

Evolution des recommandations concernant la supplémentation et le statut en vitamine D de la population : état des lieux et étude des prescriptions dans une officine de Meurthe-et-Moselle

Prisca Lahalle

▶ **To cite this version:**

Prisca Lahalle. Evolution des recommandations concernant la supplémentation et le statut en vitamine D de la population : état des lieux et étude des prescriptions dans une officine de Meurthe-et-Moselle. Sciences pharmaceutiques. 2016. hal-01733468

HAL Id: hal-01733468
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733468

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2016

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 2 juin 2016, sur un sujet dédié à :

Evolution des recommandations concernant la supplémentation et le statut en vitamine D de la population : état des lieux et étude des prescriptions dans une officine de Meurthe-et-Moselle

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Prisca LAHALLE**

née le 19 janvier 1990 à Epinal (88)

Membres du Jury

Président :	Mme Brigitte LEININGER-MULLER	Professeur des universités et président du conseil de la pédagogie, Faculté de pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Coumba NDIAYE	Maître de Conférences, Faculté de pharmacie de Nancy
	M. Thibaut MENETRE	Pharmacien d'officine
	Mme Isabelle BERTRAND	Maître de Conférences, Faculté de pharmacie de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsables des échanges internationaux	Bertrand RIHN
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Francine KEDZIEREWICZ

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique et Epidémiologie*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique, Audioprothèse*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*

Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86/01*	*Droit en Santé*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Guillaume SAUTREY	*85*	*Chimie analytique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	*82*	*Biologie cellulaire oncologique*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

À ma présidente de thèse, **Madame Brigitte LEININGER-MULLER**, Professeur des Universités en Biochimie et président du conseil de la pédagogie à la faculté de pharmacie de Nancy,
Pour avoir accepté de présider ce jury de thèse.

À ma directrice de thèse, **Madame Coumba NDIAYE**, Maître de conférences en Épidémiologie et Santé publique à la faculté de pharmacie de Nancy,
Pour avoir dirigé cette thèse. Merci pour votre implication, votre disponibilité, vos conseils et votre aide, notamment en analyse statistique.

Aux membres du jury,
Monsieur Thibaut MENETRE, Docteur en pharmacie,
Pour m'avoir suggéré le sujet de cette thèse et permis la réalisation de l'étude dans votre officine, et pour endosser le rôle de membre du jury après celui de maître de stage.

Madame Isabelle BERTRAND, Maître de conférences en Microbiologie à la faculté de pharmacie de Nancy,
Pour avoir accepté de juger ce travail.

À toutes les personnes à qui je dois l'aboutissement de cette thèse,
À mes parents, pour m'avoir laissé libre dans le choix de mes études et m'avoir permis d'y accéder. Merci de m'avoir transmis le juste équilibre entre la rigueur exigée par le travail et la douceur de vivre.
À mon frère, à ma famille, et à mes amis, pour votre amour et les moments que vous me faites vivre. Vous contribuez chacun à votre façon à mon épanouissement.

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières 1

Liste des figures 9

Liste des tableaux 11

Abréviations et acronymes 13

Introduction 17

PARTIE I : LA VITAMINE D : ORIGINE, MÉTABOLISME ET FONCTIONS 19

A. Origine 19

1. Origine exogène : la vitamine D dans l'alimentation 20

2. Origine endogène 21
   a) Mécanisme de la synthèse de vitamine D_3 dans l'épiderme 21
   b) Facteurs influençant la synthèse endogène de vitamine D_3 23

      (1) Zone de résidence 23

      (2) Age 23

      (3) Pigmentation de la peau 24

      (4) Habitudes de vie 24

B. Métabolisme de la vitamine D 24

1. De la source à la circulation sanguine 24
   a) Lorsque la vitamine D_3 est synthétisée par la peau 25
   b) Lorsque le calciférol est apporté par l'alimentation 25

2. Transport 25

3. Transformations enzymatiques 26
   a) Hydroxylation hépatique 26
   b) Hydroxylation rénale 26
   c) Hydroxylation extra-rénale 27
   d) Inactivation 27

4. Régulation du métabolisme de la vitamine D 28

a) Régulation de l'hydroxylation hépatique....28
b) Régulation de l'hydroxylation rénale....28
c) Régulation de l'hydroxylation extrarénale....29

5. Stockage....30

6. Catabolisme....30

7. Résumé....31

C. Rôle de la vitamine D chez l'Homme....32

1. Mode d'action dans la cellule....32
a) Action génomique....32
b) Action non génomique....33

2. Actions biologiques de la vitamine D....34
a) Effets classiques....34

(1) Action de la vitamine D dans l'intestin....34

(2) Action de la vitamine D au niveau du rein....35

(3) Action de la vitamine D au niveau des glandes parathyroïdes....36

(4) Action de la vitamine D sur l'os....36
b) Effets non-classiques....37

(1) Vitamine D et cycle cellulaire....37

(2) Effets de la vitamine D sur l'immunité....38

Immunité innée....39

Immunité adaptative....40

(3) Effets de la vitamine D sur la fonction musculaire....41

(4) Vitamine D et maladies métaboliques....42

Diabète....42

Maladies cardiovasculaires....43

(5) Vitamine D et système nerveux....44

(6) Vitamine D et grossesse 45

PARTIE II : RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE STATUT OPTIMAL ET LA SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D 47

A. Statut vitaminique D : enjeux de son maintien et ciblage des populations à risques 47

1. Impact de la vitamine D chez l'être humain 47

2. Variabilité inter- et intra-individuelle 48
   a) Polymorphismes 48
   b) Mutations délétères 49
   c) Populations à risque de déficit ou de carence en vitamine D 49
   d) Populations à risque de surcharge en vitamine D 51

B. Dosage de la vitamine D et définition d'un statut optimal 52

1. Unités utilisées 52

2. Paramètres permettant d'evaluer le statut vitaminique D 52

3. Dosage de la vitamine D 53
   a) Méthodes de dosage 53
      (1) Méthodes immunologiques 53
      (2) Méthodes chromatographiques 53
   b) Fiabilité du dosage 54
      (1) Standardisation du dosage 54
      (2) Spécificité et sensibilité 54
      (3) Effet matrice 55

4. Définition de valeurs de référence 55
   a) Méthodes employées pour définir des concentrations optimales en 25(OH)D 56
      (1) Statut vitaminique D moyen d'un échantillon d'individus 56
      (2) Relation entre vitamine D et PTH 56
      (3) Relation entre vitamine D et absorption intestinale du calcium 57
      (4) Relation entre vitamine D et fréquence d'apparition de certaines pathologies 57

(5) Résumé des valeurs de référence obtenues 57
b) Définition d'un seuil de carence....58
c) Excès de vitamine D dans l'organisme....58
(1) Signes de surcharge en vitamine D 58
(2) Seuil de toxicité de la vitamine D 59
(3) Concentration en 25(OH)D optimale maximum 59
d) Statut vitaminique D optimal : conclusion....60
5. Recommandations concernant les dosages de vitamine D en France 60
a) Suspicion d'ostéomalacie ou de rachitisme 60
b) Chez les personnes âgées faisant des chutes répétées....61
c) Chez l'adulte transplanté rénal 61
d) Chez les personnes obèses, dans le cadre d'une prise en charge chirurgicale 61
e) Chez les femmes traitées pour ostéoporose post-ménopausique 62
f) Indications de prise en charge du dosage de la vitamine D par l'assurance maladie 62
6. Recommandations étrangères concernant le dosage de la vitamine D 64
C. Apports en vitamine D recommandés 65
1. Apports alimentaires quotidiens en vitamine D recommandés 65
a) Définition des apports conseillés....65
b) Apports nutritionnels conseillés en 2001 66
(1) Détermination du besoin nutritionnel moyen....66
(2) Limites de sécurité 67
(3) Détermination des apports nutritionnels conseillés....67
c) Recommandations de l'académie nationale de médecine 68
(1) Evolutions par rapport aux recommandations de 2001 68
Valeur seuil du statut vitaminique D....68
Limites de sécurité 68
Connaissance des effets de la vitamine D....69
(2) Apports quotidiens recommandés en 2012....69
2. Exposition au soleil recommandée....71

3. Apports en vitamine D conseillés à l'étranger 73

D. Epidémiologie du déficit en vitamine D 74

1. En France 74

2. Dans le monde 77

E. La supplémentation orale en vitamine D 78

1. Médicaments disponibles en officine contenant de la vitamine D 79

2. Autres produits contenant de la vitamine D disponibles en officine 83

3. Aliments enrichis en vitamine D 84

4. Recommandations actuelles concernant la supplémentation médicamenteuse en vitamine D 86

a) Type de vitamine D utilisée 86

b) Prévention du déficit 88

(1) Supplémentation en vitamine D prophylactique de la population adulte française 89

(2) Recommandations de la société française de pédiatrie 89

De 0 à 18 mois 90

Chez les enfants et adolescents 90

Chez la femme enceinte 91

(3) Recommandations du GRIO 91

c) Cas particuliers 91

(1) Adaptation des recommandations de supplémentation 91

Enfants à risque particulier d'insuffisance en vitamine D 91

Adultes à risque particulier d'insuffisance en vitamine D 92

Personnes âgées faisant des chutes à répétition 92

(2) Supplémentations en vitamine D de l'insuffisant rénal 92

(3) La vitamine D dans le traitement de l'ostéoporose 93

d) Correction des insuffisances et des carences 94

e) Recommandations étrangères 95

5. Dangers de la supplémentation en vitamine D 97
a) Contre-indications 97
b) Effets indésirables et précautions d'emploi 97
c) Interactions 98
d) Grossesse et allaitement 99
e) Toxicité et surdosage 99

PARTIE III : ÉTUDE DES DÉLIVRANCES DE SUPPLÉMENTS EN VITAMINE D DANS UNE OFFICINE DE MEURTHE-ET-MOSELLE 103

A. Cadre de l'étude, matériel et méthode 103

1. Objectif 103

2. Population de l'étude 104
a) Critères d'inclusion 104
b) Critères d'exclusion 104

3. Méthodologie de recueil des données 105

4. Analyse statistique 108

B. Résultats de l'étude 108

1. Évolution du nombre de délivrance 108
a) Par année 108
b) En comparaison au nombre de publications par an 110
c) En comparaison au nombre de dosages de la 25(OH)D par an 110

2. Spécialité des prescripteurs 113

3. Respect des recommandations 115
a) Délivrance de suppléments en vitamine D par catégorie de population 115
b) Comparaison des ventes par saison 115
c) Forme galénique et dosage des médicaments par catégorie de population 117

0 – 1 an 117

1 – 2 ans 117

2 – 18 ans 118

18 – 65 ans 119

À partir de 65 ans 119
d) Quantité d'unités facturées par acte 119
e) Quantité d'unités facturées par an chez un même individu 120

C. Discussion et perspectives 124

1. Enseignements et réponses 124

Evolution du nombre de délivrances de suppléments en vitamine D 124

Respect des recommandations de supplémentation en vitamine D 126

2. Limites de l'étude 128

3. Perspectives 129
a) Mesures à associer à la dispensation de suppléments en vitamine D 129
b) Alternative au dosage de la vitamine D : questionnaire de dépistage d'insuffisance en vitamine D 130
c) Perspectives en terme de santé publique 131
d) Dangers de la banalisation de la supplémentation 132

Conclusion 133

Annexes 135

Références 141

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de la vitamine D 19

Figure 2 : Synthèse endogène de la vitamine D 22

Figure 3 : Hydroxylations de la vitamine D 29

Figure 4 : Schéma récapitulatif du métabolisme de la vitamine D 31

Figure 5 : Schéma représentant l'action génomique de la $1,25(OH)_2D$ sur l'absorption intestinale du Calcium 35

Figure 6 : Graphique représentant l'évolution du nombre de publications portant sur la vitamine D, parues entre 2004 et 2014 et disponibles sur Pubmed 69

Figure 7 : Recueil des données, sélection des champs à analyser 106

Figure 8 : Recueil des données, définition des paramètres 107

Figure 9 : Recueil des données, résultat et enregistrement 107

Figure 10 : Nombre de délivrances de suppléments en vitamine D par année 109

Figure 11 : Comparaison du nombre de médicaments contenant de la vitamine D délivrés par an à l'évolution du nombre de publications portant sur la vitamine D 110

Figure 12 : Répartition des délivrances de suppléments en vitamine D par spécialité de prescripteur en 2013 et 2014 112

Figure 13 : Comparaison de la délivrance de vitamine D en 2013 et 2014 aux dosages de 25(OH)D prescrits en France en 2011 113

Figure 14 : Nombre de médicaments contenant de la vitamine D délivrés en 2013 et 2014 en fonction de l'âge des patients 115

Figure 15 : Délivrance de suppléments en vitamine D par mois selon l'année 116

Figure 16 : Délivrance de suppléments en vitamine D par mois selon l'âge des patients .. 116

Figure 17 : Médicaments contenant de la vitamine D prescrits entre 0 et 1 an 117

Figure 18 : Médicaments contenant de la vitamine D prescrits entre 1 et 2 ans 118

Figure 19 : Spécialités contenant de la vitamine D prescrites aux enfants en fonction de leur âge..... 118

Figure 20 : Spécialités contenant de la vitamine D délivrées en fonction de l'âge des patients 119

Liste des tableaux

Tableau I : Sources naturelles de vitamine D 21

Tableau II : Concentrations en 25(OH)D obtenues en fonction de la méthode utilisée pour déterminer une valeur seuil 58

Tableau III : Tableau récapitulatif des apports nutritionnels recommandés pour la population française en 2001 68

Tableau IV : Apports quotidiens en vitamine D recommandés en France en 2012 71

Tableau V : Temps d'exposition au soleil nécéssaire (en minutes) à la synthèse de 1000 UI de vitamine D à Boston à différentes périodes 73

Tableau VI : Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'*Institute of Medicine* 74

Tableau VII : Comparaison par région et par âge du statut vitaminique D moyen de différentes populations à travers le monde 78

Tableau VIII : Liste des médicaments commercialisés dans les officines françaises contenant de la vitamine D 80

Tableau IX : Synthèse des recommandations de supplémentation en vitamine D lors d'insuffisance ou de carence 95

Tableau X : Signes cliniques et biologiques d'un surdosage en vitamine D 101

Tableau XI : Nombre de suppléments en vitamine D délivrés par année de 2007 à 2014 . 109

Tableau XII : Nombre de délivrances annuelles de suppléments en vitamine D selon la spécialité du prescripteur 114

Tableau XIII : Nombre d'unités facturées par acte selon la spécialité contenant de la vitamine D 120

Tableau XIV : Comparaison des recommandations françaises de 2001 et de celles de 2012 concernant l'apport quotidien en vitamine D 125

Tableau XV : Synthèse des recommandations de supplémentation en vitamine D en prévention d'une insuffisance 127

Abréviations et acronymes

$1,25(OH)_2D$: Calcitriol

$1,25D_3$-MARRS : *Membrane Association Rapid Response Steroid binding protein*

25(OH)D : Calcidiol

7-DHC : 7-Déhydrocholestérol

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AESA : Agence Européenne de Sécurité Alimentaire

AF2 : Fonction Activatrice dépendante du ligand 2

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

ANC : Apports Nutritionnels Conseilles

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Ca^{2+}-ATPase : Calcium-ATPase

CaT1 : *Calcium Transporter 1*

CD36 : *Cluster Determinant 36*

CKI : *Cyclin-dependent Kinase Inhibitors*

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPA : Cellules Présentatrices de l'Antigène

DBD : *DNA-Binding Domain*

DBP : *vitamin D Binding Protein*

DEQAS : *Vitamin D External Quality Assessment Scheme*

ECaC1 : *Epithelium Calcium Channel 1*

ECaC2 : *Epithelium Calcium Channel 2*

ENNS : Étude Nationale Nutrition Santé

ERK-1/2 : *Extracellular signal-Regulated Kinase*

FGF23 : *Fibroblast Growth Factor 23*

GDNF : *Glial cell-Derived Neurotrophic Factor*

GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose

GRP58 : *Glucose-Regulated Protein 58*

HAS : Haute Autorité de Santé

hCG : *human Chorionic Gonadotropin*

IDBP : *Intracellular vitamin D Binding Protein*

IFNγ : Interféron gamma

IL-2 : Interleukine 2

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCA 2 : enquête Individuelle Nationale de Consommation Alimentaire

iNOS : *inducible Nitric Oxide Synthase*

K/DOQI : *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

LBD : *Ligand Binding Domain*

MAP kinase : *Mitogen-Activated Protein kinase*

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NCEH : *National Center of Environmental Health*

NCX1 : échangeur Na^{+}/Ca^{2+}

NGF : *Nerve Growth Factor*

NIH : *National Institute of Health*

NIST : *National Institute of Standards and Technology*

NK : *Natural Killer cells*

NPC1L1 : *Niemann-Pick C1-Like1*

ODS : *Office of Dietary Supplements*

PAMP : *Pathogen Associated Molecular Pattern*

Pdia3 : *Protein disulfide isomerase Family A member 3*

PKC : Protéine Kinase C

PMCA1b : *Plasma Membrane* Ca^{2+} *ATPase 1b*

PTH : Parathormone

RANK : *Receptor Activator of Nuclear Factor κB*

RANK-L : *Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand*

RCP : Résumés des Caractéristiques du Produit

RSCa : Récepteurs Sensibles au Calcium

RXR : *Retinoid X Receptor*

SFR : Société Française de Rhumatologie

SR-BI : *Scavenger Receptor class B type I*

SUVIMAX : SUpplémentation en VItamines et Minéraux AntioXydants

TLR : *Toll-Like Receptors*

TNFα : *Tumor Necrosis Factor* alpha

TRPV5 : *Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamiliy V Member 5*

TRPV6 : *Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamiliy V Member 6*

UI : Unité Internationale

UVB : Ultraviolets B

VDR : *Vitamin D Receptor*

VDRE : Éléments de Réponse de la Vitamine D

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Si l'huile de foie de morue a traumatisé de nombreux enfants, elle les a aussi protégé du rachitisme. En effet, ce remède fut la première forme de supplémentation orale en vitamine D. Recommandée à la fin du 19ème siècle sans en connaître les propriétés par le docteur Armand Trousseau, en plus de l'exposition au soleil, son activité antirachitique fut démontrée au début du 20ème siècle par les travaux d'Edward Mellanby, et confirmée par Elmer McCollum en 1922, qui dénomma son principe actif « vitamine D » (Schlienger & Monnier, 2011). Après l'isolement de la vitamine D_2 en 1932, et de la vitamine D_3 en 1936, par Adolf Otto Windhaus, la molécule fut synthétisée par Robert Burns Woodward en 1952 (Coxam, Davicco, & Wittrant, 2014). Ces dernières années, les progrès de la science ont permis la compréhension du métabolisme de la vitamine D et l'identification de ses métabolites. La supplémentation est administrée avec plus de connaissances, gouttes et ampoules ayant remplacé la traditionnelle cuillère d'huile de foie de morue.

Il y a plus d'un siècle déjà, on avait également observé que la guérison de maladies infectieuses telles que la tuberculose était favorisée par l'exposition aux rayons du soleil. On soignait les tuberculeux dans les sanatoriums d'altitude ensoleillés, comme celui de Davos fondé en Suisse par Alexander Spengler, et décrit par Thomas Mann dans son livre paru en 1924 *La montagne magique*. L'importance du soleil dans le métabolisme de la vitamine D fut démontrée par Harry Steenbock : il découvrit dans les années 1920 que l'irradiation aux rayons ultra-violets B permettait d'augmenter le taux de vitamine D par la transformation d'un précurseur présent dans la peau (Mallet, 2014).

Aujourd'hui, les effets de la vitamine D ont largement été associés aux troubles squelettiques. Mieux encore, l'immunité et l'inflammation, la cancérologie, les maladies neuro-dégénératives et les maladies métaboliques, troubles fréquents dans notre société actuelle, y semblent également liés. Les perspectives en terme de santé publique, son coût modeste et la quasi inexistence d'effets indésirables liés à sa supplémentation, ont fait de la vitamine D un acteur de santé majeur. C'est ainsi qu'à la fin du 20ème siècle, l'heure de gloire de la « vitamine du soleil » a sonné. Études et publications portant sur le sujet se sont multipliées, et les prescriptions de supplémentation en vitamine D se sont vues évoluer au rythme des parutions de nouvelles recommandations.

C'est de l'observation de la flagrante augmentation du nombre de délivrances des formes orales de supplémentation en vitamine D dans nos officines qu'est né notre travail. Une étude a alors été envisagée, au sein de la pharmacie des Bijoins à Seichamps (Meurthe-et

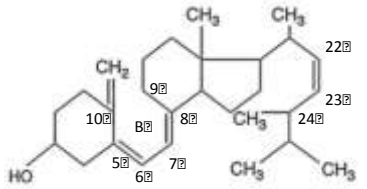
Moselle), avec pour objectif la compréhension de l'évolution des prescriptions de vitamine D, et leur mise en relation avec les dernières recommandations.

La première partie de ce travail sera consacrée aux généralités concernant la vitamine D, de son origine à ses effets, en expliquant son métabolisme. La seconde partie sera centrée sur le statut vitaminique D : la nécessité de son maintien optimal et les études épidémiologiques portées sur le sujet nous conduirons à la question de la supplémentation. Cette partie s'appuiera sur les recommandations en vigueur. Enfin, la troisième partie portera sur une observation de terrain réalisée à l'officine. Les données recueillies y seront confrontées aux recommandations, et nous y traiterons des perspectives attendues.

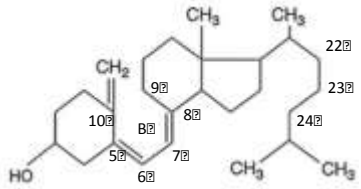
PARTIE I : LA VITAMINE D : ORIGINE, MÉTABOLISME ET FONCTIONS

A. ORIGINE

On entend par vitamine : une «substance organique active, vitale, indispensable en infime quantité à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme, qui ne peut en effectuer lui même la synthèse » (Jeuge-Maynart, 2011). Les apports en vitamine D sont exogènes, caractéristique commune aux autres vitamines et correspondant à l'apport alimentaire. Mais il existe une autre origine qui elle, est endogène. Elle résulte de la transformation par des rayonnements ultraviolets B, du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) présent dans l'épiderme, en pré-vitamine D_3. La vitamine D ne répond donc pas exactement à la définition citée. En effet, celle-ci est plutôt considérée comme une pro-hormone parce que sa source n'est pas principalement alimentaire. Également appelée calciférol, c'est un sécostéroïde existant sous deux formes : la vitamine D_2 d'origine végétale ou ergocalciférol, et la vitamine D_3 d'origine animale ou cholécalciférol. Bien que leurs structures diffèrent par leur chaine latérale, elles ont en commun leur noyau, ainsi que leur métabolisme. La vitamine D_2 possède un groupement méthyl sur le carbone 14 et une double liaison supplémentaire entre les carbones 22 et 23, mais leur noyau est le même : un dérivé du noyau cyclophénantrénique, dont la liaison 9,10 du cycle B est rompue (Schmid & Walther, 2013). Toutes deux sont des vitamines liposolubles, solubles dans les graisses et l'alcool mais insolubles dans l'eau. La vitamine D est une molécule stable jusqu'à 38°C, elle est dégradée par la lumière et l'oxygène (Mallet, 2014).



Vitamine D2 = Ergocalciférol



Vitamine D3 = Cholécalciférol

FIGURE 1 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA VITAMINE D

1. ORIGINE EXOGÈNE : LA VITAMINE D DANS L'ALIMENTATION

Les aliments contiennent principalement de la vitamine D_2 et D_3 non métabolisée, mais ils peuvent aussi contenir des métabolites hydroxylés. La forme de réserve de l'organisme, hydroxylée en position 25 et appelée 25-hydroxycholécalciférol, est présente naturellement dans certains produits alimentaires. Elle serait mieux absorbée que son précurseur. Néanmoins, il n'est pas établi que cette forme soit plus efficace que l'autre dans le maintien des taux plasmatiques.

Il existe peu de sources alimentaires en ergocalciférol. Cette vitamine D, d'origine végétale, se trouve principalement dans des champignons. Le Shiitaké (*Lentinus edodes*) a naturellement une forte concentration en pro-vitamine D_2. Séché au soleil et donc soumis aux radiations ultraviolets, les pro-vitamines D_2 qu'il contient sont transformées en pré-vitamines D_2, rapidement transformées elles aussi en vitamines D_2. Il offre alors un apport important en ergocalciférol (Keegan, Lu, Bogusz, Williams, & Holick, 2013).

La vitamine D_3 en revanche, d'origine animale, est présente dans de nombreux aliments. Sa teneur ne peut pas être exactement définie pour un type d'aliment. En effet : la saison, le mode d'élevage et sa localisation, l'alimentation et la supplémentation en vitamine D qu'à reçu l'animal, son poids et son âge, ainsi que son espèce, sont autant de facteurs susceptibles de faire varier la quantité de vitamine D_3 présente dans les denrées alimentaires obtenues. Bœuf, veau, porc, poulet, mouton, agneau et canard sont des sources de vitamine D, avec de plus hautes concentrations dans les parties grasses par rapport aux parties maigres, ainsi que dans le foie. Les œufs constituent également un apport exogène, le jaune en contenant pratiquement la totalité. Les laitages, en particulier le beurre et les fromages, du fait de leurs teneurs en matières grasses, contiennent du cholécalciférol. C'est une source faible en comparaison aux viandes et poissons, mais ils en sont souvent enrichis industriellement. La pasteurisation et la stérilisation à ultra haute température du lait ne provoquent pas de pertes significatives de vitamine D. Les foies et huiles de foies de poissons sont historiquement connus pour leur apport en vitamine D. Ce sont les sources les plus riches. Il existe des différences entre espèces, et entre individus d'une même espèce, mais on retrouve principalement la morue, le thon, le flétan, l'anchois, le maquereau, la sardine, l'anguille et le shiokara - préparation japonaise à base de mollusques, crustacés et poissons, dont les plus fréquemment retrouvés sont la seiche, le calmar, la sardine et le maquereau.

La cuisson des aliments semble peu influencer leur teneur en vitamine D. Les œufs durs par exemple, cuits dix minutes, ne contiennent que 1 à 6 % de moins de vitamine D_3, et 6 à

11 % de moins de 25-hydroxyvitamine D_3, qu'un œuf cru. Il se peut qu'une diminution soit constatée lors de la préparation de certains poissons, généralement attribuée à la perte de matières grasses due à la chaleur. A l'inverse, une augmentation de la teneur en cholécalciférol est observée à la cuisson de certaines viandes, mais celle-ci est en réalité due à la perte d'humidité, qui modifie le pourcentage de matière sèche (Schmid & Walther, 2013).

