamine D [7].

Suite à l'association calcitriol/VDR dans la cellule cible, le VDR se dimérisé avec le récepteur à l'acide rétinoïque (RXR). Cet hétérodimère peut alors se lier à l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) sur des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), induisant ou non l'expression de gènes cibles [9].

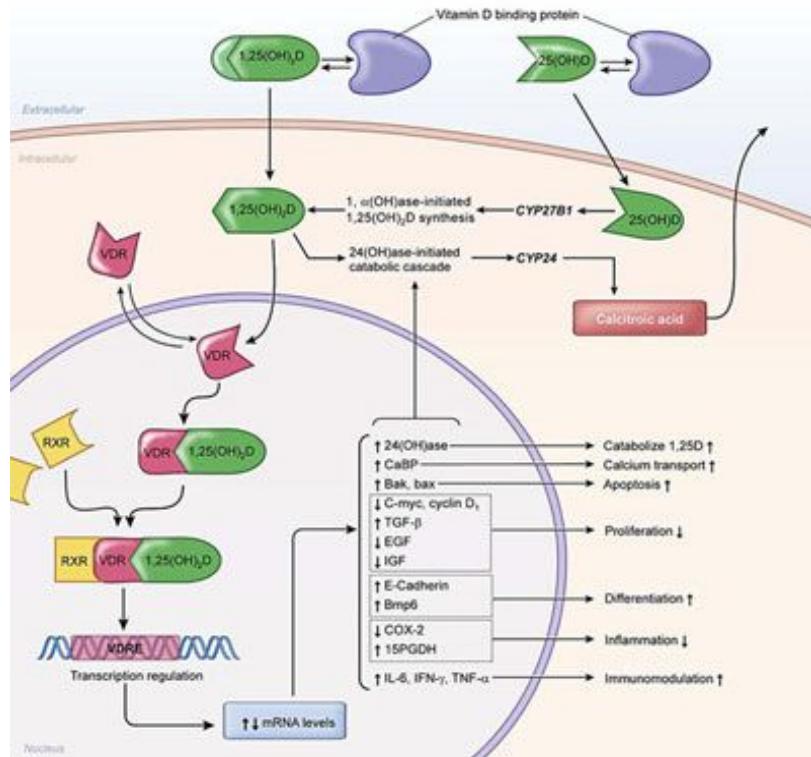


Figure 2 : Mécanisme d'action de la vitamine D [10]

I.2.4. Régulation de la concentration de vitamine D

La synthèse de la vitamine D ayant nécessité plusieurs étapes, ces dernières doivent être régulées. La première hydroxylation hépatique est très peu régulée, contrairement à l'hydroxylation rénale. La 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH) vitamine D) est le premier métabolite actif à réguler sa propre synthèse en effectuant un feed-back négatif sur la synthèse de l'Hormone ParaThyroïdienne (PTH). De plus, sa présence stimule la production de la 24-hydroxylase rénale qui va convertir le calcidiol et le calcitriol en métabolites inactifs, transformés par la suite en acide calcitroïque [3], éliminé par la bile.

Le *fibroblast growth factor 23* (FGF-23) intervient également dans cette régulation à 2 niveaux. Tout d'abord au niveau rénal où il inhibe l'expression de la 1- α -hydroxylase et active celle de la 24-hydroxylase aboutissant ainsi à la diminution de la synthèse de la vitamine D et à son inactivation. Il agit également au niveau des parathyroïdes en inhibant

la sécrétion de PTH. Le FGF-23 a donc un rôle freinateur en cas d'excès de production de vitamine D [7].

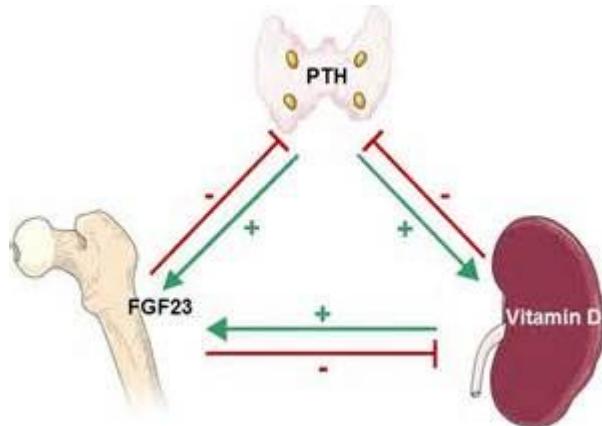


Figure 3 : Mécanisme de régulation de la concentration en vitamine D [11]

I.3. Action de la vitamine D

I.3.1. Le métabolisme phosphocalcique

La forme active de la vitamine D joue un rôle majeur dans l'homéostasie phosphocalcique. Du fait d'une régulation fine au niveau des 4 sites majeurs de régulation du métabolisme phosphocalcique que sont l'intestin, les os, les parathyroïdes et les reins, la calcémie normale d'un individu est comprise entre 2,25 mmol/L et 2,65 mmol/L. La phosphatémie quant à elle se situe entre 0,8 et 1,6 mmol/L. La vitamine D régule indirectement le taux de calcium en inhibant la parathormone [12].

a) L'entérocyte

La 1,25(OH) vitamine D se fixe sur ses récepteurs intestinaux, et plus particulièrement duodénaux. Elle stimule alors l'absorption du calcium en induisant la synthèse de la *Calcium Binding Protein* (CaBP), protéine qui permet son arrivée jusqu'aux entérocytes. Elle a donc un rôle hypercalcémiant. Néanmoins, des protéines non vitamine D dépendante peuvent se lier aux ions calcium, telles que la calmoduline ou l'alpha lactalbumine et ainsi assurer des fonctions de glycogénolyse et de synthèse de lactose [13]. La 1,25(OH) vitamine D est également hyperphosphorémiante en favorisant l'absorption intestinale du phosphore.

b) Les cellules osseuses

Les ostéoblastes libèrent la protéine RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa b Ligand) qui va se fixer sur son récepteur RANK (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa b) présent à la surface les ostéoclastes [14]. Le VDR est retrouvé sur les ostéoblastes et la fixation de la vitamine D sur son VDR augmente l'expression de RANKL. La liaison RANK/RANKL est alors facilitée assurant la maturation des préostéoclastes en ostéoclastes. Ces derniers ayant pour but, en résorbant l'os, de libérer du calcium et du phosphore pour assurer un taux sanguin correct indispensable à la minéralisation osseuse [15].

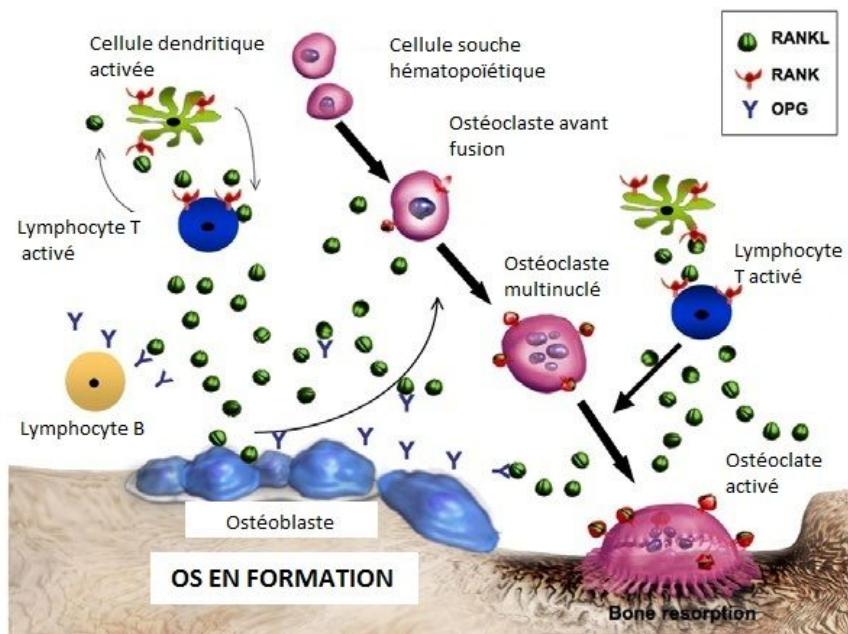


Figure 4 : Système d'interaction RANK/RANKL [16]

c) Les cellules rénales

La 1,25(OH) vitamine D favorise la réabsorption du calcium mais également celle du phosphore au niveau distal du rein par augmentation de protéines de transport (calbindin-D28k et TRPV5 pour le calcium et Npt2c pour le phosphore) [17].

d) Les parathyroïdes

La PTH est une hormone de structure peptidique synthétisée par les 4 parathyroïdes lors d'une diminution de la calcémie. En réponse à ce stimulus, la PTH est activée et a un effet à la fois au niveau osseux et au niveau rénal. Elle libère le calcium provenant de l'os, processus rapide mais de faible capacité, permet une meilleure absorption rénale du

calcium mais une moins bonne absorption du phosphate [18]. De plus, elle favorise la synthèse de vitamine D par activation de la 1- α -hydroxylase.

La PTH se lie à un récepteur transmembranaire, entraînant une augmentation de l'Adénosine MonoPhosphate Cyclique (AMPc). Cette augmentation stimule les protéines kinases qui vont phosphoryler et activer les protéines responsables du transport du calcium.

La PTH a donc un effet hypercalcémiant et hypophosphorémiante [12], son déficit engendre un défaut de minéralisation de l'os et peut entraîner des pathologies osseuses, relativement rares dans les pays industrialisés aujourd'hui.

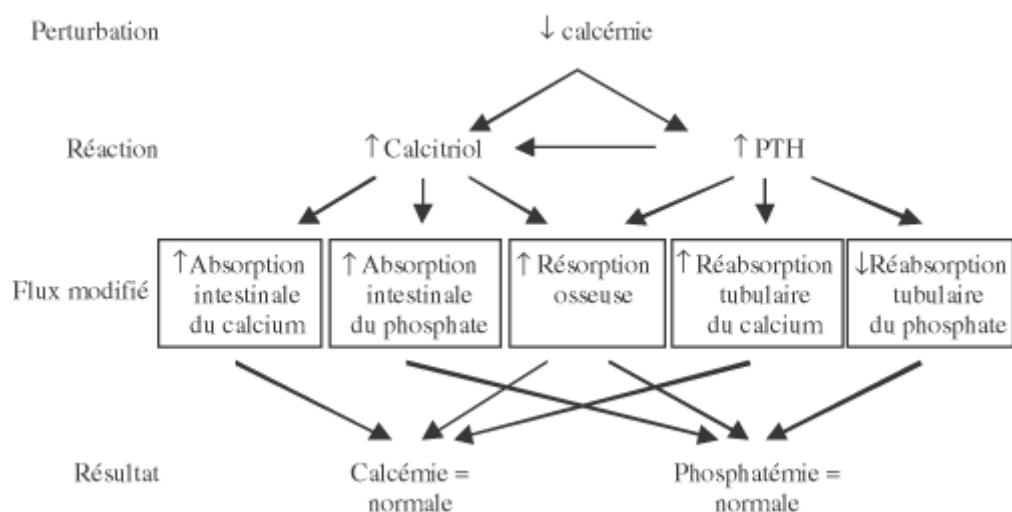


Figure 5 : Système de régulation du métabolisme phosphocalcique en cas d'hypocalcémie [19]

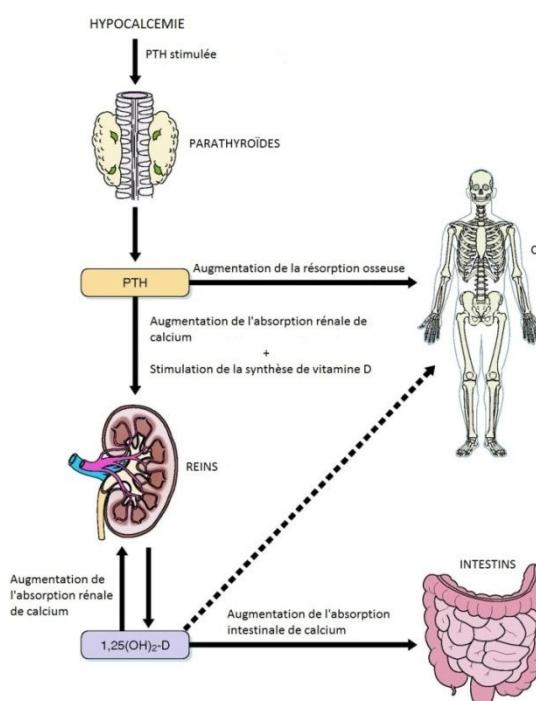


Figure 6 : Les principaux régulateurs du métabolisme de la vitamine D [20]

e) Les régulateurs complémentaires

La vitamine D et la PTH sont les 2 régulateurs principaux de l'homéostasie phosphocalcique. D'autres régulateurs tels que la calcitonine, les stéroïdes (hormones sexuelles), le cortisol, les œstrogènes, les hormones thyroïdiennes, les cytochromes ou les prostaglandines ainsi que les éléments nutritionnels comme les acides gras polyinsaturés et les vitamines A et E permettent aussi la régulation fine de ce métabolisme complexe.

La calcitonine est hypocalcémiant. Elle favorise l'élimination du calcium et du phosphore et diminue l'activité de la vitamine D en inhibant la 1- α -hydroxylase. C'est aussi un antagoniste de la PTH.

Les hormones stéroïdiennes diminuent la résorption de calcium et ont une fonction anabolisante osseuse. Elles ont donc un intérêt bénéfique pour l'os contrairement au cortisol, qui a un effet catabolique protéique et un effet anti-vitamine D [18].

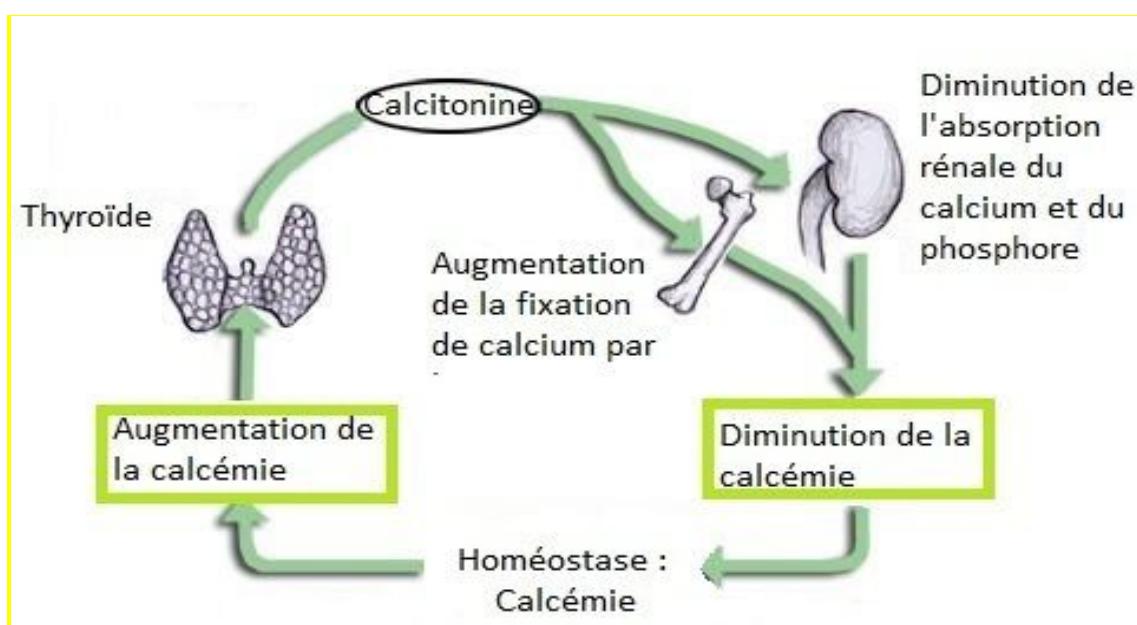


Figure 7 : La calcitonine, un régulateur complémentaire du métabolisme de la vitamine D [21]

I.3.2. Sur le plan osseux

a) Les ostéoblastes

Les ostéoblastes sont des cellules en charge de la formation de l'os et de la minéralisation de l'os ostéoïde. Ils synthétisent majoritairement du collagène de type I mais également diverses protéines et se situent à la surface du tissu osseux. Ensuite, les ostéoblastes meurent par apoptose ou se transforment soit en cellules bordantes soit en ostéocytes, cellules majeures de la régulation du remodelage osseux.

b) Les ostéoclastes

En opposition aux ostéoblastes, les ostéoclastes sont responsables de la résorption osseuse, c'est-à-dire de la destruction de la trame osseuse.

c) Le remodelage osseux

La structure de l'os est en perpétuel remodelage de par l'action concomitante des ostéoblastes et des ostéoclastes. En effet, 8 à 10 % du squelette humain est renouvelé chaque année [22]. Le remodelage osseux commence tout d'abord par l'action des ostéoclastes, qui doivent être activés par différents facteurs pour être opérationnels. Ils sont ensuite neutralisés pendant la phase de réversion, ce qui permet aux ostéoblastes d'entrer en jeu. Ce processus assure ainsi la croissance de l'os mais également sa consolidation.

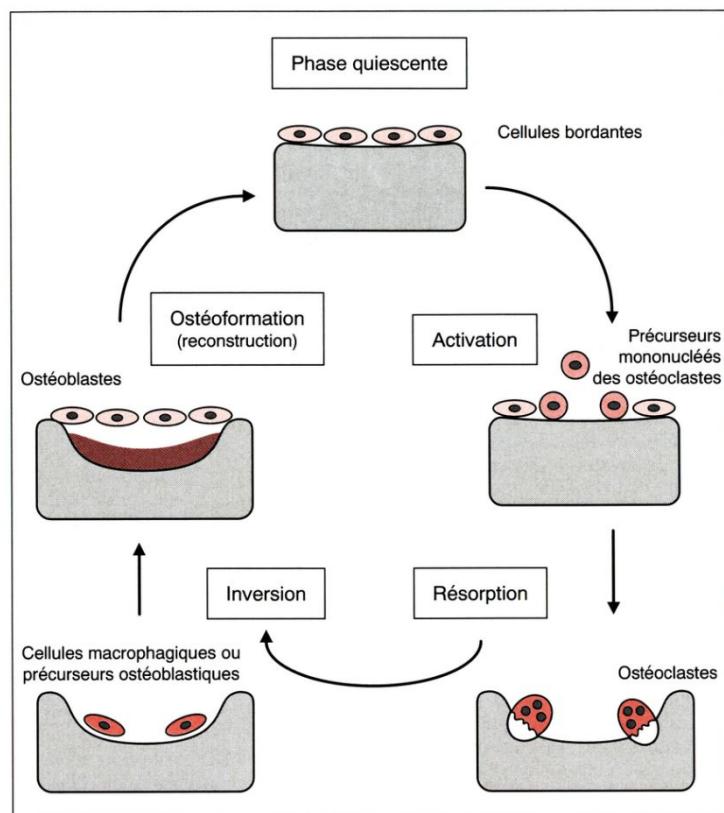


Figure 8 : Le remodelage osseux [23]

Le capital osseux s'acquiert jusqu'à 20-25 ans, par une activité ostéoblastique supérieure à celle des ostéoclastes. À partir de 30 ans, une perte osseuse progressive est inexorable car l'activité des ostéoclastes devient prépondérante par rapport à celle des ostéoblastes. Ce phénomène s'accentue au moment de la ménopause suite au déficit en œstrogènes. Au fil des années, la trame osseuse est de moins bonne qualité et sa quantité diminue ce qui engendre une ostéoporose et un risque accru de fractures.

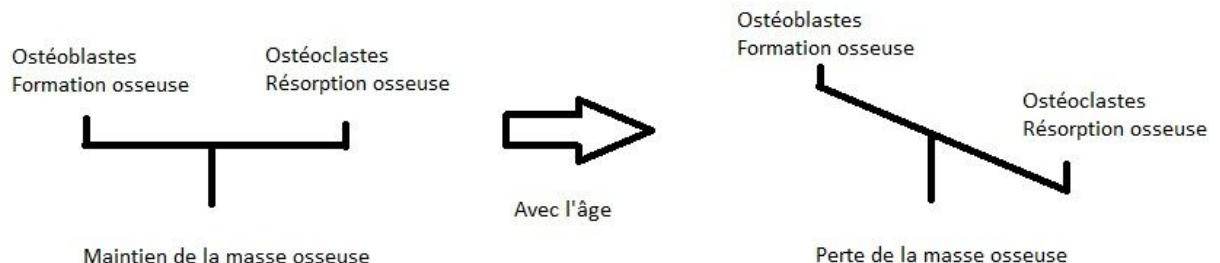


Schéma 1 : Schéma de l'activité osseuse avec l'âge

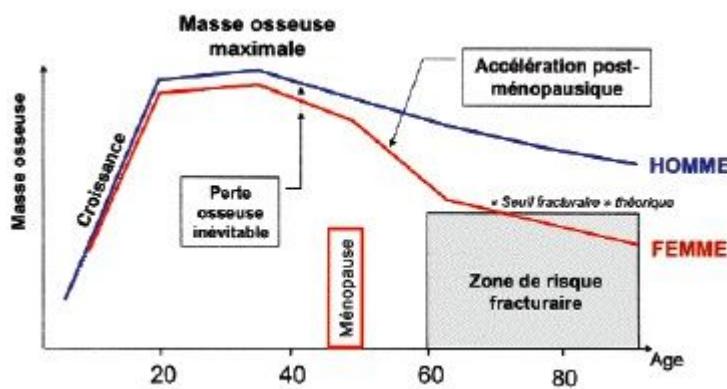


Figure 9 : Évolution de la masse osseuse au cours de la vie [24]

Les conséquences pathologiques d'un déficit en vitamine D sur le plan osseux seront décrites plus tard.

I.3.3. Sur le plan extra-osseux

a) Force musculaire et performance physique

Les récepteurs à la vitamine D sont ubiquitaires et sont notamment présents au sein des fibres musculaires. La vitamine D, en s'y fixant, joue un rôle à la fois sur la taille et sur le nombre des fibres musculaires de type II [25] mais également sur l'activation de la protéine kinase C qui augmente le taux de calcium intracellulaire indispensable à la contraction musculaire [26]. Les fibres musculaires de type II assurent une contraction rapide et sont les premières mobilisées afin d'assurer l'équilibre et ainsi éviter les chutes et le risque potentiel de fractures [27]. Il faut cependant noter que le nombre de ces récepteurs diminue de façon constante avec l'âge [28] engendrant inexorablement une perte de sensibilité à la vitamine D.