TABLEAU I : SOURCES NATURELLES DE VITAMINE D

Sources	Teneur en vitamine D (UI)
D'origine végétale	
– Champignon shiitaké séché	1600 pour 100 g
– Champignon shiitaké frais	100 pour 100 g
D'origine animale	
– **Poissons**	
o Saumon sauvage	600 à 1000 pour 100 g
o Saumon d'élevage	100 à 250 pour 100 g
o Sardine en boîte	300 à 600 pour 100 g
o Maquereau en conserve	250 pour 100 g
o Thon en boite	236 pour 100 g
– **Huiles de foie de poissons**	
o Huile de foie de thon	200 000 à 600 000 pour 100 g
o Huile de foie de flétan	2 000 000 à 4 000 000 pour 100 g
o Huile de foie de morue	10 000 à 30 000 pour 100 g
– **Foies d'animaux**	
o Foie de veau	50 pour 100 g
o Foie de bœuf	40 pour 100 g
o Foie de poulet	80 pour 100 g
– Jaune d'œuf	20 pour 1 œuf
– Produits laitiers	
o Beurre	20 à 100 pour 100 g
o Fromage	10 à 40 pour 100 g
o Lait de vache	0,4 à 4 pour 100 g
o Lait de femme	1 à 8 pour 100 g
o Laits pour nourrissons	25 à 75 pour 100 g

(Bischoff-Ferrari et al., 2012; Holick et al., 2011; Mallet, 2014)

2. *ORIGINE ENDOGÈNE*

a) Mécanisme de la synthèse de vitamine D_3 dans l'épiderme

C'est dans la peau que s'effectue la première étape de la synthèse de vitamine D dans notre organisme. On trouve dans les membranes des kératinocytes, du derme et de l'épiderme, du 7-déhydrocholestérol, un dérivé du cholestérol, également appelé pro-vitamine D_3.

Sous l'action des rayons ultraviolets B (UVB) fournis par l'ensoleillement, le 7-déhydrocholestérol est transformé en pré-vitamine D3. C'est une réaction réversible, dont l'énergie nécessaire est fournie par des UVB arrivant à la surface de la peau avec une longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm. Leur action provoque l'ouverture du cycle B du 7-DHC par rupture de la liaison 9-10, suivie de la rotation à 180° du cycle A. Environ deux heures plus tard, sous l'effet non plus des rayonnements ultraviolets, mais sous celui de la chaleur, la pré-vitamine D_3 est isomérisée en vitamine D_3 (Holick, 1994).

Il se peut que l'exposition solaire soit prolongée et excessive. La pré-vitamine D_3 ainsi que la vitamine D_3 de l'épiderme peuvent alors être dégradées en métabolites inactifs. Ces transformations sont réversibles. Il s'agit d'un rétrocontrôle négatif de l'endosynthèse de vitamine D, visant à maitriser son taux dans l'organisme. Par isomérisation, la pré-vitamine D_3 est rendue inactive, elle devient lumistérol ou tachystérol. Quand les rayonnements arrivant à la surface de la peau diminuent, ils sont à nouveau convertis en pré-vitamine D_3. De la même façon, la vitamine D_3 peut prendre la forme de 5,6-transvitamine D_3, suprastéol I ou suprastérol II (Bikle, 2011).

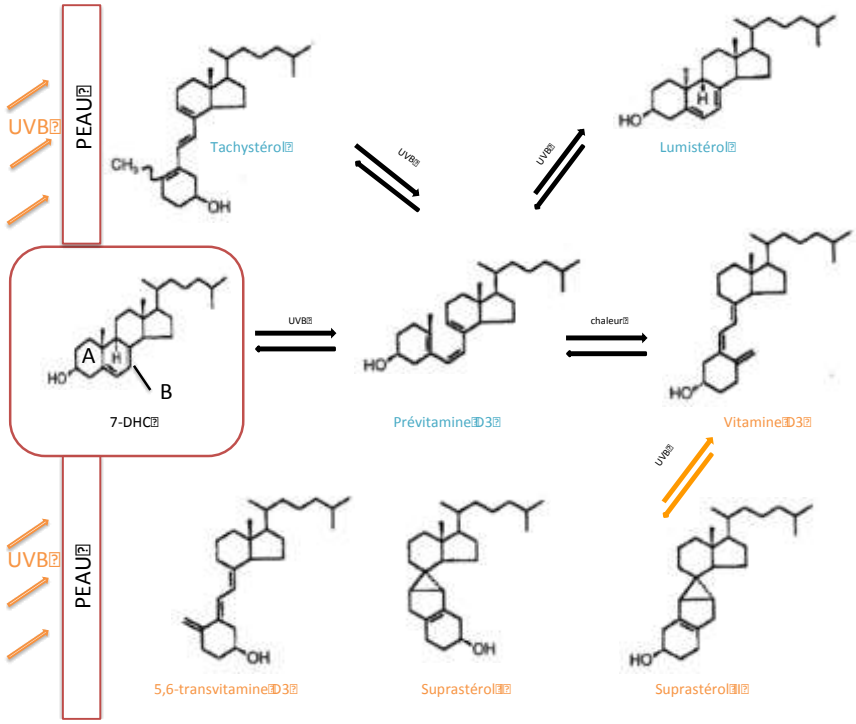


FIGURE 2 : SYNTHÈSE ENDOGÈNE DE LA VITAMINE D

La synthèse cutanée représente environ deux tiers de l'apport en vitamine D de notre organisme (Martin, 2001). L'alimentation suffit rarement à atteindre un taux optimal, l'exposition au soleil est donc un facteur dont dépend fortement le statut en vitamine D.

b) Facteurs influençant la synthèse endogène de vitamine D_3

L'apport endogène en cholécalciférol est hétérogène suivant la saison ou la population. Etant donné l'implication des UVB dans la synthèse de la vitamine D, le soleil par son rayonnement en est un acteur principal. Il ne brille pas en permanence, n'a pas la même intensité à chaque instant d'une journée et à chaque endroit de la planète. Ces variations modulent la production de vitamine D.

(1) Zone de résidence

Il est important de prendre en compte le lieu d'habitation lorsque l'on étudie le statut vitaminique D d'un individu. L'intensité avec laquelle les rayons UVB arrivent à la surface de la terre dépend de nombreux facteurs. En effet, les rayons doivent tout d'abord traverser la couche d'ozone qui les absorbe en partie. Dans les régions polluées, riches en ozone et en dioxyde d'azote, une grande quantité des photons composant les rayons ultraviolets est absorbée. Il en est de même dans les régions nuageuses. Ainsi la synthèse cutanée de vitamine D sera plus élevée chez une même personne dans une campagne ensoleillée que dans une mégapole polluée (Landrier, 2014).

La distance que les rayons ont à parcourir varie en fonction de la latitude : plus cette distance est courte, plus le rayon conserve son énergie. Il y a donc plus de rayons UVB qui arrivent avec une énergie optimale pour la conversion du 7-DHC à de faibles latitudes. En France, c'est à dire aux latitudes 40-50°N, l'intensité des UVB est suffisante seulement des mois de juin à octobre, alors qu'à Los Angeles situé à 34°N la production cutanée de cholécalciférol peut être optimale toute l'année (Holick, 1994). La saison a aussi un impact sur l'endosynthèse de la vitamine D, puisque les périodes d'ensoleillement d'une journée varient en fonction de celle-ci. L'altitude, ainsi que la surface sur laquelle les rayons se reflètent sont également des facteurs non négligeables.

Suivant l'heure de la journée, l'angle des rayons lumineux percutant la surface de la Terre varie. Lorsque le soleil est au zénith, cet angle se rapproche d'un angle droit, le rayonnement est alors plus court et il perd moins d'énergie. En France il n'y a que lorsqu'il est au zénith que le soleil permet, par la puissance de ses rayons UVB, la synthèse endogène de vitamine D (Vernay et al., 2012).

(2) Age

Avec l'âge, la synthèse cutanée de vitamine D diminue. D'une part les personnes âgées, du fait de problèmes de santé et de mobilité, sont plus sédentaires. Moins exposés aux UVB, ils

produisent moins de vitamine D. D'autre part, la composition de la peau change avec le temps. La concentration en 7-DHC est plus faible dans les peaux âgées (MacLaughlin & Holick, 1985). De ce fait, la capacité de leur épiderme à synthétiser de la vitamine D s'en trouve altérée.

(3) Pigmentation de la peau

La peau contient des mélanines. Elle sont synthétisées par les mélanocytes dans l'épiderme avant d'être transférées aux kératinocytes, et sont composées de deux types de pigments : les eumélanines et les phéomélanines. Les eumélanines exercent un pouvoir photoprotecteur parce que ce sont des pigments de couleur très foncée qui absorbent totalement la lumière : en se regroupant au dessus du noyau des kératinocytes elles protègent leur matériel génétique. Les mélanines donnent à la peau sa pigmentation : en fonction des proportions naturelles d'eumélanines et de phéomélanines, celle-ci sera plus ou moins foncée (Holubar, 2005). Les personnes à peau mate ont plus d'eumélanines, ils absorbent donc plus les rayons lumineux. Il en résulte un passage diminué des UVB à travers la peau, et donc une plus faible synthèse de vitamine D dans l'épiderme. En d'autres termes, les individus à peau foncée doivent s'exposer plus longtemps au soleil que les individus à peau claire pour produire des quantités égales de cholécalciférol (Meunier, 2008).

(4) Habitudes de vie

Le mode de vie de chaque individu peut faire varier considérablement leur production de vitamine D. La sédentarité ne concerne pas uniquement les personnes âgées. Elle empêche la production cutanée de vitamine D puisque les individus qui ne sortent pas ne sont pas exposés aux UVB. De même, le port de vêtements couvrants ne permet pas à la peau d'être au contact des rayons lumineux. L'application de crèmes de protections solaire contenant des filtres à UVB empêche également la synthèse de cholécalciférol, puisqu'elle est nécessairement activée par ces rayons, qui passent alors plus difficilement la barrière cutanée. En revanche certaines pratiques mènent à une exposition plus importante aux rayons du soleil, comme la pratique de sport en extérieur (Landrier, 2014).

B. MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

1. DE LA SOURCE À LA CIRCULATION SANGUINE

Que son origine soit exogène ou endogène, la vitamine D va être transportée à travers l'organisme par voie veineuse.

a) Lorsque la vitamine D_3 est synthétisée par la peau

Dans l'épiderme et sous l'action de la chaleur, la pré-vitamine D_3 est convertie en vitamine D_3. Cette forme diffuse à travers la peau et est libérée dans la circulation sanguine.

b) Lorsque le calciférol est apporté par l'alimentation

La vitamine D apportée par l'alimentation, aussi bien ergocalciférol que cholécalciférol, est lentement absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle (Landrier, 2014). Comme les vitamines A, E et K, c'est une vitamine liposoluble. De ce fait, après émulsion dans l'estomac résultant du brassage des aliments, elle est incorporée comme les acides gras et les monoglycérides, dans des micelles mixtes formés avec des sels biliaires, complexes hydrosolubles qui permettent la diffusion des éléments qu'ils contiennent à travers la paroi des entérocytes. À l'intérieur de la cellule intestinale, la vitamine D est incorporée dans des chylomicrons, ce qui lui permet de quitter le pôle basal de la cellule pour gagner la circulation lymphatique, puis la circulation générale et le foie (Holick, 2007).

L'absorption de la vitamine D était considérée comme un phénomène passif, mais des études récentes ont mis en évidence la présence de transporteurs impliqués dans son absorption à travers la paroi des entérocytes. Elle est donc également active. La vitamine D est un stérol, de structure similaire à celle du cholestérol, et les expériences ont prouvé que ces deux molécules utilisaient en partie les mêmes transporteurs (Reboul et al., 2011). Ils sont nombreux et pas encore tous identifiés, mais trois transporteurs en particulier permettent l'absorption active de la vitamine D :

- *Cluster Determinant 36* (CD36)
- *Niemann-pick C1-like1* (NPC1L1)
- *Scavenger Receptor class B type I* (SR-BI)

Les vitamine D_2 et D_3 qui proviennent de l'alimentation ou de la supplémentation orale, sont absorbées de façon identique. Leur absorption est lente : la vitamine D administrée est retrouvée dans les chylomicrons environ deux heures après son ingestion. Sa bonne biodisponibilité permet une absorption d'environ 80% de la dose ingérée (Thompson, Lewis, & Booth, 1966).

2. *TRANSPORT*

Après sa synthèse dans l'épiderme ou transportée par les chylomicrons après son absorption par l'intestin, la vitamine D se retrouve dans la circulation sanguine. Elle y est à 99 % liée, notamment à la *vitamin D Binding Protein* (DBP) ainsi qu'à d'autres protéines

comme l'albumine (Dusso, Brown, Slatopolsky, Adriana, & Am, 2005). Ce sont des protéines de transport appartenant à la famille des α-globulines.

La DBP est synthétisée dans le foie. Sa concentration dans le plasma est de l'ordre de 5.10^{-6} à 6.10^{-6} mol/L. Elle est environ vingt fois supérieure à celle de la vitamine D. Cet excès permet aux différents métabolites de la vitamine D d'être liés à environ 88 % à la DBP. Leur accès aux cellules cibles s'en trouve limité, et ils sont moins susceptibles d'être éliminés par voie biliaire. Ce complexe rend donc les métabolites de la vitamine D plus stables et prolonge leur demi-vie dans la circulation sanguine. L'affinité de la DBP est beaucoup plus importante pour le 25-hydroxycholécalciférol, que pour la vitamine D néosynthétisée ou le 1α,25-dihydroxycholécalciférol, expliquant sa plus forte teneur dans le plasma (Haddad, 1995).

3. TRANSFORMATIONS ENZYMATIQUES

La vitamine D à l'état de calciférol est inactive dans notre organisme. C'est sa forme hormonale qui est active. Pour le devenir, elle doit subir deux hydroxylations. La première s'effectue dans le foie, elle aboutit à la formation du calcidiol [25(OH)D], qui lié à la DBP est la principale forme circulante de vitamine D et est un bon reflet du statut vitaminique D. Une deuxième hydroxylation, qui a lieu principalement dans le rein, permet d'obtenir le calcitriol [$1,25(OH)_2D$], forme hormonale active de la vitamine D.

a) Hydroxylation hépatique

Lorsque la vitamine D a atteint la circulation sanguine, elle gagne le foie. C'est là qu'elle va subir sa première transformation. Les enzymes responsables de cette réaction sont des hydroxylases, enzymes à cytochrome P450 (CYP450), principalement le CYP2R1, et plus faiblement le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2. Le calciférol subit une hydroxylation en position 25, on obtient le calcidiol ou 25-hydroxycholécalciférol [25(OH)D]. La forme hydroxylée obtenue regagne la circulation générale. Complexée à la DBP pour qui il a une forte affinité, le calcidiol a une demi-vie d'environ 3 semaines dans le plasma. Il représente bien les réserves en vitamine D, ce qui fait de lui le marqueur sérique du statut en vitamine D de l'organisme, mesuré lors des dosages sanguins (Landrier, 2014).

b) Hydroxylation rénale

Le sang arrivant aux reins est filtré par les glomérules. La 25(OH)D liée à la DBP s'y trouvant va, après son passage glomérulaire, se retrouver dans le tubule proximal rénal. L'endocytose du calcidiol est effectuée par les cellules épithéliales du tubule proximal du

rein. Au niveau des microvillosités de leur bordure en brosse, des récepteurs de la DBP captent le complexe 25(OH)D-DBP. Des protéines de surface entrent en jeu : d'une part la cubuline qui séquestre la DBP à la surface de la cellule, d'autre part la mégaline qui internalise la 25(OH)D. La DBP est ensuite dégradée.

La 25(OH)D se lie à d'autres transporteurs dans la cellule rénale : les *Intracellular vitamin D Binding Protein* (IDBP). Ils permettent son acheminement jusqu'aux mitochondries où a lieu la seconde hydroxylation de la vitamine D, en position 1. C'est une réaction enzymatique faisant intervenir la 1α-hydroxylase ou CYP27B1. La molécule obtenue correspond à la forme hormonale de la vitamine D : le calcitriol ou 1α,25-dihydroxycholécalciférol [1,25$(OH)_2$D]. C'est le métabolite actif de la vitamine D. Lorsqu'il est synthétisé par le rein, son activité est endocrine. Comme les autres, il est couplé à la DBP dans le sang. La 1,25$(OH)_2$D est en très faible quantité par rapport à la 25(OH)D puisque sa concentration dans le plasma est environ 1000 fois inférieure. Sa demi-vie n'est que de 3 à 4 heures. Cette différence s'explique par sa plus faible affinité pour la DBP (Dusso et al., 2005).

c) Hydroxylation extra-rénale

D'autres organes que le rein sont capables d'hydroxyler la 25(OH)D en position 1 car le CYP27B1 est présent dans d'autres cellules, telles que : les kératinocytes, les adipocytes, les lymphocytes, les macrophages, les cellules β du pancréas, les cellules parathyroïdiennes. Cette synthèse se fait davantage dans certaines conditions, comme la grossesse, l'insuffisance rénale chronique, la sarcoïdose, la tuberculose, la granulomatose ou encore la polyarthrite rhumatoïde. Quand l'hormone est synthétisée dans des tissus extrarénaux, elle a une activité autocrine ou paracrine (Dusso et al., 2005).

d) Inactivation

Une enzyme peut inactiver localement la vitamine D, elle est ubiquitaire et peut donc mener son activité dans tout l'organisme. Il s'agit de la 24-hydroxylase ou CYP24A1. Elle effectue une hydroxylation en position 24 sur les métabolites de la vitamine D. Le CYP24A1 convertit d'une part la 25(OH)D en 24,25-dihydroxyvitamine D [24,25$(OH)_2$D] ou secalciférol, et d'autre part la 1,25$(OH)_2$D en 1,24,25-trihydroxyvitamine D [1,24,25$(OH)_3$D] ou calcitetrol. Ce sont deux métabolites inactifs, qui vont ensuite être dégradés en acide calcitroïque, éliminé par voie biliaire (Girgis, Clifton-Bligh, Hamrick, Holick, & Gunton, 2013).

4. RÉGULATION DU MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

a) Régulation de l'hydroxylation hépatique

L'hydroxylation en position 25 de la vitamine D n'est pas finement régulée. Elle est proportionnelle à la quantité de calciférol ingérée ou synthétisée par la peau. Elle semble tout de même dépendante de la concentration sanguine en 25(OH)D : après ingestion d'une quantité égale de vitamine D, l'hydroxylation hépatique est plus élevée dans le cas où la teneur en 25(OH)D du plasma est moins importante. Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'existence de différentes formes de 25-hydroxylases : le CYP2R1, le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2 (J. C. Souberbielle, Maruani, & Courbebaisse, 2013).

b) Régulation de l'hydroxylation rénale

Contrairement à la précédente, la seconde hydroxylation de la vitamine D est finement régulée. Elle dépend du calcium, du phosphore et de la parathormone (PTH) : elle est adaptée aux besoins de l'organisme en calcium. Cette régulation limite également le risque de toxicité : pour ne pas atteindre de doses trop élevées, la vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur sa production.

Une hypocalcémie ou une hypophosphatémie activent la production de vitamine D en stimulant la 1α-hydroxylase. A l'inverse, l'hyperphosphatémie et l'hypercalcémie sont inhibitrices. Stimulée par l'hypocalcémie, l'augmentation de la PTH active également le CYP27B1 responsable de l'hydroxylation rénale.

Le *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23), une hormone produite par les ostéoblastes et les ostéocytes, régule l'homéostasie du phosphate. Il est présent dans les cellules tubulaires du rein. Lorsque la concentration plasmatique en phosphate est trop élevée, il diminue sa réabsorption rénale (Pekkinen et al., 2015). Il inhibe le CYP27A1 et active le CYP24A1. C'est donc un inhibiteur de la synthèse de $1,25(OH)_2D$ (Shimada et al., 2004).

Lorsque la concentration en calcitriol augmente, l'activité du CYP24A1, enzyme responsable de l'inactivation des métabolites de la vitamine D, augmente également, entrainant une inactivation de la 25(OH)D et la $1,25(OH)_2D$. De plus, le CYP27B1 rénal est inhibé. C'est un mécanisme de rétrocontrôle négatif de la vitamine D. La synthèse de sa forme hormonale s'en trouve diminuée, et par ce biais, le risque d'excès de vitamine D dans l'organisme est évité (Dusso et al., 2005).

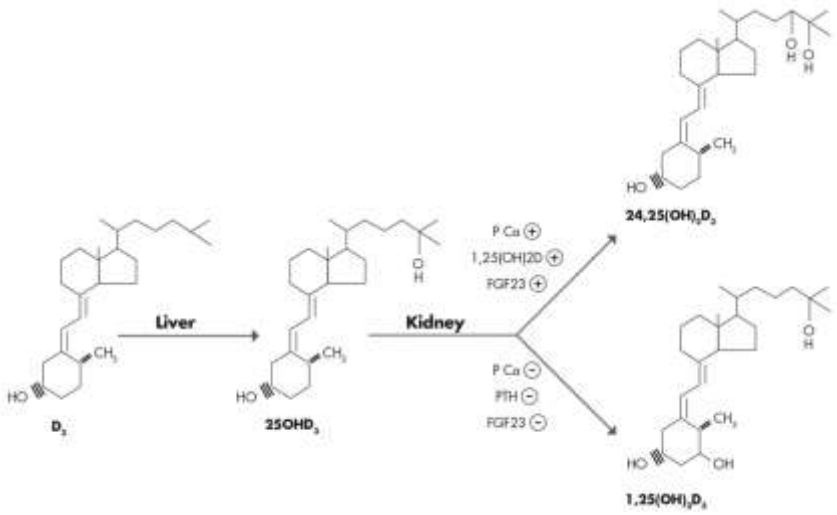


FIGURE 3 : HYDROXYLATIONS DE LA VITAMINE D

La vitamine D_3 subit une première hydroxylation en position 25 dans le foie, conduisant a la formation de 25(OH)D. Une seconde hydroxylation dans le rein permet d'obtenir la forme hormonale active de la vitamine D : la $1,25(OH)_2D$. Cette seconde étape est régulée par le calcium, le phosphore, la PTH, le FGF23, ainsi que la $1,25(OH)_2D$ elle même, et peut aboutir à la production de $24,25(OH)_2D$ lorsque elle est inhibée.

c) Régulation de l'hydroxylation extrarénale

La production extra-rénale de $1,25(OH)_2D$ ne dépend pas du métabolisme phosphocalcique ni du FGF23, mais seulement de la concentration en 25(OH)D du liquide extracellulaire des tissus où elle a lieu, ainsi que de facteurs locaux tels que cytokines ou facteurs de croissance.

Le CYP27B1 est présent dans les kératinocytes et les macrophages, il leur permet d'hydroxyler la 25(OH)D circulante en sa forme hormonale active. La régulation de cette hydroxylation est différente de celle qui se produit dans le rein. Les macrophages expriment dans leur cytoplasme une forme de CYP24A1 non fonctionnelle. Elle est en compétition avec la 24-hydroxylase également présente et lui limite donc l'accès aux métabolites de la vitamine D. Ainsi le catabolisme de la 25(OH)D et de la $1,25(OH)_2D$ dans ces cellules est inhibé (Ren et al., 2005).

Les kératinocytes possèdent un CYP24A1 fonctionnel qui permet de contrôler la concentration en vitamine D. Il est induit par le calcitriol lui même, et entraîne l'inactivation des métabolites (Xie et al., 2002). Des facteurs locaux interviennent également dans la régulation de l'hydroxylation de la 25(OH)D dans les kératinocytes : le *Tumor Necrosis*

Factor-alpha (TNFα) et l'interféron gamma (IFNγ) y stimulent la production de $1,25(OH)_2D$ (Olmos-Ortiz, Avila, Durand-Carbajal, & Díaz, 2015).

5. *STOCKAGE*

La production de vitamine D dans l'épiderme et son ingestion ne sont pas constantes. Elle peut être mise en réserve dans l'organisme afin de couvrir les besoins lorsque l'apport diminue. Cependant, cette réserve est faible et ne peut pallier qu'une quinzaine de jours aux besoins quotidiens. L'endocytose des métabolites de la vitamine D dans ces cellules de réserve semble être un mécanisme identique à celui des cellules du tubule proximal rénal : elle fait appel à la mégaline (Abboud et al., 2013).

La vitamine D est stockée sous deux formes : à environ 65 % en calciférol et 35 % en calcidiol. La vitamine D non hydroxylée est contenue principalement dans le tissu adipeux, mais un tiers de sa quantité est retrouvé dans d'autres tissus. La 25(OH)D en revanche est fortement présente dans le sérum, liée à la DBP et avec une demi-vie de 45 jours. On y trouve 30 % de sa teneur totale dans l'organisme, 35 % sont contenus dans les adipocytes, 20 % dans le muscle et 15 % dans les autres tissus, notamment le foie (Guilland, 2015).

Le stockage de la vitamine D dans les cellules adipeuses peut poser problème chez les personnes obèses. En effet, il semblerait que la vitamine D ait une disponibilité plus faible dans cette population. Une étude a mis en évidence cette différence : des personnes obèses et non obèses ont été exposées à une dose identique d'UVB, puis 24 heures après on a mesuré le taux de vitamine D_3 dans leur sang. Il s'est avéré qu'il était 57 % plus faible chez les obèses par rapport aux non-obèses, alors que la composition de la peau en 7-DHC et le taux de conversion en pré-vitamine D_3 étaient identiques dans les deux groupes. La quantité de vitamine D_3 retrouvée dans le sang était inversement corrélée à l'indice de masse corporelle des sujets de l'étude. Les auteurs en ont conclu que l'écart retrouvé entre les concentrations sériques d'obèses et non-obèses n'était pas dû à un défaut de métabolisme, mais à une diminution de la disponibilité de la vitamine D stockée dans le tissu adipeux après sa synthèse ou son absorption chez les personnes en surpoids (Wortsman, Matsuoka, Chen, Lu, & Holick, 2000).

6. *CATABOLISME*

L'excrétion de la vitamine D se fait principalement par voie fécale. La 24-hydroxylase, induite par le calcitriol, inactive la 25(OH)D en $24,25(OH)_2D$ et la $1,25(OH)_2D$ en $1,24,25(OH)_3D$, eux même ensuite métabolisés en acide calcitroïque. Ce dernier se retrouve excrété dans les selles par voie biliaire (Jones, Strugnell, & DeLuca, 1998).

7. RÉSUMÉ

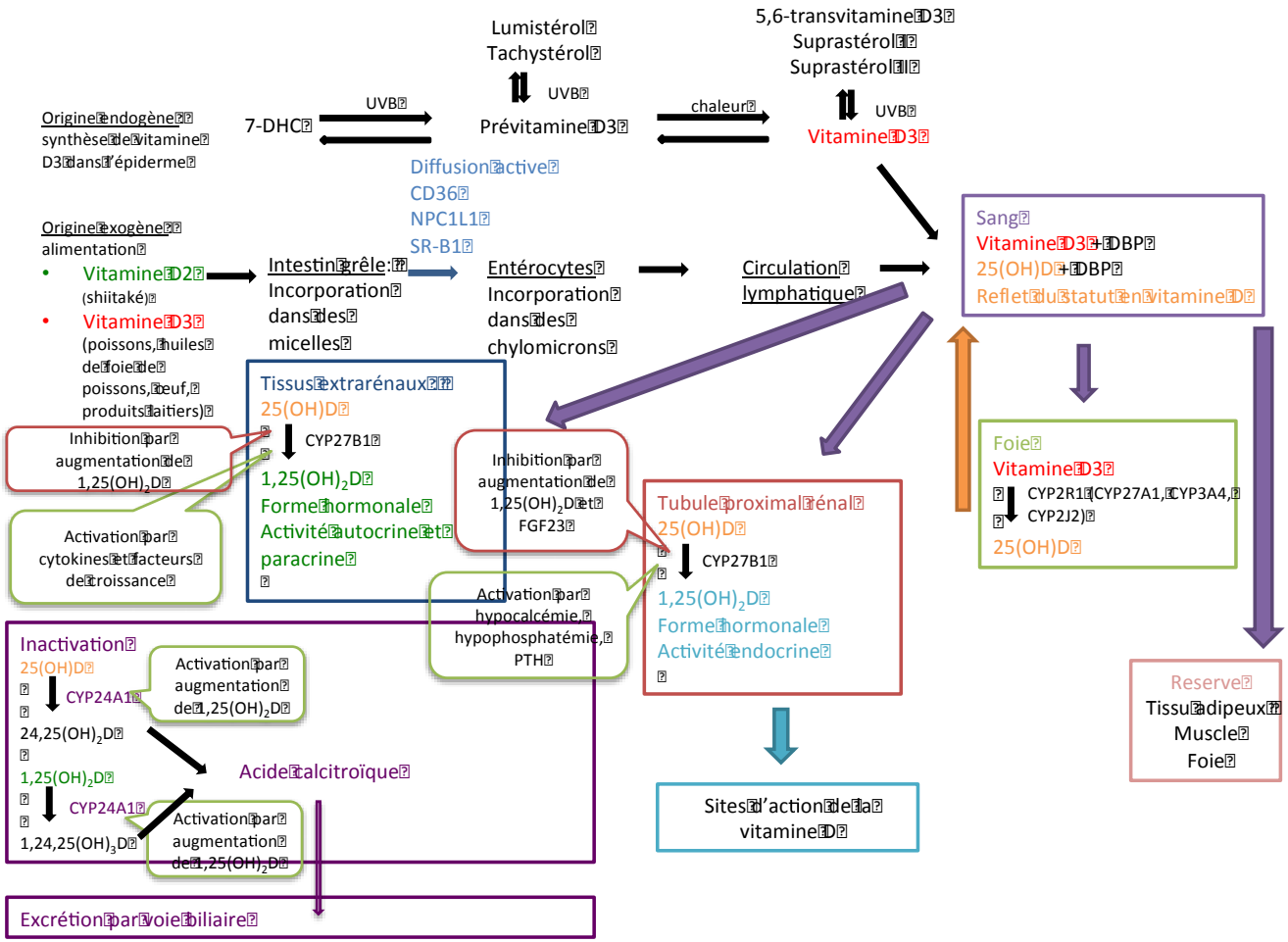


FIGURE 4 : SCHÉMA RÉCAPITULATIF DU MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D

C. RÔLE DE LA VITAMINE D CHEZ L'HOMME

1. *MODE D'ACTION DANS LA CELLULE*

a) Action génomique

La vitamine D est active physiologiquement sous sa forme hormonale, c'est-à-dire hydroxylée en position 1 et 25. La $1,25(OH)_2D$, comme toutes les autres hormones, agit en se liant à un récepteur spécifique : le *Vitamin D Receptor* (VDR), pour qui elle a une affinité de 10^{-10} M. Elle est 1000 fois moins élevée entre VDR et 25(OH)D. C'est un récepteur nucléaire présent dans le cytosol de toutes les cellules, à part celui des globules rouges, des cellules du muscle strié mature, et de certaines cellules cérébrales (J.-C. Souberbielle et al., 2013). La liaison de la vitamine D au VDR nucléaire entraine une action génomique, et étant donnée l'ubiquité de ce récepteur, cette action se porte sur un nombre important de gènes. En effet, presque tous les tissus de notre organisme expriment le VDR, et plus de 3 % de nos gènes sont modulés par le calcitriol (Coxam et al., 2014). En conséquence, on devine la multitude de voies métaboliques dans lesquelles la vitamine D peut être impliquée.

Dans le cytoplasme des cellules, la $1,25(OH)_2D$ se lie au domaine de liaison du VDR ou *Ligand Binding Domain* (LBD), situé dans le domaine C-terminal du récepteur. C'est majoritairement le groupement 1α-hydroxyle du cycle A de la vitamine D qui permet cette association, en plus de certains domaines spécifiques du VDR, expliquant la forte affinité pour ce métabolite par rapport aux autres qui ne sont pas hydroxylés en position 1. La fixation de la $1,25(OH)_2D$ au VDR entraine un changement de conformation de ce dernier : l'hélice 12 située dans la région carboxy-terminale du LBD est repositionnée, modifiant la structure tridimensionnelle du VDR. Ce mécanisme est nommé fonction activatrice dépendante du ligand 2 (AF2), et est à l'origine du recrutement de protéines de mouvements qui vont permettre la translocation rapide, le long de microtubules, du complexe calcitriol-VDR vers le noyau de la cellule. Le VDR s'associe ensuite au *Retinoid X Receptor* (RXR) présent dans le noyau cellulaire, dont le ligand est l'acide rétinoïque 9-cis. L'hétérodimère ainsi formé se lie, par le domaine de liaison de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) du VDR (*DNA-Binding Domain ou* DBD), à l'ADN contenu dans le noyau cellulaire. Cela se fait au niveau de sites appelés Éléments de Réponse de la Vitamine D (VDRE) contenus dans les régions promotrices de gènes dont l'expression est régulée par la pro-hormone. Il s'en suit alors l'expression ou la répression de ces gènes, codant des protéines impliquées dans des voies biologiques variées.

La régulation des actions génomiques de la vitamine D associée à son récepteur est multifactorielle, et de ce fait très complexe. D'une part, la liaison de la $1,25(OH)_2D$ au VDR et son acheminement vers le noyau de la cellule dépend du type cellulaire et de sa composition. La concentration en calcitriol et en VDR varie d'une cellule à l'autre, ainsi que la présence d'IDBP qui modulent le trafic intracellulaire ainsi que la vitesse d'association entre ligand et récepteur. D'autre part, plusieurs domaines du VDR influencent son association au RXR dans le noyau cellulaire. Cette hétérodimérisation dépend premièrement du LBD, son intégrité est indispensable à la fusion VDR-RXR. Deuxièmement, le DBD par lequel le VDR se lie à l'ADN des gènes cibles présente deux motifs en doigts de Zinc, qui lui permettent de s'attacher aux VDRE. Il existe plusieurs types de VDRE. Certains induisent la transcription des gènes, alors que d'autres au contraire l'inhibent. Enfin, le domaine d'hétérodimérisation avec le RXR et le domaine AF2 du VDR font entrer en jeu des co-régulateurs. Le domaine AF2 par exemple, permet le recrutement de protéines interagissant avec le VDR telles que des composants du complexe d'initiation de la transcription, l'ARN polymérase II ou des co-activateurs de transcription, qui modifient la chromatine et induisent la transcription des gènes. A l'inverse, certains corépresseurs empêchent l'exposition de la chromatine et inhibent ainsi la transcription (Dusso et al., 2005).

b) Action non génomique

La vitamine D peut également avoir une action non génomique, à effets rapides, pas totalement expliquée à l'heure actuelle (Nemeress, Dormanens, Hammondn, Okamuran, & Norman, 1994). Dans ce cas, la $1,25(OH)_2D$ se lie à une protéine de liaison présente dans la membrane des cellules : la *Protein disulfide isomerase Family A member 3* (Pdia3), également appelée : ERp57, *Glucose-Regulated Protein 58* (GRP58) ou *Membrane Association Rapid Response Steroid binding protein* ($1,25D_3$-MARRS). La liaison du calcitriol à ces récepteurs membranaires induit une augmentation rapide de l'absorption du calcium dans l'entérocyte (Nemere, Garbi, Hämmerling, & Khanal, 2010). En effet, lorsque la $1,25(OH)_2D$ se fixe au récepteur Pdia3 et l'active, elle stimule la Protéine Kinase C (PKC) et la *Mitogen-Activated Protein kinase* (MAP kinase), les phospholipases A_2 et C, ainsi que l'ouverture de canaux calciques, à l'origine de cette réponse rapide. L'action non génomique de la vitamine D a été décrite de la même façon dans d'autres types cellulaires, comme dans les ostéoblastes, mais son aspect ubiquitaire n'a pas encore été totalement établi. Il est à noter que le VDR semblerait tout de même indispensable à ces effets non génomiques (Landrier, 2014).

2. ACTIONS BIOLOGIQUES DE LA VITAMINE D

a) Effets classiques

Le rôle historiquement établi de la vitamine D se porte sur la minéralisation osseuse et le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Le calcitriol a été identifié au 20ème siècle, l'huile de foie de morue ayant fait ses preuves contre le rachitisme depuis le 19ème siècle (Mallet, 2014). La forme hormonale active de la vitamine D assure ces effets dits « classiques » en intervenant au niveau de l'intestin, des reins et des glandes parathyroïdes, ainsi qu'en agissant directement sur l'os.

(1) Action de la vitamine D dans l'intestin

Les VDR présents au niveau de l'intestin permettent à la $1,25(OH)_2D$ d'augmenter l'absorption de calcium. En effet, 10 à 15 % du calcium consommé est absorbé au niveau du duodénum et de la portion proximale du jéjunum par un phénomène passif. Lorsque la vitamine D se fixe à son récepteur, cette absorption augmente de 30 à 40 %. Il en est de même pour l'absorption des phosphates inorganiques , qui passe de 60 à 80 % en présence de calcitriol (Holick, 2007).

Le calcitriol stimule l'expression des transporteurs TRPV6 (*Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamiliy V Member 6*) également appelés CaT1 (*Calcium Transporter 1*) ou ECaC2 (*Epithelium Calcium Channel 2*), et TRPV5 (*Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamiliy V Member 5*) ou ECaC1 (*Epithelium Calcium Channel 1*), qui permettent la capture de calcium au pôle luminal des entérocytes. La $1,25(OH)_2D$ active également les calbindines, protéines contenues dans les cellules intestinales permettant le transport du calcium d'un pôle à l'autre de la cellule. La sortie de cet élément est ensuite assurée par la Calcium-ATPase (Ca^{2+}-ATPase), la PMCA1b (*Plasma Membrane Ca^{2+} ATPase 1b*) et l'échangeur Na^+/Ca^{2+} (NCX1), sous l'influence de la vitamine D. L'hormone agit par l'intermédiaire de son récepteur, le VDR, mais une action rapide par l'intermédiaire de la Pdia3 semble aussi contribuer à l'absorption intestinale du calcium.

Le $1,25(OH)_2D$ augmente l'absorption des phosphates en augmentant la fluidité des membranes entre entérocytes et plasma, ainsi qu'en stimulant l'expression de cotransporteur Sodium-Phosphate. (Dusso et al., 2005)

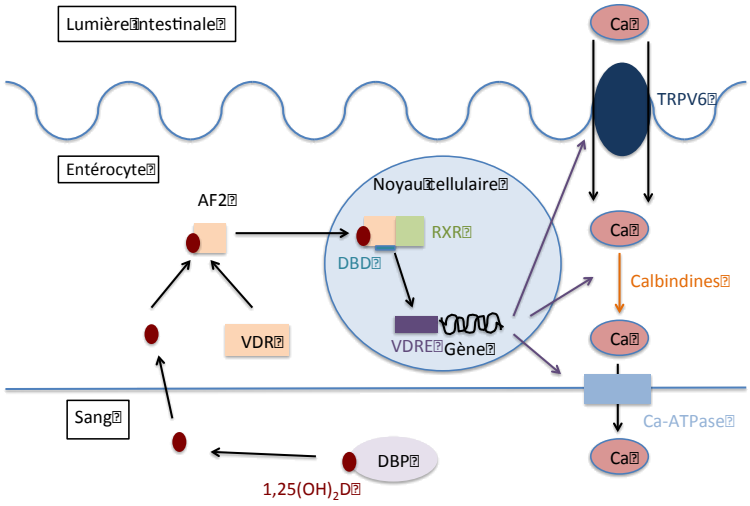


FIGURE 5 : SCHÉMA REPRÉSENTANT L'ACTION GÉNOMIQUE DE LA 1,25(OH)$_2$D SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DU CALCIUM

La 1,25(OH)$_2$D se dissocie de son transporteur, la DBP, afin de quitter la circulation générale et pénétrer dans le cytosol de la cellule intestinale. Elle s'y lie au VDR, ce qui induit son changement de conformation (AF2). Le complexe ainsi formé gagne le noyau cellulaire, s'associe au RXR, et par son DBD se fixe au VDRE des gènes, stimulant l'expression de TRPV6 qui permet le passage du calcium de la lumière intestinale au cytoplasme de l'entérocyte. Les calbindines sont également activées, assurant le transport du calcium du pôle luminal de la cellule au pôle basal, où la Ca^{2+}-ATPase le libère dans le sang après avoir été activée elle aussi par le calcitriol.

(2) Action de la vitamine D au niveau du rein

Dans le rein, la vitamine D a pour activité principale le contrôle de son homéostasie. La production rénale de calcitriol y est finement régulée, par le biais de la 1α-hydroxylase et de la 24-hydroxylase présentes dans les cellules. Il induit également la mégaline, qui permet l'internalisation de la 25(OH)D circulante dans les cellules du tubule contourné proximal.

Outre sa régulation, le calcitriol joue également dans le rein un rôle direct sur la réabsorption du calcium. En effet, comme dans les cellules de l'intestin, la 1,25(OH)$_2$D stimule dans les cellules du tubule contourné distal TRPV5 permettant la réabsorption de calcium par la cellule rénale, ainsi que l'expression des calbindines facilitant son transport intracellulaire.

D'autres actions sont effectuées au niveau rénal sur la réabsorption de calcium et des ions phosphates, mais ne sont pas dues directement au calcitriol. C'est le cas de l'excrétion rénale du calcium : son transport dans le tubule distal est accéléré par la 1,25(OH)$_2$D, mais est initialement induit par la PTH. De même, la réabsorption des ions phosphates stimulée

par la PTH peut être facilitée par la 1,25$(OH)_2$D, mais n'est pas liée à une action directe de cette dernière sur le rein (Dusso et al., 2005).

(3) Action de la vitamine D au niveau des glandes parathyroïdes

Les glandes parathyroïdes détectent les variations de calcémie parce qu'ils expriment des Récepteurs Sensibles au Calcium (RSCa). Lorsqu'une diminution de calcium circulant se fait ressentir, la synthèse de PTH par ces glandes est augmentée.

Le calcitriol inhibe la synthèse de PTH ainsi que la croissance des cellules parathyroïdes, par effet suppresseur. Il régule également le nombre de VDR présent dans les cellules parathyroïdes. De plus, le couple 1,25$(OH)_2$D-VDR induit la transcription du gène codant les RSCa, il module donc la réponse des glandes parathyroïdes au calcium (Dusso et al., 2005).

(4) Action de la vitamine D sur l'os

En augmentant leur absorption au niveau de l'intestin, la vitamine D permet de maintenir les taux de calcium et de phosphore circulant dans l'organisme, principaux acteurs de la minéralisation de l'os. Il est reconnu de longue date que la carence en vitamine D engendre un rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte, dont les symptômes sont la conséquence de troubles de la minéralisation osseuse.

La vitamine D a aussi une action directe sur les cellules osseuses. En effet, les ostéoblastes présentent le VDR dans leur cytoplasme, permettant l'action du calcitriol. De plus, ces cellules produisent elles-même le métabolite actif de la vitamine D : la présence du CYP27B1 dans les ostéoblastes permet l'hydroxylation extra-rénale de la 25(OH)D circulante en 1,25$(OH)_2$D. Au niveau des ostéoblaste d'une part, cellules responsables de la formation de l'os, la 1,25$(OH)_2$D régule la transcription du gène codant la chaine α1 du collagène de type I, et induit la production de phosphatase alcaline, d'ostéopontine et d'ostéocalcine. Ainsi, elle participe à la formation de la matrice extracellulaire osseuse, et à sa minéralisation. D'autre part, la 1,25$(OH)_2$D agit sur les cellules en charge de la résorption osseuse, assurant avec les ostéoblastes, et par l'initiation et le contrôle des ostéocytes, le remodelage permanent du tissu : les ostéoclastes. Elle stimule l'expression de *Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand* (RANK-L) par les ostéoblastes qui, après fixation à leur récepteur RANK (*Receptor Activator of Nuclear Factor κB*) à la surface des préostéoclastes vont induire leur fusion en ostéoclastes multinucléés. En même temps, elle inhibe l'ostéoprotégérine qui bloque la liaison de RANK-L à RANK, ce qui a pour but d'augmenter la formation d'ostéoclastes (De Vernejoul & Marie, 1993).

Le cartilage est une autre cible de la vitamine D. Les VDR présents dans le cytosol des chondrocytes le permettent. Ces cellules sont également équipées de CYP27B1 et de CYP24A1, qui conduisent à une hydroxylation locale de la 25(OH)D en 1,25$(OH)_2$D, ou 24,25$(OH)_2$D qui, dans les zones de repos, stimule la maturation et la différenciation des chondrocytes. La 24,25$(OH)_2$D accroit l'activité des phosphatases alcalines qui participent à la fabrication du tissu osseux et du cartilage, et la synthèse des glycosaminoglycanes sulfatés qui le composent, il a donc un rôle important dans le développement de ce tissu. De plus, une augmentation du taux de 24,25$(OH)_2$D circulant après une fracture, suggèrerait selon de récentes études un éventuel rôle de ce métabolite dans la réparation des fractures osseuses (St-Arnaud & Naja, 2011).

b) Effets non-classiques

L'identification de la forme hormonale active de la vitamine D, le calcitriol, date des années 1970. Son récepteur, le VDR, n'a été cloné qu'en 1987, et son identification dans pratiquement tous les tissus de l'organisme a engendré de nouvelles et nombreuses études sur les rôles physiologiques que pouvait avoir la vitamine D, en dehors de son rôle dans le rachitisme et l'ostéomalacie, reconnu de longue date. L'intérêt croissant porté à la vitamine D ces dernières années a permis d'établir des liens entre cette dernière et maladies chroniques et auto-immunes, non liées au squelette, et dont la répartition géographique suivait celle du statut vitaminique D. Il a par exemple été démontré que le risque de développer une sclérose en plaque était diminué avec une exposition solaire plus importante dans l'enfance, et par conséquent un statut en vitamine D plus haut (Van der Mei et al., 2003). Bien que ces études soient difficiles à interpréter et souvent controversées, elles impliquent la vitamine D dans un grand nombre de régulations physiologiques, et offrent de réelles perspectives en terme de santé publique (Rosen et al., 2012). Les effets extra-osseux de la vitamine D ont été désignés d'effets « non classiques ».

(1) Vitamine D et cycle cellulaire

La 1,25$(OH)_2$D peut induire la différenciation cellulaire. C'est le cas dans la peau, où elle stimule la différenciation des kératinocytes par l'intermédiaire de leurs VDR. Après avoir observé une alopécie chez les souris n'ayant pas de VDR, le rôle de la vitamine D dans la différenciation des follicules pileux a également été étudié et mis en évidence (Bikle, Oda, Tu, & Jiang, 2015).

Le calcitriol peut à l'inverse inhiber la prolifération cellulaire, notamment celle des cellules tumorales exprimant le VDR. Par exemple, les gènes *CDKN1A* et *GADD45A* impliqués dans

le développement de cancers du sein, de la prostate, ou encore dans des cellules leucémiques, ont un VDRE leur permettant de fixer le complexe $1,25(OH)_2D$-VDR, lequel induit leur expression qui aboutit à la synthèse de la protéine p21 : une CKI (*Cyclin-dependent Kinase Inhibitors*) provoquant l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1. La cellule tumorale ne peut donc pas entrer en phase de synthèse, il n'y a pas de mitose et sa prolifération est alors impossible (Jensen, Madsen, Lukas, & Binderup, 2001). L'effet antiprolifératif de la vitamine D peut aussi être associé à la répression de proto-oncogènes qui sont des régulateurs positifs de la prolifération des cellules cancéreuses, comme le proto-oncogène Myc. De plus, elle inhibe la prolifération des cellules endothéliales, en particulier celle des tissus tumoraux, ainsi que l'expression de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dans certains cancers prostatiques : le calcitriol inhibe donc également l'angiogenèse péritumorale, à l'origine du développement de métastases. Des protéines pro-apoptotiques telles que BAX, BAK et BAD, peuvent être induites par la vitamine D, de la même façon qu'elle peut inhiber des protéines anti-apoptotiques comme Bcl-2 et Bcl-x. Cette activité s'observe dans certains cancers, tels que cancer de la prostate, du colon et de la peau. D'autres mécanismes encore peu connus confèrent à la vitamine D un rôle dans la prolifération cellulaire, notamment par le biais des récepteurs MARRS permettant l'initiation d'effets non génomiques rapides.

Ces activités impliquent donc directement la vitamine D dans la défense anti-cancéreuse, d'autant plus qu'il a été démontré qu'elle potentialisait l'action anti-tumorale de certains médicaments, tels que les analogues du platine, les taxanes et les agents intercalants. Le calcitriol facilite par exemple l'apoptose des cellules traitées par le cisplatine dans les carcinomes basocellulaires (Firmin, Lamy, Romieu, & Jacot, 2014).

(2) Effets de la vitamine D sur l'immunité

Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales ont mis en relation statut en vitamine D et maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaque, le diabète ou la polyarthrite rhumatoïde (Briot et al., 2009). De plus, on s'est aperçu que les macrophages, ainsi que d'autres cellules du système immunitaire étaient capables d'exprimer le CYP27B1 et ainsi produire localement la forme hormonale active de la vitamine D : le calcitriol. L'action de la vitamine D sur le système immunitaire a alors été suggérée. La présence de VDR dans le cytosol des macrophages, des lymphocytes B et T, des polynucléaires neutrophiles et des cellules dendritiques, plus particulièrement lorsque ces cellules sont activées, confirme cette hypothèse. La vitamine D intervient dans les deux facettes de l'immunité : l'immunité innée et l'immunité adaptative, par un mode d'action endocrine lorsque le calcitriol utilisé provient

du rein par voie sanguine, intracrine ou paracrine lorsqu'il est utilisé après conversion de 25(OH)D en 1,25$(OH)_2$D dans les cellules immunitaires.

Immunité innée

L'immunité innée est une réponse rapide de l'organisme à un pathogène. Elle n'est pas spécifique, mais constitue une première barrière à l'infection. Les cellules immunitaires actrices de cette réponse sont les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules tueuses naturelles (*Natural Killer cells* ou NK). Les récepteurs TLR (*Toll-Like Receptors*) présents à la surface des cellules immunitaires reconnaissent des motifs associés aux pathogènes (*Pathogen Associated Molecular Pattern* ou PAMP), conservés à l'intérieur d'une classe microbienne, tels que l'ARN double brin chez les virus à ARN ou le lipopolysaccharide des bactéries à gram négatif. Il en existe plusieurs types chez l'Homme, qui activés, entrainent une cascade de signalisation intracellulaire. Cela aboutit à la production de cytokines, qui modulent la réponse immunitaire induite.

La stimulation des TLR conduit à l'expression de CYP27B1 et VDR dans les cellules immunitaires, ainsi qu'à la production de cathélicidine et β-défensine 4A, des peptides antimicrobiens. La 1,25$(OH)_2$D circulante permet l'action génomique au niveau des VDR, mais également la 25(OH)D que les monocytes et macrophages vont être capables de transformer et utiliser. La vitamine D agit donc dans ce cas non seulement par une action endocrine, mais aussi par effet intracrine. Ce système subit un rétrocontrôle négatif qui permet d'éviter un état inflammatoire trop important : la calcitriol inhibe les TLR après leur activation et le début de la réaction. Il n'est pas spécifique aux cellules immunitaires puisqu'il est utilisé par les kératinocytes, les cellules du tube digestif et de l'épithélium bronchique, les cellules déciduales et les cellules trophoblastiques. Les peptides antimicrobiens synthétisés ont des activités antibactériennes et antivirales, ainsi le statut en vitamine D pourrait influencer la défense de l'individu contre une infection grippale, le bacille tuberculeux ou encore *Helicobacter pylori*.

Le calcitriol induit, en plus de l'expression de VDR, CYP27B1 et cathélicidine, la production et la prolifération de NK. Ces cellules provoquent l'autophagie des macrophages, un mécanisme de défense antivirale inhibé lors d'une infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). La réplication intracellulaire du VIH pourrait donc être également limitée par ce mode de défense de l'organisme, dépendant de la vitamine D (Viard, 2015).

Immunité adaptative

À la différence de l'immunité innée, l'immunité adaptative est lente à se mettre en place. Elle est en revanche plus puissante. Elle fait appel à des cellules circulantes dont la réponse immune est spécifique au motif antigénique visé, et capables de constituer une mémoire immunitaire.

Les cellules qui y sont mises en jeu sont d'une part les lymphocytes T. On parle alors d'immunité à médiation cellulaire : principale immunité anticancéreuse et rempart aux infections intracellulaires. Les cellules dendritiques et les macrophages, acteurs de l'immunité innée, sont des Cellules Présentatrices de l'Antigène (CPA). Elles activent les lymphocytes T en leur présentant les antigènes présents à la surface des éléments pathogènes. En fonction des cytokines présentes dans leur environnement, ces lymphocytes T dits « naïfs » vont se différencier en lymphocytes T effecteurs ou en lymphocytes T régulateurs qui vont produire à leur tour des cytokines, respectivement pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires (Fumat, 2014).

Parmi les lymphocytes T effecteurs, on trouve :

- les Th1, qui synthétisent l'interleukine 2 (IL-2), le *Tumor Necrosis Factor* α (TNFα) et l'interféron γ (IFNγ), à réponse cellulaire ;
- les Th2, qui synthétisent l'IL-3, l'IL-4, IL-5 et l'IL-10, à réponse humorale ;
- les Th17, qui synthétisent l'IL-17 et l'IL-6, impliqués dans la régulation des maladies auto-immunes.

Les lymphocytes T régulateurs sécrètent l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire, et en régulant la réponse induite par les lymphocytes T effecteurs, permettent d'empêcher les inflammations excessives.

Les lymphocytes T possèdent un récepteur aux antigènes, le *T Cell Receptor* (TCR), qui peut être modulé par le calcitriol. La vitamine D inhibe les lymphocytes Th1 et Th17 mais favorise les lymphocytes T régulateurs et les Th2, ainsi elle apparaît comme un frein aux réponses inflammatoires excessives.

D'autre part, l'immunité adaptative fait appel aux lymphocytes B. Il s'agit alors d'immunité humorale : il y a production d'anticorps en réponse à la détection de pathogènes extracellulaires, de toxines, mais également contre des constituants propres à l'organisme dans les maladies auto-immunes, qu'il ne considère plus comme du « soi ». Les lymphocytes B possèdent le VDR, ainsi que le CYP27B1 permettant un effet intracrine du

calcitriol, qui inhibe la prolifération de ces cellules et leur production d'anticorps. La vitamine D module donc la réponse immunitaire, et ses effets sont significatifs dans les maladies auto-immunes.