L'étude de Mowé et al., a démontré que la force de préhension était plus faible chez les personnes dont la concentration sanguine en vitamine D était inférieure à 30 nmol/L. De plus, ces individus étaient incapables de monter les escaliers, ne pratiquaient aucune activité en plein air et avaient chuté dans le mois précédent l'observation [29]. Une autre étude a révélé qu'un apport de 1 000 Unités Internationales (UI) /j de vitamine D pendant 1 an chez des individus âgés de 70 à 90 ans améliorait la force déployée par leurs membres inférieurs, ainsi leur capacité de mobilité était améliorée et le risque de chute diminué [30].

Ces données sont à mettre en balance avec des données contradictoires notamment celles de l'étude de Wang et DeLuca qui remettent en question la présence des VDR dans le muscle mature. Ils n'ont en effet pas réussi à mettre en évidence sa présence que ce soit chez la souris ou chez l'Homme par immunochimie [31].

b) Cancers

Le VDR est également retrouvé en surface des cellules cancéreuses, notamment des cellules cancéreuses du sein, de la prostate, du côlon mais aussi de la peau. In vitro, la 1,25(OH) vitamine D présente un intérêt anti-tumoral. En régulant plus de 200 gènes [32], elle inhibe l'angiogenèse [33] et induit l'apoptose des cellules tumorales en neutralisant la production de la protéine Bcl-2 [34]. Elle limite leur prolifération cellulaire, en les stoppant en phase G1, en activant la synthèse des protéines p21 et p27, tout en conservant celle des cellules normales [35].

Une relation entre carence en vitamine D et risque de développer différents cancers a pu être établie dans certaines études, cependant il faut rester prudent quant à l'interprétation de l'ensemble des résultats du fait de multiples facteurs confondants possibles.

1/ Le cancer du côlon

Dès 1980, les frères Garland ont établi que la mortalité liée au cancer du côlon aux États-Unis était plus faible dans les régions ensoleillées du Sud et de l'Ouest que dans les grandes villes, polluées, et les régions du Nord-Est [36]. Un gradient Nord-Sud a ainsi été décrit concernant le risque de survenue de cancer du côlon. Des études observationnelles ont confirmé ce rôle : les patients qui avaient une concentration sérique en vitamine D de 82,5 nmol/L avait un risque de développer un cancer colorectal diminué de moitié par rapport aux individus avec une concentration inférieure à 30 nmol/L [37].

Le VDR est non seulement activé par la vitamine D mais aussi par l'Acide LithoColique (LCA), présent dans une alimentation riche en graisse. Cet acide est un carcinogène important, que ce soit pour l'animal ou pour l'homme. L'activation du VDR engendre celle du cytochrome P450 qui va détoxifier le LCA au niveau hépatique et intestinal. C'est ainsi que le système colique se défend des attaques néfastes de cet acide. Une concentration optimale en vitamine D permettrait donc par ce mécanisme de limiter le risque de cancer du côlon [38].

2/ Le cancer du sein

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme et représente plus d'un tiers des nouveaux cancers. En 2012, 48 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués [39].

Le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge et en présence d'antécédents personnels ou familiaux de cancers du sein, mais il est avant tout hormono-dépendant. En effet, plus l'imprégnation en œstrogènes et progesterone est longue et intense plus ce risque est augmenté. Par conséquent, une femme qui est réglée avant l'âge de 12 ans et qui est ménopausée tardivement est plus à risque d'avoir un cancer du sein, tout comme les nullipares ou les femmes qui n'ont pas allaitées [40].

Les frères Garland ont été les premiers à établir un lien entre une augmentation du risque du cancer du sein et un déficit en vitamine D, lié à une faible exposition solaire, dès les années 1990. L'existence d'un gradient Nord-Sud a aussi pu être établie pour le cancer du sein. Le risque de cancer du sein est donc inversement proportionnel à l'intensité de l'ensoleillement (latitude et saison). Une étude menée par Hines ainsi qu'une autre impliquant 107 pays ont ainsi confirmées que les cancers du sein étaient plus fréquents aux latitudes les plus éloignées de l'équateur [41]. Différentes études ont montré une augmentation du risque de récidive du cancer du sein chez les femmes ayant une concentration en vitamine D basse [42] [43].

Cependant, aucune étude interventionnelle n'a apporté la preuve qu'une supplémentation en vitamine D pouvait avoir un rôle bénéfique sur la survenue, la gravité ni même sur la récidive du cancer du sein.

3/ Les autres cancers

Concernant les cancers de la prostate, de la peau, de l'œsophage, de l'estomac, du rein, de l'endomètre, de l'ovaire ou des lymphomes non hodgkiniens, aucune association avec la concentration en vitamine D ne peut être établie [44]. Même si là encore, un gradient Nord-Sud en lien avec la synthèse endogène a été établi.

c) Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes représentent aujourd'hui la 3ième cause de morbidité et de mortalité derrière les pathologies cardiovasculaires et les cancers [45]. Elles se caractérisent par un retournement de l'organisme contre lui-même par l'action de lymphocytes T autoréactifs et/ou des autoanticorps [45].

1/ La sclérose en plaques (SEP)

La sclérose en plaques fait partie de ces maladies auto-immunes. Elle affecte le système nerveux central et touche 1 homme pour 3 femmes, d'une moyenne d'âge de 30 ans [46]. Des séquelles motrices (trouble de la marche, de l'équilibre, perte de force), sensitives (picotements, engourdissement des membres, décharges électriques, perte de sensibilité) ou cognitives (ralentissement des pensées), variables selon les individus et d'évolution imprévisible, sont les conséquences possibles de cette pathologie. Les facteurs de risque sont encore mal connus, néanmoins, l'addition de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux sont favorables à son développement, en particulier le niveau d'ensoleillement et par conséquent la concentration en vitamine D. En effet, à travers le Monde, un gradient Nord-Sud est retrouvé. À titre d'exemple, la Scandinavie, l'Écosse, l'Europe du nord, le Canada et le Nord des États-Unis sont des pays où la maladie est fortement présente avec une prévalence supérieure à 100 pour 100 000 habitants, alors que sur le pourtour méditerranéen et au Mexique la prévalence est inférieure à 5 pour 100 000 habitants [46]. La carence en vitamine D est donc un facteur de risque de survenue de SEP mais elle seule n'induit pas la maladie. Dans une étude américaine, une diminution de 41 % du risque de survenue de SEP a été observée chez des caucasiens pour chaque augmentation de 20 ng/ml en vitamine D, avant l'apparition des premiers symptômes. La concentration en vitamine D étant souvent effondrée dans cette population [47].

De plus, une corrélation entre cette faible concentration en vitamine D et l'importance du handicap engendré par cette maladie, calculé selon l'échelle Expanded Disability Status Scale, a pu être démontrée [48].

Récemment une étude menée par Brents Richards portant sur 14 498 patients atteints de SEP et 24 091 individus sains, a montré que les personnes qui ont une concentration en vitamine D génétiquement plus faible ont un risque 2 fois plus élevé de développer une SEP [49]. D'autres études sont actuellement en cours afin de déterminer si une supplémentation en vitamine D diminuerait le risque de cette pathologie ou ralentirait sa progression [45].

La vitamine D joue un rôle essentiel dans l'activation de l'immunité. Elle inhibe la prolifération lymphocytaire et la production des cytokines pro-inflammatoires (INF α , INF γ , IL12) [50], et augmente l'activité des macrophages [51].

2/ La polyarthrite rhumatoïde (PR)

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire des articulations qui concerne 200 000 personnes en France, soit environ 0,3 % de la population. Elle est prépondérante chez les femmes âgées de 40 à 60 ans et évolue sous forme de poussées, d'intensité et de durée variables, entrecoupées de périodes d'accalmie. Au fil des années, des déformations articulaires peuvent apparaître et engendrer une incapacité fonctionnelle [52]. Patel et al., ont démontré qu'une faible concentration en vitamine D impacte à la fois l'activité de la maladie et le taux de protéine C réactive (CRP), avec à chaque augmentation de 10 ng/ml de calcitriol une diminution du score d'activité de la maladie le Disease Activity Score (DAS 28) de 0,3 point et de la CRP de 25 % [53]. Ces résultats n'ont cependant pas été retrouvés dans d'autres études.

3/ Le diabète

Sur la base d'études épidémiologiques et expérimentales, la carence en vitamine D est aujourd'hui un facteur de risque du diabète, que ce soit le diabète de type I ou le diabète de type II [54]. Une augmentation de l'insulinorésistance, une diminution de production d'insuline ainsi que l'apparition d'un syndrome métabolique sont des facteurs observés suite à une hypovitaminose D.

Cependant, aucun lien de causalité entre supplémentation en vitamine D et diminution du risque de diabète n'est clairement établi aujourd'hui [55].

La concentration sanguine en vitamine D est inversement proportionnelle à la valeur de l'hémoglobine glyquée. Selon la grande étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), la vitamine D limite le développement d'un syndrome métabolique, qui est un facteur de risque du diabète de type II [56].

3/a Le diabète de type I (DTI)

Des récepteurs de la vitamine D se situent au niveau des cellules β du pancréas et possèdent une activité 1- α -hydroxylase. La vitamine D prend donc une place importante dans l'insulino-sécrétion. Sa carence engendre une diminution de la production de l'insuline et de sa sensibilité [54].

Une étude finlandaise portant sur 10 366 enfants a montré qu'une supplémentation quotidienne de 2 000 UI en vitamine D dans la première année de vie permettait de réduire de près de 80 % le risque de déclencher un DTI (30 ans de suivi) [57]. De plus, cette étude montre également que la prévalence d'un DTI est 3 fois supérieure lorsqu'à la naissance l'enfant présente des signes de rachitisme [57].

3/b Le diabète de type II (DTII)

Dans le DTII, la vitamine D agit à la fois sur l'expression des récepteurs à l'insuline et sur le flux de calcium adapté, indispensable à sa bonne action [58]. Elle conserve également son action sur la sensibilité à l'insuline en activant un facteur de transcription (PPAR γ) responsable du métabolisme des acides gras dans les tissus musculaires et adipeux [59]. De plus, une concentration optimale en vitamine D protégerait les cellules β de l'apoptose et diminuerait la production de cytokines pro-inflammatoires, témoin d'un état inflammatoire chez le DTII [32]. Là encore, une association positive a pu être établie entre une concentration optimale en vitamine D et une faible incidence du DTII.

Une étude observationnelle de 2006, portant sur 86 779 femmes avec un suivi à 20 ans, montre qu'un apport quotidien de 1 200 mg de calcium associé à un apport de 800 UI de vitamine D diminue le risque d'un DTII de 33 % comparativement à un apport journalier de 600 mg et 400 UI respectivement [60].

Même si toutes ces études laissent croire qu'une supplémentation en vitamine D peut être un bon moyen de prévention du diabète, aucune étude randomisée contrôlée aujourd'hui ne le confirme.

d) Les infections

Autrefois, les personnes tuberculeuses utilisaient des sanatoriums d'altitude pour se soigner. Grâce à cette technique, la production cutanée de vitamine D était doublée, l'altitude renforçant le rayonnement des UV [61]. Aujourd'hui, le rôle de la vitamine D sur *Mycobacterium tuberculosis* n'est plus à prouver, elle améliore entre autres l'activité bactéricide des macrophages.

En plus de son rôle inhibiteur sur l'immunité acquise, la vitamine D est capable de stimuler l'immunité innée, responsable de la défense anti-infectieuse [62]. En effet, la vitamine D permet d'augmenter la production de peptides anti-bactériens (cathélicidine et β 2-défensine) par activation de ses récepteurs [60]. Les pathogènes présentent à leur surface des motifs moléculaires qui vont stimuler les *Toll-Like Receptors* (TLR), engendrant une activation des VDR. La production de calcitriol va ainsi être possible et renforcée, et engendrer la synthèse de la cathélicidine, peptide à l'origine de la résistance aux infections, par amélioration de la capacité de phagocytose des macrophages [63] et par une action antivirale [64] chez l'Homme. La destruction des agents infectieux comme le Bacille tuberculeux est alors possible.

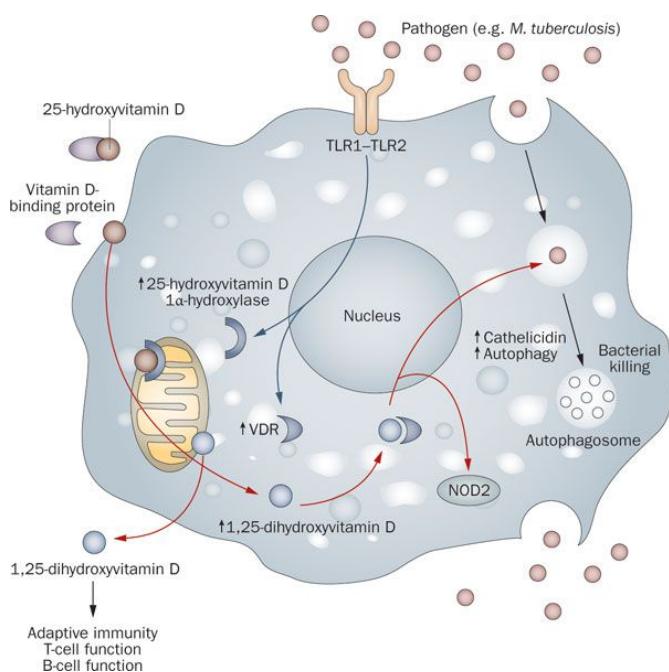


Figure 10 : Effet antibactérien de la vitamine D [65]

Selon la grande étude épidémiologique de Ginde et al. incluant 19 000 participants de plus de 12 ans, une carence en vitamine D induit un risque plus important de développer une infection des voies aériennes supérieures. Le risque étant multiplié par 1,36 et par 1,24 lorsque la concentration en vitamine D était respectivement inférieure à 25 nmol/L et 75 nmol/L [66].

Les infections virales surviennent généralement pendant la période hivernale, période durant laquelle la concentration en vitamine D est plus faible [67].

1/ Asthme et bronchopneumopathie obstructive (BPCO)

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire de l'arbre respiratoire et plus particulièrement des bronches. Elle se caractérise essentiellement par une hyperréactivité bronchique, une bronchoconstriction (diminution du diamètre des bronches) et une inflammation des bronches. Ces dernières, obstruées, empêchent le passage correct de l'air, engendrant ainsi des difficultés à respirer. En France, cette pathologie touche environ 4,15 millions de personnes, soit 6,7 % de la population, tout âge confondu, dont un tiers d'enfants [68].

La vitamine D diminue la libération de cytokines pro-inflammatoires et augmente celle d'interleukine 10, anti-inflammatoire. De par ces 2 actions, le caractère inflammatoire de l'asthme est minimisé. Selon une récente étude de Bener et al., un déficit en vitamine D, qu'il soit modéré ou sévère, est plus fréquent chez un asthmatique par rapport à la population témoin (41,8 % versus 25,1 % et 26,3 % versus 11 %) [69].

La BPCO est une maladie qui limite également la capacité respiratoire et est liée au tabagisme, qu'il soit actif ou passif. Elle se manifeste par une toux chronique, un essoufflement engendrant des difficultés dans la vie quotidienne et des expectorations anormales (association de salive et de mucus dans les voies aériennes). Cette maladie est incurable et a engendré 3 millions de décès en 2012 [70].

Dans une étude de 2012, 58 % des personnes souffrant de BPCO avait une concentration en vitamine D inférieure à 50 nmol/L [71]. De plus, plus le déficit en vitamine D est important, plus cette pathologie est sévère. (La gravité s'apprécie par le score GOLD allant du grade I dans les formes légères au grade IV pour les formes les plus graves [72]). En effet, le tabac induit inexorablement un vieillissement cutané de la peau et par conséquent une diminution

de la synthèse cutanée de vitamine D. Ces personnes s'exposent également moins au soleil que la population classique, ce qui peut contribuer à l'explication de cette observation [73].

Il ne faut pas oublier que la vitamine D joue un rôle important dans le métabolisme osseux. En effet, dans les formes sévères de BPCO et d'asthme, le traitement par corticoïdes inhalés n'est plus toujours efficace et un traitement par voie orale s'impose. Or une corticothérapie orale au long court a un effet délétère sur les os, les dérivés cortisoniques ayant pour cible les ostéoblastes et l'ostéof ormation. Dans les 2 pathologies citées précédemment, la fréquence de l'ostéoporose ainsi que des fractures vertébrales est importante. Dans une étude récente, parmi les 14 828 sujets de la cohorte NHANES, âgés de plus de 45 ans, 995 étaient touchés par une BPCO. La prévalence de l'ostéoporose dans cette dernière population était de 16,9 %, soit 2 fois supérieure à ceux indemnes de BPCO [74].

2/ Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

Le VIH est l'agent viral du SIDA (Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquise). Il diminue le nombre et la fonction des cellules de l'organisme, responsables de sa protection. Cette pathologie se définit en 3 stades, le dernier étant le stade SIDA qui peut n'apparaître qu'au bout de 10-15 ans. Le VIH se transmet lors de rapports sexuels non protégés ou lors d'un contact avec du sang contaminé (transfusion sanguine, seringue...) [75].

Lors d'infections chroniques, le phénomène d'autophagie induit par la vitamine D permet une inhibition de la réplication cellulaire du VIH et du bacille tuberculeux. En effet, un lien entre une concentration faible en vitamine D avec un déficit immunitaire ($CD < 100$ ou $< 200 /mm^3$) plus marqué et un taux de marqueurs inflammatoires (CRPus, TNF-R et résistin) plus important a pu être établi chez les patients porteurs du VIH non traités [76].

3/ Le Virus de l'Hépatite C (VHC)

L'hépatite C est une maladie infectieuse d'origine virale, identifiée en 1989. Elle se transmet par contact, direct ou indirect, avec du sang contaminé. Elle est le plus souvent asymptomatique et guérie spontanément dans 20 à 40 % des cas, sans traitement. Dans le cas contraire, elle engendre des hépatites chroniques, voire des cirrhoses qui peuvent mettre 20 à 30 ans pour se développer [77]. Chez des individus avec une atteinte sévère du foie (fibrose ou cirrhose), la production de protéine de transport est diminuée, ce qui explique le déficit en vitamine D dans ces pathologies. Une correction de ce déficit permettrait de

ralentir la progression de la fibrose, de par l'action inhibitrice sur les fibres de collagène de type I du calcitriol, démontrée dans des études expérimentales animales [78].

Une étude clinique a été menée chez des patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1. Ces patients étaient traités selon une thérapie conventionnelle (association interféron pégylé et ribavirine alfa 2b) supplémentés quotidiennement ou non par de la vitamine D (2 000 UI/jour jusqu'à ce que la concentration sérique de 32 ng/ml soit atteinte). L'objectif était d'avoir une réponse immunologique soutenue, c'est-à-dire que l'Acide RiboNucléique du VHC (ARN-VHC) soit indétectable 24 semaines après l'arrêt de la bithérapie. Dans le groupe des supplémentés en vitamine D, 86 % des individus ont atteints l'objectif, versus 42 % pour la population non supplémentée [79]. La même étude a été faite sur des patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 et 3, et le même constat a été établi. Quel que soit le génotype, la vitamine D améliore significativement la diminution de la charge virale [80].

e) Les maladies cardio-vasculaires

À l'heure actuelle, les études observationnelles réalisées concernant le rôle de la vitamine D sur la pression artérielle sont contradictoires. Selon Pilz, la vitamine D diminue la tension de par son rôle vasodilatateur et son rôle inhibiteur du système rénine-angiotensine. Ce dernier rôle anéantirait la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I et par conséquent la production de l'angiotensine II, qui ne pourrait alors se fixer sur les récepteurs ATI, responsable de la vasoconstriction engendrant l'hypertension [81].

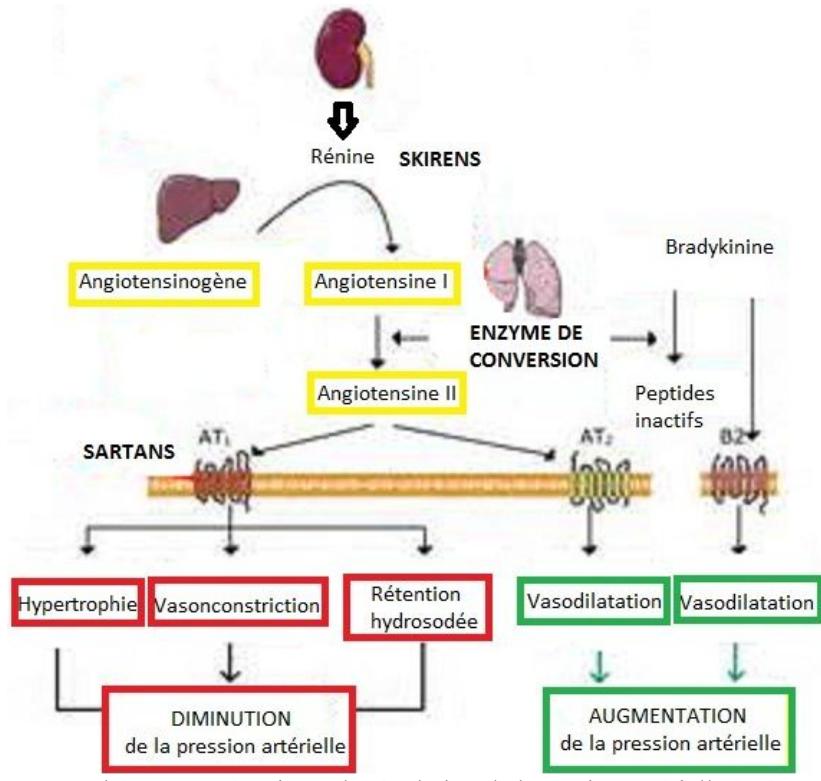


Schéma 2 : Mécanisme de régulation de la tension artérielle [82]

À l'inverse, Witham et al. ont étudié 159 patients atteints d'une hypertension systolique isolée, d'une moyenne d'âge de 76,8 ans et ayant une tension moyenne de 163/78 mmHg. Cette population carencée en vitamine D (18 ng/mL) était traitée par 2 anti-hypertenseurs (diurétique et inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II). Un groupe a reçu 100 000 UI de cholécalciférol et le second un placebo. Au bout de 3 mois, la concentration en vitamine D des individus supplémentés est passée de 24 ng/mL à 28 ng/mL mais cette supplémentation n'a eu aucune influence sur la prise de mesure de pression artérielle au cabinet [83]. Ces résultats négatifs peuvent s'expliquer par le fait que la concentration optimale en vitamine D pour la tension artérielle n'a pas été obtenue ou par la durée de suivi de cette étude trop courte.

f) Le psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire de peau caractérisée par un renouvellement des cellules de la peau beaucoup trop rapide. Elle se manifeste par l'apparition de plaques épaisses qui desquamant, localisées surtout au niveau des zones de frottements : coudes, genoux et cuir chevelu. Le psoriasis est associé à un rhumatisme inflammatoire chez 7 % des malades. Cette maladie se déclare le plus souvent chez les jeunes adultes et évolue par poussées imprévisibles.