Aux vues de ces observations, il apparaît clairement que la vitamine D joue un rôle prépondérant dans les défenses immunitaires, par l'action endocrine de la $1,25(OH)_2D$, mais aussi par action intracrine et paracrine grâce à la conversion de la 25(OH)D circulante au sein des cellules immunitaires. Des études observationnelles et épidémiologiques mettent en évidence l'amélioration de maladies auto-immunes grâce à la supplémentation en vitamine D, comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque, le diabète de type I, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin telles que la maladie de Crohn, les problèmes de peau chroniques tels que le psoriasis. De plus, l'incidence des infections respiratoires, de la grippe ou encore la fréquence des crises d'asthmes, semblent diminuer avec l'amélioration du statut vitaminique D (Gröber, Spitz, Reichrath, Kisters, & Holick, 2013). L'influence du calcitriol sur la vaccination et le rejet de greffes a également été envisagée. Cependant, ces études sont encore insuffisantes et difficilement interprétables. Elles nécessitent d'être complétées afin de permettre la compréhension totale de l'utilité de la vitamine D dans l'immunité (Lang, 2013).

(3) Effets de la vitamine D sur la fonction musculaire

Au temps de la Grèce antique, le remède prescrit contre les « muscles faibles et mous » était le soleil, et on recommandait aux olympiens de s'y allonger afin d'améliorer leurs performances physiques. Ces conseils se sont révélés fondés en 1952, lorsque Spellerberg a mis en évidence l'amélioration des aptitudes physiques, de la vitesse et de l'endurance après exposition aux rayons UVB. Plus récemment, un grand nombre d'enquêtes épidémiologiques ont corrélé statut faible en vitamine D et diminution de la masse, de la force et de la contractilité musculaire chez les personnes âgées, augmentant le risque de chute dans cette population. De plus, les observations cliniques faites chez les sujets carencés en vitamine D relèvent raideurs et faiblesses musculaires chez les adultes, myopathies chez les nourrissons. Une augmentation du nombre et de la taille des fibres musculaires de type II, dont la perte sélective témoigne d'une atrophie musculaire due au vieillissement, a également été observée chez des femmes âgées à qui l'on avait administré une supplémentation en vitamine D.

Les effets du calcitriol sur le muscle ont alors été étudiés plus en détail, mais ne sont encore pas complétement élucidés. Le métabolite actif de la vitamine D agit par voie génomique, en utilisant les VDR présents dans le cytoplasme des cellules musculaire. Il augmente

l'absorption et le flux cellulaire de calcium, plus particulièrement sa capture par le réticulum sarcoplasmique post-contraction et le transport de phosphate à travers la membrane cellulaire, modulant ainsi la contraction et la relaxation des myofibrilles. La liaison de la vitamine D à son récepteur contrôle aussi la prolifération et la croissance des cellules du muscle squelettique, la différenciation en fibres musculaires matures, et la synthèse protéique. La $1,25(OH)_2D$ est aussi capable de modifier en quelques minutes les flux et le métabolisme calcique, par action non génomique. Elle se lie à un récepteur membranaire, ce qui active les canaux calciques voltage-dépendants, également présents dans la membrane des cellules musculaires, et par conséquent augmente l'absorption du calcium. Par ce biais, elle active des MAP kinases dont les signaux intracellulaires initient la myogenèse, la prolifération, la différenciation ou l'apoptose cellulaire. L'activation par la vitamine D de l'une d'entre elles, l'*Extracellular signal-Regulated Kinase* (ERK-1/2), se fait en une minute dans les myoblastes en cours de prolifération, et permet la synthèse de la protéine c-myc, liée à la croissance cellulaire, qui accentue la multiplication des cellules musculaires.

D'autres propriétés seraient attribuées à la vitamine D au niveau du muscle, comme la potentialisation des effets de l'insuline et de la leucine sur l'anabolisme protéique au sein de ses cellules. Le polymorphisme du VDR pourrait aussi influencer la force musculaire et son maintien avec l'âge. Ces observations restent abstraites, d'où la nécessité d'études complémentaires pour connaître exactement les effets musculaires du calcitriol (Walrand, 2014).

(4) Vitamine D et maladies métaboliques

Diabète

L'implication de la vitamine D dans l'auto-immunité, vue précédemment, fait d'elle un potentiel facteur protecteur du diabète de type I. En effet, cette maladie résulte de l'immunisation de l'organisme contre ses propres cellules β pancréatiques. En modulant la réponse lymphocytaire, on peut alors supposer que le calcitriol empêche cette auto-immunisation. La présence de la 1α-hydroxylase et du VDR au sein même des cellules β du pancréas, amène aussi à penser que la vitamine D agit directement sur le métabolisme des glucides. Des VDRE sont exprimés dans le promoteur du gène codant l'insuline, dont la transcription est activée par le calcitriol. Chez les souris sans VDR fonctionnel, la tolérance au glucose est altérée, ainsi que la capacité à secréter de l'insuline. *In vitro*, le transport du glucose ainsi que les récepteurs de l'insuline sont stimulés par le calcitriol. Une étude de cohorte portée sur des nouveaux-nés durant leur première année de vie a mis en évidence

une diminution du risque de survenue d'un diabète de type I liée à la supplémentation en vitamine D (Hyppönen, Läärä, Reunanen, Järvelin, & Virtanen, 2001).

Un statut suffisant en vitamine D pourrait également prévenir le risque d'un diabète de type II. Certaines études vont dans ce sens, et ouvrent d'intéressantes perspectives en terme de santé publique. Le statut vitaminique D de 142 personnes, mesuré trente années après leur inclusion à l'étude Zutphen à des âges compris entre 40 et 60 ans, confirme cette hypothèse chez l'homme : la résistance à l'insuline est plus élevée chez les personnes déficitaires en vitamine D (Baynes, Boucher, Feskens, & Kromhout, 1997). Une étude de cohorte effectuée aux Etats-Unis, sur plus de 80 000 femmes âgées de 30 à 55 ans pendant 20 ans, a conclu à un rôle de la prise de calcium et vitamine D dans la réduction du risque de diabète de type II, non insulino-dépendant (Pittas et al., 2006). Néanmoins, cette étude nécessite d'être confirmée, et l'action propre à la vitamine D mieux étudiée. Son mécanisme n'est pas parfaitement élucidé, elle pourrait seulement potentialiser les effets du calcium, dont dépendent la libération d'insuline et la sensibilité des récepteurs.

Comme d'autres, la protection contre l'apparition du diabète est un effet non classique de la vitamine D qui reste controversé. L'étude du statut vitaminique de jeunes adultes récemment diagnostiqués diabétiques de type I et ayant reçu une supplémentation journalière en vitamine D durant 9 mois n'a pas permis de mettre en évidence la réduction de la perte de fonction des cellules β par une supplémentation en vitamine D de 0,25 μg par jour (Walter et al., 2010).

Maladies cardiovasculaires

A la suite d'un certain nombre d'études expérimentales, un lien entre vitamine D et effets cardiovasculaire a été établi. VDR et 1α-hydroxylase sont présents dans les cardiomyocytes, dans les cellules musculaires lisses et dans les cellules de l'endothélium vasculaire. En cas d'hypertrophie myocardique, le VDR est surexprimé, conférant alors un rôle anti-hypertrophique à la $1,25(OH)_2D$. En culture, cette dernière inhibe la prolifération des cardiomyocytes, et stimule la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux et l'expression du VEGF. De plus, on observe chez les souris sans VDR et sans 1α-hydroxylase fonctionnels, l'augmentation de l'activation du système rénine – angiotensine – aldostérone conduisant à l'augmentation de la pression artérielle et à une hypertrophie cardiaque. La correction de ces troubles suite à l'administration de $1,25(OH)_2D$ implique directement le calcitriol dans la régulation de ce système physiologique. D'autres expérimentations attribuent à la vitamine D un rôle protecteur vis-à-vis des risques cardiovasculaires : par inhibition de la sécrétion des peptides natriurétiques, corrélée à une

insuffisance cardiaque ; par son rôle dans le maintien de l'homéostasie calcique dans la cellule et la contractilité qui en découle ; ainsi que par son étroite liaison à la PTH, responsable d'hypertension artérielle et d'hypertrophie myocardique.

Ces études expérimentales ont été validées par des études observationnelles, notamment celles associant faible statut en vitamine D et insuffisance cardiaque ou hypertension artérielle. Le déficit en vitamine D de patients en insuffisance rénale terminale a été corrélé à des anomalies endothéliales et à l'artériosclérose. Cependant, association ne traduisant pas forcément causalité, certains auteurs ne jugent pas significative la relation entre concentration sérique en 25(OH)D et risques cardiovasculaires chez les hommes (Karakas et al., 2013). L'insuffisance cardiaque peut être un motif de limitation à l'exposition solaire, expliquant un statut vitaminique D faible et ne le mettant alors pas en cause dans l'apparition de la pathologie.

Les seules études permettant de conclure sont les études d'intervention, hors aucune d'entre elles n'a pu mettre en évidence la diminution d'évènements cardiovasculaires majeurs et des décès grâce à l'apport de vitamine D. Si la diminution de la pression artérielle systolique par le calcitriol semble elle être confirmée par ces études, il n'en est pas de même quant à la diminution de la pression artérielle diastolique ou la modification de l'épaisseur des parois vasculaires. La vitamine D est donc une fois de plus source de contradictions, d'autant qu'elle est souvent associée au calcium, susceptible d'influencer lui même les effets relevés. Le mode d'action propre à la vitamine D nécessite d'être approfondi, mais une concentration optimale doit également être déterminée. En effet, un taux de 25(OH)D circulant supérieur à 36 ng/mL pourrait aussi entrainer une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires indésirables. Une concentration trop élevée en vitamine D pourrait donc avoir des conséquences néfastes, au même titre qu'une insuffisance (Courbebaisse & Cormier, 2014).

(5) Vitamine D et système nerveux

Comme le reste de l'organisme, les différentes régions composant le cerveau expriment largement le VDR. La 1,25$(OH)_2$D est présente dans le liquide céphalo-rachidien, et peut être produite localement grâce aux 1α-hydroxylases contenues dans les neurones et les cellules microgliales. Ces dernières constituant la principale défense immunitaire du système nerveux central, laissent une fois de plus à réfléchir quant au rôle du calcitriol dans l'immunité et l'inflammation. Ainsi, la vitamine D pourrait être un facteur préventif de maladies auto-immunes telles que l'encéphalite auto-immune expérimentale, un modèle animal de sclérose en plaques dont elle bloque la progression.

Outre ses activités immunologiques, le calcitriol agit sur la production de neurotransmetteurs : l'acétylcholine, les catécholamines, la sérotonine et la dopamine. L'expression de facteurs de croissances en dépend aussi, notamment ceux essentiels au fonctionnement des neurones cholinergiques et dopaminergiques, soit respectivement : le NGF (*Nerve Growth Factor* ou facteur de croissance des nerfs) et le GDNF (*Glial cell-Derived Neurotrophic Factor* ou facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales). La vitamine D est également impliquée dans la synaptogenèse, dans la croissance axonale, dans l'homéostasie intraneuronale, et dans la production d'une enzyme synthétisant de l'acide nitrique dans les états de stress oxydaif : la iNOS (*Inducible Nitric Oxide Synthase*). Ce sont autant d'actions qui suggèrent un rôle de la vitamine D dans des maladies neuro-dégénératives telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer.

(6) Vitamine D et grossesse

La pré-éclampsie est une pathologie de la grossesse qui survient fréquemment, notamment en Afrique. L'apparition de protéines dans les urines et d'une hypertension artérielle est caractéristique de ce syndrome qui, non traité, peut entrainer de graves complications pour la mère ou l'enfant. Etant donné qu'elle touche plus les femmes à peau noire et que sa fréquence varie selon la saison, un lien avec le déficit en vitamine D a été établi. Bien que les études à ce sujet soient contradictoires, il est reconnu que le calcitriol interfère avec une partie des mécanismes de la pathogénie de la pré-éclampsie. En participant à la régulation de la transcription et à la fonction de gènes impliqués dans l'implantation du placenta, il intervient dans la première phase de genèse de la pré-éclampsie. D'autres facteurs de la pathologie sont également dépendant de la vitamine D :

- L'invasion trophoblastique et l'implantation
- L'angiogenèse
- La modulation de la réponse immunitaire
- L'inflammation
- La régulation de la pression artérielle
- Le contrôle de la protéinurie.

La concentration en calcitriol augmente progressivement tout au long de la grossesse afin d'assurer le développement du fœtus et l'homéostasie du calcium. La demande fœtale impose l'augmentation de l'absorption du calcium. La $1,25(OH)_2D$ inhibe la sécrétion d'hCG (*human Chorionic Gonadotropin* ou Hormone chorionique gonadotrope humaine), et on a remarqué chez les femmes atteintes de pré-éclampsie une concentration sérique basse en calcitriol et une concentration en hCG anormalement élevée. L'activité de la 1α-hydroxylase

diminue dans leur placenta, ce qui peut expliquer la faible concentration en 1,25$(OH)_2$D, plus ou moins aggravée par un déficit en 25(OH)D pré-existant.

Dans certaines études, le déficit en vitamine D fait aussi l'objet d'un risque de développement de diabète gestationnel, autre pathologie fréquente de la grossesse et à lourdes conséquences chez le nouveau-né. Celui-ci risque une hypocalcémie, un faible poids et un défaut de croissance à la naissance, et à plus long terme un défaut de minéralisation du squelette et de l'émail des dents, et la survenue de maladie auto-immunes ou infectieuses si sa mère est déficitaire en vitamine D. En effet, la concentration sérique en 25(OH)D de cette dernière est corrélée à celle du fœtus (Benachi, Cordier, Courbebaisse, & Souberbielle, 2013).

PARTIE II : RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE STATUT OPTIMAL ET LA SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D

A. STATUT VITAMINIQUE D : ENJEUX DE SON MAINTIEN ET CIBLAGE DES POPULATIONS À RISQUES

Les multiples actions de la vitamine D, étendues à l'ensemble de l'organisme, justifient l'attention qui lui est portée depuis quelques années. La prévalence de certaines maladies est en lien avec le statut vitaminique D de la population. Les pathologies associées au déficit en vitamine D sont des problèmes de santé publique actuels, les bénéfices d'une supplémentation, en terme de traitement ou de prévention, sont donc attendus.

1. IMPACT DE LA VITAMINE D CHEZ L'ÊTRE HUMAIN

Le rachitisme est reconnu de longue date pour être provoqué par un déficit en vitamine D, les mesures de supplémentation du nourrisson mises en place sur tous les continents ont pratiquement permis d'éradiquer cette pathologie (Holick, 2006). Il en est de même avec l'ostéomalacie survenant à l'âge adulte. Le risque d'ostéoporose chez les personnes âgées diminue avec l'amélioration du statut vitaminique D, tout comme le risque d'hyperparathyroïdie secondaire et les problèmes osseux que cela engendre, ainsi que le risque de chutes grâce à ses effets favorables sur la fonction musculaire.

Récemment, l'utilisation de la vitamine D s'est généralisée. En effet, la découverte des effets non classiques qui lui sont attribués a ouvert de nouveaux espoirs dans le traitement et la prévention de pathologies extra-osseuses. Les effets antiprolifératifs et la différenciation qu'engendre le calcitriol sur les kératinocytes, ainsi que l'activation locale de lymphocytes, peuvent faire de la vitamine D un traitement du psoriasis et de la dermatite atopique. Son utilisation s'observe déjà dans le premier cas : la crème DAIVONEX® contient un analogue, le calcipotriol, indiqué dans le traitement topique du psoriasis en plaque (VIDAL, 2016). De la même façon, l'effet de la vitamine D sur la différenciation et la prolifération cellulaire, permettrait d'optimiser l'action antitumorale de certains anticancéreux. En amont de l'amélioration du traitement, elle pourrait même diminuer le risque de cancérisation.

La forte association faite entre vitamine D et immunité explique en partie l'administration de doses massives en hiver visant à diminuer le risque de grippe ou d'infections respiratoires. Le traitement du SIDA, de la tuberculose, d'asthme et d'allergies pourrait également s'améliorer grâce à la supplémentation. Enfin, la prévention de l'apparition de maladies

auto-immunes fréquentes telles que diabète de type I, sclérose en plaque, polyarthrite rhumatoïde ou encore maladie de Crohn, pourrait passer par le maintien d'un statut vitaminique D optimal.

L'attention portée à la concentration sérique en vitamine D chez la femme enceinte, permet d'assurer d'une part une progression de la grossesse dans de bonnes circonstances, et d'autre part le développement normal du fœtus. En effet, les conséquences d'un déficit en vitamine D chez la mère entrainent des anomalies chez l'enfant. Ainsi, la supplémentation en vitamine D semble être profitable à l'enfant bien avant sa naissance.

Les pathologies fréquentes de notre époque que sont l'hypertension artérielle, le diabète de type II, le surpoids et l'obésité, sont d'importants facteurs de risque cardio-vasculaires. Associé aux mesures hygiéno-diététiques déjà conseillées, la supplémentation en vitamine D pourrait en être un facteur préventif. La population vieillissante serait peut être aussi moins amenée à développer des maladies d'Alzheimer ou de Parkinson si son taux de 25(OH)D circulant était mieux contrôlé. Ce sont autant d'hypothèses et d'observations qui placent depuis peu la vitamine D et sa supplémentation au cœur de la santé publique.

2. *Variabilité inter- et intra-individuelle*

a) Polymorphismes

Suite aux nombreuses observations faites concernant la vitamine D, l'identification et l'étude plus précise de son récepteur, le VDR, a permis d'expliquer certains déficits. Il existe de nombreuses variations dans la séquence ADN du gène codant le VDR. Elles sont qualifiées de polymorphismes parce qu'elles s'observent chez au moins 1 % de la population. Elles touchent l'ensemble du gène, et dépendent particulièrement des origines et de l'ethnie (Uitterlinden, Fang, van Meurs, Pols, & van Leeuwen, 2004). Le polymorphisme du VDR a été associé à la susceptibilité d'apparition de plusieurs pathologies, et pourrait alors avoir une application clinique : dans la prévention de leur survenue, ou dans la prédiction des effets thérapeutiques. Parmi ces maladies, on peut citer : une hyperparathyroïdie, une perte de densité osseuse, certains cancers (en particulier les cancers du sein, de la prostate et du colon), des lithiases urinaires, un diabète, une hypertension artérielle, un infarctus du myocarde, des maladies auto-immunes (dont lupus, scléroses et maladie de Crohn), la tuberculose ou encore un psoriasis (Valdivielso & Fernandez, 2006). Bien que ces études aient mis en lumière une réelle relation, elles demeurent conflictuelles. La situation géographique et le régime alimentaire des populations étudiées peuvent avoir un impact sur

les résultats. La compréhension de l'influence du polymorphisme du VDR reste donc encore obscure et difficile à interpréter.

Différents polymorphismes existent également pour le gène codant la 1α-hydroxylase, qui permet l'hydroxylation de la 25(OH)D en 1,25$(OH)_2$D, ainsi que pour le gène codant la DBP, à qui la vitamine D est liée dans la circulation sanguine. Les différentes formes alléliques de la DBP lui confèrent une affinité variable aux métabolites et facilitent plus ou moins l'absorption rénale de la 25(OH)D, qui est suivie de sa transformation en 1,25$(OH)_2$D. Ces polymorphismes pourraient être à l'origine de variations dans la réponse à des infections telles que la tuberculose (Lang, 2013).

b) Mutations délétères

La raison de l'altération du métabolisme de la vitamine D, conduisant à son inefficacité, peut être génétique. Les pathologies qui y sont associées sont qualifiées de rachitismes vitamino-résistants.

La mutation inactivatrice du gène *CYP27B1* codant la 1α-hydroxylase est transmise sur un mode autosomique récessif et provoque un rachitisme pseudo-carentiel de type I. Elle se révèle dès le plus jeune âge, par des symptômes tels un retard de croissance ou des déformations osseuses. Il y a généralement une augmentation de la PTH et une hypophosphatémie à l'examen biologique. Le dosage de la 25(OH)D peut s'avérer normal, en revanche le taux de 1,25$(OH)_2$D est effondré, l'enzyme responsable de sa synthèse étant défaillante.

Il existe également des mutations inactivatrices touchant le récepteur de la vitamine D. L'altération du VDR peut conduire à des défauts d'activation de gènes dont la transcription dépend de la liaison du calcitriol à celui-ci. C'est le cas dans le rachitisme pseudo-carentiel de type II, transmis sur un mode autosomique récessif. On y observe une résistance au traitement par les dérivés de la vitamine D.

Le taux de 1,25$(OH)_2$D peut être anormalement bas dans certains rachitismes hypophosphatémiques héréditaires. L'augmentation de la sécrétion de FGF23 provoquée par ces pathologies, inhibe la conversion de la 25(OH)D en calcitriol (Marcelli, 2012).

c) Populations à risque de déficit ou de carence en vitamine D

Les sujets carencés en vitamine D sont ceux chez qui on observe des conséquences pathologiques du déficit. Les conséquences cliniques dues à un manque de vitamine D

s'expliquent soit par des concentrations basses en 25(OH)D, soit par des concentrations basses en $1,25(OH)_2D$, ou encore par une inefficacité de la forme hormonale active.

L'une des causes pouvant être à l'origine d'une carence en vitamine D est la réduction de la synthèse cutanée. La diminution de l'apport endogène peut provenir d'un défaut d'exposition aux UVB à cause de la saison, la situation géographique, la pigmentation de la peau, le port de vêtements couvrants ou encore l'utilisation de crèmes solaires. Le vieillissement de la peau et la perte de 7-DHC qui l'accompagne peuvent également en être des facteurs de risque.

Un défaut d'apport exogène en vitamine D, complémentaire à la synthèse cutanée, augmente le risque d'insuffisance en vitamine D. Un enfant nourri exclusivement au sein par exemple, qui ne reçoit pas de supplémentation, présente un risque élevé de carence puisque le lait maternel est pauvre en vitamine D.

La biodisponibilité de la vitamine D peut être réduite et conduire à des carences. En effet, les phénomènes de malabsorption observés dans certaines pathologies comme la mucoviscidose ou la maladie de Crohn, réduisent son absorption au niveau de l'intestin. Les maladies céliaques, les gastrectomies et la chirurgie bariatrique ont les mêmes conséquences. La cholestyramine inhibe l'absorption intestinale des vitamines liposolubles dont fait partie la vitamine D. De plus, même si elle est correctement absorbée, la séquestration de la 25(OH)D dans le tissu adipeux peut réduire sa disponibilité chez les personnes obèses.

L'origine d'une insuffisance en vitamine D peut se trouver dans son métabolisme. Une insuffisance hépatique peut empêcher la formation de la 25(OH)D, tout comme une insuffisance rénale ne permettra pas son hydroxylation en $1,25(OH)_2D$. La perte urinaire de vitamine D peut être augmentée chez des personnes souffrant de syndrome néphrotique : la 25(OH)D liée à la DBP dans le sang n'est plus filtrée par les reins et se retrouve dans les urines. L'élimination urinaire de la vitamine D sous forme d'acide calcitroïque inactif peut aussi être augmentée : certains médicaments activent la formation de ce métabolite. C'est le cas des antiépileptiques et des glucocorticoïdes, qui induisent les cytochromes P450 responsables du catabolisme de la vitamine D (Lang, 2013). Ils sont capables d'activer le récepteur PXR (*Pregnane X Receptor*) qui stimule l'expression de CYP25A1, enzyme métabolisant la 25(OH)D en $24,25(OH)_2D$ et la $1,25(OH)_2D$ en $1,24,25(OH)_3D$, tous deux transformés par la suite en acide calcitroïque (Briot, 2011).

Quelques pathologies touchent les facteurs influençant le métabolisme de la vitamine D, et conduisent ainsi à des carences. Le taux sanguin de 25(OH)D est bas dans les hyperparathyroïdies : l'excès de PTH causé par la pathologie stimule sa transformation en calcitriol et accélère ainsi son métabolisme. Certaines tumeurs sécrètent le FGF23 qui inhibe la 1α-hydroxylase, il n'y a plus de synthèse de $1,25(OH)_2D$: la vitamine D ne peut plus remplir ses fonctions. On observe les mêmes conséquences lors de l'augmentation du FGF23 dans certains rachitismes hypophosphatémiques. Les mutations délétères affectant le VDR ou la 1α-hydroxylase, altèrent également les fonctions de la vitamine D (Mallet, 2014).

d) Populations à risque de surcharge en vitamine D

L'hydroxylation en position 1 de la vitamine D est finement régulée. Les concentrations élevées en 25(OH)D inhibent la 1α-hydroxylase, il n'y a alors plus de production de $1,25(OH)_2D$, forme hormonale active de la vitamine D. C'est un rétrocontrôle négatif de la pro-hormone, permettant de ralentir le métabolisme de la vitamine D et ainsi éviter tout risque de surcharge. Néanmoins, ce risque n'est pas inexistant. Le système de rétrocontrôle est moins efficace chez les enfants par exemple, ou chez les individus chez qui il existe une pathologie conduisant à la présence en excès de facteurs stimulant la production rénale de $1,25(OH)_2D$ comme une hyperparathyroïdie où la PTH active excessivement la 1α-hydroxylase (Guilland, 2015).

Des mutations de la 24-hydroxylase rénale, qui dégrade la vitamine D en métabolites inactifs, peuvent être à l'origine d'une surcharge en vitamine D dans l'organisme. La $1,25(OH)_2D$ n'étant plus dégradée, elle s'accumule. De plus, certaines pathologies seraient à l'origine d'une hypersensibilité à la vitamine D. Les personnes atteintes de maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose, la tuberculose pulmonaire, ou les lymphomes, accumulent des macrophages dans les granulomes. Du fait de la production extrarénale de $1,25(OH)_2D$ par les macrophages, indépendante du métabolisme phosphocalcique, ces individus sont plus sensibles aux augmentations de concentration sérique en 25(OH)D. Cela peut conduire à l'élévation de la synthèse de calcitriol, qui augmente le risque d'hypercalcémie et les effets délétères qui en découlent.

Une supplémentation en vitamine D excessive et prolongée peut également être à l'origine d'une surcharge. Elle est bien souvent accidentelle. Le taux de 25(OH)D circulant dans le sang dépend de la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée et n'est pas régulé comme la seconde hydroxylation. Ainsi, plus l'ingestion de vitamine D est élevée, plus le foie synthétise de 25(OH)D, libérée dans le sérum (Mallet, 2014).

B. DOSAGE DE LA VITAMINE D ET DÉFINITION D'UN STATUT OPTIMAL

1. UNITÉS UTILISÉES

Dans l'organisme, les concentrations en vitamine D et ses métabolites sont exprimées en mol/L ou en g/L. Il faut diviser la concentration en g/L par la masse molaire, qui est de 400,64 g/mol pour la 25(OH)D et 416,64 g/mol pour la $1,25(OH)_2D$, pour obtenir une concentration en mol/L.

Les doses de vitamine D sont couramment exprimées en unité internationale (UI), une UI correspondant à l'activité biologique de 0,025 µg de vitamine D. Autrement dit, 1 µg de vitamine D correspond à 40 UI (Guilland, 2015).

2. PARAMÈTRES PERMETTANT D'EVALUER LE STATUT VITAMINIQUE D

Bien que l'ergocalciférol et le cholécalciférol circulent tels quels dans le sang après leur ingestion ou leur synthèse dans l'épiderme, leur hydroxylation est rapide. Leur dosage n'est donc pas d'un grand intérêt pour évaluer les réserves de l'organisme, mais il peut l'être si l'on cherche à mettre en évidence un problème d'absorption au niveau du foie après ingestion d'une dose connue, ou un défaut de synthèse au niveau de l'épiderme après exposition aux UVB.

Le métabolite qui reflète le mieux le statut en vitamine D est la 25(OH)D. Elle est stable dans le sang, liée à la DBP. Sa demi-vie est d'environ 3 semaines. De plus, sa concentration y est bien plus élevée que celle des autres formes, et elle est corrélée à l'apport alimentaire et à la synthèse endogène. Cela en fait le dérivé de vitamine D mesuré en première intention lors d'un dosage.

La $1,25(OH)_2D$, forme hormonale active de la vitamine D, n'a qu'une demi-vie d'environ 3 heures dans le plasma et y est présente en concentration 1000 fois inférieure à celle de la 25(OH)D. De plus, sa synthèse est finement régulée. Lorsqu'un individu est déficient en vitamine D, sa calcémie est basse puisque l'absorption intestinale du calcium diminue. Il en découle une augmentation de la sécrétion de PTH, suivie d'une activation de la 1α-hydroxylase permettant la synthèse de $1,25(OH)_2D$. De ce fait, une personne carencée en vitamine D peut avoir un taux de $1,25(OH)_2D$ élevé. Sa concentration dans le sérum n'est donc pas mesurée en première intention. Mais son dosage est parfois pratiqué, pouvant permettre d'expliquer l'origine d'une concentration basse en 25(OH)D (Holick, 2009).

3. DOSAGE DE LA VITAMINE D

a) Méthodes de dosage

Le dosage sanguin de la 25(OH)D peut se faire indifféremment dans le sérum ou dans le plasma mais il est plus généralement pratiqué dans le sérum. En routine, il est important de doser la $25(OH)D_2$ et la $25(OH)D_3$ afin d'avoir une représentation globale du statut vitaminique D, surtout s'il y a eu supplémentation médicamenteuse. Les médicaments contiennent soit de l'ergocalciférol, soit du cholécalciférol, ne quantifier qu'une des deux formes pourrait laisser penser à une inefficacité de la supplémentation. On distingue deux types de méthodes de dosage de la vitamine D : des techniques immunologiques et des techniques chromatographiques (Souberbielle, 2012)

Le dosage de la $1,25(OH)_2D$ nécessite sa séparation d'avec les autres métabolites. Sa faible teneur dans le sérum rend l'isolement difficile. C'est une analyse plus lourde que le dosage de la 25(OH)D, beaucoup moins réalisée. Ce dosage s'effectue en France selon deux techniques radio-immunologiques (Gaillard & Desbène, 2013).

(1) Méthodes immunologiques

Ce sont principalement les techniques immunologiques qui sont utilisées en France, car elles sont adaptées aux automates des laboratoires de biologie. Elles sont basées sur des réactions antigène – anticorps, mises en évidence par un traceur.

Selon la nature du traceur, on peut définir trois types de méthodes immunologiques :

- Des méthodes radio-immunologiques : le traceur est un isotope. Ces méthodes tendent à disparaître au profit des deux suivantes.
- Des méthodes enzymo-immunologiques : c'est une enzyme qui joue le rôle de traceur. Ce sont des méthodes automatisées, les plus fréquemment utilisées par les laboratoires.
- Des méthodes lumino-immunologiques : on utilise des molécules phosphorescentes (HAS, 2013a).

(2) Méthodes chromatographiques

Les méthodes chromatographiques sont plutôt utilisées par les laboratoires de biologie clinique hospitalière et par les centres de recherche, avec pour avantage la séparation quantitative de la $25(OH)D_2$ et de la $25(OH)D_3$. Ce sont des méthodes à détection directe,

contrairement aux précédentes. Les techniques utilisées sont la chromatographie liquide à haute performance, et la spectrométrie de masse (HAS, 2013a).

b) Fiabilité du dosage

(1) Standardisation du dosage

Le dosage de la vitamine D est facile à mettre en œuvre mais fait face à quelques problèmes, notamment un problème de standardisation. Il n'y a pas de référence ou de standard international, et les résultats diffèrent selon les méthodes employées. Il est difficile dans ces conditions de comparer le statut vitaminique D des populations puisque selon la méthode utilisée, la concentration en 25(OH)D calculée n'est pas la même. Une personne peut être diagnostiquée en insuffisance lorsque son statut vitaminique D est mesuré selon une méthode, alors qu'elle ne le sera pas en en employant une autre.

Des variations entre laboratoires utilisant la même technique ont aussi été rapportées. Les automates ne sont par exemple pas calibrés de la même façon, et par conséquent le résultat sur un même échantillon n'est pas le même (Carter, 2009).

Afin d'apporter une solution à ce problème, le *National Institute of Standards and Technology* (NIST) a proposé en 2009 un calibrant, le SRM972, utilisé pour la calibration d'une technique de chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) (Phinney et al., 2013). C'est une première étape dans la standardisation du dosage de la vitamine D, visant à limiter les variations inter-laboratoires. Cette mesure a été suivie par un programme de standardisation lancé par l'*Office of Dietary Supplements* (ODS) du *National Institute of Health* (NIH), en collaboration avec le NIST, l'université de Gant et le *National Center of Environmental Health* (NCEH) en 2010, ayant pour objectif d'uniformiser la mesure de la vitamine D dans le monde entier. Le but de ce programme était de pouvoir comparer les mesures de vitamine D dans le temps, peu importe le lieu et le laboratoire ayant réalisé le dosage, afin d'améliorer la détection, l'évaluation et le traitement des carences. Ce programme est toujours en développement à l'heure actuelle, sa progression peut être suivie régulièrement sur le site du NIH (NIH, 2010).

(2) Spécificité et sensibilité

En fonction de la méthode employée, la 25(OH)D_2 n'est pas retrouvée en quantité égale. Il y a des différences de spécificité entre les dispositifs de dosage existant sur le marché français, qui doivent, en plus du type de supplémentation médicamenteuse en vitamine D

prescrite, être prises en compte lors de l'examen afin d'interpréter correctement le résultat (AFSSAPS, 2009).

(3) Effet matrice

Les réactions antigène – anticorps peuvent être influencées par des paramètres dépendant du liquide biologique, ou du tube de prélèvement dans le cas du sérum et du plasma, et par conséquent donner une composition des étalons différente de celle des échantillons connus. Ce sont des effets matrice. Les différents paramètres doivent participer à un contrôle de qualité externe pour apprécier la performance analytique des dosages.

La 25(OH)D est par nature hydrophobe, une caractéristique susceptible d'induire des effets matrices (Souberbielle, 2012). De ce fait, dans le cas du dosage de la vitamine D qui est pratiqué dans le sérum, le contrôle de qualité doit proposer de réels échantillons sériques pour permettre une juste comparaison des techniques. C'est le cas avec le programme DEQAS (*Vitamin D External Quality Assessment Scheme*) créé en 1989 et ayant pour objectif d'assurer la qualité analytique du dosage de la 25(OH)D et de la 1,25$(OH)_2$D. En octobre 2014, il était utilisé dans 52 pays (Carter, Jones, Jayne, & Walker, 2014).

4. DÉFINITION DE VALEURS DE RÉFÉRENCE

En raison de sa double origine, de sa grande variabilité intra et interindividuelle, et de la non standardisation des méthodes de dosage, il n'y a à ce jour pas de valeurs de référence établies en ce qui concerne la concentration sérique en vitamine D. Des valeurs seuils ont été proposées en référence aux études portant sur la vitamine D, mais elles diffèrent d'un groupe d'expert à un autre, et selon la méthode utilisée pour les définir. Elles permettent néanmoins d'avoir un ordre de grandeur de la concentration minimale en 25(OH)D à atteindre en vue de proposer aux populations un statut vitaminique D optimal.

Les surcharges en vitamine D sont plus rares que les insuffisances : la production d'isomères inactifs de la vitamine D dans la peau par l'excès d'UVB contribue à en diminuer le risque. Cependant, la production endogène de cholécalciférol est impossible à quantifier et représente une part importante de l'apport. Elle est difficile à prendre en compte dans les recommandations concernant les apports quotidiens en vitamine D ou la supplémentation orale. Il est donc nécessaire de déterminer une concentration sérique en 25(OH)D maximale, afin de pouvoir évaluer le risque de surcharge en vitamine D dans l'organisme qu'est susceptible d'induire la supplémentation.

a) Méthodes employées pour définir des concentrations optimales en 25(OH)D

(1) Statut vitaminique D moyen d'un échantillon d'individus

La définition des valeurs de référence se fait habituellement sur la moyenne des concentrations mesurées sur un échantillon d'un grand nombre d'individus considérés en bonne santé, à laquelle on ajoute deux écarts types. Les valeurs ainsi obtenues représentent alors 95 % de la population. Or il a été démontré à travers l'étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007 que la majorité de la population française, celle en bonne santé incluse, a un statut vitaminique D trop bas (Vernay et al., 2012). De plus, le dosage pratiqué à un moment précis, déterminera un statut vitaminique D correspondant à une saison particulière : la même personne aura probablement moins de réserves en vitamine D en hiver qu'en été, où la production cutanée est plus fortement activée. La couleur de peau, le lieu d'habitation, les habitudes de vie, sont autant de facteurs supplémentaires pouvant faire varier le statut en vitamine D d'individus d'une même population.

La concentration sérique en vitamine D ne peut pas présenter une distribution gaussienne dans les populations étudiées en raison du grand nombre de paramètres dont elle dépend. Il ne parait alors pas adéquat d'appliquer cette méthode pour déterminer des valeurs de référence (Cavalier & Souberbielle, 2009).

(2) Relation entre vitamine D et PTH

Des études s'intéressant à la relation entre statut en vitamine D et concentration circulante de PTH ont permis d'établir des valeurs seuils de concentration en 25(OH)D. La valeur retenue est celle à partir de laquelle la concentration en PTH augmente, c'est à dire celle à partir de laquelle une hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance en vitamine D apparaît. Cette relation n'est pas linéaire. Jusqu'à une certaine valeur de 25(OH)D, la concentration en PTH est en plateau, puis elle augmente lorsque la concentration en 25(OH)D passe sous cette valeur seuil.

La concentration sérique en PTH dépend de la concentration en calcium ionisé du sang, qui dépend du statut de l'individu en vitamine D, mais pas uniquement. Les apports calciques et leur absorption, ainsi que le statut en magnésium ou encore la fonction rénale l'influencent également et peuvent aussi conduire à une élévation de la sécrétion de PTH. La concentration en 25(OH)D à partir de laquelle la PTH augmente varie dans les populations étudiée entre 25 et 122 nmol/L (Aloia, Talwar, Pollack, Feuerman, & Yeh, 2006). Cet écart, dû aux différences d'âge entre individus, d'ethnicité, d'apport en calcium, ou encore à la

survenue de pathologies affectant la concentration en PTH ou d'une insuffisance rénale, rend difficile, là encore, l'établissement d'une valeur de référence. Le lien existant entre PTH et vitamine D ne peut donc pas non plus être considéré comme une bonne méthode de détermination d'une valeur seuil.

(3) Relation entre vitamine D et absorption intestinale du calcium

La vitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium qui, si elle est déterminée, pourrait permettre de définir le statut vitaminique D. Or, ce n'est pas un paramètre qu'il est facile d'évaluer. Quelques études ayant procédé ainsi ont démontré que l'absorption intestinale de calcium s'élevait pour des concentrations en vitamine D comprises entre 30 et 85 nmol/L (Cavalier & Souberbielle, 2009).

(4) Relation entre vitamine D et fréquence d'apparition de certaines pathologies

Les études portant sur la relation entre concentration sérique en 25(OH)D et ses effets non classiques ont permis de proposer des valeurs seuils. Durant ces dernières années, de nombreuses études épidémiologiques ont suggéré que des concentrations élevées en vitamine D étaient associées à un plus faible risque de cancers, de maladies auto-immunes, de maladies métaboliques, de chutes chez les sujets âgés, ou encore de problèmes cardiaques en particulier d'hypertension artérielle. Une revue publiée en 2006, résumant des études ayant évalué les concentrations de 25(OH)D en relation avec la densité minérale osseuse, la fonction des membres inférieures, la santé dentaire, le risque de chutes, de fractures et de cancers colorectaux, a permis d'établir un statut vitaminique D optimal (Bischoff-ferrari, Giovannucci, Willett, Dietrich, & Dawson-hughes, 2006). En effet, l'étude des concentrations moyennes atteintes dans ces études d'intervention a prouvé que les concentrations les plus avantageuses en 25(OH)D commençaient à 75 nmol/L et l'étaient particulièrement entre 90 et 100 nmol/L.

(5) Résumé des valeurs de référence obtenues

L'intervalle des valeurs de concentration en 25(OH)D calculées par les méthodes énumérées précédemment est large. Leurs étendues sont résumées dans le tableau suivant.

TABLEAU II : CONCENTRATIONS EN 25(OH)D OBTENUES EN FONCTION DE LA MÉTHODE UTILISÉE POUR DÉTERMINER UNE VALEUR SEUIL

Méthode de calcul	Etendue des valeurs seuil estimées (nmol/L)
Moyenne des concentrations en 25(OH)D d'une population en bonne santé	Indéterminable
Relation entre concentration en 25(OH)D et concentration en PTH	25 - 122
Relation entre concentration en 25(OH)D et absorption intestinale du calcium	30 – 85
Relation entre concentration en 25(OH)D et pathologies	75 – 100

La concentration de 25(OH)D qui définit une insuffisance en vitamine D varie selon les auteurs. De nombreux experts considèrent que le statut en vitamine D est insuffisant en dessous de 75 nmol/L (J.-C. Souberbielle, 2012), alors que d'autres comme l'*Institute of Medicine* aux Etats-Unis estiment qu'une concentration en 25(OH)D de 50 nmol/L est acceptable (Ross et al., 2011).

b) Définition d'un seuil de carence

Si des valeurs de référence optimales n'ont pas encore été déterminées à l'heure actuelle, la plupart des experts s'accordent sur la valeur seuil en dessous de laquelle une personne est considérée comme présentant un déficit profond en vitamine D. En effet, ce seuil correspond à une concentration de 25(OH)D en dessous de laquelle on observe des conséquences pathologiques. Le rôle principal de la vitamine D est de participer à l'absorption intestinale du calcium. Lorsqu'elle devient insuffisante dans l'organisme, l'absorption du calcium provenant de l'alimentation s'effondre, ce qui conduit à de graves conséquences sur la minéralisation osseuse : un rachitisme chez l'enfant, et une ostéomalacie chez l'adulte (Holick, 2006). Ces pathologies apparaissent lorsque la concentration en 25(OH)D est inférieure à 25 nmol/L (HAS, 2013b), ce qui en fait pour la plupart des experts, la concentration seuil sous laquelle on considère qu'un individu présente une carence en vitamine D (Souberbielle, 2012).

c) Excès de vitamine D dans l'organisme

(1) Signes de surcharge en vitamine D

Les signes cliniques indiquant que la vitamine D est en excès dans l'organisme résultent principalement de la stimulation de l'absorption intestinale du calcium par la $1,25(OH)_2D$. Cela provoque une libération massive de calcium et de phosphore, éliminés dans un premier temps par le rein : on observe alors une hypercalciurie. Lorsque les capacités du rein à éliminer leur excès sont dépassées, il s'en suit une hypercalcémie provoquant

anorexie, perte de poids, nausées, irritabilité, asthénie, fièvre persistante, arrêt de croissance chez l'enfant, déshydratation, troubles digestifs tels nausées, douleurs abdominales et constipation, troubles cardiovasculaires entrainant tachycardie et hypertension artérielle, troubles rénaux avec polyuro- et polydipsie, voir insuffisance rénale. Dans les cas graves, le calcium en excès précipite, conduisant à des calcifications extra squelettiques dans les tissus mous, principalement dans les reins et voies urinaires et provoquant néphrocalcinoses et néphrolothiases, ainsi que dans les parois vasculaires, les muscles et les tendons (Elarqam et al., 2007).

La surcharge de l'organisme en vitamine D peut aussi se traduire par des signes biologiques. Le taux élevé de calcium conduit à une augmentation de la calciurie, comprise alors entre 8 et 15 mg/kg/jour alors qu'elle doit normalement être inférieure à 5 mg/kg/jour. La phosphorémie est généralement normale, mais peut être augmentée. La calcémie est supérieure au seuil fixé à 104 mg/L, elle peut atteindre 150 mg/L. La concentration sérique en 25(OH)D est élevée, elle est supérieure à 250 nmol/L. L'hydroxylation rénale de la vitamine D étant finement régulée, on ne trouve en général pas d'augmentation de la $1,25(OH)_2D$ (Vidailhet, 1992).

(2) Seuil de toxicité de la vitamine D

Les concentrations sériques en 25(OH)D retrouvées chez les sujets présentant une hypervitaminose D à travers différentes études varient entre 250 et 2250 nmol/L (CSHPF (Conseil supérieur d'hygiène publique de France), 1996). L'académie nationale de médecine définit cette valeur de 250 nmol/L comme étant la concentration en 25(OH)D à partir de laquelle un individu est exposé au risque de toxicité de la vitamine D (Salle, Duhamel, & Souberbielle, 2012).

(3) Concentration en 25(OH)D optimale maximum

L'effet de surcharges en vitamine D plus modérées mais chroniques n'est pas connu avec précision à l'heure actuelle. Il semblerait que ce phénomène soit à l'origine d'altération des parois artérielles chez l'animal (Toda, Ito, Today, Smith, & Kummerow, 1985). Aucune étude n'a encore évalué l'innocuité de concentrations sériques de 25(OH)D supérieures à 200 nmol/L pendant plusieurs années chez l'Homme.

De ce fait, la valeur de la limite supérieure de référence de la concentration sérique en 25(OH)D ne peut pas être celle du seuil de toxicité de 250 nmol/L. Elle a été définie en se basant sur le niveau des réserves en vitamine D des sujets sains à la fin de l'été, donc exposés pendant une longue période à un rayonnement solaire important. En Europe, ce

niveau est de 80 à 100 nmol/L. Il peut aller jusqu'à 200 nmol/L dans les régions tropicales chez des adultes fortement exposés aux UVB (CSHPF (Conseil supérieur d'hygiène publique de France), 1996). Ainsi, certains experts fixent cette limite supérieure à 150 nmol/L. Elle correspond à la concentration maximale en 25(OH)D dans le sang à laquelle les effets de la vitamine D sont encore optimaux, sans être néfastes à l'organisme. (Souberbielle, 2012).

d) Statut vitaminique D optimal : conclusion

Il n'existe pas de valeurs de références pour décrire le statut vitaminique D, on parle plutôt de valeurs souhaitables. La carence en vitamine D est clairement définie : elle est associée à une concentration en 25(OH)D inférieure à 25 nmol/L. En revanche, aucun consensus n'a été établi à l'échelle mondiale pour définir un statut en vitamine D optimal.

On peut estimer qu'une insuffisance en vitamine D correspond à une concentration en 25(OH)D inférieure à 50 nmol/L en population générale, mais qu'il est recommandé de la maintenir au dessus de 75 nmol/L, surtout pour les sujets les plus vulnérables, notamment les personnes âgées chez qui le risque de chute est plus élevé. Enfin, bien que cette valeur soit éloignée de celle à laquelle peut apparaître une intoxication, il n'est pas souhaitable d'atteindre des concentrations supérieures à 150 nmol/L, les risques relatifs à des pathologies vasculaires par exemple semblant augmenter au delà d'un certain niveau de 25(OH)D sériques (Souberbielle, 2014).

5. Recommandations concernant les dosages de vitamine D en France

a) Suspicion d'ostéomalacie ou de rachitisme

Si les rôles extra-osseux de la vitamine D sont encore incertains à l'heure actuelle, son rôle sur l'homéostasie phosphocalcique est quant à lui bien défini. Elle contribue à assurer une bonne absorption du calcium et du phosphore qui proviennent de l'alimentation. Il a été clairement démontré qu'un déficit en vitamine D conduit au rachitisme chez l'enfant, et à l'ostéomalacie chez l'adulte. Lorsqu'une pathologie osseuse de ce type est suspectée, un dosage de la 25(OH)D témoignant d'une carence en vitamine D permet de confirmer le diagnostic. Evaluer régulièrement la concentration sérique en 25(OH)D après avoir entrepris une supplémentation adaptée aide également à contrôler l'évolution de la pathologie et l'efficacité du traitement. La Haute Autorité de Santé (HAS) considère la suspicion d'ostéomalacie et la suspicion de rachitisme comme deux indications acquises de dosage de la vitamine D (HAS, 2013b).

b) Chez les personnes âgées faisant des chutes répétées

La société française de Gériatrie et Gérontologie a émis en 2009, avec la HAS, des recommandations de bonnes pratiques professionnelles dans la prise en charge des patients âgés faisant des chutes à répétition (HAS & Société française de Gériatrie et Géontologie, 2009). Parmi ces recommandations figure le dosage de la 25(OH)D sérique chez les personnes de plus de 65 ans, la vitamine D ayant un bénéfice prouvé sur la fonction musculaire. De plus, une hyperparathyroïdie secondaire au déficit en vitamine D induit une fragilité osseuse et donc un risque de fracture plus élevé, surtout de l'extrémité supérieure du fémur, d'où la nécessité d'une supplémentation en vitamine D et du contrôle régulier de son statut chez la personne âgée.

c) Chez l'adulte transplanté rénal

Afin d'assurer aux adultes transplantés rénaux une prise en charge optimale après l'opération, la Société de néphrologie et la Société francophone de transplantation ont établi une liste de recommandations pour la HAS. Les transplantés rénaux sont suivis par le centre de transplantation durant les trois premiers mois suivant l'intervention, les recommandations de la HAS s'appliquent au delà de cette période. Chez ces patients, une insuffisance rénale chronique peut conduire à une diminution de la 1α-hydroxylase du rein aggravant alors un déficit déjà fréquent en vitamine D. La transplantation peut également favoriser une pathologie osseuse : les immunosuppresseurs, en particulier les corticoïdes, administrés aux patients pour diminuer le risque de rejet de greffe, augmentent le risque de toxicité osseuse. Les adultes ayant subi une transplantation ont donc un risque de fracture élevé. Il est à noter aussi que la vitamine D aurait un effet préventif sur le rejet de greffes, par ses effets immunosuppresseurs. La HAS recommande alors, chez le patient transplanté rénal, un dosage sérique de 25(OH)D et de PTH, 3 mois et 1 an après la transplantation, puis un dosage annuel (HAS, 2007).

d) Chez les personnes obèses, dans le cadre d'une prise en charge chirurgicale

La chirurgie bariatrique peut être proposée à des adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égale à 40 kg/m^2 ou supérieur, ou égal à 35 kg/m^2 et présentant au moins une comorbidité, comme une maladie cardiovasculaire, des troubles respiratoires ou encore des désordres métaboliques. L'obésité est une maladie chronique, et les patients qui subissent ce genre d'intervention doivent nécessairement être suivis médicalement la vie durant. La chirurgie peut entrainer un défaut d'absorption, notamment

en vitamines, dont la vitamine D. La HAS recommande donc de réaliser un bilan nutritionnel en vitamines chez ces personnes, 3 et 6 mois après l'intervention, puis annuellement (HAS, 2009).

e) Chez les femmes traitées pour ostéoporose post-ménopausique

Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments de l'ostéoporose suggèrent d'avoir une supplémentation adéquate en vitamine D. En effet, chez les femmes souffrant d'ostéoporose post-ménopausique, un apport calcique accompagné d'un apport en vitamine D est recommandé afin de diminuer le risque de fracture osseuse. Il est nécessaire de connaître le statut vitaminique D avant l'instauration du traitement afin d'atteindre l'objectif thérapeutique, c'est à dire obtenir un taux optimal de 25(OH)D sérique, puis de le contrôler régulièrement après l'installation du traitement d'entretien. Les recommandations concernant le dosage de la vitamine D chez les femmes traitées pour ostéoporose post-ménopausique ont été actualisées en 2012 par la Société Française de Rhumatologie (SFR) et le Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose (GRIO) : elles consistent à doser la 25(OH)D circulante avant l'instauration d'une supplémentation pour adapter le traitement d'attaque, puis à la doser quelques mois après pour évaluer le traitement d'entretien (Desmoulins et al., 2012).

f) Indications de prise en charge du dosage de la vitamine D par l'assurance maladie

Entre 2007 et 2011, le nombre de dosage de la vitamine D répertorié dans les laboratoires d'analyse français a été multiplié par 10 (Cour des comptes, 2013). Cette brusque augmentation des actes d'analyse a conduit à une hausse des dépenses de santé qui n'est pas passée inaperçue pour la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), qui a alors demandé à la HAS d'émettre un avis sur le bon usage de la prescription des analyses du statut vitaminique D, afin de définir de nouvelles conditions de prise en charge. En effet, cet examen représentait un coup de 13 millions d'euros en 2007; il est passé à 97,2 millions d'euros en 2011 alors que son prix unitaire a lui diminué progressivement tout au long de cette période.

La HAS a publié une note de cadrage en décembre 2012, validée en janvier 2013, intitulée *Utilité clinique du dosage de la vitamine D*. Un groupe de travail a été désigné pour rédiger un rapport, composé de 19 professionnels de santé représentant 16 spécialités : médecine générale, rhumatologie, endocrinologie, gynécologie obstétrique, néphrologie, médecine

interne, biologie médicale, gériatrie, nutrition, oncologie, cardiologie, immunologie, gastroentérologie, pédiatrie et dermatologie.

L'évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine D était basée sur trois questions. La première interrogation portait sur l'association entre l'hypovitaminose D et la survenue de pathologies. Si le lien était établi, la deuxième question était de savoir s'il était possible de définir une valeur de référence sous laquelle le risque de survenue de la pathologie était augmenté. Enfin, si la réponse aux deux précédentes questions était favorable, il était demandé de démontrer que le dosage sérique avant une supplémentation permettait l'amélioration de la prise en charge de la pathologie. Les réponses ont été apportées par les experts grâce à une recherche documentaire dans la littérature anglaise et française sur une période de 4 ans, de 2009 à 2012, restreinte aux revues systématiques et aux méta-analyses, sur Medline, Embase et Cochrane central database, pouvant au besoin être étendue aux essais contrôlés randomisés pour des pathologies données. (HAS, 2013a).

La HAS a émis en octobre 2013 son rapport d'évaluation technologique sur l'utilité clinique du dosage de la vitamine D. Il répond aux trois questions posées initialement, dans 19 situations cliniques. La relation de la vitamine D n'a été systématiquement établie ni avec la survenue de pathologies telles que les cancers du sein et de la prostate ou la mucoviscidose, ni avec la mortalité ou la densité minérale osseuse des enfants en bonne santé. Le groupe de travail n'a pas pu définir de valeurs cibles permettant l'amélioration de signes cliniques dans la majorité des cas, comme dans les cancers colorectaux, les allergies, le diabète de type II, les maladies auto-immunes, ou encore l'hypertension artérielle. Il n'y a que dans le risque de chutes qu'une valeur seuil de 60 nmol/L semble être protectrice, et c'est donc le seul contexte dans lequel la troisième question a pu être posée. La réponse a été négative puisqu'il n'a pas été démontré que le dosage sérique de la 25(OH)D avant la supplémentation diminuait le risque de chute.