Depuis de nombreuses années, la photothérapie est utilisée pour le traitement de cette maladie. La puvathérapie consistait à utiliser un médicament photosensibilisant, le méthosalène (Méladinine), associé aux irradiations Ultra-Violets A (UVA). Mais des études ont démontré l'effet néfaste sur la santé avec notamment un risque majoré de cancer de la peau. La photothérapie à UVB a alors été préférée, elle présente le même effet que la puvathérapie sans son pouvoir carcinogène avec un succès thérapeutique allant de 60 à 80 % [84].

Aujourd'hui, des traitements à base exclusivement de vitamine D ou une association vitamine D/corticoïdes sont utilisés dans le traitement du psoriasis. Il existe 3 spécialités disponibles sur le marché français : la crème Daivonex®, à base de calcipotriol et la pommade Silkis®, à base de calcitriol nécessitant 2 applications quotidiennes, et la pommade ou l'émulsion Apsor® (tacalcitol) où une seule application suffit. Ces analogues de vitamine D se fixent aux VDR présents sur les kératinocytes et ce complexe agit sur l'ADN en modifiant l'expression de certains gènes. La prolifération des kératinocytes est ainsi diminuée et leur différenciation augmentée [85].

Néanmoins, un traitement exclusivement à base de vitamine D ne peut que rarement engendrer une rémission du psoriasis. L'utilisation de corticoïdes est souvent inévitable, mais un traitement au long court est impossible de par un risque d'amincissement de la peau entraînant fragilité de la peau, vergetures, troubles de la pigmentation, pilosité, acné et dermite. De plus, une perte d'efficacité du traitement peut apparaître ce qui n'est pas le cas avec l'utilisation prolongée de vitamine D [86].

La pommade Daivobet® (dipropionate de bétaméthasone et vitamine D), utilisée pour les lésions du corps, reste le traitement par excellence pour le psoriasis en plaques et cette même association sous forme d'un gel Xémiol® pour le cuir chevelu [87] [88].

Pour conclure, la vitamine D n'a fait réellement ces preuves que dans les pathologies osseuses, notamment l'ostéomalacie et le rachitisme. Concernant toutes les autres pathologies citées précédemment, si de nombreuses études observationnelles et épidémiologiques ont montré leur association avec une insuffisance en vitamine D, le lien de causalité en clinique n'est pas démontré. Seules des études interventionnelles pourront déterminer l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D dans la prévention et le traitement de l'ensemble de ces maladies.

I.4. Besoins en vitamine D

Les besoins en vitamine D varient d'une population à l'autre, essentiellement selon l'âge et l'état physiologique de la personne. Chez les enfants mais également chez les adolescents, ces besoins doivent être comblés au risque d'une mauvaise croissance. Pour les populations plus âgées, les besoins doivent également être couverts car le risque de pathologie osseuse est accru avec l'âge. Les femmes enceintes et allaitantes doivent également surveiller leur concentration en vitamine D car cette dernière assure le bon développement de l'enfant qu'elle porte. Afin de satisfaire au mieux les besoins de tous et si l'alimentation n'est pas suffisante pour un apport correct en vitamine D, des supplémentations sont disponibles.

I.4.1. Apport exogène et recommandation nationale

Selon l'Académie Nationale de Médecine, «Plus de 80 % des adultes en France présentent un déficit en vitamine D dont 20 % sont en carence» [89]. Les derniers apports nutritionnels conseillés (ANC) publiés datent de 2001 et sont actuellement en pleine révision car ils sont jugés insuffisants, surtout en période hivernale.

Les ANC correspondent à des valeurs, propres à chaque nutriment (protéine, vitamine C, zinc...), comme étant l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de 97,5 % de la population en bonne santé. En général, ils sont équivalents à 130 % du besoin nutritionnel moyen [90]. Les ANC diffèrent selon l'âge et le sexe. Pour les adultes et les enfants de plus de 3 ans, les ANC concernant la vitamine D sont de 5 µg/j (200 UI) alors que pour les personnes âgées, ils sont de 10 à 15 µg/j (400 à 600 UI) [91], ces apports correspondent à une cuillère à soupe quotidienne d'huile de foie de morue, 20 sardines ou encore 20 œufs durs [92]. Or les quantités apportées par notre alimentation ne sont seulement que de 1,9 µg/j chez les enfants entre 3 et 17 ans et de 2,6 µg/j chez les adultes de 18 à 79 ans [91]. L'apport alimentaire en vitamine D est donc insuffisant pour couvrir nos besoins.

De plus, il faut noter que de nombreux experts estiment que ces recommandations sont trop basses. Selon l'*Institute of Medicine*, la supplémentation en vitamine D doit atteindre 600 UI par jour lorsque la personne est âgée de moins de 70 ans et 800 UI par jour lorsqu'elle est plus âgée [93].

Tableau I : Apports nutritionnels en vitamine D [89]

| Classe d'âge | Vitamine D ($\mu\text{g}/\text{j}$) | Vitamine D (UI/j) |
|---------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Enfant de 1 à 3 ans | 10 | 400 |
| Enfant de 4 à 13 ans | 5 | 200 |
| Adolescent de 12 à 19 ans | 5 | 200 |
| Adulte de sexe masculin | 5 | 200 |
| Personnes âgées | 10 | 400 |
| Femmes enceintes et allaitantes | 10 | 400 |

I.4.2. Sources alimentaires de vitamine D

Les poissons sont les aliments qui constituent la source essentielle de notre apport en vitamine D. Il est donc conseillé aux personnes souffrant de carence ou de déficit en vitamine D d'augmenter leur consommation de petits poissons tels que le hareng, le maquereau, le pilchard ou les sardines. Les jaunes d'œufs ainsi que les fromages représentent une source secondaire de vitamine D.

Tableau II : Principales sources alimentaires en vitamine D [94] [95]

| Aliments | Vitamine D (UI pour 100g) |
|--------------------------------|---------------------------|
| Huile de flétan (D3) | 200 000 |
| Huile de foie de morue | 8 500 |
| Anguille de mer (D3) | 520 |
| Cabillaud | 50 |
| Flétan (D3) | 200 |
| Flétan noir (D3) | 600 |
| Hareng (D3) | 1 200 |
| Loup de mer (D3) | 20 |
| Maquereau (D3) | 40 |
| Sardine (D3) | 300 |
| Saumon (D3) | 650 |
| Saumon en conserve (D3) | 450 |
| Sole (D3) | 60 |
| Thon (D3) | 200 |
| Huître (D3) | 300 |
| Beurre (D3) | 50 |
| Margarine (D3) | 300 |
| Crème fraîche (D3) | 40 |
| Foie de veau (D3) | 130 |
| Foie de volaille (D3) | 50 |
| Lait entier (D3) | 1 |
| Fromage (D3) | De 10 à 20 |
| Œuf (D2 et D3) | 70 |
| Jaune d'œuf liquide (D2 et D3) | 220 |

L'apport en vitamine D est essentiel au bon développement des nouveau-nés et enfants. De par leur faible capacité de synthèse endogène mais aussi de leur plus faible exposition au soleil, la supplémentation en cette vitamine est indispensable dans les 12 premiers mois de vie, jusqu'à ce qu'ils en puissent suffisamment dans leur alimentation.

En France, très peu d'aliments sont enrichis en vitamine D, seulement quelques laits et produits laitiers le sont depuis 2001 et certaines huiles depuis 2004 [92]. À l'opposé, aux États-Unis et au Canada, la vitamine D est présente dans de nombreuses denrées, comme par exemple dans le lait de vache et de soja, les céréales, le pain, les yaourts ou encore les margarines. Selon la revue Prescrire, il a été rapporté que le jus d'orange enrichi en vitamine D est un moyen économique de satisfaire les besoins [96].

I.5. Les facteurs influençant la concentration en vitamine D

La concentration sanguine de vitamine D est très variable d'un individu à l'autre. De nombreux facteurs influencent sa synthèse : l'heure d'exposition solaire, la saison, la latitude mais aussi la couverture nuageuse et la pollution. Certaines périodes sont donc plus sujettes aux carences, comme l'hiver ou le début du printemps. La période estivale quant à elle, peut permettre une surproduction de vitamine D qui est stockée dans le tissu adipeux et pourra ainsi être utilisée ultérieurement [97].

D'autres facteurs, liés à l'individu comme l'âge, la masse corporelle, la pigmentation de peau, les habitudes de vie, la religion, la sédentarité ou encore les pathologies chroniques ne doivent pas être négligés. Et pour finir, les différentes politiques de supplémentation dans chaque pays influencent également cette concentration.

I.5.1. Facteurs liés à l'exposition solaire

Comme la vitamine D est en partie synthétisée par l'organisme suite à une exposition aux UV, la concentration sanguine en cette vitamine en est dépendante. Une exposition solaire régulière de 30 minutes par jour du visage et des bras est donc suffisante, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), pour pallier aux carences.

a) L'heure d'exposition

L'heure d'exposition est à prendre en considération afin d'obtenir une synthèse maximale de la vitamine D, elle est fonction de l'angle des UVB. Une exposition entre 10 heures et 15 heures est donc à privilégier par rapport à une exposition en matinée ou en soirée pour

sa synthèse. Néanmoins, une exposition raisonnable doit être envisagée [98] car le risque de cancer de la peau est de ce fait accru.

b) L'altitude

Grâce à un ensoleillement d'intensité plus importante en montagne qu'en plaine, l'altitude est un paramètre bénéfique à ne pas négliger pour une concentration en vitamine D optimale [99]. Les UVB, en l'altitude, ont une distance plus faible à parcourir et rencontrent moins de particules en suspension, surtout présentes dans les zones polluées. Cependant, de par la caractéristique d'une température plus fraîche en montagne, la sensation de brûlure sur la peau est moins perceptible.

c) La localisation géographique

Durant l'hiver et l'automne, les pays se trouvant au nord, comme par exemple la France, ne reçoivent pas de rayonnements solaires suffisants à la synthèse de vitamine D. Il en est de même pour les pays au sud de l'hémisphère sud. Ces populations sont donc plus sujettes à un déficit, voire à une carence en vitamine D contrairement aux populations vivant proche de l'équateur [99].

L'étude SUVIMAX (Supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants) de 1994-1995, qui comptait 13 017 personnes a permis de montrer un gradient Nord-Sud concernant la concentration sanguine en vitamine D. La concentration moyenne de 25(OH) vitamine D était 24,4 +/- 12 ng/mL. Dans les régions Nord, les concentrations étaient en moyenne de 17,2 +/- 8,4 ng/mL et dans le Sud-Ouest les concentrations étaient de 37,6 +/- 15,2 ng/mL [100].

d) La saison

En France, la synthèse de vitamine D s'effectue surtout d'avril à septembre. En effet, en hiver, le taux d'ensoleillement est dérisoire du fait d'une inclinaison plus importante des rayons du soleil par rapport à la Terre augmentant ainsi l'absorption des UVB indispensable à la synthèse de cette vitamine [99]. Le soleil n'est donc pas assez puissant pour permettre sa synthèse en quantité suffisante.

e) La couverture nuageuse et pollution atmosphérique

Les nuages et la pollution atmosphérique bloquent le passage des UV, tout comme les particules en suspension, la synthèse de cette vitamine est ainsi diminuée.

I.5.2. Facteurs liés à l'individu

a) L'âge de l'individu

1/ La personne âgée

Avec le temps, la peau d'un individu s'appauvrit en 7-DHC et est donc moins à même de synthétiser la vitamine D. De plus, les 2 hydroxylations nécessaires à son activation se font moins bien (en raison d'une insuffisance rénale et hépatique physiologiques liées à l'âge). Des études ont démontré qu'une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D qu'un individu de 20 ans [2].

De plus, une personne âgée est souvent institutionnalisée et sort de moins en moins ce qui limite aussi ses possibilités de synthèse. Elle a aussi tendance à développer davantage de masse grasse par rapport à une personne plus jeune, la 25(OH) vitamine D y est donc séquestrée et sa biodisponibilité est diminuée [101].

Enfin, au fil des années, la digestion de lait est plus difficile suite à un déficit physiologique de l'enzyme lactase. Par conséquent, la consommation de produits laitiers diminue avec l'âge alors que ce sont une source essentielle de notre apport en vitamine D.

1/ L'adolescent

Lors de la puberté, les besoins de l'organisme sont plus importants, notamment en ce qui concerne la demande en calcium impliquant également celle de vitamine D. Cette période est une période à risque d'hypovitaminose. Il est important de souligner qu'une carence à cet âge a un impact néfaste sur la qualité et la quantité de masse osseuse future. En effet, une ostéoporose précoce peut ainsi être détectée contrairement à des adolescents qui auront été supplémentés [102].

b) La pigmentation de la peau

La mélanine est considérée comme un écran solaire naturel. Les personnes ayant une pigmentation foncée et donc plus de mélanine, rencontrent plus de difficultés à fabriquer de la vitamine D par rapport aux personnes aux peaux claires. Cette pigmentation empêche les UVB d'atteindre les cellules responsables de sa synthèse. En effet, les personnes à la peau foncée doivent s'exposer 5 à 6 fois plus longtemps pour synthétiser la même quantité

de vitamine D que les individus à peaux blanches [103]. La classification de Fitzpatrick décrit 6 types de phototypes différents.

c) La religion

Certaines religions impliquent de porter des vêtements couvrants sur la quasi-totalité du corps, que ce soit en hiver ou en été. La peau n'est donc pas exposée au soleil ce qui anéantit considérablement la synthèse exogène de la vitamine D.

d) La masse corporelle

La vitamine D est lipophile, ainsi chez les personnes obèses (Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m²), elle est séquestrée dans le tissu graisseux et sa biodisponibilité s'en retrouve affectée. La concentration en vitamine D est ainsi inversement proportionnelle à l'IMC. Plus une personne est forte, plus sa concentration sanguine en vitamine D est basse. De plus, certains auteurs tendent à dire que les femmes ont tendance à être davantage carencées que les hommes de par leur masse adipeuse plus importante [102].

e) Les pathologies chroniques

1/ Les maladies de malabsorption

L'absorption intestinale de vitamine D est diminuée dans certaines maladies digestives telles que la maladie de Crohn, la maladie cœliaque, la maladie de Whipple, la mucoviscidose ou encore toutes autres maladies de malabsorption. Même avec une supplémentation adaptée, une carence est souvent inévitable liée à ce défaut d'absorption des précurseurs de la vitamine D. Ce même problème est rencontré suite à des chirurgies gastriques (By-pass).

2/ Les insuffisances rénales et hépatiques

L'insuffisance rénale ou l'insuffisance hépatique quel que soit son stade entraîne inexorablement un défaut d'hydroxylation de la vitamine D sur le carbone en position 1 ou en position 25.

3/ L'hyperparathyroïdie primaire et l'hyperthyroïdie

L'hyperparathyroïdie primaire est une maladie asymptomatique découverte fortuitement au cours d'un bilan sanguin de routine. Elle se caractérise par un taux élevé de PTH associé à Mélissa GÉHARD FAVRIS | La concentration en 25(OH) vitamine D peut-elle être prédite par les caractéristiques des patients ? Étude sur 150 patients hospitalisés dans un service de Rhumatologie 44

une hypercalcémie. Cette pathologie engendre un excès de transformation du calcidiol en calcitriol et/ou en composés inactifs, stimulé par l'excès de PTH [104].

L'hyperthyroïdie, quant à elle, se manifeste par une surproduction d'hormone thyroïdienne engendrant tachycardie, goître, perte de poids et saut d'humeur. Elle a également pour conséquence une accélération du métabolisme de la 25(OH) vitamine D.

Ces 2 pathologies induisent donc une hypovitaminose si aucune supplémentation n'est apportée [105].

f) La sédentarité

La sédentarité se définit par le temps passé devant les écrans, qu'ils soient de télévision, jeux vidéo ou ordinateurs, en dehors des temps de travail ou d'école. D'un point de vu physiologique, la sédentarité engendre un risque de surpoids et d'obésité ce qui implique un stockage de la vitamine D dans le tissu adipeux et par conséquent une biodisponibilité diminuée. Ce facteur prend donc une place importante dans le risque de carence d'un individu.

L'étude Nationale de Nutrition Santé de 2006-2007 a montré qu'une activité physique était un facteur de protection contre les carences en vitamine D, notamment chez les hommes. En effet, ces derniers ont une activité physique plus importante, que ce soit dans leur vie professionnelle ou personnelle et sont plus souvent en plein air. La synthèse endogène mais aussi exogène de la vitamine D sont ainsi facilitées. Le niveau d'activité physique est donc un marqueur d'exposition solaire à ne pas négliger [106].

g) Les médicaments

Certains médicaments modifient également la concentration en vitamine D circulante, en influençant soit le métabolisme de cette dernière, soit sa biodisponibilité. En effet, les anti-épileptiques, le phénobarbital, la rifampicine, les anti-rétroviraux ou encore le millepertuis sont des molécules qui accélèrent son métabolisme. Son catabolisme est plus rapide. L'isoniazide et le kéroconazole® sont quant à elles des molécules qui ont un impact sur son activation, par diminution de son hydroxylation en position 25 et en position 1 respectivement [107] [108].

Les inducteurs enzymatiques cités ci-dessous vont diminuer l'efficacité de cette vitamine par accélération de son élimination contrairement aux inhibiteurs qui vont empêcher

l'action de la 1- α -hydroxylase, et donc entraver la formation de la forme active de la vitamine D.

Tableau III : Médicaments inducteurs et inhibiteurs enzymatiques impactant la concentration en 25(OH) vitamine D [61] [107]

| | Famille | DCI * | Spécialité |
|--------------------------|-----------------------|---|--|
| Inducteurs enzymatiques | Anti-épileptiques | Carbamazépine Fosfénitoïne Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rufinamide | Tégrétol® Gardénal® Di-Hydan® |
| | Antibactériens | Rifabutine Rifampicine | |
| | Antiviraux | Efavirenz Etravirine Lopinavir Nelfinavir Névirapine Ritonavire | Sustiva® Kaletra® Viramune® Norvir® |
| | Antidépresseur | Millepertuis | |
| Inhibiteurs enzymatiques | Antifongiques azolés | Kétoconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole Fluconazole Miconazole | Kétoderm®, Nizoral® Floranox® Triflucan® Daktarin® |
| | Antidépresseurs | Fluoxétine Paroxétine | Prozac® Déroxat® |
| | Inhibiteurs calciques | Diltiazem Vérapamil | Tildiem® Isoptine® |
| | Macrolides | Érythromycine Clarithromycine Téthromycine Josamycine | Érythrocine®, Éry® Zéclar®, Naxy® Josacyne® |
| | Jus de pamplemousse | | |

*DCI : Dénomination Commune Internationale

D'autres médicaments comme par exemple l'Ézetrol®, résine échangeuse d'ions, diminue l'absorption des graisses et par conséquent celle de cette vitamine liposoluble. Tel est le cas des produits amaigrissants comme Xénical®, Alli®, Oenobiol capteur de graisses 3 en 1® ou encore XLS Médical®, des anti-acides (Smecta®, Gaviscon®, Bédelix®,

Phosphalugel®, Maalox®, Carbosymag®...) et des médicaments à base de charbon. C'est pourquoi un délai minimal de 2 heures doit être respecté entre la prise de l'un de ces médicaments et celle de vitamine D.

h) Les habitudes alimentaires

Plusieurs études européennes ainsi que celle de Van der Wielen et al. vont à l'encontre de ce qui a pu être démontré auparavant. Les sujets âgés vivant au nord de l'Europe présentent un meilleur statut vitaminique que ceux vivant au Sud (Espagne, Italie, Grèce) [109]. L'une des explications est une plus grande consommation de poissons gras et d'huile de foie de morue dans les pays nordiques équivalent à 400 UI/jour contrairement à la France, où la consommation de vitamine D s'élève seulement à 100 UI /jour [106].

i) L'utilisation de protection solaire

Les écrans solaires filtrent très bien les UVB, ce qui diminue la synthèse de la vitamine D en fonction de l'indice de protection. À titre d'exemple, un écran solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) 15 bloque à 93 % les UVB contrairement à un FPS de 50 qui les bloque à hauteur de 98 % [110]. L'utilisation régulière et systématique d'un écran solaire diminue considérablement la synthèse cutanée de vitamine D.

I.5.3. La politique de supplémentation

La politique de supplémentation en vitamine D varie d'un pays à l'autre. En France, très peu d'aliments sont enrichis en vitamine D et sont inaccessibles pour les populations précaires de par leur prix supérieur [111]. Contrairement aux États-Unis, au Canada et à certains pays scandinaves comme le Danemark, la Suède, la Norvège ou encore la Finlande, où la supplémentation dans les aliments est routinière, moins de carences et de déficiences sont à noter [112].

II. L'hypervitaminose

II.1. Définition

Les premières hypervitaminoses ont été rapportées aux États-Unis et en Europe entre les années 1930 et 1950 lorsque les premiers aliments et boissons enrichis en vitamine D ont vu le jour [98].