Seule une réponse positive aux trois questions permettait d'affirmer l'utilité clinique du dosage de la vitamine D, cela ne s'est rencontré dans aucune situation étudiée. En revanche, le rapport de la HAS n'a pas porté sur deux indications acquises, que sont la suspicion de rachitisme et la suspicion d'ostéomalacie, ni sur le suivi du transplanté rénal, la chirurgie bariatrique et les chutes répétées qui avaient déjà fait l'objet de précédents travaux. L'utilité clinique du dosage de la vitamine D préconisé dans les RCP des médicaments de l'ostéoporose n'a pas non plus été remise en cause (HAS, 2013b).

En septembre 2014, de nouvelles conditions de prise en charge du dosage de la vitamine D, découlant de ce rapport, ont été émises par l'Assurance Maladie (annexe 1). Selon la HAS,

il y a peu de situations cliniques où l'utilité de l'évaluation du statut vitaminique D a été démontrée. De plus, elle insiste sur le fait qu'il n'y a encore à ce jour pas de réelles valeurs de référence concernant les concentrations sériques en vitamine D, et qu'aucun protocole de supplémentation en fonction du taux de 25(OH)D dans le sang n'existe. Ainsi, l'Assurance Maladie a défini uniquement 6 contextes cliniques dans lesquelles ce dosage est préconisé :

- « Lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer un rachitisme (suspicion de rachitisme) ;
- Lors d'une démarche diagnostique visant à confirmer ou infirmer une ostéomalacie (suspicion d'ostéomalacie) ;
- Au cours d'un suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation ;
- Avant et après chirurgie bariatrique ;
- Lors de l'évaluation et de la prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées ;
- Pour respecter les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments préconisant la réalisation du dosage de vitamine D. » (HAS, 2014)

Il n'y a que ces 6 situations qui ouvrent droit à une prise en charge de la part de l'Assurance Maladie. Le dosage de la vitamine D est inscrit dans la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), et a un coefficient B de 42, soit un coût de 11,34 € par acte pour la mesure de $25(OH)D_2$ et de $25(OH)D_3$. Celui de la $1,25(OH)_2D$ a lui un coefficient B de 90, soit un coût unitaire de 24,30 € (CNAMTS, 2014).

6. Recommandations étrangères concernant le dosage de la vitamine D

Il existe des recommandations précisant les indications des dosages de la vitamine D dans d'autres pays, notamment au Canada et aux Etats-Unis. Comme celles de la HAS, ces recommandations ont été définies en se basant sur la littérature. De plus, aucune d'entre elles n'estime que cet examen soit recommandé chez les personnes à faible risque d'insuffisance, même si une supplémentation en vitamine D est mise en place. Elles sont également relativement récentes puisqu'elles ont toutes été publiées à partir de 2010.

En 2010, *Osteoporosis Canada* a revu ses recommandations de 2002, dont celles concernant le dosage de la vitamine D. La mesure de 25(OH)D circulante est indiquée environ 3 mois après la mise en place d'une supplémentation en vitamine D chez les patients traités pour ostéoporose, jusqu'à ce que la valeur optimale soit atteinte. Elle l'est aussi chez les personnes souffrant de fractures à répétition, de pertes osseuses malgré

traitement, ainsi que chez les individus ayant une pathologie pouvant affecter l'action ou l'absorption de la vitamine D (Hanley et al., 2010).

Aux Etats-Unis, un groupe formé de 8 personnes dont 6 experts a émis des recommandations sur le dosage de la vitamine D en 2011 pour l'*Endocrine Society*. Il est indiqué chez les individus présentant un fort risque d'insuffisance en vitamine D. Ce sont les personnes présentant un rachitisme, une ostéoporose, une insuffisance rénale chronique, une hyperparathyroïdie, une insuffisance hépatocellulaire, un syndrome de malabsorption, une maladie granulomateuse ou un lymphome. Il peut s'agir d'un risque ponctuel, par exemple pour les femmes enceintes et allaitantes ou pour les individus prenant certains médicaments comme des antiépileptiques ou des antirétroviraux. Le dosage de la 25(OH)D est également indiqué chez les populations hispaniques et afro-américaines, les personnes âgées et les obèses, qui, pour des raisons physiologiques sont plus à risque que les autres de développer une insuffisance en vitamine D (Holick et al., 2011).

C. APPORTS EN VITAMINE D RECOMMANDÉS

1. APPORTS ALIMENTAIRES QUOTIDIENS EN VITAMINE D RECOMMANDÉS

a) Définition des apports conseillés

Les apports recommandés sont définis pour une population, c'est-à-dire un ensemble d'individus considérés en bonne santé, dans le cadre d'une démarche de santé publique.

Ils sont calculés à partir des besoins nutritionnels, représentant la quantité nécessaire pour assurer l'entretien et le fonctionnement physiologique et métabolique d'un individu en bonne santé. Ils comprennent les besoins liés à l'activité physiologique et à la thermorégulation, ainsi que les besoins supplémentaires nécessaires lors de périodes particulières comme la croissance, la grossesse et l'allaitement. Le besoin nutritionnel est la quantité à ingérer pour couvrir le besoin net, qui est la quantité de vitamine D utilisée par les tissus après son absorption et celle qui permet de constituer et de maintenir les réserves. La moyenne des besoins nutritionnels sur un groupe expérimental constitué d'un nombre limité d'individus donne un besoin nutritionnel moyen qui permet le calcul des apports conseillés.

Dans le cas de la vitamine D, les besoins nutritionnels moyens ont été définis à partir des apports quotidiens minimaux nécessaires pour prévenir ou corriger une carence clinique ou biologique en vitamine D, chez l'enfant et l'adulte en bonne santé. On entend par signes cliniques d'une carence un défaut de minéralisation du squelette, c'est à dire une ostéomalacie chez l'adulte, un rachitisme chez l'enfant. D'autres signes cliniques sont liés à

l'hypocalcémie qu'engendre une hypovitaminose D, tels que des convulsions, une crise tétanique, un laryngospasme, une tachycardie ou encore des paresthésies. On peut également observer une hypotonie. Plus rarement, on note une anémie ferriprive et d'autres troubles hématologiques avec hypoplasie médullaire ou hépatosplénomégalie. La carence en vitamine D se traduit également par des signes biologiques, notamment une concentration en 25(OH)D dans le sérum inférieure à 25 nmol/L. C'est le meilleur indicateur, qui doit aussi être accompagné d'une hypocalcémie et une hypocalciurie, d'une élévation de l'activité des phosphatases alcalines et de la PTH circulante, et parfois d'une hypophosphatémie.

Lorsque la distribution des valeurs de la population est relativement homogène, elle suit une loi normale où la moyenne est égale à la médiane. Dans ce cas, l'apport conseillé est égal au besoin nutritionnel moyen auquel on ajoute 2 écarts types, chacun représentant 15 % de la moyenne. La valeur de l'écart type peut varier afin d'arriver à un apport conseillé correspondant aux besoins d'une plus grande partie de la population. C'est une marge de sécurité statistique qui permet de prendre en compte la variabilité interindividuelle. Avec des écarts types de 15 %, les apports conseillés couvrent les besoins de 97,5 % des individus.

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine D diffèrent quelque peu selon les comités d'expert qui les définissent, leur définition étant complexe du fait de la double origine de cette vitamine. Elles ont aussi évolué avec le temps, suite aux récentes découvertes. Ainsi par exemple, les apports recommandés en France ne sont plus les mêmes aujourd'hui qu'il y a une dizaine d'années, et ne sont pas non plus les même qu'aux Etats-Unis. Les apports nutritionnels conseillés pour la population française datent de 2001. L'académie nationale de médecine s'est penchée sur le sujet en 2012 et a établit de nouveaux apports recommandés (Martin, 2001).

b) Apports nutritionnels conseillés en 2001

(1) Détermination du besoin nutritionnel moyen

Sur la base d'études expérimentales (Holick, 1994), un besoin nutritionnel moyen de 10 à 15 μg/j a été déterminé, soit 400 à 600 UI par jour chez l'enfant et l'adulte sains. Il semblerait que 5 μg/j soient suffisants pour compléter la synthèse de vitamine D faite par l'épiderme, mais l'ensoleillement n'étant optimal qu'au cours des mois de juin à octobre en France lorsque le soleil est au zénith, et au vu de la faible exposition pour certains groupes d'individus, il a été décidé que cet apport devait être au moins doublé (Martin, 2001).

(2) Limites de sécurité

Les limites de sécurité prises en compte pour établir les ANC ont été celles déterminées par le conseil supérieur d'hygiène publique de France en 1996 (CSHPF (Conseil supérieur d'hygiène publique de France), 1996). La dose seuil n'entrainant pas d'effets indésirables chez l'adulte a été établie à 1000 UI/j de vitamine D. Les besoins chez le nourrisson étant plus importants et les études n'ayant pas démontré de répercussions néfastes lorsqu'une dose de 2000 UI est administrée quotidiennement (Fomon, Younoszai, & Thomas, 1966), la limite de sécurité chez l'enfant de moins de 2 ans a été fixée à 2000 UI/j.

(3) Détermination des apports nutritionnels conseillés

Chez les enfants et les adultes en bonne santé ne s'exposant pas au soleil, les ANC sont égaux aux besoins car il n'y a pas de synthèse endogène : il est recommandé de consommer 10 µg/j de vitamine D, soit 400 UI/j.

En revanche, si l'exposition au soleil est optimale et couvre alors 50 à 70 % des apports, il ne reste que 3 à 5 µg/j pour atteindre la quantité de vitamine D nécessaire à l'organisme. L'ANC est alors de 5 µg/j ou 200 UI/j. Cette valeur correspond à l'apport recommandé aux Etats-Unis, et a été désignée comme valeur de référence par le Commission de Communautés Européennes pour l'étiquetage des produits alimentaires.

Chez les nourrissons, les femmes enceintes et allaitantes, les personnes âgées et les individus à risque de carence, les ANC sont aussi égaux aux besoins, soit 10 µg/j ou 400 UI/j. La recommandation d'apports plus élevés dans ces groupes d'individus s'explique par la diminution de l'exposition aux UVB faisant chuter la production endogène. De plus, les besoins en vitamine D étant plus élevés pendant les phases de croissance, les réserves sont plus rapidement épuisées chez les nourrissons. La malnutrition des personnes âgées ou de certaines populations peut également engendrer une diminution des apports et de ce fait augmenter le risque de carence. Se basant sur le fait qu'une supplémentation vitaminique D de 400 à 600 UI/j augmente la vitesse de croissance des nourrissons, un apport très supérieur au besoin moyen est recommandé de 0 à 1 an. Une complémentation médicamenteuse, en plus de celle fournie par les laits de croissance contenant environ 400 UI/L, doit être systématiquement proposée aux enfants dès la naissance pour prévenir le rachitisme, particulièrement chez ceux à risque de carence. La supplémentation recommandée est de 500 à 1000 UI/j, selon que l'enfant est nourri au biberon ou au sein.

Les personnes âgées sont particulièrement à risque de carence en vitamine D. D'une part ils produisent moins de cholécalciférol dans l'épiderme : leur exposition au soleil est faible, et le

7-DHC primordial à la synthèse se fait plus rare dans les peaux âgées. D'autre part, l'apport exogène en vitamine D chez ces individus est diminué : des situations de malnutrition sont fréquemment rencontrées et l'absorption intestinale est moins efficace. Par prudence, il résulte de ces observations des apports conseillés en vitamine D supérieurs dans cette population. Ils ont été fixés entre 10 et 15 μg/j, soit 400 à 600 UI/j (Martin, 2001).

TABLEAU III : TABLEAU RÉCAPITULATIF DES APPORTS NUTRITIONNELS RECOMMANDÉS POUR LA POPULATION FRANÇAISE EN 2001

Groupe d'individus	Apport nutritionnel recommandé (UI/j)
Nourrissons jusqu'à 3 ans	400
Enfants et adultes exposés au soleil	200
Enfants et adultes non exposés au soleil	400
Femmes enceintes et allaitantes	400
Personnes âgées	400 – 600

c) Recommandations de l'académie nationale de médecine

(1) Evolutions par rapport aux recommandations de 2001

Valeur seuil du statut vitaminique D

Dans la 3ème édition des *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*, les auteurs définissaient un seuil de concentration de 25(OH)D sérique de 50 nmol/L traduisant une insuffisance en vitamine D (Martin, 2001). Selon l'académie nationale de médecine, le statut vitaminique D est normal à partir de 75 nmol/L (Salle et al., 2012). La valeur admise en dessous de laquelle on caractérise une insuffisance en vitamine D étant nettement supérieure à celle de 2001, il ne peut en découler qu'une augmentation des apports recommandés en 2012.

Limites de sécurité

Précédemment, la limite de sécurité était fixée à 1000 UI/j de vitamine D, à l'exception des enfants de moins de 2 ans chez qui il avait été admis qu'une dose pouvant aller jusqu'à 2000 UI/j n'avait pas d'effets délétères sur la santé. Les auteurs des recommandations de l'académie nationale de médecine se sont basés sur des études plus récentes pour déterminer la dose maximale de vitamine D pouvant être apportée quotidiennement (Vieth, Chan, & Macfarlane, 2001), démontrant qu'avec un apport de 4000 UI/j, la concentration sérique en 25(OH)D ne dépassait pas la valeur maximum de 200 nmol/L, communément admise comme concentration sérique maximale. La limite de sécurité reste donc la même chez les enfants de moins d'un an, c'est à dire 2000 UI/j. En revanche, elle passe à 2500 UI/j chez les enfants jusqu'à 9 ans, et en accord avec l'étude expérimentale elle est de 4000 UI/j à partir de 9 ans.

Connaissance des effets de la vitamine D

Si en 2001 le rôle de la vitamine D dans l'optimisation de la minéralisation osseuse et le maintien de l'homéostasie du calcium étaient déjà reconnus, ses effets non classiques l'étaient moins. Les recherches sur la vitamine D se sont accélérées au cours de la dernière décennie, comme en témoigne l'évolution du nombre de publications scientifiques trouvées dans la base de données Pubmed, en inscrivant « *vitamin* D » dans la barre de recherche : elles ont pratiquement été multipliées par 3 en 10 ans (Figure 6). Le rapport de l'académie nationale de médecine apporte plus de précisions sur ces effets non classiques, notamment sur les rôles probables de la vitamine D dans des pathologies fréquentes et ayant de lourdes conséquences en terme de budget pour la sécurité sociale, telles que l'hypertension artérielle, les diabètes ou les cancers. Cependant, il rappelle que les études prospectives randomisées restent insuffisantes à ce jour, il n'y a encore aucun effet indiscutable de la carence en vitamine D sur la survenue de ces problèmes de santé publique. Les récentes observations conduisent tout de même à porter une attention particulière au statut vitaminique D.

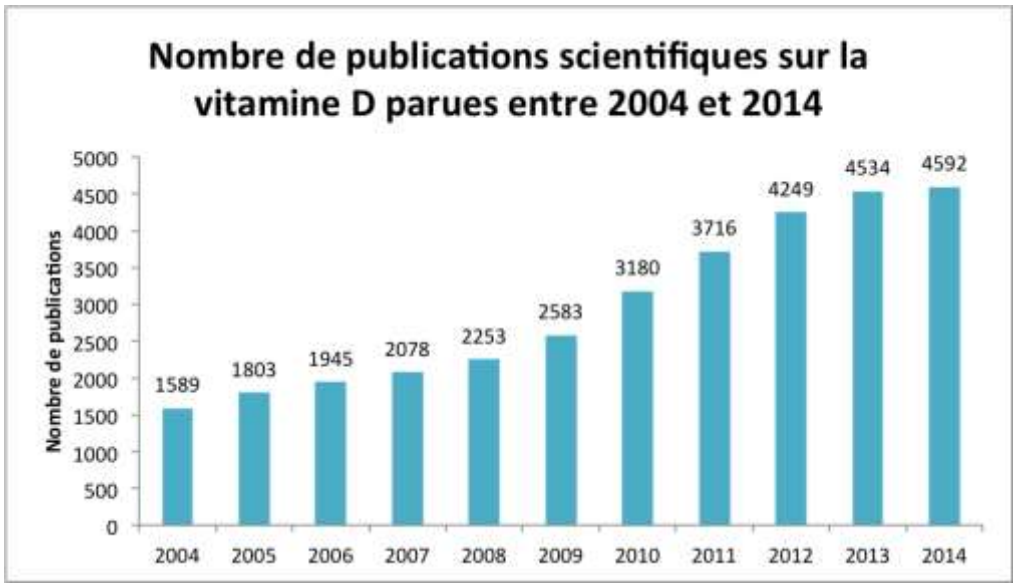


FIGURE 6 : GRAPHIQUE REPRÉSENTANT L'ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PUBLICATIONS PORTANT SUR LA VITAMINE D, PARUES ENTRE 2004 ET 2014 ET DISPONIBLES SUR PUBMED

(2) Apports quotidiens recommandés en 2012

Étant donné l'évolution des connaissances sur la vitamine D, les besoins moyens estimés par l'académie nationale de médecine ont été revus à la hausse par rapport à ceux de 2001 en France, et de ce fait les apports recommandés ont été nettement supérieurs. L'apport alimentaire en vitamine D étant pauvre et sa synthèse cutanée limitée aux mois de juin à

octobre dans notre pays, de telles valeurs sont difficiles à atteindre. Le moyen préconisé pour y arriver est la supplémentation médicamenteuse, la prolongation de l'exposition au soleil entrainant une élévation du risque de survenue de cancers cutanés.

L'académie nationale de médecine conseille également de porter une plus grande attention au statut vitaminique D, au vu des nombreuses vertus attribuées à cette vitamine. Pour cela, elle recommande de nouvelles études épidémiologiques pour affiner les apports recommandés pour chaque groupe d'individus, ces recommandations ne tenant pas compte des pathologies susceptibles d'être rencontrées et s'adressant à une population en bonne santé. Elle estime aussi qu'une méthode de dosage de la 25(OH)D de référence doit être développée, indispensable à l'harmonisation des résultats.

L'apport quotidien recommandé chez les enfants de 0 à 12 mois est de 800 à 1000 UI de vitamine D par jour, 600 à 800 UI chez les enfants de 1 à 8 ans. Les besoins augmentent à l'adolescence, ainsi que pendant la grossesse et l'allaitement, en raison des modifications physiologiques. L'apport quotidien recommandé dans ces trois groupes de population est de 800 à 1000 UI. On recommande 800 UI par jour chez l'adulte, jusqu'à 1500 UI par jour après 70 ans (Salle et al., 2012).

TABLEAU IV : APPORTS QUOTIDIENS EN VITAMINE D RECOMMANDÉS EN FRANCE EN 2012

	Recommandations (UI/j)			
Groupe d'individus	Apports journaliers conseillés	Besoins moyens estimés	Apports quotidiens recommandés par l'académie	Niveaux supérieurs sans dangers
Nourrissons				
0 – 6 mois	800 – 1000	800	800 – 1000	2000
6 – 12 mois	800 – 1000	800	800 – 1000	2000
Enfants				
1 – 3 ans	400	800	600 – 800	2500
4-8 ans	200	800	600 – 800	2500
Adolescents garçons				
9 – 13 ans	200	800 – 1000	800 – 1000	4000
14 – 18 ans	200	800 – 1000	800 – 1000	4000
Adultes hommes				
19 – 30 ans	200	600	800	4000
31 – 50 ans	200	600	800	4000
51 – 70 ans	200	1000 – 1500	1000 – 1500	4000
> 70 ans	400 – 600	> 1500	> 1500	4000
Adolescents filles				
9 – 13 ans	200	800 – 1000	800 – 1000	4000
14 – 18 ans	200	800 – 1000	800 – 1000	4000
Adultes femmes				
19 – 30 ans	200	600	800	4000
31 – 50 ans	200	600	800	4000
51 – 70 ans	200	1000 – 1500	1000 – 1500	4000
> 70 ans	400 – 600	> 1500	> 1500	4000
Grossesse				
14 – 18 ans	400	800	800 – 1000	4000
19 – 30 ans	400	800	800 – 1000	4000
31 – 50 ans	400	800	800 – 1000	4000
Allaitement				
14 – 18 ans	400	800	800 – 1000	4000
19 – 30 ans	400	800	800 – 1000	4000
31 – 50 ans	400	800	800 – 1000	4000

2. *EXPOSITION AU SOLEIL RECOMMANDÉE*

L'apport alimentaire en vitamine D est faible. Elle provient principalement de la synthèse cutanée chez l'Homme. L'exposition au soleil est donc le moyen le plus efficace de couvrir les apports recommandés en vitamine D.

La dose d'UVB requise pour convertir le 7-DHC en vitamine D est inférieure à celle induisant un érythème. Lors d'une exposition à ces rayons, le taux maximal de conversion est atteint avant l'apparition de coups de soleil. Une exposition prolongée est, en plus d'être néfaste, inutile. Lorsque la conversion maximale de 7-DHC est dépassée, il n'y a plus de synthèse

de vitamine D. Les métabolites déjà convertis, pré-vitamine D_3 et cholécalciférol néosynthétisé, sont transformés en métabolites inactifs sous l'effet prolongé des UVB.

Il suffit d'expositions brèves et régulières pour avoir un apport endogène optimal en vitamine D. Une dose de 1000 UI par jour est apportée lorsque 25% de la surface corporelle, c'est à dire jambes et avant-bras ou bras et tête, sont exposés à un quart de la dose en ultraviolets minimale induisant un érythème. Cette dose est atteinte après environ 40 minutes d'exposition quand l'indice UV est de 7, donc 10 minutes sont suffisantes dans ces conditions pour atteindre l'apport quotidien recommandé en vitamine D.

Le temps d'exposition est difficile à définir. Il peut être très variable entre individus ou selon les conditions chez une même personne. En effet, la synthèse de vitamine D par l'épiderme est d'autant plus importante que l'angle zénithal est faible : elle est donc plus aisée en été, à midi, ou à de faibles latitudes. Le 7-DHC est présent en plus faible quantité chez les personnes âgées, il leur faudra donc plus de temps pour synthétiser de la vitamine D. Chez les personnes à peau mate, la mélanine, en protégeant des UVB, diminue également la synthèse de vitamine D. De la même façon, il est nécessaire d'augmenter l'exposition lorsque la peau est protégée par une crème contenant des filtres de protection solaire (Meunier, 2008).

Le tableau suivant montre la variation du temps d'exposition nécessaire à la synthèse endogène de 1000 UI par jour de vitamine D selon le type de peau de l'individu et la période de l'année à Boston, dont la latitude (42.36°N) est proche des latitudes françaises qui s'étendent d'environ 41.00°N à 51.00°N. Les données y figurant sont tirées d'une étude ayant estimé la production de vitamine D à partir de l'exposition au soleil au fil des saisons à deux latitudes américaines (Terushkin et al., 2010).

TABLEAU V : TEMPS D'EXPOSITION AU SOLEIL NÉCÉSSAIRE (EN MINUTES) À LA SYNTHÈSE DE 1000 UI DE VITAMINE D À BOSTON À DIFFÉRENTES PÉRIODES

	Janvier			Avril			Juillet			Octobre		
	9h	12h	15h	9h	12h	15h	9h	12h	15h	9h	12h	15h
Individus à peau claire, brûlure systématique	89	40	/	20	6	9	13	4	6	49	13	39
Individus à bronzage graduel	113	62	/	29	9	14	19	7	9	64	19	81
Individus à peau brune ou sombre, bronzage facile	173	/	/	50	17	29	34	13	18	98	38	/

Pour simplifier, afin d'avoir un apport optimal en vitamine D aux latitudes françaises, il est recommandé d'exposer au soleil le visage et les bras environ 30 minutes par jour (Vernay et al., 2012). Il faut toutefois rester vigilant face au risque de cancer de la peau qu'entrainent des expositions excessives aux UVB. La synthèse maximale de vitamine D est atteinte bien avant l'apparition de brûlures, vouloir en produire plus en s'exposant plus est donc inutile et dangereux. C'est une recommandation controversée, à approprier à chaque individu selon son lieu de résidence et la constitution de sa peau.

3. *Apports en vitamine D conseillés à l'étranger*

En 2011, suite aux nouvelles connaissances apportées sur les effets du calcium et de la vitamine D, les Etats-Unis et le Canada ont invité l'*Institute Of Medicine* (IOM) à mettre à jour les apports nutritionnels de référence pour le calcium et la vitamine D (*Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*) datant de 1997. Après analyse des études ayant évalué les effets classiques et non classiques de la vitamine D, le comité composé de 14 scientifiques désigné par l'IOM pour faire ce travail a jugé que seul les effets de ces deux nutriments sur la santé osseuse étaient clairement établis, et que les autres bénéfices supposés devaient être plus précisément étudiés. Dans ces recommandations, le besoin moyen estimé en vitamine D correspond à un apport nécessaire pour couvrir les besoins de 50 % de la population nord-américaine, dont la concentration sérique de 25(OH)D est en moyenne de 16 ng/mL, soit 40 nmol/L. Il est de 400 UI par jour. Le niveau de 25(OH)D sérique recommandé est de 20 ng/mL, soit 50 nmol/L. Pour atteindre cette concentration, 600 UI par jour de vitamine D sont recommandés à partir de 1 an, puis 800 UI par jour à

partir de 71 ans. Chez les nourrissons de moins de 1 an, on estime seulement à 400 UI par jour un apport suffisant en vitamine D. La limite de sécurité est de 1000 UI par jour jusqu'à 6 mois, et augmente progressivement jusqu'à 4000 UI par jour dès 9 ans. Les apports quotidiens recommandés par l'IOM sont donc légèrement inférieurs à ceux recommandés par l'académie nationale de médecine en France, mais cette différence peut s'expliquer par une concentration seuil souhaitable de 25(OH)D qui est elle aussi plus basse : elle n'est pas de 75 nmol/L, mais seulement 50 nmol/L. Il est également rappelé dans ce rapport, l'urgence d'établir un consensus concernant le statut en vitamine D, afin d'éviter le risque d'insuffisance, mais également une supplémentation abusive et peut être néfaste à long terme (Ross et al., 2011).