Elles se caractérisent par une concentration sanguine en vitamine D supérieure à 150 nmol/L [113] et engendrent fatigue, anorexie physique et psychique, perte de poids, faiblesse, constipation et vomissements [114]. De très rares cas sont rapportés et sont exclusivement engendrés par une intoxication exogène. Le plus souvent, l'hypervitaminose s'explique par une supplémentation médicamenteuse excessive.

Il est à noter que même en cas d'exposition solaire longue et prolongée, aucun cas de surdosage en vitamine D n'est possible. Une étude sur les populations Maasai et Hadzabe vivant en Tanzanie, publiée en 2012, l'a prouvé [115]. Lors d'une forte exposition solaire, sous l'effet de la chaleur, la pré-vitamine D3 se transforme soit en vitamine D3 (12 à 15 % maximum) soit en lumistérol ou en tachystérol qui sont des composés inactifs. Ainsi, aucune toxicité pour l'organisme n'est avérée [116].

II.2. Les limites d'apport maximum

C'est en se basant sur une étude de 1948 que le Conseil supérieur d'hygiène publique en France a établi une limite de sécurité concernant l'apport en vitamine D à 1 000 UI/j. Les premiers effets secondaires sont apparus chez des adultes ayant une supplémentation comprise entre 10 000 et 50 000 UI/j. Un coefficient de sécurité a été appliqué à cette donnée et c'est ainsi que la valeur seuil de 1 000 UI/j a été retenue. Or, il s'est avéré au cours de cette étude que les doses quotidiennes administrées n'étaient pas comprises entre 10 et 50 000 UI mais comprises entre 50 et 150 000 UI. Par conséquent, en gardant le même coefficient de sécurité, la dose limite de sécurité devrait être de 10 000 UI/j [117].

Selon le Comité scientifique de l'alimentation, les limites d'apport maximum tolérable ne doivent pas être dépassées ; elles sont comprises entre 25 et 50 µg (1 000 et 2 000 UI) par jour selon l'âge [114].

Tableau IV : Les limites d'apport maximum tolérable en µg/j de vitamine D en fonction de l'âge [114]

| Âge (années) | Limites d'apport maximum tolérables (µg/j) |
|--|--|
| 0-2 | 25 |
| 3-10 | 25 |
| 11-17 | 50 |
| Adultes, femmes enceintes et allaitantes | 50 |

Aujourd'hui encore, on ne connaît toujours pas la dose exacte engendrant cette toxicité.

II.3. Effets secondaires

Sur le plan clinique, un excès de vitamine D se définit par les symptômes de l'hypercalcémie qu'il engendre. Des troubles digestifs (nausées et vomissements incoercibles, anorexie), des troubles rénaux (polyurie, polydipsie, déshydratation, insuffisance rénale), des troubles neurologiques (léthargie, céphalée, confusion) mais également des troubles cardiovasculaires (hypertension, trouble du rythme cardiaque, arrêt cardiaque) sont à noter [118]. La majorité des hypercalcémies modérées (2,65 à 3,0 mmol/L) sont asymptomatiques et c'est l'association de plusieurs de ces symptômes qui amènent à ce diagnostic [119].

Au-delà de 3,0 mmol/L, il s'agit d'une urgence vitale. Cette hypercalcémie, dont les symptômes sont cités dans le paragraphe précédent, engendre une diminution de la PTH et provoque une hypercalciurie et une calcification possible d'organes tels que le cœur ou les reins [119]. Cette toxicité est encore plus importante si le patient est supplémenté en calcium ou insuffisant rénal, ce dernier paramètre diminuant l'excrétion urinaire du calcium et renforçant le risque d'hypercalcémie. Par conséquent, une surveillance plus étroite de la calcémie sera recommandée chez ces individus.

III. L'hypovitaminose

III.1. Définition

Seul le dosage de la 25(OH) vitamine D permet de connaître les stocks réels de l'organisme. Néanmoins, à l'heure actuelle, la concentration minimale à atteindre reste un grand débat, aucun consensus international n'est établi. Pour de nombreux auteurs et sociétés savantes, elle se définit en terme de bénéfice osseux et le seuil référence est de 75 nmol/L [120] ; contrairement à l'*Institut of Medicine* qui estime qu'une concentration de 50 nmol/L est suffisante [121].

Afin de pouvoir interpréter les résultats de dosage de vitamine D, une définition de l'insuffisance et de la carence a été proposée. Ainsi, en dépit des variations d'interprétation selon les définitions, la majorité des auteurs s'accorde pour dire qu'une insuffisance en vitamine D se caractérise par une concentration comprise entre 25 et 75 nmol/L et une carence par une concentration inférieure à 25 nmol/L [120].

Tableau V : Définition des différentes concentrations en 25(OH) vitamine D [120]

| Concentration de 25(OH) vitamine D | nmol/L | µg/L |
|------------------------------------|-----------|-----------|
| Carence vitaminique D | < 25 | < 10 |
| Insuffisance vitaminique D | 25 à < 75 | 10 à < 30 |
| Concentration recommandée | 75 à 175 | > 30 |

III.2. Prévalence

L'étude Suvimax, menée dans diverses régions de France pendant 8 ans, a révélé une prévalence de l'insuffisance en vitamine D de 78 % chez des femmes âgées de 50 ans en moyenne [100]. En France, 80,1 % des adultes sont insuffisants en vitamine D [106], dont 4,8 % ont une carence selon l'étude nutrition santé de février 2006 à mars 2007 [106]. Aujourd'hui, la mise en garde omniprésente des dermatologues français concernant une exposition solaire importante aux heures les plus chaudes de la journée et le risque concomitant de développer un mélanome commence à avoir un impact réel sur les habitudes de la population.

Les personnes les plus touchées par cette hypovitaminose sont les personnes âgées institutionnalisées et les femmes voilées. Les personnes ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² sont aussi des personnes à risque, la biodisponibilité de la vitamine étant diminuée par sa séquestration dans le tissu adipeux.

III.3. Conséquence sur le plan osseux

III.3.1. Rachitisme et ostéomalacie

Ces 2 pathologies ont la même cause : la carence en vitamine D. Cette carence induit une diminution de l'absorption intestinale du calcium, ce qui entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH stimulant la résorption osseuse. La formation osseuse est insuffisante pour combler cette résorption accrue. L'hypocalcémie induite génère également des troubles neurologiques (convulsions hypocalcémiques), des troubles respiratoires (laryngospasmes), des troubles cardiaques (cardiomyopathie dilatée hypokinétique) et des troubles musculaires (hypotonie globale, tétonos). De plus, elle stimule l'activité de la 1-α-hydroxylase et donc aggrave le déficit en vitamine D [22].

Le rachitisme parentiel s'exprime dès le plus jeune âge par un défaut d'apport exogène, contrairement à l'ostéomalacie qui survient suite à une carence à l'âge adulte [122]. Ces 2 pathologies s'accompagnent de douleurs et de faiblesse musculaire [123].

a) Rachitisme

Le rachitisme touche essentiellement les jeunes enfants ou adolescents qui vivent dans des pays peu ensoleillés ou cloîtrés chez eux. La majeure partie de cette population est exclusivement nourrie au sein [122] d'où l'importance d'une supplémentation. En France, une enquête menée de 1985 à 2000 a recensé chez les enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans, 41 cas de rachitisme parentiel nécessitant une prise en charge hospitalière [124].

Avant l'âge de 6 mois, cette maladie se manifeste par des convulsions liées à une hypocalcémie. Après cet âge, des déformations osseuses (essentiellement au niveau des membres inférieurs qui deviennent arqués mais également au niveau du crâne et du sternum) apparaissent ainsi qu'un retard de développement. Chez les adolescents, ce sont surtout les douleurs osseuses, associées ou non à des déformations, ainsi qu'une faiblesse musculaire engendrant des difficultés à la marche, qui sont à l'origine du diagnostic [122]. Des crises de tétanies et des anémies peuvent également être décelées [125].

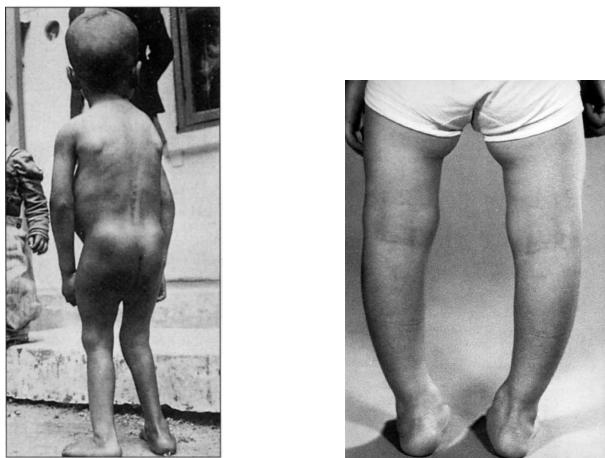


Photo 1 : Enfants rachitiques, éthiopien et européen [122]

Dès le 19ième siècle, et encore utilisée de façon traditionnelle aujourd'hui, l'huile de foie de morue était utilisée comme traitement de cette maladie. Une cuillère à café contient de 400 à 1 000 UI [126]. Bien que cette huile soit riche en vitamine D, elle ne constitue pas le meilleur moyen de lutter contre une hypovitaminose. En effet, elle contient aussi du rétinol (vitamine A), qui limite la minéralisation osseuse et augmente le risque de fracture [127]. C'est pour cela qu'à partir des années 1930, l'huile de foie de morue n'a plus été utilisée qu'en prévention et qu'elle a été remplacée petit à petit par des substances médicamenteuses [126].

Aujourd'hui cette maladie est rare dans les pays industrialisés, grâce notamment à un traitement préventif efficace. Dès la naissance et jusqu' aux 2 ans de l'enfant, des préparations pharmaceutiques de cholécalciférol leur seront administrées régulièrement [128].

b) Ostéomalacie

L'ostéomalacie est une décalcification osseuse qui survient chez les adultes et les personnes âgées. Elle engendre des douleurs diffuses intenses mais aussi des difficultés à la marche en lien avec une faiblesse musculaire [7]. Une concentration insuffisante en vitamine D engendre un défaut de fixation du calcium et du phosphore sur les os. Une hypocalcémie associée à une hypophosphatémie sont les 2 signes majeurs de cette pathologie. Néanmoins, l'activation réactionnelle de la PTH peut masquer ces résultats biologiques.

Généralement, une simple correction de la concentration en vitamine D ainsi qu'un supplément en calcium suffisent à faire disparaître les douleurs et la faiblesse musculaire [54].

III.3.2. Ostéoporose

a) Définition

L'ostéoporose est une maladie bénigne de l'ensemble du squelette qui se caractérise à la fois par une réduction de la masse osseuse et par une détérioration de la qualité de l'os, ce qui conduit à un risque accru de fractures.

Elle est dite primitive lorsqu'elle survient naturellement avec l'âge, principalement chez les femmes après la ménopause suite à une diminution d'hormones sexuelles, ou secondaire, conséquence d'un traitement ou d'une pathologie spécifique (hyperactivité de la glande thyroïde ou des parathyroïdes, maladies inflammatoires chroniques, corticothérapie prolongée) [129].

b) Prévalence

L'étude INSTANT menée en 2006 et portant sur 2 613 femmes a permis de mettre en évidence une prévalence globale de l'ostéoporose diagnostiquée en France de 9,8 %, soit environ 1,1 million de femmes pour qui le diagnostic a été confirmé par ostéodensitométrie [130]. Cette prévalence augmente proportionnellement à l'âge. Néanmoins, il se peut que

cette prévalence soit sous-estimée en raison d'un grand nombre de sujets souffrant qui n'ont pas eu cet examen de diagnostic [130].

c) Rôle de la vitamine D

Même s'il existe de nombreux facteurs responsables de l'ostéoporose (âge, traitement inducteur d'ostéoporose, pathologies, tabac, alcool, sédentarité, IMC faible...), la carence en vitamine D et en calcium ne doivent pas être négligées dans cette maladie.

En effet, ces carences sont préjudiciables à la bonne harmonie de la structure osseuse, la vitamine D facilitant l'absorption intestinale du calcium et des ions phosphates indispensables à la bonne construction des os, que ce soit en quantité ou en qualité. Ces 2 carences engendrent donc inévitablement un risque de fractures plus important. Une administration de 400 UI/j de vitamine D chez des jeunes filles augmente la densité minérale osseuse au cours de la puberté [131].

L'ostéoporose est une pathologie qui favorise le risque de fracture. L'apport en quantité élevée de vitamine D, entre 700 et 1 000 UI/j, réduit de 19 % le risque de fracture en cas de chute, ce qui n'est pas négligeable chez les personnes âgées alors qu'une supplémentation inférieure à 700 UI/J ou une concentration en vitamine D inférieure à 60 nmol/L ne le réduit pas [132].

III.3.3. Chute et fracture

Précédemment, il a été montré qu'une carence en vitamine D pouvait diminuer la capacité physique des personnes âgées et par conséquent potentiellement induire un risque de chute plus important. Ainsi, la méta-analyse de Bischoff-Ferrari et al. comprenant 1 200 sujets institutionnalisés indépendants a mis en évidence qu'une supplémentation supérieure à 700 UI/j de vitamine D diminuait le risque de chute de 22 % [27]. Cette méta-analyse a été confirmée depuis par celle de Jackson et al. [133] pour qui le risque de chute diminuait de 12 % chez les femmes ménopausées supplémentées ou encore par celle de Murad et al. [134].

Qui dit risque de chute diminué, dit risque de fracture diminué également. Une fracture de basse énergie est l'un des premiers signes de fragilité osseuse. En 2014, Lines et al. ont conclu qu'une supplémentation en vitamine D supérieure à 800 UI/j chez des patients carencés était bénéfique pour réduire le risque de fracture [135]. Néanmoins, chez les

individus autonomes et en bonne santé, l'intérêt d'une supplémentation vitamino-calcique est remise en cause.

79 200 fractures de l'extrémité supérieure du col du fémur ont été recensées en France en 2009 [136]. Cette pathologie est à l'origine d'une détérioration de la qualité de vie et met en jeu le pronostic vital. Au vu d'un vieillissement général de la population, cette pathologie va croître de plus en plus. Le budget de l'Assurance maladie devra donc être de plus en plus important. En 2009, cette fracture a coûté 475 millions d'euros [137].

III.4. Traitements

III.4.1. Exposition solaire

a) Recommandations

La production endogène cutanée représente 50 à 70 % des besoins quotidiens en vitamine D [125], c'est pourquoi une exposition solaire est indispensable. L'OMS estime qu'une exposition solaire quotidienne de 30 minutes est nécessaire (visage et bras) pour assouvir les besoins.

b) Conséquences des surexpositions : les cancers cutanés

L'exposition solaire est indispensable à la synthèse de la vitamine D par l'organisme, mais elle doit rester raisonnable en raison du risque potentiel de développer des cancers cutanés. En effet, une exposition chronique aux UV induit un vieillissement cutané de la peau, des lésions pré-cancéreuses ainsi que des cancers cutanés tels que des carcinomes et des mélanomes [138].

Aujourd'hui, l'incidence de ces cancers est en augmentation, du fait des modifications comportementales importantes par rapport à l'exposition solaire mais aussi par un allongement de la durée de vie.

Des conseils simples de prévention sont à préconiser :

-Ne pas s'exposer aux heures les plus chaudes de la journée, c'est-à-dire entre 12 heures et 16 heures où les UV sont les plus agressifs,

-Porter une protection vestimentaire, chapeau et lunette de soleil compris, ainsi qu'une protection solaire indice SPF 50, à renouveler toutes les 2 heures et après chaque baignade,

-Consulter un dermatologue régulièrement afin de surveiller ses grains de beauté. Plus la détection des cancers cutanés est précoce, meilleur est le pronostic.

III.4.2. Les supplémentations

a) Les spécialités sur le marché français

La supplémentation par voie orale est le moyen le plus efficace pour combler un déficit ou une carence en vitamine D. De plus, elle est efficace, bien tolérée et peu coûteuse en France (une ampoule de 100 000 UI de cholécalciférol coûte 1€80).

Une seule contre-indication est à noter lors d'une supplémentation en vitamine D : la sarcoïdose non stabilisée. En effet, lors des poussées, un apport en vitamine D ou une exposition solaire trop importante, favorise la synthèse extra-rénale de vitamine D et le risque de devenir hypercalcémique est à prendre en considération [139]. Tant que la maladie n'est pas contrôlée, aucune supplémentation ne devra donc être administrée.

Les antécédents de lithiase rénale calcique ou l'hypercalciurie ne sont, quant à eux, que des précautions d'emploi car une carence leur serait plus néfaste [139].

b) Vitamine D2 ou Vitamine D3 ?

De nombreuses spécialités sont présentes sur le marché français. Certaines ne contiennent que de la vitamine D2, d'autres que de la vitamine D3 et d'autres encore sont une association de ces 2 formes. Le choix entre ces formes repose essentiellement sur le mode d'administration, qui peut être journalier ou bien plus « espacé ».

La vitamine D3 présente une demi-vie de plusieurs semaines contrairement à la vitamine D2, par conséquent elle est privilégiée lorsque les administrations sont « espacées » (prise mensuelle voir trimestrielle et non plus journalière) [140]. Ce type de traitement intermittent est proposé aux individus afin de faciliter leur observance, néanmoins les doses ne doivent être ni trop fortes (supérieures à 100 000 UI) ni trop espacées (idéalement inférieures à 1 mois) pour rester efficaces [9]. Lorsque le traitement est quotidien, aucune étude n'a prouvé aujourd'hui une différence d'efficacité significative entre la prise de vitamine D2 ou celle de vitamine D3 sur la concentration sanguine en vitamine D [141].

Il n'existe pas de meilleure fréquence d'administration qu'une autre, même si la prise quotidienne évite une trop grande fluctuation de la concentration en 25(OH) vitamine D

[142]. L'administration de doses ponctuelles ne doit pas être trop espacée dans le temps afin de présenter la même efficacité qu'une administration quotidienne [143].

Quelle que soit sa forme, la vitamine D peut être administrée pure ou prise avec un peu d'eau, de jus de fruit ou de lait. Exception faite avec Stérogyl® qui devra être systématiquement dilué en raison d'un titre alcoolique de 90 %, pouvant représenter jusqu'à 1 000 mg d'alcool par ampoule [144].

Tableau VI : Les différentes spécialités de vitamine D, disponibles sur le marché français aujourd'hui [144]

| | Spécialité | Forme galénique | Vitamine D (UI) |
|-------------|---|--------------------------------------|------------------------|
| Vitamine D2 | Stérogyl 15 A | Solution buvable ampoule | 600 000 |
| | Stérogyl 15 H | Solution injectable IM | 600 000 |
| | Uvésterol D | Solution buvable | 1 500 |
| | Frubiose vitamine D | Solution buvable ampoule | 200 |
| | Hydrosol polyvitaminé pharmadéveloppement | Solution buvable goutte | 300 UI pour 15 gouttes |
| | Uvésterol vitamine A D E C | Solution buvable | 1 000 |
| | Vitalipide | Emulsion pour perfusion | 200 |
| | - Adulte | | 400 |
| | - Enfant | | |
| Vitamine D3 | Adrigyl | Solution buvable | 333 UI par goutte |
| | Uvédose | Solution buvable ampoule | 100 000 |
| | Vitamine D3 Bon | Solution injectable | 200 000 |
| | Zyma D | Solution buvable goutte | 300 UI par goutte |
| | | Solution buvable ampoule | 200 000 |
| | | Solution buvable ampoule | 80 000 |
| | Cernevit | Solution pour perfusion ou injection | 220 |

Le lait maternel est l'aliment le plus adapté et complet au début de la vie, cependant, il ne contient que de faible quantité de vitamine D (40 UI/L en moyenne) [46], insuffisant pour répondre aux besoins du nouveau-né. C'est pourquoi, dès la sortie de la maternité une

supplémentation en vitamine D est prescrite afin de prévenir le rachitisme. L'ergocalciférol (Uvéstérol A D E C®, Uvéstérol D® 1 500 UI/ml, Stérogyl®) ou le cholécalciférol (Adrigyl®, Uvédose®) sont à privilégier, à raison de 400 à 600 UI/j selon la pigmentation cutanée.

Toutefois, il faut noter que l'utilisation de la spécialité Uvéstérol D® 1 500 UI/ml chez les nourrissons a provoqué des malaises graves (cyanose, perte de conscience, révulsion des globes oculaires) évoquant des fausses routes ou des malaises vagaux dès 1996 [95] [128]. Malgré des mesures prises par le laboratoire Crinex comme la division de la force du jet par 4, les malaises ont persisté. Actuellement, la commission d'AMM n'a pas statué sur la demande de contre-indication de cette spécialité dans les premiers mois de vie émise par la commission nationale de pharmacovigilance en 2011.

Lorsque la 1- α -hydroxylase est déficiente ou inopérante, ce qui est le cas chez les insuffisants rénaux, 2 spécialités (1,25(OH) vitamine D) sont à privilégier : la spécialité Un-Alfa®, se présentant sous forme de gouttes, de capsules molles ou d'injection par voie intraveineuse ou la spécialité Rocaltrol® existante seulement sous forme de capsules molles [145]. Elles sont également utilisées en cas d'hypo ou de pseudo-hypoparathyroïdie et dans certains diabètes phosphatés [145].

Dédrogyl® (25(OH) vitamine D) est utilisé chez les personnes insuffisantes hépatiques ou chez les personnes sous traitement impactant le métabolisme hépatique comme les inducteurs enzymatiques. En effet, cette spécialité n'a pas besoin de subir la 1ière hydroxylation pour être active [145].

c) Vitamine D et association

1/ Vitamine D et calcium

Pour les patients souffrant à la fois de carence en vitamine D et en calcium, des spécialités réunissent ces 2 minéraux dans une seule et même spécialité (Cacit vitamine D3®, Calcidosse vitamine D3®, Fixical D3®, Idéos®...). Elles peuvent aussi être prescrites en association aux traitements de l'ostéoporose. Le patient, souvent âgé, doit prendre son comprimé à distance des repas afin d'éviter toute complexation et donc inefficacité du produit.

Tableau VII : Les différentes spécialités de vitamine D associées à du calcium, disponibles sur le marché français aujourd’hui [144]

| Spécialité | Forme galénique | Calcium (mg) | Vitamine D (UI) |
|------------------------|--|---------------------|-------------------|
| Caltrate vitamine D3 | Comprimé pelliculé | 500 | 400 |
| Calcit vitamine D3 | Comprimé à croquer ou sucer Granulé effervescent | 500 1 000 | 440 800 |
| Calcidose vitamine D | Poudre orale | 500 | 400 |
| Calciforte vitamine D3 | Comprimé à sucer, ou croquer, dispersible | 500 | 400 |
| Calciprat vitamine D3 | Comprimé à sucer | 500 1 000 | 400 800 |
| Calcium vitamine D3 | Comprimé à sucer ou croquer | 500 | 400 |
| Calcos vitamine D3 | Comprimé à sucer ou croquer | 500 | 400 |
| Calperos D3 | Comprimé à sucer | 500 | 400 |
| Densical vitamine D3 | Comprimé à sucer ou croquer | 500 | 400 |
| Elevit vitamine B9 | Comprimé pelliculé | 125 | 500 |
| Eptavit | Comprimé effervescent | 1 000 | 880 |
| Fixical vitamine D3 | Comprimé à sucer ou croquer Comprimé à sucer | 500 1 000 | 400 880 |
| Forcical vitamine D3 | Comprimé à sucer, croquer ou dispersible | 500 | 400 |
| Idéos | Comprimé à sucer ou croquer | 500 | 400 |
| Météocalcium | Comprimé à croquer | 600 | 400 |
| Orocal vitamine D3 | Poudre pour suspension buvable Comprimé à sucer Comprimé à sucer | 1 200 500 500 | 800 200 400 |
| Osseans vitamine D3 | Comprimé à sucer ou croquer | 500 | 400 |
| Osteocal D3 | Comprimé à sucer | 500 | 400 |

2/ Vitamine D et bisphosphonates

Les patients souffrant d'ostéoporose ou présentant un risque de fracture élevé peuvent se voir prescrire une spécialité associant vitamine D et bisphosphonate. Ces spécialités ne se prennent qu'une seule fois par semaine, toujours le même jour, à heure fixe si possible.

Comme tout bisphosphonate, le médicament doit se prendre à jeun, avec un grand verre d'eau du robinet afin d'éviter toute complexation, ce qui rendrait le produit moins, voire inefficace. Le patient ne doit ni s'allonger dans les 30 minutes suivant la prise ni croquer le comprimé au risque d'ulcération oropharyngée.

Tableau VIII : Les différentes spécialités de vitamine D associées à des bisphosphonates, disponibles sur le marché français aujourd'hui [144]

| Spécialité | Forme galénique | Bisphosphonate (mg) | Calcium (mg) | Vitamine D (UI) |
|--|--|---------------------|--------------|-----------------|
| Actonelcombi (D3) (acide risédronique) | Comprimé pelliculé ou granulé effervescent | 35 | 1 000 | 880 |
| Adrovance (acide alendronique) | Comprimé | 70 | | 2 800 |
| | | 70 | | 5 600 |
| Fosavance | Comprimé | 70 | | 2 800 |
| | | 70 | | 5600 |

3/ Vitamine D et fluor

Ces spécialités sont indiquées chez les enfants de 0 à 18 mois en prévention des caries dentaires et d'hypovitaminose D. Elles sont à prendre pures ou diluées. Néanmoins, il faut prendre soin de ne pas les diluer dans du lait car la présence de calcium diminue l'absorption du fluorure de sodium par chélation.

Tableau IX : Les différentes spécialités de vitamine D associées à du fluor, disponibles sur le marché français aujourd'hui [144]

| Spécialité | Forme galénique | Fluor (mg) | Vitamine D (UI) |
|------------|------------------|----------------|-----------------|
| Fluostérol | Solution buvable | 0,25 | 800 |
| Zymaduo | Solution buvable | 0,138 0,138 | 150 300 |

Malgré les nombreuses formes galéniques disponibles aujourd'hui, la forme solution buvable ampoule reste la plus délivrée en officine et ne contient que de la vitamine D3 (Uvédose®, ZymaD®). Sa prise peut être quotidienne, hebdomadaire, mensuelle voire trimestrielle suivant des protocoles stricts.

d) Les protocoles de supplémentation

1/ Supplémentation avec dosage préalable

Le dosage de la vitamine D n'est pas une obligation avant toute supplémentation en vitamine D. Il est seulement recommandé dans les populations à risque, il comprend les personnes ne s'exposant pas ou très peu au soleil, les personnes à risque de chutes répétées, les personnes souffrant d'ostéoporose avérée, de maladie favorisant l'ostéoporose ou de pathologies chroniques sévères ainsi que les personnes sous traitement inducteur d'ostéoporose [139].

Actuellement, de nombreux protocoles de supplémentation existent, tous différents et non standardisés. Le protocole du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) fait office de référence en France et est détaillé ci-dessous [139] :

Tableau X : Protocole de supplémentation en vitamine D, selon le GRIO, suite à un dosage [139]

| Concentration sanguine de 25(OH) vitamine D ([vit D]) | Recommandation |
|--|---|
| [vit D] < 25 nmol/L | 1 ampoule de 100 000 UI tous les 15 jours pendant 8 semaines, soit 4 ampoules |
| 25 nmol/L < [vit D] < 50 nmol/L | 1 ampoule de 100 000 UI tous les 15 jours pendant 6 semaines, soit 3 ampoules |
| 50 nmol/L < [vit D] < 75 nmol/L | 1 ampoule de 100 000 UI tous les 15 jours pendant 4 semaines, soit 2 ampoules |
| Traitemen d'entretien ou traitement systématique chez les plus de 65 ans | 1 ampoule tous les trimestres |

2/ Supplémentation sans dosage préalable

Lorsque le dosage en vitamine D n'est pas jugé nécessaire, 2 possibilités de supplémentation se présentent en fonction du type de population [9].

Tableau XI : Protocole de supplémentation en vitamine D en l'absence de dosage [9]

| Population | Recommandation | |
|---|---|---------------------------------------|
| Jeunes, sans problème de santé | 800 UI/j de vitamine D2 ou 1 ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 3 mois | |
| Personnes âgées ne s'exposant pas ou très peu au soleil | IMC < 25kg/m ² | 1 ampoule de 100 000 tous les 2 mois |
| | IMC > 25kg/m ² | 1 ampoule de 100 000 UI tous les mois |

Il faut savoir que d'autres recommandations sont reconnues sur le plan international. Ces dernières ne peuvent s'appliquer que pour les pays dans lesquels elles ont été émises en raison d'une disparité de contexte dans lesquelles elles ont été établies [26].

IV. Dosage de la vitamine D

IV.1. Prise en charge

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), l'utilité des dosages n'est pas toujours justifiée. Entre 2007 et 2009, en France, ce dosage a augmenté de 250 % sans raison particulière [120]. Son nombre a été multiplié par 10 depuis 2005 et équivaut à un remboursement de l'Assurance maladie de 52 millions d'euros [120]. Selon la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, en 2011, ce sont 6,3 millions de dosages qui ont été réalisés [120].

La Sécurité Sociale a donc décidé de freiner cette explosion de dosage de vitamine D en demandant à la HAS de ne plus le recommander en systématique et de le restreindre aux personnes à risque d'ostéoporose. De plus, elle en a aussi diminué le remboursement : il est passé de 24,30 € à 11,34 € [146].

IV.2. Recommandation de dosage

Le GRIO a émis des recommandations concernant les dosages avant toute supplémentation en vitamine D. En effet, aux vues du rapport bénéfice/risque plutôt favorable à une supplémentation, il estime que toutes les personnes de plus de 65 ans peuvent être

supplémentées sans dosage préalable. Mais il s'agit là d'une décision médicale et elle se doit d'être adaptée à chaque patient et à son mode de vie [139].

IV.3. Dosage de la vitamine D

Lorsque le dosage pour établir le statut vitaminique d'un individu est demandé, c'est la concentration sérique de la forme inactive (25(OH) vitamine D) qui est dosée, forme de stockage de par sa demi-vie de 3 à 4 semaines. Afin d'avoir une concentration de vitamine D représentative, le laboratoire qui réalise le dosage, effectue à la fois celui de la vitamine D2 et celui de la vitamine D3. Néanmoins, certains laboratoires ne dosent qu'une seule de ces 2 formes ; c'est pourquoi il faut avertir le patient de réaliser ses dosages toujours dans le même laboratoire. La technique utilisée doit être reproductible et fiable afin d'avoir une interprétation de ces résultats correcte. Un coefficient de variation des résultats est ainsi calculé, il est fonction de la technique pratiquée et de la concentration mesurée.

En rhumatologie, pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, il est recommandé de doser la vitamine D avant et après toute supplémentation afin d'adapter le schéma d'attaque et d'entretien de la supplémentation éventuelle pour atteindre une concentration optimale en vitamine D circulante [139].

IV.4. Prise en charge du dosage

Aujourd'hui, le dosage de la vitamine D n'est préconisé et remboursé par l'Assurance maladie que pour 6 situations cliniques particulières :

- Suspicion de rachitisme
- Suspicion d'ostéomalacie
- Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après la transplantation
- Avant et après une chirurgie bariatrique
- Évaluation et prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées
- Respect des résumés des caractéristiques du produit des médicaments préconisant la réalisation du dosage de vitamine D [147].

PARTIE II : L'étude monocentrique sur le statut vitaminique D des patients hospitalisés en rhumatologie au CHU d'Angers

I. Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude était de décrire le statut en vitamine D des patients hospitalisés en rhumatologie au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Angers et de déterminer les facteurs corrélés à la concentration en vitamine D. En effet, l'Assurance maladie souhaitant dérembourser le dosage de la 25(OH) vitamine D, nous nous sommes interrogés sur la possibilité de déterminer la concentration en vitamine D sans dosage en tenant compte des valeurs biométriques, du mode de vie, des activités physiques et de l'exposition solaire des patients.

II. Matériels et méthodes

II.1. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte, transversale et monocentrique. Elle a pour but de décrire le statut en vitamine D de la population hospitalisée dans le service de rhumatologie, en hospitalisation de semaine, au CHU d'Angers et d'analyser les facteurs corrélés à la concentration en 25(OH) vitamine D.

II.2. Population étudiée

II.2.1. Critères d'inclusion

Étaient inclus dans l'étude 150 patients, hospitalisés consécutivement dans le service d'hospitalisation de semaine de rhumatologie au CHU d'Angers et acceptant de participer à l'étude, quel que soit le motif d'admission et quelle que soit la durée du séjour.

II.2.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients qui ne pouvaient pas donner leur consentement oral et ceux qui ne voulaient pas participer à l'étude.

II.2.3. Déroulement de l'étude

Cette étude s'est déroulée en 2 temps. Une série de questionnaires a été réalisée du 7 octobre 2013 au 19 décembre 2013, une seconde du 3 mars 2014 au 16 avril 2014.

a) L'interrogatoire

Tous les patients ont été interrogés par la même personne (Mélissa GÉHARD FAVRIS). L'interrogatoire était réalisé dans la chambre du patient. Il consistait en 3 séries de questions portant sur : 1) les antécédents médicaux, 2) le mode de vie et notamment la quantité d'activité et d'ensoleillement, 3) la consommation de calcium et de vitamine D.

1) Les antécédents médicaux : maladie conduisant à l'hospitalisation, antécédents médicaux autres, intoxication éthylo-tabagique, lieu d'habitation, poids et taille mesurés systématiquement à l'entrée dans le service.

2) La quantité d'activité et d'ensoleillement était calculé par le questionnaire nommé QAPAPES (Questionnaire Angevin sur la Pratique des Activités Physiques et de l'Exposition Solaire) [annexe 1]. Ce questionnaire est inspiré du GPAQ (Questionnaire mondial sur la pratique d'Activités Physiques) que nous avons modifié et implémenté d'un questionnaire sur l'exposition solaire. En voici le descriptif :

- la durée d'exposition au soleil au cours de leur travail
- la durée d'exposition au soleil au cours de leur déplacement
- la durée d'exposition au soleil au cours de leur activité physique
- la durée d'exposition au soleil au cours de leurs activités quotidiennes
- la durée d'exposition au soleil volontaire, c'est-à-dire lors de bronzage
- le phénotype de leur peau, établie lors de l'interrogatoire

Des scores d'activité et d'ensoleillement au cours du travail, des déplacements, des activités sportives ont ainsi pu être calculés. Ces scores correspondent aux dépenses énergétiques des individus au cours de leur journée en fonction des activités qu'ils effectuent. Afin de calculer ces scores QAPAPES, la méthode des Équivalents Métaboliques (MET) est utilisée. Cette méthode permet de mesurer l'intensité de l'activité physique et la dépense énergétique qui diffère selon les activités.

Le QAPAPES travail correspond à la dépense énergétique faite sur le temps de travail, sachant que ce temps peut être découpé en fonction de l'intensité physique que demandent les activités physiques au cours de la journée.

Le QAPAPES déplacement correspond également à la dépense énergétique mais au cours des différents déplacements faits dans une journée, que ce soit pour se rendre au travail, faire ses courses ou encore aller au cinéma.

Et pour finir, le QAPAPES activité correspond à la dépense énergétique faite lors d'activités quotidiennes autres que celles liées au travail ou aux déplacements, à titre d'exemple celle effectuée lors de la pratique d'un sport ou d'une activité physique en club ou en dehors d'un club (marche, footing, vélo, bridge, mots croisés...)

Le calcul des différents scores est ensuite développé, selon le principe suivant :

Pour établir le QAPAPES travail : on multiplie le nombre de minutes consacré à cette activité par semaine par le MET correspondant.

Tableau XII : Tableau d'équivalence entre activité physique et MET [148]

| Activité physique d'intensité | Equivalents métaboliques (MET) | | | | | |
|-------------------------------|--|-----|--|------------|---|----------------------------|
| | Faible | < 3 | Modérée | De 3 à 6 | Intense | > 6 |
| Marche | Lente, autour du domicile, au supermarché, au bureau | 2,0 | Marche à 4,8 km/h Marche à 6,4 km/h | 3,3 5,0 | Marche à 7,2 km/h Jogging à 8,0 km/h Jogging à 9,7 km/h Course à 11,3 km/h | 6,3 8,0 10,0 11,5 |

| | | | | | | |
|--|---|------|--|------|-------------------------------------|------|
| Tâches domestiques et courantes | Position assise (ordinateur, outils légers) | 1,5 | Nettoyage important (vitres, voiture, garage) | 3,0 | Pelleter du sable, charbon | 7,0 |
| | Position debout (lit, vaisselle, cuisiner) | 2,25 | Passer l'aspirateur, brosser les sols, essuyer | 3,25 | Porter des charges lourdes | 7,5 |
| | | | Passer la tondeuse | 5,5 | Travaux des champs | 8,0 |
| Activités de loisirs et de sports | Activités artistiques et manuelles | 1,5 | Danse lente | 3,0 | Volley-ball en compétition ou plage | 8,0 |
| | Jouer d'un instrument de musique | 2,25 | Volley-ball hors compétition | 3,5 | | |
| | | | Tennis de table | 4,0 | Ski de fond | 8,0 |
| | Jouer au billard, aux fléchettes | 2,5 | Pécher en se déplaçant | 4,0 | Match de basket-ball | 8,0 |
| | | | Golf | 4,3 | Vélo d'appartement (20,9 km/h) | 9,0 |
| | Pécher assis | 2,5 | Badminton de loisir | 4,5 | Natation modérée | 9,5 |
| | | | Basket-ball (entraînement) | 4,5 | Vélo d'appartement (24,1 km/h) | 10,0 |
| | | | Danse rapide | 4,5 | Compétition de football | 10,0 |
| | | | Vélo d'appartement (17,7 km/h) | 6,0 | | |
| | | | Nage de loisir | 6,0 | | |

(1 MET équivaut à une dépense énergétique de 3,5 millilitres d'oxygène par kilogramme de masse corporelle par minute)

À titre d'exemple, une personne qui travaille 7 heures par jour, 5 jours par semaine, derrière un écran d'ordinateur a un score QAPAPES travail plus faible qu'un maçon qui travaille seulement 20 heures par semaine.

- QAPAPES travail pour l'employé de bureau = $7*60*5*2 = 4\,200$

ce qui correspond à 7 heures par jour * 60 minutes * 5 jours par semaine * MET

- QAPAPES travail pour le maçon = $10*60*5+10*60*8=7\,800$

Ce qui correspond à 10 heures par semaine * 60 minutes * MET + 10 heures par semaine * 60 minutes * MET

Le travail du maçon étant découpé en activité modérée (MET = 5) et en activité intense (MET = 8).

L'addition de ces 3 QAPAPES (travail, déplacement et activité) donne le QAPAPES total.

3 scores d'ensoleillement sont également calculés selon un principe similaire, c'est-à-dire qu'on multiplie le nombre de minutes d'exposition pure au soleil par jour par le nombre de jours d'exposition par semaine.

Le score d'ensoleillement travail équivaut au temps passé exposé involontairement au soleil au cours de son travail.

Le score d'ensoleillement activité correspond au temps passé exposé involontairement au soleil lors de ses activités de loisirs en club ou non (sport, lecture, mots croisés...).

Le score d'ensoleillement bronzage correspond à l'exposition volontaire au soleil.

L'addition de ces 3 scores d'ensoleillement a permis d'établir un score d'ensoleillement total.

3) La consommation en calcium alimentaire était définie en fonction du nombre de produits laitiers consommés par jour. La supplémentation calcique était calculée en fonction du dosage des médicaments pris. La supplémentation en vitamine D des 3 derniers mois était calculée en unités internationales et en μg . La fréquence des prises et la date de la dernière prise de vitamine D étaient notées.

Certains patients ont été rappelés au moment de la rédaction de ce travail pour un complément d'informations.

b) Le recueil de données biologiques

Les paramètres biologiques suivants ont été recueillis à partir de la prise de sang réalisée le 1er jour de l'hospitalisation : 25(OH) vitamine D, phosphatémie, calcémie et CRP.

III. Statistiques

Les paramètres ont été rentrés au fur et à mesure dans un tableau excel. Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel statistical Package for the Social Sciences (SPSS Version, IBM corp, Chicago, USA). Les caractéristiques des patients ont été exprimées en moyenne +/- une déviation standard pour les variables continues et en pourcentage pour les variables binaires. La comparaison entre les groupes a été réalisée par une analyse de variance (ANOVA) pour les variables continues et par le test du χ^2 pour les variables binaires. Les différences étaient considérées comme significatives si le p était inférieur à 0,05.

Une analyse en régression logistique univariée puis multivariée a été réalisée pour analyser les paramètres associés à la concentration en vitamine D en tenant compte du sexe, de l'âge, de l'IMC, du tabagisme, du phototype et des différents scores QAPAPES.

Les corrélations entre la concentration en 25(OH) vitamine D et les autres paramètres ont été recherchés avec le test de Pearson.

Une première analyse a été réalisée sur l'ensemble de la population puis nous avons séparés la population en 2 groupes :

1) les patients supplémentés en vitamine D dans les 3 mois précédent leur hospitalisation. Dans ce groupe, nous avons analysés les paramètres associés à une concentration inférieure ou supérieure ou égale à 75 nmol/L.

2) les patients non supplémentés en vitamine D dans les 3 mois précédent l'hospitalisation. Dans ce groupe, nous avons analysés les paramètres associés à une concentration inférieure ou supérieure ou égale à 50 nmol/L.

IV. Résultats

IV.1. Descriptif de la population globale

150 patients ont été inclus dans la cohorte : 86 femmes et 64 hommes, âgés en moyenne de 58,7 +/- 16,08 ans, avec un IMC moyen de 26,8 +/- 5,06 kg/m². La concentration moyenne en 25(OH) vitamine D était de 52,4 +/- 26,37 nmol/L. Les patients avec une concentration en 25(OH) vitamine D supérieure ou égale à 75 nmol/L étaient significativement plus âgés que les patients avec une concentration inférieure à 75 nmol/L (64,82 +/- 14,13 versus 57,30 +/- 16,23 ans, p = 0,025). 55 patients étaient supplémentés en arrivant dans le service. La population a été répartie en 2 groupes en fonction de la supplémentation au préalable, les caractéristiques des 2 groupes sont détaillées dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Description de la population globale

| | Supplémentés en 25(OH) vitamine D N* = 55 | Non supplémentés en 25(OH) vitamine D N* = 95 | p |
|---|--|--|---------|
| Concentration en 25(OH) vitamine D (nmol/L) | 72,09 +/- 26,93 | 41,00 +/- 22,38 | < 0,001 |
| Âge | 65,56 +/- 15,43 | 54,74 +/- 15,17 | < 0,001 |
| Sexe (% de femmes) | 76 | 46 | < 0,001 |

*N = nombre d'individu

Les patients supplémentés à l'arrivée dans le service avaient une concentration en 25(OH) vitamine D significativement plus élevée que les non supplémentés, étaient significativement plus âgés et étaient en majorité des femmes.

IV.2. Population non supplémentée

IV.2.1. Introduction

La concentration moyenne dans ce sous-groupe de 95 personnes était de 41,00 +/- 22,38 nmol/L. Seuls 5 patients avaient une concentration supérieure à 75 nmol/L.

Compte tenu du jeune âge de ce sous-groupe, 54,74 +/- 15,17 ans, nous avons considéré que le seuil optimal dans cette population était de 50 nmol/L et avons comparé les patients avec une concentration inférieure et supérieure ou égale à 50 nmol/L.