TABLEAU VI : APPORTS QUOTIDIENS EN VITAMINE D RECOMMANDÉS PAR L'*INSTITUTE OF MEDICINE*

	Apports recommandés (UI/j)		
Groupe d'individus	Besoin moyen estimé (pour une concentration en 25(OH)D de 40 nmol/L)	Apport journalier recommandé (pour une concentration en 25(OH)D de 50 nmol/L)	Niveau supérieur sans dangers
1 - 3 ans	400	600	2500
4 – 8 ans	400	600	3000
9 -13 ans	400	600	4000
14 – 18 ans	400	600	4000
19 – 30 ans	400	600	4000
31 – 50 ans	400	600	4000
51 – 70 ans	400	600	4000
Plus de 71 ans	400	800	4000
Femme enceinte	400	600	4000
0 – 6 mois		400	1000
6 mois – 1 an		400	1500

D. EPIDÉMIOLOGIE DU DÉFICIT EN VITAMINE D

1. EN FRANCE

A l'heure actuelle en France, seules deux études ont mesuré le statut en vitamine D de la population adulte. Il s'agit premièrement de l'étude SUVIMAX (SUpplémentation en VItamines et Minéraux AntioXydants), effectuée entre novembre 1994 et avril 1995 sur 1569 adultes. La concentration en 25(OH)D a été mesurée par méthode radio-immunologique (*Incstar Corp*, Stillwater, MN) chez 765 hommes âgés de 45 à 65 ans, et chez 804 femmes âgées de 35 à 60 ans, dans 20 villes françaises. Les valeurs les plus basses ont été relevées au nord, la différence de latitude expliquant en grande partie cette observation. La concentration moyenne en 25(OH)D était alors estimée à 24,4 ng/mL, soit 61 nmol/L, avec

14 % des individus ayant un taux de vitamine D inférieur à 12 ng/mL, soit 30 nmol/L. L'apport alimentaire en vitamine D journalier moyen était de 3,4 µg par jour, soit 136 UI par jour. Il était plus élevé chez les hommes que chez les femmes, observation pouvant s'expliquer par la différence d'apport calorique entre les deux, mais la moyenne était bien inférieure aux 800 UI par jour recommandés par l'académie nationale de médecine. En hiver, la production endogène de cholécalciférol étant pratiquement nulle, l'apport alimentaire représente la seule source de vitamine D, il s'avère ici être insuffisant pour couvrir les besoins. Les conclusions tirées de cette première étude ont été que l'insuffisance en vitamine D était courante dans la population adulte française, avec un gradient nord / sud majoritairement dû aux différences d'ensoleillement, et un apport alimentaire ne permettant pas à lui seul de couvrir les besoins journaliers (Chapuy et al., 1997).

La seconde analyse du statut vitaminique D de la population vivant en France a été réalisée par l'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS). L'échantillon initial étudié était composé de 2007 adultes, mais les femmes enceintes, les personnes prenant un traitement médicamenteux à base de vitamine D, ainsi que ceux ayant une activité physique sous-estimées ou sous-déclarant leurs consommations alimentaires ont été exclus. Finalement, c'est la concentration en 25(OH)D de 974 femmes et 613 hommes, soit 1587 adultes âgés de 18 à 74 ans, qui a été calculée par une méthode de dosage radio-immunologique (*Immunodiagnostic Systems France* SA, Paris) de février 2006 à mars 2007. Les consommations alimentaires, alcooliques et médicamenteuses de chaque participant, leur activité physique, leurs habitudes de vie, leur poids et leur taille, ont été soigneusement pris en compte. La concentration moyenne en 25(OH)D de la population était de 23 ng/mL, soit 57,5 nmol/L, et les apports alimentaires moyens en vitamine D de 2,3 µg par jour, soit 92 UI par jour. L'insuffisance en vitamine D étant définie par les auteurs de l'étude, par une concentration inférieure à 75 nmol/L ; 79 % des hommes et 81 % des femmes vivant en France avaient un statut vitaminique D insuffisant. Dans l'ENNS, deux catégories de déficit en vitamine D ont été définies. Des concentrations en 25(OH)D comprises entre 25 et 50 nmol/L y étaient le reflet d'un déficit modéré en vitamine D. Il concernait 36 % des hommes et 49 % des femmes. Le risque de l'être a été associé au fait d'être né hors Europe, de ne pas être parti en vacances au cours des 12 derniers mois, d'avoir un niveau d'activité physique faible, d'être sédentaire, d'être fumeur, et de résider dans une zone faiblement ensoleillée. Le déficit sévère a été caractérisé par une concentration en 25(OH)D inférieure à 25 nmol/L. Peu fréquent, il survient principalement chez les individus au statut socioéconomique faible, à exposition réduite au soleil, mais ne semble pas associé à l'activité physique, ni à la sédentarité. Seulement 4 % des hommes et 6 % des femmes de l'étude présentaient un tel déficit en vitamine D (Vernay et al., 2012).

Les études conduites sur le statut vitaminique D de la population française sont donc peu nombreuses. Elles sont limitées par la taille et la composition des échantillons : le nombre de participants reste faible, et aucune donnée ne ressort quant à la situation des enfants, adolescents et personnes âgées. Peu d'études se sont penchées sur ses populations, la plupart étant internationales. Les données auxquelles elles ont abouti sont restreintes à des régions spécifiques, mais montrent toutes que chez les plus jeunes, les concentrations maximales sont atteintes au début de l'automne, avec des valeurs moyennes avoisinant les 50 nmol/L et une grande proportion d'enfants déficitaires. Le fait de vivre en région parisienne semble augmenter le risque de déficit, et la supplémentation en vitamine D paraît en revanche maintenir, voir augmenter les concentrations en 25(OH)D durant l'hiver. Le statut vitaminique D est moyennement plus faible chez les personnes âgées qu'en population générale, en principe inférieure à 50 nmol/L dans le peu d'études publiées. C'est la tranche d'âge où le risque d'être déficitaire en vitamine D semble être le plus fort.

De plus, l'ENNS et l'étude SUVIMAX reflètent le statut en vitamine D d'une population en bonne santé, or diverses études d'observation associent également une fréquence des déficits en vitamine D plus élevée à diverses pathologies telles que l'hyperparathyroïdie ou l'insuffisance rénale. Il pourrait donc être intéressant d'inclure ce type de population aux futures études (Souberbielle, 2014).

Les études SUVIMAX et ENNS ne peuvent pas être comparées. Elles évaluent chacune le statut en vitamine D de la population française à un moment précis, mais on ne peut pas déterminer son évolution au cours des dix années s'étant écoulées entre les deux. En effet, les techniques utilisées pour mesurer les concentrations sériques en 25(OH)D étaient toutes deux radio-immunologiques, mais elles ne faisaient pas appel aux mêmes kits de dosage. Il existe une variabilité de résultat entre les deux, avec une élévation de l'ordre de 10 à 15 % dans l'ENNS. De plus, la définition de seuils qui était différente d'une étude à l'autre, rend difficile la comparaison des taux d'insuffisance en vitamine D. Cependant, la similitude de leurs résultats permet d'associer le risque de survenue d'un déficit aux facteurs individuels et environnementaux que nous avons décrit précédemment, tels que la couleur de peau, ou l'exposition aux UVB qui est particulièrement liée au mode et aux habitudes de vie. Le soleil est indispensable : le faible apport alimentaire en vitamine D ne permet pas de se contenter de l'apport exogène. De plus faibles concentrations en vitamine D sont retrouvées chez les femmes par rapport aux hommes, et chez les personnes vivant au nord par rapport aux personnes vivant dans les régions du sud. Enfin, il est limpide que la majorité des individus vivant en France ne présente pas un statut en vitamine D jugé suffisant si l'on se base sur une concentration sérique de 25(OH)D souhaitable de 75 nmol/L.

2. *DANS LE MONDE*

Une revue systématique du statut en vitamine D mondial a été publiée dans le *British Journal of Nutrition* en 2014. Elle regroupe les résultats de 195 études, faites dans 44 pays différents, sur un total de plus de 168 000 individus. Les auteurs ont comparé différentes études effectuées entre janvier 1990 et février 2011, donnant la concentration moyenne ou médiane en 25(OH)D de populations définies par leur âge, leur sexe et leur région. Les participants à ces études devaient être sélectionnés aléatoirement dans la population générale, afin de ne pas avoir d'individus restreints à une catégorie ethnique ou socio-professionnelle, mais bien refléter l'ensemble de la région. Les études donnant un pourcentage de sujets déficitaires ont été exclues, les normes utilisées pour définir une insuffisance pouvant varier d'une région à l'autre. Quatre régions géographiques ont été définies : Amérique de Nord, Europe, Asie / Pacifique, Moyen-Orient / Afrique. Il en existait une cinquième qui a finalement été exclue, le nombre d'études y étant limité : l'Amérique latine. Quatre groupes d'âge ont également été déterminés : nouveau-nés / enfants (0 - 1 an), enfants / adolescents (1 - 17 ans), adultes (18 - 65 ans), personnes âgées (> 65 ans).

Le manque d'informations et la grande hétérogénéité des études entre elles ont rendu la comparaison difficile. Il existe aussi des biais dus à la non standardisation des méthodes de dosage : les résultats ont été mesurés principalement par méthode radio-immunologique, mais également par méthode lumino-immunologique, ou encore par chromatographie en phase liquide à haute performance. Néanmoins, cette revue donne une estimation globale du statut en vitamine D mondial, avec des moyennes de concentration sérique en 25(OH)D allant de 4,9 à 136,2 nmol/L, et réparties comme suit :

- 88,1 % inférieures à 75 nmol/L
- 37,3 % inférieures à 50 nmol/L
- 6,7 % inférieures à 25 nmol/L.

Les principales informations qui ressortent de cette revue systématique sont que d'une part, les populations les plus exposées au risque d'insuffisance en vitamine D dans plusieurs pays sont les nouveau-nés, dont le statut dépend fortement de celui de la mère au cours de la grossesse, et les personnes âgées institutionnalisées, qui passent en général moins de temps à l'extérieur et dont l'état général de santé est moins bon. D'autre part, des différences par région existent : les moyennes de concentration sérique en 25(OH)D retrouvées en Amérique du Nord sont plus hautes qu'au Moyen-Orient ou en Europe, probablement grâce à la forte consommation d'aliments enrichis industriellement en

vitamine D. Ces valeurs fluctuent aussi au sein d'une même région, comme en Europe où l'alimentation riche en poisson, l'utilisation courante d'huile de foie de morue et la supplémentation en vitamine D, confèrent aux pays scandinaves un meilleur statut vitaminique D. De plus, il existe des différences entre catégories d'âge dans certaines régions : les enfants et adolescents ont des concentration en 25(OH)D plus hautes que les adultes et personnes âgées au Moyen-Orient, alors que c'est exactement l'inverse en Asie où les plus jeunes manquent plus de vitamine D. Ce phénomène peut s'expliquer par les habitudes culturelles, telles que le port de vêtements couvrants ou la protection de la peau à l'exposition aux UVB, qui entrainent aussi une légère différence entre les sexes. En effet, au Moyen-Orient et en Asie, la concentration en 25(OH)D mesurée chez les femmes a tendance à être plus basse que celle des hommes (Hilger et al., 2014). Les concentrations sériques en 25(OH)D moyennes estimées dans cette revue sont résumées dans le tableau suivant.

TABLEAU VII : COMPARAISON PAR RÉGION ET PAR ÂGE DU STATUT VITAMINIQUE D MOYEN DE DIFFÉRENTES POPULATIONS À TRAVERS LE MONDE

Population	Concentration sérique moyenne en 25(OH)D (exprimée en nmol/L)
Europe	
Enfants – Adolescents	50,56
Adultes	52,98
Personnes âgées	51,74
Amérique de Nord	
Enfants – Adolescents	78,35
Adultes	71,83
Personnes âgées	71,70
Asie / Pacifique	
Enfants – Adolescents	31,89
Adultes	67,99
Personnes âgées	66,16
Moyen-Orient / Afrique	
Enfants – Adolescents	75,41
Adultes	34,66
Personnes âgées	38,20

E. LA SUPPLÉMENTATION ORALE EN VITAMINE D

Le rachitisme et l'ostéomalacie sont des conséquences reconnues du déficit en vitamine D, et il est communément admis que ces pathologies surviennent lorsque la concentration sérique en 25(OH)D est inférieure à 25 nmol/L. L'huile de foie de morue fut l'une des premières formes de supplémentation en vitamine D. La cuillère à café quotidienne,

contenant environ 400 UI de vitamine D, a permis de réduire l'incidence du rachitisme. La récente supplémentation industrielle des laits infantiles en vitamine D_3 a rendu cette maladie exceptionnelle en France.

Aujourd'hui, ses propriétés dans le métabolisme osseux étant indéniables, et ses effets non classiques de mieux en mieux connus et visiblement tout aussi intéressants, font de la vitamine D un indicateur de santé majeur, dont le statut se doit d'être optimal. Pourtant, les études épidémiologiques conduites sur l'ensemble des continents mettent en évidence une grande disparité, et montrent qu'une importante part de la population a une valeur de concentration moyenne en 25(OH)D inférieure à 50 nmol/L, définie comme valeur seuil souhaitable par de nombreux experts. Il est encore plus rare d'être au dessus de 75 nmol/L, valeur seuil recommandée en France. L'apport endogène de vitamine D, dépendant de l'exposition au soleil, est variable et souvent insuffisant, rarement compensé par l'apport exogène provenant de l'alimentation. L'apport journalier recommandé est ainsi difficilement atteint, surtout en hiver, et c'est pourquoi la supplémentation en vitamine D est encouragée par de nombreux gouvernements. En France, elle est disponible en pharmacie, le plus souvent sur prescription, mais également dans l'alimentation industrielle. Elle est recommandée avant la naissance, chez la femme enceinte, puis tout au long de la vie. Bien qu'elle ait peu d'effets indésirables ou secondaires, son utilisation doit être mesurée et non excessive.

1. MÉDICAMENTS DISPONIBLES EN OFFICINE CONTENANT DE LA VITAMINE D

De nombreuses spécialités à base de vitamine D sont disponibles en France. Ils contiennent de la vitamine D_2 obtenue par irradiation d'ergostérol d'ergot de seigle, ou (et en majorité) de la vitamine D_3 synthétisée par irradiation du 7-DHC de la lanoline (Mistretta, Delanaye, Chapelle, Souberbielle, & Cavalier, 2008). Les formes majoritaires sont les formes orales, mais il existe aussi des formes injectables plus utilisées en milieu hospitalier, ainsi que des pommades indiquées dans le traitement du psoriasis. Lorsque l'administration de la supplémentation est journalière ou hebdomadaire, les formes galéniques employées sont les gouttes, les comprimés et les sachets. Plusieurs spécialités sont présentées sous forme d'ampoules, le plus souvent administrées par voie orale trimestriellement ou mensuellement.

La supplémentation en vitamine D peut être complétée par d'autres supplémentations en vitamines et minéraux. Elle est associée au calcium dans de nombreuses spécialités, indiquées dans la correction des carences vitamino-calciques des sujets âgés, et aux biphosphonates dans des spécialités indiquées dans l'ostéoporose. On la retrouve également associée aux vitamines A, E et C ou au Fluor, sous forme de gouttes buvables

indiquées dans la supplémentation du nourrisson. C'est généralement de la vitamine D_3 non hydroxylée qui est utilisée, mais sont également disponibles la vitamine D_2 ou ergocalciférol, ainsi que des formes métabolisées de la vitamine D_3 : alfacalcidiol (hydroxylé en position 1), calcifédiol (hydroxylé en position 25) et calcitriol (hydroxylé en position 1 et 25).

Les médicaments contenant de la vitamine D présentent différents dosages : de 200 à 1500 UI par jour. La forme galénique permet une adaptation des posologies selon l'individu, certaines présentations par exemple délivrent en fonction de la dose ou du nombre de goutte 200, 400, 800, 1000 ou 1500 UI. Les ampoules permettent l'administration de fortes doses, allant de 80 000 à 200 000 UI de vitamine D_3, jusqu'à 600 000 UI de vitamine D_2. Ces formes ont une praticité qui permet d'améliorer l'observance : la supplémentation n'est par journalière, mais annuelle, trimestrielle ou mensuelle.

Les spécialités contenant de la vitamine D sont peu coûteuses et facilement accessibles, mais certaines sont listées, donc délivrées uniquement sur prescription médicale. La plupart sont remboursées par la sécurité sociale lorsqu'elles figurent sur une ordonnance. La liste des médicaments contenant de la vitamine D inscrits dans le Vidal figure dans le tableau ci-dessous, leur inscription à une liste et leur base et taux de remboursement y sont mentionnés (VIDAL, 2016).

TABLEAU VIII : LISTE DES MÉDICAMENTS COMMERCIALISÉS DANS LES OFFICINES FRANÇAISES CONTENANT DE LA VITAMINE D

Présentation	Liste	Base de remboursement* (€) *Honoraire de dispensation non compris	Taux de remboursement
Vitamine D_2 seule (ergocalciférol)			
STEROGYL 15A 600 000 UI/1,5 ml S buv Amp/1,5ml	II	1.32	65 %
STEROGYL 15H 600 000 UI/1,5 ml S inj IM Amp/1,5ml	II	1.40	65 %
STEROGYL 2 000 000 UI/100 ml S buv en gouttes Fl/20ml		1.75	65 %
UVESTEROL D 5000 UI/ml S buv Fl/10ml		1.20	65 %
Vitamine D2 en association			
FLETAGEX Pom T/30g			NR
HYDROSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPPEMENT S buv en gouttes Fl/20ml			NR
MYTOSYL pom irritations			NR
UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C. S buv Fl/10ml			NR

VITALIPIDE Emuls inj pour perfusion adulte 10Amp/10ml	I	25.14	65 %
Vitamine D3 seule (cholécalciférol)			
ADRIGYL 10 000 UI/ml S buv en gouttes Fl/10ml	II	1.59	65 %
CHOLECALCIFEROL BIOGARAN 100 000 UI S buv en ampoule Amp/3ml	II	1.02	65 %
CHOLECALCIFEROL MYLAN 100 000 UI S buv en ampoule Amp/2ml	II	1.02	65 %
CHOLECALCIFEROL SANDOZ 100 000 UI S buv en ampoule Amp/2ml	II	1.02	65 %
UVEDOSE 100 000 UI S buv Amp/2ml	II	1.24	65 %
VITAMINE D3 BON 200 000 UI/ml S inj en ampoule IM 1Amp/1ml	II	1.34	65 %
ZYMAD 10 000 UI/ml S buv en gouttes Fl/10ml		1.91	65 %
ZYMAD 200 000 UI S buv en ampoule Amp/2ml	II	1.25	65 %
ZYMAD 80 000 UI S buv en ampoule Amp/2ml	II	1.25	65 %
Vitamine D_3 seule (calcifédiol)			
DEDROGYL 15 mg/100 ml S buv en gouttes Fl/10ml	II	7.03	30 %
Vitamine D3 seule (alfacalcidiol)			
ALFACALCIDOL TEVA 0,25 µg Caps molle B/30	I	5.23	65 %
ALFACALCIDOL TEVA 1 µg Caps molle Film/30	I	12.43	65 %
UN-ALFA 0,10 µg S buv en gouttes Fl/10ml	I	8.10	65 %
UN-ALFA 0,25 µg Caps orale 2Plq/15 (30)	I	5.83	65 %
UN-ALFA 0,5 µg Caps molle B/30	I	9.84	65 %
UN-ALFA 1 µg Caps orale 2Plq/15 (30)	I	13.86	65 %
Vitamine D3 seule (calcitriol)			
ROCALTROL 0,25 µg Caps molle Plq/30	I	8.17	65 %
SILKIS 3 µg/g Pom 1T/100g	I	27.30	30 %
Vitamine D3 en association (cholécalciférol)			
ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI Cpr pell/glé effer 12cp+72sach	I	69.97	65 %
ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI Cpr pell/glé efferv 4cp+24sach	I	23.74	65 %
ADROVANCE 70 mg/2800 UI Cpr Plq/12	I	44.14	65 %
ADROVANCE 70 mg/2800 UI Cpr Plq/4	I	16.30	65 %
ADROVANCE 70 mg/5600 UI Cpr Plq/12	I	44.14	65 %
ADROVANCE 70 mg/5600 UI Cpr Plq/4	I	16.30	65 %
CACIT VITAMINE D3 1000 mg/880 UI Glé eff en sachet 90Sach/8g		16.72	65 %

CACIT VITAMINE D3 1000 mg/880 UI Glé eff en sachet Sach/30		5.90	65 %
CACIT VITAMINE D3 500 mg/440 UI Cpr à croquer/sucer T/60		5.90	65 %
CALCIDOSE VITAMINE D3 500 mg/400 UI Pdr sol buv en sachet B/60		5.90	65 %
CALCIFORTE VITAMINE D3 Cpr à croq/sucer/disp Plq/180cp		16.72	65 %
CALCIFORTE VITAMINE D3 Cpr à croq/sucer/disp Plq/60cp		5.90	65 %
CALCIPRAT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI Cpr à sucer B/30cp		5.90	65 %
CALCIPRAT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI Cpr à sucer Pilul/90		16.72	65 %
CALCIPRAT VITAMINE D3 500 mg/400 UI Cpr à sucer B/60cp		5.90	65 %
CALCIUM VITAMINE D3 BIOGARAN 500 mg/400 UI Cpr à sucer Fl/60		5.90	65 %
CALCIUM VITAMINE D3 EG 500 mg/400 UI Cpr à croquer/sucer B/60cp		5.90	65 %
CALCIUM VITAMINE D3 MYLAN 500 mg/400 UI Cpr à croquer/sucer B/60cp		5.90	65 %
CALCIUM VITAMINE D3 SANDOZ 500 mg/400 UI Cpr à croquer/sucer T/60		5.90	65 %
CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI Cpr à croquer/sucer B/60cp		5.90	65 %
CALPEROS D3 Cpr à sucer B/60cp		5.90	65 %
CALTRATE VITAMINE D3 600 mg/400 UI Cpr pell B/60		5.90	65 %
CALTRATE VITAMINE D3 600 mg/400 UI Cpr pell Fl/180		16.72	65 %
CERNEVIT Pdr sol inj IV 10Fl	I	56.37	65 %
DENSICAL VITAMINE D3 Cpr à croquer/sucer 3T/20		5.90	65 %
ELEVIT Vitamine B9 Cpr pell B/100			NR
ELEVIT Vitamine B9 Cpr pell B/30			NR
EPTAVIT 1000 mg/880 UI Cpr eff T/30		5.90	65 %
EPTAVIT 1000 mg/880 UI Cpr eff T/90		16.72	65 %
FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/800 UI Cpr à sucer Pilul/30		5.90	65 %
FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/800 UI Cpr à sucer Pilulier/90		16.72	65 %
FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI Cpr à croquer/sucer 3T/20		5.90	65 %

FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI Cpr à croquer/sucer 9T/20		16.72	65 %
FLUOSTEROL 0,25 mg/800 UI/dose S buv Fl/22,5ml		2.36	30 %
FOSAVANCE 70 mg/2800 UI Cpr 3Plq/4	I	44.14	65 %
FOSAVANCE 70 mg/2800 UI Cpr Plq/4	I	16.30	65 %
FOSAVANCE 70 mg/2800 UI Cpr Plq/12	I	41.86	65 %
FOSAVANCE 70 mg/2800 UI Cpr Plq/4	I	15.47	65 %
FOSAVANCE 70 mg/5600 UI Cpr Plq/12	I	44.14	65 %
FOSAVANCE 70 mg/5600 UI Cpr Plq/4	I	16.30	65 %
IDEOS 500 mg/400 UI Cpr à croquer/sucer 4T/15		5.90	65 %
METOCALCIUM Cpr à croquer Plq/60		5.90	65 %
NATECAL VITAMINE D3 600 mg/400 UI Cpr orodisp Pilul/60		5.90	65 %
OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI Cpr à sucer Fl/60		5.90	65 %
OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI Cpr à sucer Flc/180		16.72	65 %
OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI Cpr à sucer Fl/60		5.90	65 %
OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI Cpr à sucer Fl/180		16.72	65 %
OSSEANS VITAMINE D3 500 mg/400 UI Cpr à croquer/sucer 3T/20cpr		5.90	65 %
OSSEANS VITAMINE D3 500 mg/400 UI Cpr à croquer/sucer T/180cpr		14.73	65 %
STRUCTOCAL VITAMINE D3 1000 mg/880 UI Cpr à croquer 1Pilul/30			NR
ZYMADUO 150 UI S buv en gouttes Fl/12ml		2.50	30 %
ZYMADUO 300 UI S buv en gouttes Fl/12ml		2.50	30 %

2. *AUTRES PRODUITS CONTENANT DE LA VITAMINE D DISPONIBLES EN OFFICINE*

Dans le dictionnaire Vidal, 52 spécialités contenant de la vitamine D sont répertoriées dans la catégorie « Diététique, régime et nutrition ». Ce sont principalement des compléments alimentaires sous forme de gélules, capsules, comprimés, huiles et solutions buvables. On y trouve également 15 spécialités dans la catégorie « Hygiène et cosmétique » : il s'agit de gels douche vitaminés, masques, sérum, crème, laits et huiles (VIDAL, 2016).

Ce ne sont pas des médicaments, mais ils sont présents dans les rayons des officines et leur délivrance ne nécessite pas d'ordonnance. Les compléments alimentaires contiennent environ 200 UI de vitamine D, par capsule ou pour 5 gouttes. Leur utilisation est généralement au gré du patient, ou conseillée par le pharmacien. Leur efficacité est rarement évaluée par des dosages sériques de 25(OH)D, et leur introduction n'est pas forcément réalisée suite à l'identification d'un risque d'insuffisance en vitamine D.

3. *ALIMENTS ENRICHIS EN VITAMINE D*

Comparativement à l'apport journalier conseillé de 200 UI par jour (5 µg), l'apport alimentaire en vitamine D de la population adulte française est faible si l'on en croit les études SUVIMAX et ENNS, respectivement 3,4 µg et 2,3 µg par jour en moyenne. Dans l'étude plus récente INCA 2 (enquête Individuelle Nationale de Consommation Alimentaire), l'apport alimentaire journalier moyen de vitamine D dans la population française entre 2006 et 2007 a été estimé à 2,6 µg par jour (AFSSA, 2009b). La situation est similaire chez les enfants et personnes âgées. Avec une production endogène nulle en France en hiver, et des réserves rapidement épuisables, c'est pourtant la seule source restante. Afin d'améliorer cet apport, l'enrichissement industriel d'aliments en vitamine D a été autorisé en France. Les arrêtés relatifs à cette utilisation son parus au Journal officiel de la République Française. L'arrêté du 13 février 1992 a permis l'emploi de la vitamine D dans les préparations diététiques pour l'allaitement des nourrissons, a raison de 400 UI à 600 UI par litre de lait infantile. Cette mesure a immédiatement été suivie d'une quasi-disparition du rachitisme carentiel en France. Au début du 21ème siècle, la fortification en vitamine D s'est étendue à d'autres aliments :

- L'arrêté du 11 octobre 2001 autorise l'emploi de vitamine D dans le lait et les produits laitiers frais de consommation courante, avec une teneur ne devant pas dépasser 1 µg pour 100 mL de lait ; 1,25 µg pour 100 g de produit laitier frais (yaourts, laits fermentés et fromages frais).
- L'arrêté du 8 octobre 2004 autorise l'emploi de vitamine D dans les huiles végétales, avec une teneur ne devant pas dépasser 5 µg pour 100 g d'huile.

Cependant, l'évolution de la réglementation européenne en ce qui concerne l'enrichissement de denrées alimentaires a modifié le cadre national en vigueur, rendant alors ces arrêtés inapplicables. En effet, le règlement (CE) n° 1925/2006 du 20 décembre 2006, entré en application le 1er juillet 2007 vise à établir une base communautaire harmonisée sur l'adjonction des vitamines et minéraux aux denrées alimentaires, tout en garantissant la sécurité du consommateur, dans le but de favoriser la libre circulation des

marchandises à travers le continent. Il permet ainsi en France la commercialisation d'aliments enrichis en certaines vitamines et minéraux, dont la vitamine D, sans procédure d'autorisation préalable à la mise sur le marché accordée par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, comme c'était le cas jusqu'alors. L'Agence Européenne de Sécurité Alimentaire (AESA) a défini des valeurs nutritionnelles de référence, dont celle de 5 µg par jour pour la vitamine D, avec une limite supérieure de 50 µg par jour. En plus de l'étude des apports provenant d'autres sources, ces valeurs ont permis à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), ancienne Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), de proposer un niveau maximum d'enrichissement des denrées alimentaires en vitamine D, de 3 µg pour 100 kcal, dans son avis du 3 juillet 2009 relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires (AFSSA, 2009a).