IV.2.2. Description de cette population

65 personnes avaient une concentration en vitamine D inférieure à 50 nmol/L et 30 avaient une concentration supérieure ou égale à 50 nmol/L. Les caractéristiques de ces 2 sous-groupes sont décrites dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Description globale de la population non supplémentée dans les 3 mois précédent l'hospitalisation

| nmol/L | < 50 N = 65 | ≥ 50 N = 30 | p |
|---|---------------------|---------------------|-------|
| Âge | 56,26 +/- 15,80 | 51,43 +/- 13,40 | 0,150 |
| Sexe (% de femmes) | 41,5 % | 56,7 % | 0,173 |
| Concentration en 25(OH) vitamine D (nmol/L) | 28,80 +/- 11,33 | 67,43 +/- 16,39 | 0,001 |
| Poids (kg) | 79,92 +/- 16,13 | 70,03 +/- 13,98 | 0,005 |
| IMC (kg/m ²) | 28,36 +/- 5,34 | 25,00 +/- 4,51 | 0,004 |
| Phototype | 2,48 +/- 0,89 | 2,30 +/- 0,70 | 0,338 |
| Fumeurs | 39 % | 30 % | 0,429 |
| QAPAPES travail | 3428,71 +/- 5061,91 | 3721,50 +/- 6395,40 | 0,810 |
| QAPAPES déplacement | 370,02 +/- 424,78 | 347,00 +/- 318,81 | 0,792 |
| QAPAPES activité | 572,27 +/- 846,42 | 744,40 +/- 1707,38 | 0,512 |
| QAPAPES total | 4370,38 +/- 5123,05 | 4985,32 +/- 6349,02 | 0,616 |
| Score d'ensoleillement travail | 31,62 +/- 102,22 | 19,00 +/- 70,68 | 0,543 |
| Score d'ensoleillement activité | 93,69 +/- 182,13 | 73,33 +/- 178,33 | 0,611 |
| Score d'ensoleillement bronzage | 241,40 +/- 805,65 | 1093,50 +/- 2605,23 | 0,018 |
| Score d'ensoleillement total | 367,54 +/- 815,77 | 766,72 +/- 1045,05 | 0,048 |

Il existe une différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'IMC, le poids et le score ensoleillement bronzage. Les autres scores QAPAPES et score d'ensoleillement ne sont pas significativement différents.

Par régression logistique univariée, seul l'IMC est significativement associé à une insuffisance en vitamine D (OR = 0,86 ; IC95% 0,773 - 0,958 ; p = 0,06).

Il existe une corrélation inverse significative entre l'IMC et la concentration en 25(OH) vitamine D ($r = -0,316$; $p = 0,002$).

IV.3. Population supplémentée

IV.3.1. Introduction

La concentration moyenne dans ce sous-groupe de 55 personnes était de 72,09 nmol/L. Nous avons considéré que le seuil optimal dans cette population était de 75 nmol/L et avons comparé les patients avec une concentration inférieure et supérieure ou égale à 75 nmol/L.

IV.3.2. Description de la population

Parmi les 55 patients, 22 avaient une concentration en 25(OH) vitamine D supérieure ou égale à 75 nmol/L et 33 une concentration inférieure à 75 nmol/L. Aucun n'avait une concentration inférieure à 25 nmol/L. Les caractéristiques de ces 2 sous-groupes sont décrites dans le tableau XV.

Tableau XV : Description globale de la population supplémentée dans les 3 mois précédent l'hospitalisation

| nmol/L | < 75 N = 33 | ≥ 75 N = 22 | p |
|---|-------------------------|------------------------|-------|
| Âge | 63,55 +/- 16,77 | 68,59 +/- 12,94 | 0,238 |
| Sexe (% de femmes) | 75,8% | 77,3% | 0,900 |
| Concentration en 25(OH) vitamine D (nmol/L) | 53,82 +/- 12,64 | 99,50 +/- 17,58 | 0,001 |
| Poids (kg) | 66,15 +/- 13,68 | 68,41 +/- 15,77 | 0,575 |
| IMC (kg/m ²) | 25,73 +/- 4,01 | 26,57 +/- 5,32 | 0,508 |
| Phototype 2 le plus fréquent | 57,6 % | 50 % | 0,098 |
| Fumeurs | 0,27 +/- 0,45 | 0,09 +/- 0,29 | 0,102 |
| QAPAPES travail | 1623,64 +/- 3567,10 | Non applicable | 0,038 |
| QAPAPES déplacement | 327,39 +/- 455,83 | 221,41 +/- 314,29 | 0,347 |
| QAPAPES activité | 661,36 +/- 1220,12 | 913,89 +/- 1157,33 | 0,446 |
| QAPAPES total | 2610,57 +/- 3618,20 | 1135,27 +/- 1145,67 | 0,070 |
| Score d'ensoleillement travail | 4,55 +/- 26,11 | Non applicable | 0,419 |
| Score d'ensoleillement activité | 87,27 +/- 194,60 | 49,32 +/- 98,93 | 0,403 |
| Score d'ensoleillement bronzage | 168,94 +/- 444,92 | 105,23 +/- 450,02 | 0,607 |
| Score d'ensoleillement total | 260,76 +/- 451,32 | 154,55 +/- 458,80 | 0,399 |
| Nombre d'UI/mois | 110632,26 +/- 46333,835 | 171472,73 +/- 98531,50 | 0,004 |

La seule différence significative entre les 2 groupes était la quantité de supplémentation en vitamine D. Le nombre d'unités de vitamine D pris par mois était significativement plus important chez les patients avec une concentration de 25(OH) vitamine D supérieure ou égale à 75 nmol/L.

À noter que le QAPAPES travail et le score d'ensoleillement travail de la population supplémentée étaient nuls, car tous les sujets de ce sous-groupe étaient retraités.

Concernant les scores QAPAPES et les scores d'ensoleillement, aucun ne s'est révélé être significatif en fonction de la concentration en vitamine D retrouvée.

Parmi les 55 sujets supplémentés dans les 3 mois précédent leur hospitalisation, il existait une corrélation positive significative entre le nombre d'UI administré en vitamine D et la concentration en 25(OH) vitamine D ($r = 0,340$, $p = 0,013$).

V. Discussion

V.1. La population étudiée

Dans cette étude, nous avons étudié le statut en 25(OH) vitamine D de 150 patients hospitalisés consécutivement dans le service de rhumatologie au CHU d'Angers et analysé les caractéristiques associées à la concentration en 25(OH) vitamine D. Ces patients étaient hospitalisés pour des causes diverses : lombosciatique, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite, ostéoporose, tendinite... La pluralité des pathologies étant représentative des patients habituellement hospitalisés en unité de semaine, patients autonomes, le plus souvent actifs.

V.2. Les conditions de l'étude

Les 150 patients ont tous été interrogés de la même manière, dans les mêmes conditions et avec le même interlocuteur. Les patients étaient seuls dans leur chambre, ce qui n'engendrait pas de stress particulier face à une situation nouvelle.

2 séries de questionnaires ont été réalisées à 2 périodes de l'année différentes (début d'automne et fin d'hiver) afin de ne pas biaiser l'étude de par le caractère saisonnier de la concentration en vitamine D.

V.3. Les paramètres étudiés

De nombreux paramètres ont été utilisés pour appréhender les caractéristiques associées à la concentration en vitamine D, à savoir : le sexe, l'âge, le poids, la taille, l'IMC, le phototype, le lieu d'habitation, les antécédents médicaux, le motif d'hospitalisation, les habitudes de vie (QAPAPES travail, déplacement et activité) et d'exposition solaire (score d'ensoleillement travail, activité, bronzage). Nous ne disposons par contre pas de la

concentration en PTH car ce dosage ne fait pas partie du bilan biologique de routine lors d'une hospitalisation en rhumatologie. Ce paramètre aurait permis de mieux apprécier la sévérité de l'insuffisance en vitamine D des patients carencés.

Au cours de cette étude, c'est la concentration sérique de la forme inactive, la 25(OH) vitamine D, qui a été utilisée. Le seuil de 50 nmol/L a ainsi été retenu pour une population « jeune » (58,7 +/- 16,08 ans). L'*Institut of Medecine* recommande également cette concentration qui est idéale en termes de bénéfice osseux [121]. D'autre part, seuls 5 patients parmi les 95 patients non supplémentés avaient une concentration supérieure à 75 nmol/L.

Le principal outil utilisé dans cette étude pour analyser l'activité physique et l'exposition solaire est le QAPAPES, inspiré d'autres tests plus complexes et plus longs. Certes, il n'a pas été validé mais il est simple, compréhensible par le plus grand nombre des patients et relativement court. Il nous a permis d'avoir une bonne représentation des activités quotidiennes des individus, de leur exposition solaire mais également de leur consommation de calcium et de leur supplémentation en vitamine D.

Afin de calculer les scores QAPAPES, nous nous sommes basés sur les Équivalents Métaboliques. Il s'agit d'un outil de base et toutes les activités citées par les patients n'y figurant pas, il a dû être adapté. De plus, les équivalents métaboliques ont été établis grâce à des statistiques, par conséquent la dépense énergétique réelle peut-être un peu différente.

L'utilisation de ce score est une force de l'étude permettant une étude détaillée des activités des patients.

V.4. Les patients supplémentés sont majoritairement des femmes et sont les plus âgés

D'après cette cohorte de 150 patients, nous avons pu établir qu'un tiers de ces personnes était supplémenté avant leur entrée dans le service. Ceci peut être dû au recrutement de patients ostéoporotiques et donc supplémentés au titre de leur ostéoporose.

De plus, les personnes les plus âgées ne sont plus les personnes les plus carencées en vitamine D. En effet, depuis une dizaine d'années dans notre pays, les médecins généralistes prescrivent de plus en plus de dosages de vitamine D et par conséquent de supplémentation en vitamine D chez cette population plus fragile. Elle est très vulnérable à

un déficit en vitamine D de par la physiologie naturelle de leur corps : présence de plus en plus faible du 7-DHC, répartition de la masse graisseuse de plus en plus importante ainsi qu'une déficience de la fonction rénale et hépatique avec l'âge ce qui engendrent une moins bonne synthèse endogène de vitamine D mais aussi de par leur plus faible exposition solaire. Avec l'âge, les personnes âgées sortent de moins en moins à l'extérieur de leur domicile, sont institutionnalisées et ne s'exposent plus, engendrant inexorablement une synthèse exogène de plus en plus faible, voire quasi nulle. C'est pourquoi aujourd'hui, un grand nombre de personnes âgées sont supplémentées.

Le rôle de la vitamine D n'étant plus à prouver dans les pathologies osseuses et son insuffisance étant quasiment omniprésente au sein de la population française, sa supplémentation s'étend à d'autres types de population. Les adultes, hommes et femmes se voient également prescrire une supplémentation notamment en période hivernale. Les femmes en bénéficient davantage suite à une diminution hormonale en période de ménopause impactant inévitablement leur statut osseux.

Les patients supplémentés n'ont pas forcément une concentration optimale en vitamine D malgré leur supplémentation, 33 patients gardent une 25(OH) vitamine D inférieure à 75 nmol/L, mais aucun n'a une concentration inférieure à 25 nmol/L. Le nombre d'unités pris par mois par les patients, supérieur à 100 000 unités, laisse supposer que la plupart des patients supplémentés dans notre étude était en période de prise de doses de charge de vitamine D ce qui n'est pas le meilleur reflet de la supplémentation en vitamine D. Nous n'avons considéré que la supplémentation dans les 3 mois précédent l'hospitalisation, la supplémentation annuelle tenant compte de la dose d'entretien en vitamine D aurait permis de mieux corrélérer le nombre d'unités de vitamine D pris et la concentration en vitamine D.

Plusieurs travaux de thèse réalisés sur l'île de la Réunion ont également montré ces résultats. Au nord de l'île, plus de 50 % des individus supplémentés sont insuffisants en vitamine D [149]. À Saint Paul de la Réunion, 47 % des supplémentés ont une concentration inférieure à 30 ng/ml dont 20 % sont carencés [150]. La supplémentation en vitamine D n'est toujours pas perçue comme un traitement important, à suivre scrupuleusement. À nous, professionnels de santé, de faire comprendre à la population tous les bénéfices que peut apporter cette vitamine D et ainsi augmenter l'observance de ce traitement.

V.5. Les patients insuffisants en vitamine D sont les patients ne s'exposant pas volontairement au soleil

Parmi les 95 patients hospitalisés en rhumatologie au CHU d'Angers et non supplémentés en vitamine D, seuls 30 avaient une concentration supérieure à 50 nmol/L. Ces derniers avaient un score QAPAPES bronzage nettement plus important que les individus insuffisants voire carencés.

L'ensoleillement au travail ou en loisir n'apparaît pas suffisant pour obtenir une concentration en vitamine D adéquate. En effet, si un individu ne s'expose pas volontairement au soleil, bras et jambes découverts au minimum 30 minutes par jour comme le recommande l'OMS alors la synthèse endogène de vitamine D n'est pas suffisante pour couvrir les besoins.

Les phototypes clairs synthétiseraient mieux la vitamine D que les phototypes foncés. Nous n'avons pas retrouvé de différences de phototype entre les patients et leur concentration en vitamine D dans notre étude mais la plupart de nos patients avaient un phototype clair. L'étude française SUVIMAX a établi que ces 2 paramètres n'étaient pas dépendants [151], tout comme l'étude de Guinot et al., menée en 2006 [152] ou encore celle de DeLong de 2011 [153].

Il n'existe pas de différence d'activité physique entre les patients selon leur concentration en vitamine D. Une différence de 172 MET concernant le QAPAPES activité est à noter entre les 2 sous-groupes de la population non supplémentée en vitamine D. Néanmoins, on ne peut pas affirmer que les personnes ayant une concentration en 25(OH) vitamine D inférieure à 50 nmol/L ont une activité physique moins importante que celles ayant une concentration supérieure ou égale à 50 nmol/L. En effet, l'écart-type entre ces 2 populations est trop important pour que cette hypothèse soit significative ($p = 0,512$).

V.6. Les patients insuffisants en vitamine D sont les patients dont l'IMC est le plus élevé

L'obésité est souvent associée à une alimentation déséquilibrée et engendre donc des déficiences voire des carences nutritionnelles multiples. Dans notre étude, nous avons mis en évidence que les patients avec une concentration en vitamine D inférieure à 50 nmol/L avaient un IMC plus important que ceux ayant une concentration optimale ($28,36 \text{ kg/m}^2$ versus $25,00 \text{ kg/m}^2$).

De mauvaises habitudes alimentaires chez ces individus (repas riches en sucres et en graisses saturées et pauvres en antioxydants) contribuent à une insuffisance en vitamine D. De plus, des études de cohorte ont révélé une corrélation inverse entre l'IMC et la concentration de 25(OH) vitamine D, surtout dans les populations à peau blanche [154] [155]. Les adipocytes sont des cellules où les VDR sont hautement exprimés [156], la vitamine D, liposoluble, y est ainsi séquestrée et ne peut plus être absorbée. Une étude comparant des sujets obèses à des sujets normopondéraux a montré qu'une concentration en vitamine D inférieure à 50 nmol/L était présente chez 61 % des sujets obèses alors que seulement 12 % des normopondéraux présentaient cette faible concentration [157].

Par conséquent, la supplémentation en vitamine D dans une population obèse doit être adaptée. En moyenne, la dose administrée doit être 2 à 3 fois plus élevée chez ces individus par rapport à une population normopondérale afin d'obtenir la même augmentation de la concentration en 25(OH) vitamine D [3] [158] [159].

Enfin, les patients obèses qui s'exposent au soleil ou qui reçoivent une supplémentation orale de 50 000 UI ne peuvent augmenter leur concentration sanguine de 25(OH) vitamine D que de 50 % maximum contrairement au reste de la population [160].

Les étiologies du déficit en vitamine D des sujets obèses sont ainsi multiples : les personnes obèses s'exposent moins au soleil par peur du regard des autres ou par manque de mobilité, elles séquestrent davantage la 25(OH) vitamine D dans leur tissu adipeux et ont une production cutanée de cholécalciférol plus faible [158].

V.7. Corrélation entre supplémentation en vitamine D et nombre d'unités internationales administrées

Dans notre étude, nous avons mis en évidence que les personnes supplémentées en vitamine D avec une concentration inférieure à 75 nmol/L avaient eu une supplémentation en vitamine D plus faible que ceux ayant une concentration supérieure en vitamine D supérieure ou égale à 75 nmol/L (11 0632,26 +/- 46 333,835 versus 17 1472,73 +/- 98 531,50 UI/mois).

De nombreuses études ont également établi cette relation positive entre supplémentation en vitamine D et concentration en 25(OH) vitamine D. L'étude de Vashi et al., qui supplémentait une population avec 8 000 UI/j et dont la concentration moyenne de 25(OH) vitamine D était de 19,7 ng/mL au départ, est passée à 37,6 ng/mL après 8 semaines de

supplémentation [161]. L'étude de Peppone et al., montre également une augmentation significative de 24 ng/mL de la concentration en vitamine D suite à une supplémentation hebdomadaire allant de 50 000 à 100 000 UI/semaine pendant 16 semaines [162]. Une récente étude iranienne, avec une administration des doses d'au moins 800 UI/j pendant 6 à 12 mois dans une population variée, fait part de ce même constat. L'augmentation de la concentration en 25(OH) vitamine D est significative mais hétérogène, de plus elle dépend de la dose administrée, de la durée d'administration, de la concentration initiale en 25(OH) vitamine D mais également de l'âge de l'individu [163]. Cette administration a permis à 97,5 % de la population d'avoir une concentration supérieure à 50 nmol/L. Néanmoins, il faut constater que l'augmentation de la concentration en 25(OH) vitamine D stagnait au bout de 6 mois quand la concentration initiale était inférieure à 50 nmol/L et au bout de 12 mois quand elle était supérieure.

Conclusion

La vitamine D a fait l'objet d'un grand nombre d'études depuis quelques années, grâce notamment à ses effets osseux. Elle était et est toujours le traitement de référence dans le rachitisme chez les enfants et les adolescents et dans l'ostéomalacie chez les adultes. Aujourd'hui, de nombreuses études, essentiellement expérimentales et épidémiologiques, lui accordent des vertus extra-osseuses. Des associations ont ainsi pu être établies entre une faible concentration en 25(OH) vitamine D et le risque de développer certains cancers (côlon et sein), de l'hypertension, du diabète de type I ou II, des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques.

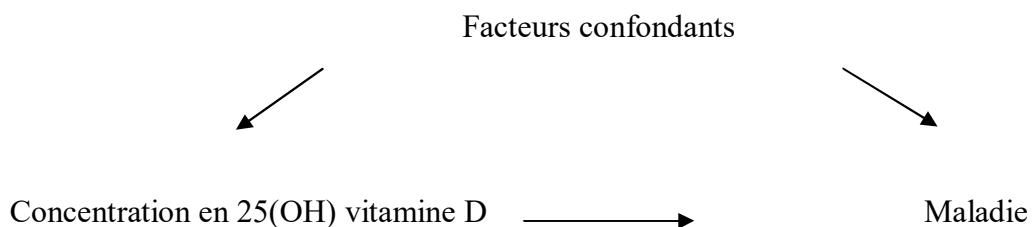
La concentration optimale en 25(OH) vitamine D pour le tissu osseux a été déterminée à 75 nmol/L, mais ce seuil optimal n'est pas forcément celui des autres organes ou cellules.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons déterminé les caractéristiques associées à la concentration en vitamine D de la population hospitalisée au CHU d'Angers. Pour cela, un questionnaire QAPAPES, simple, rapide et fiable, créé spécialement pour cette étude, a été utilisé. Il nous a permis de déterminer les modes de vie de la population ainsi que leurs habitudes concernant leur alimentation et leur exposition solaire. Nous avons ainsi montré que :

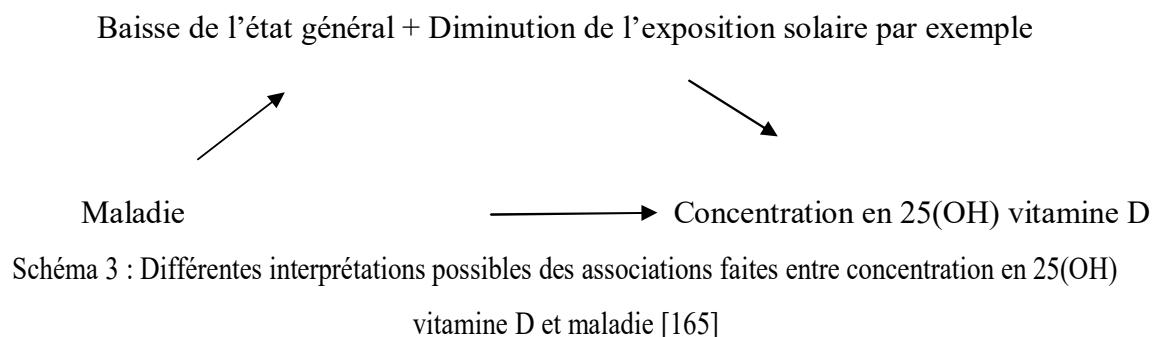
- Un tiers des individus questionnés était déjà supplémentés avant leur entrée dans le service de Rhumatologie.
- Les patients supplémentés sont essentiellement des femmes.
- La concentration en 25(OH) vitamine D est dépendante du nombre d'unités internationales administrées.
- 60 % des patients supplémentés gardent une insuffisance en vitamine D.
- Parmi les patients supplémentés, ceux qui n'ont pas une concentration optimale en vitamine D (supérieure à 50 nmol/L) ne s'exposent pas ou très peu au soleil et ont un IMC supérieur à 25 kg/m².

De par tous les bénéfices décrits et de très rares cas d'intoxications médicamenteuses, une supplémentation en vitamine D pourrait être proposée à chaque individu. Néanmoins, une supplémentation à toute la population ne s'avère pas utile en l'absence de situation pathologique. D'autre part, l'interprétation du rôle de la vitamine D dans un processus pathologique doit tenir compte de l'ensemble des autres facteurs confondants laissant sous-entendre qu'une carence en vitamine D n'est pas la seule responsable [164] [165].

1) Association confondue



2) Association inverse



Dans notre étude, l'IMC et l'exposition volontaire au soleil sont associés à une insuffisance en vitamine D. Ces 2 paramètres paraissent donc importants à prendre en considération pour évaluer sans dosage la concentration en vitamine D. Néanmoins, il apparaît difficile de se baser seulement sur ces caractéristiques pour déterminer la concentration de base en vitamine D et un dosage initial est nécessaire pour adapter la dose de charge surtout si la supplémentation en vitamine D est à visée thérapeutique. Notre travail n'était pas d'évaluer les schémas de supplémentation mais il nous paraît utile une fois la concentration optimale en vitamine D obtenue que le prescripteur tienne compte de l'ensemble des caractéristiques du patient (IMC, exposition solaire) pour déterminer la dose d'entretien de vitamine D permettant de maintenir une concentration optimale en vitamine D.

Bibliographie

- [1] WALRAND S, Les effets musculaires de la vitamine D : application à la perte musculaire liée à l'âge. Cahiers de nutrition et de diététique, 2014, vol 49, issue 6, 273-278.
- [2] BRIOT K, AUDRAN M, CORTEL B et al., Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. La presse médicale, 2009, vol 38, issue 1, 43-54.
- [3] HOLICK M-F, Medical progress : vitamin D deficiency. The new england journal of medicine, 2007, vol 357, issue 3, 266-281.
- [4] REBOUL E, GONCALVES A, COMERA C et al., Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion : evidence for involvement of cholesterol transporters. Molecular nutrition and food research, 2011, vol 55, issue 5, 691-702.
- [5] SCHUSTER I, Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. Biochimica et biophysica acta, 2011, vol 1814, issue 1, 186-199.
- [6] LANDRIER J-C, Vitamine D : sources, métabolisme et mécanisme d'action. Cahiers de nutrition et de diététique, 2014, vol 49, issue 6, 245-251.
- [7] NYKJAER A, DRAGUN D, WALTHER D et al., An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. The journal cel, 1999, vol 96, issue 4, 507-515.
- [8] BOUILLOU R, CARMELIET G, VERLINDN L et al., Vitamin D and human health : lessons from vitamin D receptor null mice. Endocrine reviews, 2008, vol 29, issue 6, 726-776.
- [9] SOUBERBIELLE J-C, Actualités sur la vitamine D. Cahiers de nutrition et de diététique, 2013, vol 48, issue 2, 63-74.
- [10] DAVIS C-D et MILNER J-A, Nutrigenomics vitamin D and cancer prevention. Journal of nutrigenetics and nutrigenomics, 2011, vol 4, issue1, 1-11.
- [11] TEJWANI V et QIAN Q, Calcium regulation and bone mineral metabolism in elderly patients with chronic kidney disease. Nutrients, 2013, vol 5, issue 6, 1913-1936.

- [12] BACCHETTA J, RANCHIN B, DUBOURG L et al., Vitamine D : un acteur majeur en santé ?. Archives de pédiatrie, 2007, vol 17, issue 12, 1687-1695.
- [13] BRONNER F, Current concepts of calcium absorption : an overview. The journal of nutrition, 1992, vol 122, issue 3, 641-643.
- [14] ALLIAN P, Pharmacologie, Les médicaments. 3ième éd. Bouchemaine : CdM éditions, 2000. 500.
- [15] MALLET E, Vitamine D. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2004, vol 27, issue1, 29-38.
- [16] BOYLE W-J, SIMONET W-S et LACY D-L, Osteoclast differentiation and activation. Nature, 2003, vol 423, issue 6937, 437-442.
- [17] DE JAEGER C et CHERIN P, Vitamine D : effet sur la santé. Recommandations de bon usage. Médecine et longévité, 2010, vol 2, issue 4, 182-189.
- [18] COURBEBAISSE M et SOUBERBIELLE J-C, Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. Néphrologie et thérapeutique, 2011, vol 7, issue 2, 118-138.
- [19] RIZZOLI R et BONJOUR J, Calcitropic hormones and integrated regulation of calcemia and calcium balance. Practical reviews, 1998, vol 48, issue 11, 1178-1184.
- [20] KOPIC S et GEIBEL J-P, Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. Physiological reviews, 2013, vol 93, issue 1, 189-268.
- [21] MCVAY PETRE B et ATTAR S, Osteology (Bone anatomy), [en ligne], <http://emedicine.medscape.com/article/1948532-overview>, consulté le 27 septembre 2015, 12h05.
- [22] GUILLAND J-C, La vitamine D. Paris : Lavoisier, 2015. Chapitre 4 : Maladies osseuses, 69-81.
- [23] DE VERNEJOUL M-C et MARIE P, Cellules osseuses et remodelage osseux. Médecine/sciences, 1993, vol 9, issue 11, 1192-1203.

- [24] ALEXANDRE C, ROSSI D et TOSTAIN J, Androgènes et métabolisme osseux. Progrès en urologie, 2004, vol 14, issue 5, 719-729.
- [25] SATO Y, IWAMOTO J, KANOKO T et al., Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke : a randomized controlled trial. Cerebrovascular diseases, 2005, vol 20, issue 3, 187-193.
- [26] CAPIATI D-A, VASQUEZ G et BOLAND R-L, Protein kinase C alpha modulates the Ca²⁺ influx phase of the Ca²⁺ response to 1-alpha, 25-dihydroxy-vitamin-D3 in skeletal muscle cells. Hormone and metabolic research, 2001, vol 33, issue 7, 201-206.
- [27] BISCHOFF-FERRARI H-A, DAWSON-HUGHES B, WILLET W et al., Effect of vitamin D on falls : a meta-analysis. The journal of american medical association, 2004, vol 291, issue 16, 1999-2006.
- [28] BISCHOFF-FERRARI H-A, DIETRICH T, ORAV E-J et al., Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 years. The american journal of clinical nutrition, 2004, vol 80, issue 3, 752-758.
- [29] MOWE M, HAUG E et BOHMER T, Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. Journal of the american geriatrics society, 1999, vol 47, issue 2, 220-226.
- [30] ZHU K, AUSTIN N, DVINE A et al., A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. Journal of the american geriatrics society, 2010, vol 58, issue 11, 2063-2068.
- [31] WANG Y et DELUCA H-F, Is the vitamin D receptor found in muscle ?. Endocrinology, 2011, vol 152, issue 2, 354-363.
- [32] SCHLIEGER J-L, LUCA F et GIFFON C, Déficit en vitamine D et risque de diabète. Médecine des maladies métaboliques, 2010, vol 4, issue 5, 558-562.
- [33] OOI L-I, ZHOU H, KALAK R et al., Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis. Cancer research, 2010, vol 70, issue 5, 1835-1844.

- [34] BOUILLOU R, EELEN G, VERLINDEN L et al., Vitamin D and cancer. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2006, vol 102, issues 1-5, 156-162.
- [35] BOUVARD B, ANNVEILLER C, SALLE A et al., Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses. *Revue du rhumatisme*, 2010, vol 77, issue 3, 18-25.
- [36] GARLAND F-C, GARLAND C-F, GORHAM E-D et al., Geographic variation in breast cancer mortality in the united-states : a hypothesis involving exposure to solar radition. *Preventive medicine*, 1990, vol 19, issue 6, 614-622.
- [37] GORHAM E-D, GARLAND C-F, GARLAND F-C et al., Optimal status for colorectal cancer prevention : a quantitative meta-analysis. *American journal of preventive medicine*, 2007, vol 32, issue 3, 210-216.
- [38] MAKISHIMA M et LU T, Cancer du côlon : effet protecteur de la vitamine D. *Revue française des laboratoires*, 2002, vol 2002, issue 347, 18.
- [39] Institut national du cancer, Quelques chiffres sur le cancer du sein, [en ligne], <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/quelques-chiffres>, consulté le 22 décembre 2014, 11h20.
- [40] Fondation arc pour la recherche contre le cancer, Les facteurs de risque à l'origine du cancer du sein, [en ligne], http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-du-sein/les-facteurs-de-risque-a-l-origine-du-cancer-du-sein.html?gclid=CLzSm_L67cICFeKtAodfjEAEQ, consulté le 22 décembre 2014, 11h50.
- [41] MORH S-B, GARLAND E-D, GORHAM W-B et al., Relationship between low ultraviolet B irradiance and higher breast cancer risk in 107 countries. *The breast journal*, 2008, vol 14, issue 3, 255-260.
- [42] GOODWIN P-J, ENNIS M, PRITCHARD K-I et al., Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2009, vol 27, issue 23, 3757-3763.

[43] CHATENOUD L, Diagnostic d'une maladie auto-immune. Revue francophone des laboratoires, 2013, vol 43, issue 449bis, 28-29.

[44] KIM H-J, LEE Y-M, KO B-S et al., Vitamin D deficiency is correlated with outcomes in patients with luminal-type breast cancer. Annals of surgery oncology, 2011, vol 18, issue 7, 1830-1836.

[45] Institut national du cancer, UV (artificiels et solaires), Vitamine D et cancers non cutanés. 1^{ière} éd. Boulogne-Billancourt : la galiote prenant, 2011. 48.

[46] MUNGER K-L, LEVIN L-I, HOLLIS B-W et al., Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. Journal of the american medical association, 2006, vol 296, issue 23, 2832-2838.

[47] NEAU J-P, ARTAUD-URIOT M-S, LHOMME V et al., Vitamine D et sclérose en plaques. Étude prospective d'une cohorte de patients de la région Poitou-Charentes. Revue neurologique, 2011, vol 167, issue 4, 317-323.

[48] MOKRY L-E, ROSS S, AHMAD O-M et al., Vitamin D and risk of multiple sclerosis : a mendelian randomization study richards. Plos medicine, 2015, vol 12, issue 8, 10313.

[49] SAGGESE G, FREDERICO G, BALESTRI M et al., Calcitriol inhibits the PHA induced production of IL-2 and IFN-gamma and the proliferation of human peripheral blood leukocytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecules. Journal of endocrinological investigation, vol 12, issue 5, 329-335.

[50] MCALINDON T, FELSON D, ZHANG Y et al., Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of arthritis of the knee among participants in the Framingham study. Annals of internal medicine, 1996, vol 125, issue 5, 353-359.

[51] MEDIPEDIA, Vitamine D : une alliée contre la SEP ?, [en ligne], http://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques/news_sep-vitamineD, consulté le 2 octobre 2014, 10h10.

[52] Institut national de la santé et de la recherche médicale, polyarthrite rhumatoïde, [en ligne], <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/polyarthrite-rhumatoïde>, consulté le 14 juillet 2015, 11h50.

- [53] PATEL S, FARRAGHER T, BERRY J et al., Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis rheumatology*, 2007, vol 56, issue 7, 2143-2149.
- [54] CHIU K-C, CHU A, GO VL-W et al., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *The american journal of clinical nutrition*, 2004, vol 79, issue 5, 820-825.
- [55] PITTAS A-G, CHUNG M, TRIKALINOS T et al., Systematic review : Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Annals of internal medicine*, 2010, vol 152, issue 5, 307-314.
- [56] REIS J-P, VON MÜHLEN D et MILLER E-R, Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrom among US adults. *European journal of endocrinology*, 2008, vol 159, issue 1, 41-48.
- [57] HYPPÖNEN E, LÄÄRÄ E, REUNANEN A et al., Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : a birth-cohort study. *The lancet*, 2001, vol 358, issue 9292, 1500-1503.
- [58] SCHLIEGER J-L, LUCA F et GIFFON C, Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecin des maladies métaboliques*, 2010, vol 4, issue 5, 558-562.
- [59] PITTAS A-G, LAU J, HU F-B et al., The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2007, vol 92, issue 6, 2017-2029.
- [60] PITTAS A-G, Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes care*, 2006, vol 29, issue 3, 650-656.
- [61] LANG P-O, La vitamine D : effets de son déficit et de sa supplémentation sur l'incidence des infections. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 2013, vol 13, issue 74, 79-88.
- [62] DUTAU G et LAVAUD F, Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Revue française d'allergologie*, 2012, vol 52, issue S1, 10-18.
- [63] LIU P-T, STENGER S, LI H et al., Toll-like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006, vol 311, issue 5768, 1770-1773.
- [64] GERGMAN P, WALTER-JALLOW L, BROLIDENK et al., The antimicrobial peptide LL-37 inhibits HIV-1 replication. *Current HIV research*, 2007, vol 5, issue 4, 410-415.

[65] HEWISON M, Antibacterial effects of vitamin D. *Nature reviews endocrinology*, 2011, vol 7, issue 6, 337-345.

[66] GINDE A-A, MANSBACH J-M, CAMARGO J-R et al., Serum 25-hydrovitamin D and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey. *Archives of international medicine*, 2009, vol 169, issue 4, 384-390.

[67] PFLEIDERER M, JOHANNES L et KURTH R, Cold-attenuated live influenza vaccines, a risk-benefit assessment. *Vaccine*, 2001, vol 20, issues 5-6, 886-894.

[68] AFITE A, ALLONIER C, COM-RUELLE L et al., Institut de recherche et documentation en économie de santé, Questions d'économie de la santé, n°138. L'asthme en France en 2006 : prévalence et contrôle des symptômes, 2008.

[69] BENER A, EHLAYEL M-S, TULIC M-K et al, Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *International archives of allergy and immunology*, 2012, vol 157, issue 2, 168-175.

[70] Organisation mondiale de la santé, Bronchopneumopathie obstructive (BPCO), [en ligne], <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/fr/>, consulté le 18 juillet 2015, 11h30.

[71] ROMME E-A, RUTTEN E-P, SMEENK F-K et al., Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of medicine*, 2013, vol 45, issue 1, 91-96.

[72] LEHOUCK A, VAN REMOORTEL H, TROOSTERS T et al., COPD and bone metabolism : a clinical update. *Revue des maladies respiratoires*, 2010, vol 27, issue 10, 1231-1242.

[73] FINKLEA J-D, GOSSMANN R-E et TANGICHA V, Vitamin D and chronic lung disease : a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Advances in nutrition*, 2011, vol 2, issue 3, 244-253.

[74] GRAAT-VERBOOM L, VAN DN BORNE B-E, SMEENK F-W et al., Osteoporosis in COPD out patients based on bone mineral density and vertebral fractures. *Journal of bone and mineral research*, 2011, vol 5, issue 3, 561-568.

[75] Organisation mondiale de la santé, VIH/sida, [en ligne], http://www.who.int/topics/hiv_aids/fr/, consulté le 17 juillet 2015, 22h10.

[76] LEGEAI C, VIGOUROUX C, SOUBERBIELLE J-C et al., Association between 25-hydroxyvitamin D and immunologic, metabolic, inflammatory markers in treatment-naïve HIV-infected persons : The ANRS C09 « COPANA » cohort study. Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales, 2013, vol 8, issue 9, 1-8.

[77] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, L'hépatite C, [en ligne], <http://www.sante.gouv.fr/l-hepatite-c.html>, consulté le 18 juillet 2015, 17h05.

[78] GUILLAND J-C, La vitamine D. Paris : Lavoisier, 2015. Chapitre 20 : Maldigestions, malabsorptions intestinales et maladies hépatiques, 197-216.

[79] ABU-MOUCH S, FIREMAN Z, JARCHOVSKY J et al., Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. World journal of gastroenterology, 2011, vol 17, issue 47, 5184-5190.

[80] NIMER A et MOUCH A, Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naïve patients. World journal of gastroenterology, 2012, vol 18, issue 8, 800-805.

[81] PILTZ S, TOMASCHITZ A, RITZ E et al., Vitamin D status and arterial hypertension : a systematic review. Nature reviews cardiology, 2009, vol 6, issue 10, 621-630.

[82] Université numérique des sciences pharmaceutiques francophone, Fiche pratique : médicament ciblant le système rénine angiotensine, [en ligne], http://untori2.crihan.fr/unspf/2011_Angers_Faure_Angiotensine/co/syst_angiotensine_exo.html, consulté le 10 juillet 2015, 19h20.

[83] WITHAM M-D, NADIR M-A et STRUTHERS A-D, Effect of vitamin D on blood pressure : a systematic review and meta-analysis, 2009, vol 27, issue 10, 1948-1954.

[84] SINANESAN S-P, GATTUS S, HONG J et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral psoralen plus ultraviolet A for the treatment of plaque-type psoriasis using the psoriasis area severity index score (improvement of 75 % or greater) at 12 weeks. Journal of the american academy of dermatology, 2009, vol 61, issue 8, 793-798.

- [85] FAURE S, Médicaments du psoriasis. 2014, Actualités pharmaceutiques, vol 53, issue 539, 57-60.
- [86] PAUL C et BACHELEZ H, Traitement du psoriasis en pratique pour le rhumatologue. Revue de rhumatisme monographies, 2011, vol 78, issue 3, 145-151.
- [87] KRAGBALLE K, AUSTAD J, BARNES L et al., A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. British journal of dermatology, 2006, vol 154, issue 6, 1155-1160.
- [88] KIRCIK L-H et KUMAR S, Scalp psoriasis. Journal of drugs in dermatology, 2010, vol 9, issue 8, 101-105.
- [89] Bulletin du 15 mai 2012 relatif au statut vitaminique, au rôle extra osseux et aux besoins quotidiens en vitamine D. Académie nationale de médecine. 2012. n°196. 1011-1015.
- [90] BIANCUZZO R-M, YOUNG A, BIBULD D et al., Fortification of orange juice with vitamin D(2) or vitamin D(3) is an effective as an supplement in maintaining vitamin D status in adults. The american journal of clinical nutrition, 2010, vol 91, issue 6, 1621-1626.
- [91] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Vitamine D : présentation, sources alimentaires et besoins nutritionnels, [en ligne], <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>, consulté le 26 octobre 2014, 14h20.
- [92] GUILLAND J-C, La vitamine D. Paris : Lavoisier, 2015. Chapitre 2 : Structure, propriétés physico-chimiques, origines et métabolisme, 13-32.
- [93] ROUILLON V, DUBOURG G, GAUVIN J-B et al., Insuffisance en vitamine D : évaluation d'une supplémentation orale standardisée utilisant des ampoules de 100 000 UI de cholécalciférol, en fonction du taux de 25 OH vitamine D. Revue du rhumatisme, 2012, vol 79, issue 4, 351-354.
- [94] SOUCI S-W, FACHMANN W et KRAUT H, La composition des aliments. 7ième éd. Stuttgart : Medpharm scientific publishers, 2008. 1364.

[95] DURAFFOURD C et LAPRAZ J-C, *Traité de phytothérapie clinique : endobiologie et médecine*. 1ière éd. Paris : Masson, 2002. 864.

[96] VEYRIAC E, Uvéstérol® : encore des malaises graves chez des nourrissons. *Prescrire*, 2011, vol 31, issue 331, 349.

[97] PERSONNE V, PARTOUCHÉ H et SOUBERBIELLE J-C, Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *La presse médicale*, 2013, vol 42, issue 10, 1334-1342.

[98] European food information council, vitamine D : un avenir très prometteur, [en ligne], <http://www.eufic.org/article/fr/artid/Vitamine-D-un-avenir-tres-prometteur/>, consulté le 17 juillet 2014, 20h40.

[99] SOUCCART T, Soleil : synthétiser de la vitamine D sans dangers, [en ligne], <http://www.thierrysouccar.com/sante/info/soleil-synthetiser-de-la-vitamine-d-sans-danger-2188>, consulté le 15 novembre 2014, 20h10.

[100] CHAPUY M-C, PREZIOSI P, MAAMER M et al., Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis international*, 1997, vol 7, issue 5, 439-443.

[101] SAUVETRE J-P. La carence en vitamine D : un facteur de risque d'hospitalisation prolongée. 2011. 61. Thèse de doctorat : médecine générale. Université d'Angers. Faculté de médecine d'Angers. n°1036.

[102] DUHAMEL J-F, ZEGHOUD F, SEMP C et al., Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Étude interventionnelle sur les effets biologiques d'un apport répété de 100 000 UI de vitamine D. *Archives de pédiatrie*, 2000, vol 7, issue 2, 148-153.

[103] GUILLAND J-C, La vitamine D. Paris : Lavoisier, 2015. Chapitre 27 : Stratégies de prévention du déficit en vitamine D, formes et indications, 297-315.

[104] SOUBERBIELLE J-C, MAURY E, FRIEDLANDER G et al., Vitamin D and primary hyperparathyroïdism (PHPT). *Journal of the steroid biochemistry and molecular biology*, 2010, vol 121, issues 1-2, 199-203.

[105] MALLET E, Vitamine D. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 2014, vol 27, issue 1, 29-38.

[106] VERNAY M, SPONGA M, SALANAVE B et al., Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 2012, n°16-17, 189-194.

[107] AMSTUTZ V, FAVRAT B, CORNUZ J et al., Vitamine D : actualité et recommandations. *Médecine de premier recours. Revue médicale suisse*, 2011, vol 139, issue 1, 2332-2338.

[108] NELLEN J, SMULDERS Y-M, FISSEN P et al., Lesson of the week : hypovitaminosis D in immigrant women : slow to be diagnosed. *British medical journal*, 1996, vol 312, issue 7030, 570-572.

[109] VAN DER WIELEN R-P, LOWIK M-P, VAN DER BENG H et al., Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *The lancet*, 1995, vol 346, issue 8969, 207-210.

[110] OSTERWLDER U et HERZOG B, Sun protection factors : world wide confusion. *The british journal of dermatology*, 2009, vol 161, issue S3, 13-24.

[111] LE GOAZIOU M-F, DUPRAZ C, MARTIN A et al., L'hypovitaminose D chez les femmes jeunes : une réalité sous-estimée. *Cahier de nutrition et de diététique*, 2009, vol 44, issue 6, 264-272.

[112] MITHAL A, WAHL D-A, BONJOUR J-P et al., Global vitamin D and status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis international*, 2009, vol 20, issue 11, 1807-1820.

[113] VIETH R, Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *American journal of clinical nutrition*, 1999, vol 69, issue 5, 842-856.

[114] Scienitific committee on food. Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of vitamin D, [en ligne], http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out157_en.pdf, consulté le 12 septembre 2014, 18h05.

[115] LUXWOLDA M-F, KUIPERS R-S, KEMA I-P et al., Traditionally living populations in east africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/L. the british journal of nutrition, 2012, issue 108, 1557-1561.

[116] MEUNIER L, Expositions solaires et vitamine D. Annales de dermatologie et de vénérérologie, 2008, vol 135, issues 8-9, 549-550.

[117] ANNING S-T, The toxic effect of calcitriol. The quarterly journal of medicine, 1948, vol 17, issue 67, 203-228.

[118] EVERETT P-C, The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in haematology-oncology clinic. Clinical journal of oncology nursing, 2008, vol 12, issue 1, 33-35.

[119] Le site de l'endocrinologie-diabétologie-maladies métaboliques, Hypercalcémie, [en ligne], www.sfendocrino.org, consulté le 27 septembre 2015, 11h30.

[120] Haute autorité de santé, Utilité clinique du dosage de la vitamine D, [en ligne], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf, consulté le 2 septembre 2014, 18h20.

[121] ROSS C, TAYLOR C, YARTINE A et al., Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The national academies press, 2011. 1115.

[122] LATHAM M-C, La nutrition dans les pays en voie de développement. Rome : organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture, 2001. Chapitre 18 : Le rachitisme et l'ostéomalacie, 187-200.

[123] SOUBERBIELLE J-C, PRIE D, COURBEBAISSE M et al., Actualités sur la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. Annales d'endocrinologie, 2008, vol 69, issue 6, 501-510.

[124] MALLET E, GAUDELUS J, REINERT P et al., Le rachitisme symptomatique de l'adolescent. Archives de pédiatrie, 2004, vol 11, issue 7, 871-878.

- [125] PATEL S, FARRAGHER T, BERRY J et al., Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis rheumatology*, 2007, vol 56, issue 7, 2143-2149.
- [126] RAJAKUMAR K, Vitamin D, cold-liver oil, sunlight, and rickets : a historical perspective. *Pediatrics*, 2003, issue 112, 132-135.
- [127] SUGIURA M, NAKAMURA M, OGAWA K et al., Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density : findings from post-menopausal Japanese female subjects. *Osteoporosis international*, 2011, vol 22, issue 1, 143-152.
- [128] BABIN M et LEGRELLE M, Prévenir le rachitisme par la vitamine D : supplémentation chez certains enfants. *Prescire*, 2013, vol 33, issue 362, 916-923.
- [129] BERTHELEMY S, Ostéoporose : une maladie du squelette. *Actualités pharmaceutiques*, 2014, vol 53, issue 539, 48-52.
- [130] LESPRESSAILLES E, COTTE F-E, ROUX C et al., Prévalence et caractéristiques de l'ostéoporose dans la population générale en France : l'étude Instant. *Revue du rhumatisme*, 2009, vol 76, issue 7, 685-692.
- [131] ZAMORA S-A, RIZZOLI R, BELLINI D-C et al., Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in prepubertal girls. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1999, vol 84, issue 12, 4541-4544.
- [132] BISCHOFF-FERRARI H-A, DAWSON-HUGHES B et STAHELIN H-B, Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D : a meta-analysis of randomised controlled trials. *The British medical journal*, 2009, vol 339, issue 7725, 843.
- [133] JACKSON C, GAUGIS S, SENS S-S et al., The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture : a meta-analysis. *An international journal of medicine*, 2007, vol 100, issue 4, 185-192.
- [134] MURAD M-H, ELAMIN K-B, ABU ELNOUR N-O et al., The effect of vitamin D on falls. A systematic review and meta-analysis. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2011, vol 96, issue 10, 2997-3006.

[135] LIPS P, GIELEN E, VAN SCHOOR N-M et al., Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. *Bone key reports*, 2014, vol 3, issue 5, 512.

[136] Assurance maladie, Fracture de l'extrémité supérieure du fémur et du col du fémur, [en ligne], <http://www.ameli-sante.fr/fracture-de-lextremeite-superieure-du-femur-et-du-col-du-femur/fracture-de-lextremeite-superieure-du-femur-definition-et-causes.html>, consulté le 25 novembre 2014, 12h10.

[137] OBERLIN P et MOUQUET M-C, Les modalités de prise en charge des fractures du col du fémur en France de 1998 à 2009. Études et résultats. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, 2011, vol 774, issue 1, 1-8.

[138] Syndicat national des dermatologues et vénérologues, soleil et peau : UV, vieillissement et cancers cutanés, [en ligne], <http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/spipdgmt/pdf/oliveres>, consulté le 19 août 2015, 10h30.

[139] BENHAMOU C-L, Vitamine D et fragilité osseuse. *Lettre du rhumatologue*, 2010, vol 364, issue 1, 28.

[140] ARMAS L-A, HOLLIS B-W et HEANEY R-P, Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2004, vol 89, issue 11, 5387-5391.

[141] HOLICK M-F, BIANCUZZO R6M, CHEN T-C et al., Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2008, vol 93, issue 3, 677-681.

[142] VIETH R, How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anticancer research*, 2009, vol 29, issue 9, 2716-2721.

[143] ISH-SHALOM S, SEGAL E, SALGANIK T et al., Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols or two months in elderly hip fracture patients. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2008, vol 93, issue 9, 3430-3435.

[144] Dictionnaire Vidal. 91ième éd. Paris : Édition du Vidal, 2015.

[145] BENHAMOU C-L, SOUBERBIELLE J-C, CORTEL B et al., La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GIO. La presse médicale, 2011, vol 40, issues 7-8, 673-682.

[146] SALLE B et DELVIN E, Le 5 mai 2014, communiqué de presse : « dosage de vitamine D », [en ligne], <http://www.academie-medecine.fr/le-5-mai-2014-communiqué-de-presse-dosage-de-vitamine-d/>, consulté le 1 septembre 2014, 11h10.

[147] Décision du 27 mai 2014 de l'union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. Journal officiel de la république française. 2014. n°0187. 13557.

[148] HASKELL W-L, LEE I-M, PATE R-R et al., Physical activity and public health : updated recommendation for adults from the american college of sports medicine and the american heart association. Circulation, 2007, vol 116, issue 28, 1081-1093.

[149] MOHAMADI Elhad. Étude du statut en vitamine D chez le sujet de plus de 65 ans hospitalisé en court séjour gériatrique à Saint Denis de la Réunion et facteurs de risques associés, 2013, 91, Thèse d'exercice : médecine générale. Université Bordeaux II, n°35.

[150] SION Nathalie. Évaluation du statut en vitamine D des patients en cours de séjour gériatrique à Saint-Paul de la Réunion durant l'hiver austral 2013 et influence des variables démographiques et nutritionnelles, 2015, 73, Thèse de doctorat : médecine générale, Université Bordeaux II, n°38.

[151] GUINOT C, MALVY D, PREZIOSI P et al., Relationship between vitamin D status and skin phototype in general adult population. Photochemistry and photobiology, 2000, vol 71, issue 4, 466-469.

[152] GUINOT C, EZZEDINE K, MAUGER E et al., Phototype, statut en vitamine D et densité minérale osseuse chez des femmes à risque d'ostéoporose. La revue de médecine interne, 2006, vol 27, issue 5, 369-374.

[153] DELONG L-K, WETHERINGTON S, HILL N et al., Vitamin D levels, dietary intake and photoprotective behaviours among patients with skin cancer. Seminars in cutaneous medicine and surgery, 2011, vol 29, issue 3, 185-189.

- [154] ALOIA J-F, African americans, 25-hydroxyvitamin D, and osteoporosis : a paradox. American journal of clinical nutrition, 2008, vol 88, issue 2, 545-550.
- [155] DEVARAJ S, JIALAL G, COOK T et al., Low vitamin D levels in northern american adults with the metabolic syndrom. Hormones and metabolic research, 2011, vol 43, issue 1, 72-74.
- [156] DELUCA H-F, Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. American journal of clinical nutrition, 2004, vol 80, issue 6, 1689-1696.
- [157] GOLDNERW-S, STONER J-A, THOMSON J et al., Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients : a comparison with non-obese controls. Obesity surgery, 2008, vol 18, issue 2, 145-150.
- [158] WORSTMAN J, MATSUOKA L-Y, CHEN T-C ET al., Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. American journal of clinical nutrition, 2000, vol 72, issue 3, 690-693.
- [159] LOOKER A-C, PFEIFFER C-M, LACHER D-A et al., Serum 25-hydroxyvitamin D status of the us population : 1988-1994 compared to 2000-2004. American journal of clinical nutrition, 2008, vol 88, issue 6, 1219-1227.
- [160] HOLICK M-F, BINKLEY N-C, BISCHOFF-FERRARI H-A et al., Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency : an endocrine society clinical practice guideline. Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2011, vol 96, issue 7, 1911-1930.
- [161] VASHI P-G, TRUKOVA K, LAMMERSFELD C-A et al., Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels in oncology. Nutrition Journal, 2010, vol 9, issue 60, 1475-2891.
- [162] PEPPONE L-J, HUSTON A-J, REID M-E et al., The effect of various vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients. Breast cancer research and treatment, 2011, vol 127, issue 1, 171-177.
- [163] SHAB-BIDAR S, BOURS S, GEUSENS P-P et al., Serum 25(OH)D response to vitamin D3 supplementation : a meta-regression analysis. Nutrition, 2014, vol 30, issue 9, 975-985.

[164] GUESSOUS I et BOCHUD M, vitamine D et maladie cardiovasculaire : aspects épidémiologiques. Revue médicale suisse, 2012, vol 8, issue 360, 2059-2065.

[165] GUILLAND J-C, La vitamine D. Paris : Lavoisier, 2015. Chapitre : Conclusion, 317-320.

Annexe

Annexe 1 : Questionnaire Angevin sur la Pratique de l'Activité Physique et de l'Exposition Solaire (QAPAPES)

Etiquette patient

Questionnaire angevin sur la pratique des activités physiques et l'exposition solaire (QAPAPES)

Nous souhaitons vous interroger sur le temps que vous consacrez à différents types d'activité physique et sur votre durée d'exposition au soleil.

Prenez votre temps pour bien lire les questions. Si vous ne savez pas répondre n'hésitez pas à demander de l'aide au près du personnel médical ou paramédical.

Activités au travail en dehors des déplacements

| | | |
|---|--------|---------|
| Quel est votre travail actuel ? | | |
| Sur votre lieu de travail en été , combien de temps par jour passez-vous à l' extérieur d'un bâtiment ou d'un véhicule | heures | minutes |
| Sur votre lieu de travail en hiver , combien de temps par jour passez-vous à l' extérieur d'un bâtiment ou d'un véhicule | heures | minutes |
| Est-ce que votre travail implique : | | |

| | | |
|---|--------|---------|
| - des activités physiques de forte intensité qui nécessitent une augmentation conséquente de la respiration ou du rythme cardiaque, comme soulever des charges lourdes, travailler sur un chantier, effectuer du travail de maçonnerie pendant au moins 10 minutes d'affilée ? | oui | non |
| | jours | |
| Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous ces activités physiques ? | heures | minutes |

| | | | |
|--|--------|---------|--|
| Lors d'une journée habituelle durant laquelle vous effectuez ces activités physiques combien de temps par jour consacrez-vous à ces activités ? | | | |
| - des activités physiques d'intensité modérée , comme une marche rapide ou soulever une charge légère durant au moins 10 minutes d'affilée ? | oui | non | |
| Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous ces activités physiques ? | | jours | |
| Lors d'une journée habituelle durant laquelle vous effectuez ces activités physiques combien de temps par jour consacrez-vous à ces activités ? | heures | minutes | |
| - des activités physiques d'intensité faible , comme le travail sur ordinateur, piétinement, marche lente ? | oui | non | |
| Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous ces activités ? | | jours | |
| Lors d'une journée habituelle durant laquelle vous effectuez ces activités, combien de temps par jour consacrez-vous à ces activités ? | heures | minutes | |

Se déplacer d'un endroit à un autre

Les questions suivantes excluent les activités physiques dans le cadre de votre travail, que vous avez déjà mentionnées.

Maintenant, nous voudrions connaître votre façon habituelle de vous déplacer d'un endroit à l'autre ; par exemple pour aller au travail, faire des courses, aller au marché...

| Par quel moyen vous rendez vous sur votre lieu de travail ? | Marche à pieds | Vélo | Tram |
|---|----------------|---------|-------|
| | Bus | Voiture | Autre |
| Est-ce que vous effectuez des trajets d'au moins 10 minutes à pied ou à vélo par jour pour aller ou revenir de votre lieu de travail ? | oui | non | |
| Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des trajets d'au moins 10 minutes à pied ou à vélo pour aller au travail ? | | jours | |
| Lors d'une journée habituelle, combien de temps consacrez-vous à vos déplacements à pied ou à vélo pour aller ou revenir de votre lieu de travail ? | heures | minutes | |
| Habituellement, combien de jours par semaine effectuez-vous des trajets d'au moins 10 minutes à pied ou à vélo pour aller faire vos courses, aller au cinéma ...? | | jours | |
| Lors d'une journée habituelle, combien de temps consacrez-vous à vos déplacements à pied ou à vélo pour aller faire vos courses, aller au cinéma ...? | heures | minutes | |

Activités de loisirs

Les questions suivantes excluent les activités liées au travail et aux déplacements que vous avez déjà mentionnées.

Maintenant nous souhaiterions vous poser des questions sur le sport, le fitness et les activités de loisirs que vous pratiquez.

Activité en club

| | | |
|--|-----------------|-------------------|
| Pratiquez-vous un sport ou une activité physique en club ? (licence, inscription payante) | oui | non |
| Lequel ? | | |
| Cette activité est-elle pratiquée en intérieur ou en extérieur ? | intérieur | extérieur |
| Combien de fois par semaine faites-vous cette activité ? | fois | |
| Combien de temps par semaine effectuez-vous cette activité ? | heures | minutes |
| Combien de fois par mois faites-vous cette activité ? | fois | |
| Combien de temps par mois effectuez-vous cette activité ? | heures | minutes |
| Comment qualifiez-vous cette activité : - de forte intensité (activités qui nécessitent une augmentation importante de la respiration ou du rythme cardiaque) ? - d'intensité modérée (activités qui nécessitent une petite augmentation de la respiration ou du rythme cardiaque) ? | forte intensité | intensité modérée |

Activités en dehors d'un club

| | | |
|--|--------------------------------------|---|
| Pratiquez-vous un sport ou une activité physique régulièrement (au moins une fois/semaine) en dehors d'un club ? | oui | non |
| Lequel ou lesquels ? (si vous en faites plus de 2, ne mentionnez que les 2 plus importants) | | |
| Cette activité est-elle pratiquée en intérieur ou en extérieur ? | intérieur | extérieur |
| Combien de fois par semaine ou par mois faites-vous cette activité ? | fois par semaine fois par semaine | fois par mois fois par mois |
| Au total combien de temps par semaine et par mois effectuez-vous des activités physiques en dehors d'un club? | heures heures | minutes par semaine minutes par mois |
| Comment qualifiez-vous cette activité : - de forte intensité (activités qui nécessitent une augmentation importante de la respiration ou du rythme cardiaque) ? - d'intensité modérée (activités qui nécessitent une petite augmentation de la respiration ou du rythme cardiaque) ? | forte intensité forte intensité | intensité modérée intensité modérée |

Activités sédentaires

La question suivante concerne le temps passé en position assise, au travail, à la maison, en déplacement, et inclut le temps passé assis devant un bureau, se déplacer en voiture, en bus, en train, à lire, jouer aux cartes ou à regarder la télévision mais n'inclut pas le temps passé à dormir.

| | | |
|--|--------|---------|
| Combien de temps passez-vous en position assise lors d'une journée habituelle chez vous ? | heures | minutes |
| Combien de temps passez-vous en position assise lors d'une journée habituelle au travail ? | heures | minutes |
| Combien de temps passez-vous en position assise lors d'une journée habituelle pour faire les trajets pour votre travail ? | heures | minutes |

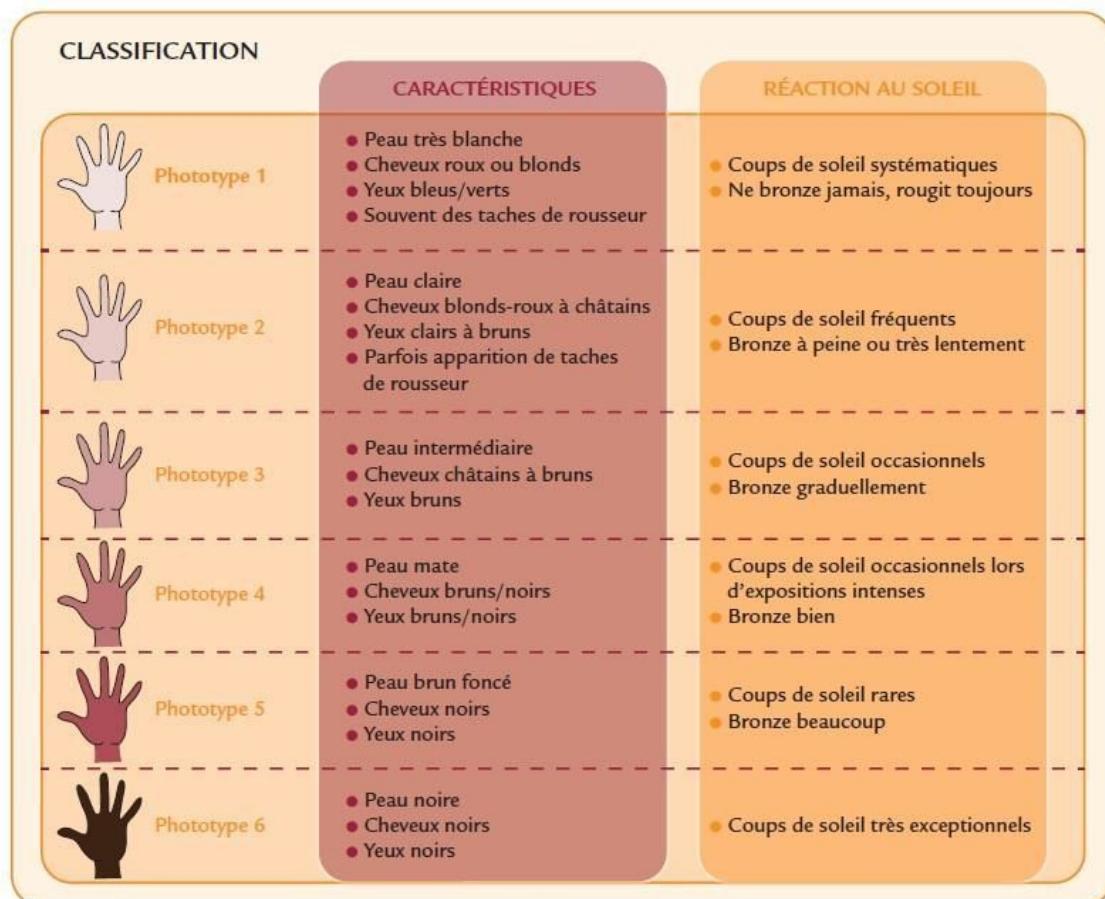
Exposition solaire en dehors du travail et des activités physiques

| | | |
|--|--------|---------|
| Pour une raison médicale, devez-vous vous protéger du soleil ? | oui | non |
| Laquelle ? | | |
| En dehors du travail, des activités de loisirs, des déplacements pour faire vos courses, vous êtes vous exposez au soleil pour bronzer au cours des 3 derniers mois en dehors de vos vacances ? | oui | non |
| Combien de temps par jour ? | heures | minutes |
| Combien de jours par semaine ? | | jours |
| Mettez-vous une protection solaire ? | oui | non |

| | | |
|---|--------|---------|
| Au cours des 3 derniers mois êtes-vous parti en vacances au soleil ? | oui | non |
| Combien de jours ? | | jours |
| Combien de temps par jour vous êtes-vous exposez au soleil? | heures | minutes |

- Tabac actuel oui – non
- Nombre de paquet année
- Supplémentation en vitamine D dans les 3 mois précédent l'hospitalisation oui – non
- Nombre d'unités
- Supplémentation en calcium oui – non
- Nombre de produits laitiers par jour
- Poids
- Taille

Quel est votre phototype ? (entourez)



Source : Vigie Cancer, votre peau est en danger (Réseau Mélanome Ouest)

Commentaires libres

ABSTRACT

RÉSUMÉ

La concentration en 25(OH) vitamine D peut-elle être prédite par les caractéristiques des patients ?

Étude sur 150 patients hospitalisés dans un service de Rhumatologie.

La multiplication des dosages de vitamine D a montré la prévalence de l'insuffisance en vitamine D au sein de la population française. Les coûts des dosages, pas forcément justifiés, a engendré des dépenses non négligeables pour l'Assurance maladie. Cette dernière a donc décidé de diminuer le taux de remboursement du dosage de la vitamine D depuis mai 2014 et de ne le limiter qu'à certaines pathologies. Certaines caractéristiques des individus ou leur mode de vie sont associés à une insuffisance en vitamine D. Notre étude avait pour objectif, en s'aidant du Questionnaire Angevin sur la Pratique d'Activité Physique et de l'Exposition Solaire, de déterminer les caractéristiques associées à une insuffisance en vitamine D des patients hospitalisés dans le service de Rhumatologie au CHU d'Angers. Les patients ont été répartis en 2 groupes selon qu'ils avaient été supplémentés ou non en vitamine D dans les 3 mois précédent leur hospitalisation. Dans le groupe non supplémenté, un IMC élevé et un manque d'exposition volontaire au soleil étaient significativement associés à une insuffisance en vitamine D. Dans le groupe supplémenté, il existait une corrélation entre le nombre d'unités internationales en vitamine D administrées et la concentration en 25(OH) vitamine D.

Mots-clés : Vitamine D, insuffisance en vitamine D, supplémentation orale en vitamine D, dosage, questionnaire activité physique et exposition solaire, exposition solaire, Assurance maladie.

Can the concentration of 25-hydroxyvitamin D be predicted by inpatients characteristics ?

Study on 150 patients admitted to Rheumatology Department.

The growing number of vitamin D assays has shown that vitamin D deficiency is prevalent among the French population. The high expenditures incurred as a result of these, often unnecessary, assays meant that the French National Health Insurance decided to reduce the reimbursement rate for vitamin D assays as from May 2014 and to accept its reimbursement only for certain pathologies. Some individual characteristics or certain lifestyles are associated with vitamin D deficiency. Based on the data from the Angers region Survey on Physical Activity and Sun Exposure, our study aimed at determining the features that are associated with vitamin D deficiency in patients admitted to the University Hospital of Angers Rheumatology Department. Inpatients were divided into two groups, one of which had been administrated vitamin D supplements at least once in the three months prior hospitalization, while the other one had received no vitamin D supplements. In the latter group, inpatients presenting a high BMI and very little voluntary sun exposure were significantly associated with vitamin D deficiency. In the vitamin D supplemented group, the number of administrated vitamin D SI units was correlated with the 25-hydroxyvitamin D concentration.

Key words : Vitamin D, vitamin D deficiency, oral vitamin D supplementation, assay, physical activities and sun exposure questionnaire, sun exposure, French National Health Insurance.