L'article 6.6 du règlement 1925/2006 précise qu'une quantité significative du minéral ou de la vitamine soit ajoutée, en référence à l'annexe de la directive 90/1496/CEE relative à l'étiquetage nutritionnel, modifiée par la directive 2008/100/CEE et transposée en droit français par l'arrêté du 24 février 2010. L'ajout doit conduire à la présence d'au moins 15 % des apports journaliers recommandés (AJR) définis pour le minéral ou la vitamine en question, pour 100 g, 100 mL ou par emballage lorsque celui-ci ne contient qu'une portion. Ainsi, une denrée alimentaire enrichie en vitamine D doit en contenir au moins 15 % de 5 µg (AJR en vitamine D figurant en annexe 1 de la directive 2008/100/CEE), soit 0,75 µg pour 100 g, 100 mL ou par emballage (Dessen-mugniot, 2011).

Bien que les mesures européennes facilitent l'adjonction de vitamines et minéraux dans les denrées alimentaires, il est indispensable d'évaluer leur impact sur la santé publique. En ce qui concerne la vitamine D, l'AESA estime qu'elle contribue au maintien des os et des dents, à l'absorption et à l'utilisation normale du calcium et du phosphore, au maintien du taux sérique de calcium, au fonctionnement normal du système immunitaire et de la réponse inflammatoire, et au maintien de la fonction musculaire. Cependant, peu d'études ont mesuré les potentiels effets délétères d'apports chroniques en vitamine D dépassant 20 µg par jour. Il semble alors judicieux de limiter les vecteurs pour une supplémentation en vitamine D à quelques aliments.

On considère qu'une population est à risque lorsqu'au moins la moitié des individus y appartenant ont des apports inférieurs au besoin nutritionnel moyen, ce qui est le cas quelque soit l'âge dans la population française en ce qui concerne l'apport journalier en vitamine D (Hetzel et al., 2004). Les mesures de supplémentation mises en place chez le

nourrisson n'ayant pas suffit à éradiquer le rachitisme, l'enrichissement en vitamine D des laits infantiles a été décidé. Le choix des aliments qui font l'objet d'une adjonction industrielle se fait en fonction de la population cible : ils doivent être faciles d'accès et couramment consommés par les individus en ayant besoin, sans risquer une trop importante augmentation des apports des individus ayant un statut suffisant. Ce sont en général des aliments qui contiennent déjà naturellement le nutriment en question, et dont la transformation industrielle est envisageable. Différents taux d'enrichissement sont testés, dans le but d'obtenir une amélioration et une innocuité de l'apport. L'enrichissement doit être utile, sans dépasser les limites supérieures autorisées.

Suite aux études de MM. Eliot en 1925, les Etats-Unis ont pratiqué l'enrichissement en vitamine D systématique des laits infantiles et de consommation courante dès 1934. La pratique s'est généralisée aux jus de fruits, céréales et margarine, et a gagné le Canada. Au Royaume-Uni, la supplémentation des margarines en vitamine D est systématique, et fréquemment appliquée aux céréales du petit déjeuner. En Finlande, l'enrichissement des laits n'est apparue qu'en 2003, et a impacté le statut vitaminique D de la population un an plus tard (Michel Vidailhet, 2013). L'industrie agroalimentaire paraît devenir de plus en plus soucieuse de notre santé, en innovant en terme de nutrition. L'entreprise Kellogg's par exemple, qui se dit « proposer des produits de qualité pour un monde plus sain », a ajouté de la vitamine D à sa gamme de céréales pour le petit-déjeuner depuis 2011 (Kellogg company, 2015).

L'enrichissement en vitamine D des farines a été envisagé. Entrainant systématiquement l'enrichissement d'autres produits alimentaires tels que les pains ou les biscuits, il aurait un impact sur 99 % de la population. Cependant, la crainte de voir apparaître des hypervitaminoses D chez les plus grands consommateurs, ou chez les individus présentant une hypersensibilité à la vitamine D, freine cette initiative. Une épidémie d'hypercalcémies infantiles est survenue dans les années 50 au Royaume-Uni, conséquence d'une supplémentation de la population en vitamine D ayant permis d'atteindre des apports journaliers d'environ 4000 UI par jour.

4. Recommandations actuelles concernant la supplémentation médicamenteuse en vitamine D

a) Type de vitamine D utilisée

La forme non hydroxylée de la vitamine D est la plus couramment utilisée : ergocalciférol ou cholécalciférol. Lorsque les doses à administrer sont journalières, on peut utiliser

indifféremment les deux. Une étude a été menée en 2007 aux Etats-Unis, incluant des individus âgés de 18 à 84 ans, de différentes origines ethniques et couleurs de peaux. Ils ont reçu tous les jours pendant 11 semaines soit une dose de placebo, soit 1000 UI de vitamine D2, soit 1000 UI de vitamine D3, soit un mélange de 500 UI de vitamine D2 et 500 UI de vitamine D3. Au terme de ces 11 semaines, le statut vitaminique du groupe ayant reçu le placebo n'a pas changé. En revanche, une augmentation identique du taux de 25(OH)D a été observée dans les trois autres groupes. Il a donc été conclu que la vitamine D2 et la vitamine D3, quand elles sont administrées quotidiennement, améliorent à long terme et de façon similaire le statut vitaminique D (Holick et al., 2008).

La situation est différente lorsque l'on supplémente un individu en vitamine D par des doses mensuelles ou trimestrielles : la vitamine D3 qui a une affinité plus élevée pour la DBP se révèle être plus efficace, comme en témoigne une étude américaine de 2003. Deux groupes d'individus ont reçu une seule dose de 50 000 UI de vitamine D_2 ou de vitamine D_3, puis on a mesuré le taux de 25(OH)D dans leur sang régulièrement pendant les 28 jours qui ont suivi. Le statut en 25(OH)D de ces groupes a augmenté de la même manière pendant les 3 premiers jours. Il a ensuite diminué chez les individus ayant reçu de la vitamine D_2, alors qu'il a augmenté jusqu'au $14^{ème}$ jour chez ceux ayant reçu une dose de vitamine D_3. Au bout des 28 jours, le taux de 25(OH)D était le même qu'avant la supplémentation dans le groupe supplémenté par vitamine D_2, alors qu'il est resté plus élevé qu'au départ dans le groupe supplémenté par vitamine D_3 (Armas, Hollis, & Heaney, 2004). Il est donc recommandé d'utiliser de préférence du cholécalciférol lorsque la supplémentation orale en vitamine D se fait par doses espacées.

Le calcifédiol contenu dans la spécialité DEDROGYL® est un métabolite de la vitamine D hydroxylé en position 25. Il n'a donc plus qu'à être transformé en position 1, dans le rein ou par d'autres cellules possédant la 1α-hydroxylase, pour être actif dans l'organisme. Cette forme s'avère utile en cas d'insuffisance hépatique, ou de co-prescription avec des médicaments inducteurs enzymatiques hépatiques comme les antiépileptiques, car elle court-circuite le métabolisme hépatique. Cependant, en raison d'une plus faible liposolubilité, son stockage est inférieur à celui de la vitamine D non hydroxylée. Sa demi-vie dans le sang est elle aussi plus faible : elle est de 18 à 21 jours alors qu'elle peut aller jusqu'à 40 jours pour l'ADRIGYL® qui contient du cholécalciférol.

La spécialité UN-ALFA® contient de l'alfacalcidiol, métabolite de la vitamine D hydroxylé en position 1. A l'inverse du calcifédiol, lui n'a plus qu'à être hydroxylé en position 25 dans le foie afin d'obtenir la forme hormonale active. Son utilisation est recommandée en cas d'insuffisance rénale, rachitisme vitamino-résistant ou hypoparathyroïdie, mais

principalement dans l'ostéodystrophie rénale, complication de l'insuffisance rénale affectant l'os. Sa demi-vie plasmatique est de 24 heures, les doses à administrer sont donc journalières.

Le calcitriol est la forme hormonale active de la vitamine D. Déjà hydroxylé en position 25 et 1, aucune métabolisation n'est nécessaire lorsqu'il est administré tel quel. La seule spécialité qui le contient, destinée à être administrée par voie orale, est le ROCALTROL®. L'usage de ce médicament est indiqué dans les mêmes situations que l'alfacalcidiol : ostéodystrophie rénale, ostéomalacie et rachitisme vitamino-résistants, hypoparathyroïdie. Sa demi-vie n'est que de quelques heures, mais ses effets persistent jusqu'à 4 jours. C'est une présentation qui permet une meilleure action de la vitamine D, principalement sur l'absorption intestinale du calcium, ce qui peut alors plus facilement favoriser une hypercalcémie. Toute prise orale concomitante de calcium, ainsi que tout risque d'interaction doivent être rigoureusement pris en compte afin d'éviter un surdosage (VIDAL, 2016).

La supplémentation en une dose de vitamine D_3 pour 30 jours, et en 1/30ème de cette dose par jour pendant la même période conduit au même résultat. De plus, les concentrations en 25(OH)D n'augmentent pas proportionnellement à la dose absorbée : une dose de 200 000 UI augmente de façon plus importante les réserves de vitamine D, qui n'est toutefois pas le double d'une dose de 100 000 UI. On a également observé chez un groupe de patientes qu'une administration unique dans l'année de 500 000 UI ne protégeait pas efficacement du risque de chute et de fracture. Ainsi, le choix d'une administration quotidienne ou par doses espacées aura la même efficacité, il dépend donc principalement de l'adhérence du patient pour le traitement. Si ce choix se porte vers le traitement par intermittence, il est recommandé d'administrer des doses qui ne soient pas trop fortes, et faiblement espacées (J. Souberbielle, 2013).

b) Prévention du déficit

Lorsque la supplémentation en vitamine D a pour but de prévenir une carence, il n'est pas nécessaire de faire un dosage préalable de 25(OH)D. Ce n'est pas une des 6 situations cliniques dans lesquelles le dosage de la vitamine D est préconisé par la HAS, et remboursé par la sécurité sociale. La supplémentation en vitamine D visant à prévenir la survenue d'un déficit n'est donc pas initiée après vérification du taux sérique, mais suite à l'identification de risques, ou suivant certaines recommandations. Celles-ci sont toutefois récentes et peu nombreuses, et de fait plus ou moins suivies par les prescripteurs.

Ces recommandations sont destinées à des individus en bonne santé. Il en existe quelques unes, spécifiques à des pathologies particulières telles que l'insuffisance rénale. Quelles qu'elles soient, leur objectif est d'atteindre la valeur seuil de 50 voir 75 nmol/L, afin de favoriser les effets classiques de la vitamine D assurant l'équilibre phosphocalcique et la bonne minéralisation osseuse. En revanche, à l'heure actuelle, il n'existe pas encore de consensus concernant les valeurs de concentration sérique en 25(OH)D à atteindre pour optimiser les effets non classiques de la vitamine D, dans la prévention du risque d'apparition de maladies métaboliques, de cancers, de maladies auto-immunes ou encore de pathologies infectieuses. Des études observationnelles et épidémiologiques ont associé ces pathologies et taux de 25(OH)D circulante, mais les effets d'une supplémentation en vitamine D sur leur survenue ou leur survie n'est pas suffisamment documentée.

La supplémentation médicamenteuse en vitamine D est une pratique courante en France, son administration est simple et non-invasive. Le rôle préventif de la supplémentation en vitamine D sur le risque de chute et de fracture est indéniable, son faible coût de revient qui en évite de plus conséquents encourage donc cette pratique. De plus, le risque de surdosage est faible : la plus forte dose qui puisse être administrée est loin du niveau supérieur sans danger. Enfin, les potentiels effets bénéfiques sur la santé publique conséquents des effets non classiques de la vitamine D sur de nombreux systèmes physiologiques, s'additionnent aux arguments en faveur d'une supplémentation.

(1) Supplémentation en vitamine D prophylactique de la population adulte française

Les recommandations en vigueur en France sont celles de la société française de pédiatrie, qui concernent enfants, adolescents et femmes enceintes. Pour les personnes âgées, elles émanent du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO). Concernant les autres groupes de population, le professeur Souberbielle (endocrinologue à l'hôpital Necker et spécialiste de la vitamine D) conseille 800 UI par jour de vitamine D_2 ou D_3, ou une ampoule de 100 000 UI de vitamine D_3 tous les 3 mois, au moins durant l'hiver, chez les sujets sans pathologies qui ont une exposition convenable au soleil en été (Souberbielle, 2013).

(2) Recommandations de la société française de pédiatrie

Les circulaires de la Direction générale de la Santé du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971 recommandaient l'administration, sur prescription médicale, d'au moins 1000 UI par jour de vitamine D_2 ou D_3 à tous les nourrissons, et de poursuivre cette pratique en hiver jusqu'à 5

ans, afin de faire disparaître le rachitisme en France. Une dose massive de 600 000 UI était recommandée à la sortie de la maternité pour les nouveau-nés issus de milieux ruraux ou n'ayant pas accès fréquemment à des soins. On conseillait à l'époque de faire figurer les prescriptions de vitamine D sur le carnet de santé des enfants, et de les dater, afin d'éviter un surdosage.

La société française de pédiatrie a émis en 2012 des recommandations concernant la supplémentation en vitamine D des enfants, adolescents et femmes enceinte. Elles se basent sur des seuils fixés à 30 nmol/L de 25(0H)D pour définir la carence en vitamine D, 50 nmol/L pour définir l'insuffisance. L'apport quotidien recommandé par ce comité d'experts est de 1000 UI/j de vitamine D. Ces recommandations sont à appliquer à des individus en bonne santé et sans risques particuliers de carence.

De 0 à 18 mois

La supplémentation doit durer toute l'année chez les enfants de moins de 18 mois. Leur exposition au soleil est faible parce que leurs sorties sont limitées et ils portent souvent des vêtements couvrants. De plus, à cet âge la croissance osseuse est très rapide. Le risque de rachitisme pendant cette période de la vie est donc très important. Il faut distinguer deux situations : celle ou l'enfant est allaité, et celle où il est nourri par laits infantiles, systématiquement supplémentés en vitamine D depuis 1992. Le lait maternel est pauvre en vitamine D, il est donc recommandé d'administrer à l'enfant allaité une dose journalière de 1000 à 1200 UI durant tout la durée de l'allaitement. Les laits infantiles contiennent en moyenne 400 UI/L de vitamine D, les enfants non allaités ont de ce fait besoin d'une supplémentation médicamenteuse moins importante, un complément de 600 à 800 UI/j suffit. Dans le cas où le nourrisson est alimenté au lait de vache non enrichi, la supplémentation recommandée est la même que celle des enfants allaités, 1000 à 1200 UI/j (Vidailhet et al., 2012).

Chez les enfants et adolescents

En se basant là encore sur un apport recommandé de 1000 UI/j en vitamine D, la société française de pédiatrie recommande une supplémentation uniquement en hiver des enfants de 18 mois à 18 ans. Elle estime que la synthèse cutanée est suffisante des mois de mai à octobre en France pour couvrir les besoins. La supplémentation n'est pas journalière, mais s'effectue par doses de charges trimestrielles. Une première dose de 80 000 à 100 000 UI doit être administrée en novembre, et une deuxième identique en février. À partir de 10 ans, les deux doses peuvent être remplacées par une dose unique de 200 000 UI en début d'hiver, si le risque d'oubli de la 2ème dose est pressenti (Vidailhet et al., 2012).

Chez la femme enceinte

La concentration sérique en 25(OH)D diminue significativement en fin de grossesse. Or, celle du fœtus est corrélée à celle de la mère. Afin d'obtenir un statut vitaminique satisfaisant chez l'enfant, et éviter tout risque de rachitisme en France, la société française de pédiatrie a également émis une recommandation de supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte. Elle consiste simplement à administrer une dose de charge de 80 000 ou 100 000 UI de vitamine D au début du 7ème mois de grossesse (Vidailhet et al., 2012).

(3) Recommandations du GRIO

Le GRIO recommande la prescription systématique de vitamine D à toutes les personnes âgées de plus de 65 ans, sans dosage préalable. En effet, l'apport quotidien recommandé par l'académie nationale de médecine dans ce groupe de population est de 1000 UI par jour de vitamine D, voir 1500 UI par jour à partir de 70 ans, or la synthèse endogène est souvent mise à mal chez ces personnes. L'exposition au soleil est moindre en raison de difficultés motrices ou de problèmes de santé, et le 7-DHC, précurseur de cette synthèse, se fait de plus en plus rare dans la peau. L'apport alimentaire en vitamine D étant faible dans notre pays, la supplémentation médicamenteuse s'avère être indispensable dans cette population.

Ainsi, une administration quotidienne de vitamine D_2 ou D_3 de 800 à 1000 UI par jour est recommandée. Pour des raisons d'observance, elle peut être remplacée par une dose de vitamine D_3 de 80 000 à 100 000 UI tous les 2 à 3 mois (Raynaud-Simon, Rolland, & Souberbielle, 2014). Chez les personnes âgées, la vitamine D est souvent prise en association avec le calcium ou les biphosphonates, pour prévenir l'ostéoporose, à des posologies hebdomadaires. Dans ce cas, le GRIO recommande une prise de vitamine D_3 de 5600 à 7000 UI par semaine (Benhamou, Souberbielle, & Cortet, 2011).

c) Cas particuliers

(1) Adaptation des recommandations de supplémentation

Enfants à risque particulier d'insuffisance en vitamine D

Les recommandations de la société françaises vues précédemment concernaient les enfants en bonne santé, sans problèmes particuliers d'exposition au soleil. Elles sont à adapter, si nécessaire par le dosage de la 25(OH)D, en cas de :

- Peau à forte pigmentation
- Absence d'exposition au soleil

- Malabsorption digestive ou régimes affectant l'apport de vitamine D
- Insuffisance rénale ou syndrome néphrotique
- Obésité
- Prise concomitante d'un traitement anticonvulsivant.

Ces situations conduisent à une insuffisance d'apport endogène ou exogène, à un défaut de métabolisation ou à un sur-stockage de la vitamine D. Ces enfants sont donc plus fortement exposés à une insuffisance, voir à une carence et au rachitisme. Leur supplémentation médicamenteuse en vitamine D ne se limitera alors pas aux mois d'hiver, mais pourra être poursuivie toute l'année. Les doses administrées pourront également être plus fortes et plus rapprochées, et justifier la prescription de dosages afin d'instaurer une prévention plus efficace et suivre ses effets (Michel Vidailhet & Mallet, 2013).

Adultes à risque particulier d'insuffisance en vitamine D

La mise en place d'un traitement adapté à base de vitamine D peut être décidée suite au dosage de la 25(OH)D. En effet, il existe des situations dans lesquelles une surveillance du statut vitaminique D est conseillée chez les adultes. Elles s'observent chez les sujets dont :

- L'exposition solaire est faible
- La pathologie ou la prise de certains médicaments peut induire une ostéoporose
- La pathologie favorise l'insuffisance en vitamine D.

Personnes âgées faisant des chutes à répétition

Le dosage de la vitamine D est indiqué et remboursé chez les personnes âgées faisant des chutes à répétition. Le contrôle de leur statut vitaminique a pour but de leur assurer une concentration en 25(OH)D minimale de 75 nmol/L à partir de laquelle le risque de chutes et de fractures diminue. Ils peuvent ainsi être amenés à consommer des doses de vitamine D plus importantes et plus fréquentes que celles recommandées (Raynaud-Simon et al., 2014).

(2) Supplémentations en vitamine D de l'insuffisant rénal

L'insuffisance en vitamine D est fréquente chez les patients en insuffisance rénale chronique, plus particulièrement au stade de dialyse. Le principal risque consécutif à un défaut de concentration en 25(OH)D est l'hyperparathyroïdie secondaire. La connaissance de l'insuffisance générale dans cette population, ainsi que la diminution du risque et le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire, font de la supplémentation en vitamine D une pratique presque systématique dans cette population.

Le dosage préalable de la 25(OH)D n'est pas conseillé, puisque la supplémentation est généralement indispensable en insuffisance rénale chronique. En revanche, il est recommandé pour mesurer la réponse des patients aux traitements, ou repérer une inobservance. Une concentration en 25(OH)D supérieure à 200 nmol/L indique également un surdosage, qu'il est primordial de surveiller afin d'éviter tout risque d'hypercalcémie, qui nécessiterait la suspension du traitement par vitamine D.

Le seuil de 25(OH)D sérique visé est de 75 nmol/L. En pratique courante, et en accord avec les recommandations K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) de la Fondation américaine des maladies du rein (*National Kidney Foundation*), la supplémentation en vitamine D chez l'insuffisant rénal se fait par des doses mensuelles de 100 000 UI de vitamine D_3 (G. Jean & Chazot, 2015). Elle peut également se faire par doses journalières de calcifédiol, plus actif que la vitamine D non hydroxylée et moins sensible aux dysfonctionnements hépatiques et aux interactions avec les médicaments inducteurs du CYP450, à raison de 400 UI par jour ou 800 UI par séance de dialyse. En cas de concentration en 25(OH)D inférieure à 50 nmol/L, on peut augmenter les doses journalières à 600 UI par jour ou 1800 UI par séance de dialyse (Guillaume Jean, Lafage-Proust, Massy, & Drüeke, 2009).

Les dérivés actifs de la vitamine D sont les traitements de 1ère intention de l'hyperparathyroïdie secondaire, d'autant plus qu'ils sont bon marché en comparaison au cinacalcet contenu dans le MIMPARA®, lui aussi indiqué dans cette pathologie. Une administration journalière d'alfacalcidiol y est recommandée à une posologie à adapter à chaque patient. Le calcitriol peut également être utilisé, mais bien que son action soit plus puissante, le risque d'hypercalcémie secondaire est augmenté. Il convient de surveiller la calcémie, la phosphatémie et le taux de PTH et 25(OH)D lorsque l'on traite l'hyperparathyroïde secondaire par la vitamine D, afin d'anticiper un éventuel surdosage.

(3) La vitamine D dans le traitement de l'ostéoporose

Au cours des traitements ostéoporotiques, obtenir un taux optimal de 25(OH)D sérique est indispensable à une prise charge adaptée. Il convient donc de doser la vitamine D avant la mise en place d'un protocole thérapeutique, et d'en restaurer le statut si la concentration en 25(OH)D est inférieure à 75 nmol/L. Celui-ci doit ensuite être maintenu à ce taux, par une supplémentation journalière en vitamine D de 800 à 1200 UI par jour, ou par des doses de 100 000 UI de vitamine D_3 tous les 2 à 3 mois, et surveillé par dosages réguliers (Desmoulins et al., 2012).

d) Correction des insuffisances et des carences

La correction d'une insuffisance ou d'une carence en vitamine D se fait généralement suite au dosage de la 25(OH)D sérique. La supplémentation est curative, et son objectif est d'amener la concentration en 25(OH)D à un taux supérieur à 75 nmol/L. Le traitement commence par une phase d'attaque de 1 à 2 mois, par doses massives de vitamine D_3 espacées de 15 jours. L'efficacité de cette phase peut être mesurée par un nouveau dosage, à effectuer environ une semaine après la prise de la dernière ampoule. La seconde phase est une phase d'entretien, où la supplémentation est administrée à doses prophylactiques.

Selon la concentration en 25(OH)D circulante de l'individu, le professeur Souberbielle propose deux protocoles de supplémentation en vitamine D_3 pour atteindre le seuil de 75 nmol/L :

- Si la concentration sérique en 25(OH)D est **inférieure à 50 nmol/L** : on conseille l'administration de 4 ampoules de 100 000 UI ou de 5 ampoules de 80 000 UI tous les 15 jours
- Si la concentration sérique en 25(OH)D est **comprise entre 50 nmol/L et 75 nmol/L** : on conseille l'administration de 2 ampoules de 100 000 UI tous les 15 jours (Souberbielle, 2013).

Un schéma d'attaque similaire mais légèrement plus nuancé est proposé par le GRIO (Benhamou et al., 2011). Des doses de 80 000, 100 000 ou 200 000 UI de vitamine D_3 sont administrées tous 15 jours selon le statut vitaminique D initial du patient :

- Si la concentration sérique en 25(OH)D est **inférieure à 25 nmol/L** (donc **inférieure au seuil de carence**) : 4 ampoules tous les 15 jours
- Si la concentration sérique en 25(OH)D est **comprise entre 25 nmol/L et 50 nmol/L** : 3 ampoules tous les 15 jours
- Si la concentration sérique en 25(OH)D est **comprise entre 50 nmol/L et 75 nmol/L :** 2 ampoules tous les 15 jours.

De la même façon que pour la prévention de l'insuffisance en vitamine D, la phase d'entretien est à adapter en fonction de la réponse du patient au médicament, de son statut vitaminique et de son observance, avec :

- Soit une ampoule de vitamine D_3 de 80 000 ou 100 000 UI tous les 1, 2 ou 3 mois
- Soit 800 à 4000 UI par jour de vitamine D_2 ou de vitamine D_3

La stabilité d'un statut suffisant en vitamine D peut être suivie par le dosage régulier de la concentration sérique en 25(OH)D. Il n'y a pas de recommandations en ce qui concerne sa fréquence pendant la phase d'entretien, et ce n'est pas une condition de prise en charge du dosage par l'assurance maladie. L'idéal est de le réaliser avant la prise d'une nouvelle dose lorsque la supplémentation se fait par des doses espacées, et de s'assurer que la technique d'analyse utilisée par le laboratoire mesure bien la vitamine D_2 lorsque la supplémentation est journalière, à base d'ergocalciférol.

TABLEAU IX : SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS DE SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D LORS D'INSUFFISANCE OU DE CARENCE

Concentration sérique en 25(OH)D	**Supplémentation en vitamine D recommandée**	
	Phase correctrice	**Phase d'entretien**
< 25 nmol/L	4 ampoules de 100 000 UI de vitamine D_3 espacées de 15 jours	80 000 à 100 000 UI de vitamine D_3 tous les 1, 2 ou 3 mois ou 800 à 4000 UI par jour
> 25 nmol/L < 50 nmol/L	3 ampoules de 100 000 UI de vitamine D_3 espacées de 15 jours ou 4 ampoules de 100 000 UI de vitamine D_3 espacées de 15 jours ou 5 ampoules de 80 000 UI de vitamine D_3 espacées de 15 jours	
> 50 nmol/L < 75 nmol/L	2 ampoules de 100 000 UI de vitamine D_3 espacées de 15 jours	

e) Recommandations étrangères

Face à l'insuffisance mondiale en vitamine D, l'enrichissement des aliments ainsi que la supplémentation médicamenteuse se sont généralisés sur tous les continents. Bien que semblables, les pratiques diffèrent d'un pays à l'autre quant au type de vitamine D utilisée. En effet, en dépit des dernières découvertes, les pharmacopées considèrent que les vitamines D_2 et D_3 sont d'efficacité égale. Ainsi, la fortification des denrées alimentaires aux Etats-Unis et au Canada majoritairement à base de vitamine D_2 laisse progressivement place à la vitamine D_3. En Finlande, l'utilisation de vitamine D_2 est exclusive. Il en est de même pour les suppléments médicamenteux. Une part importante du marché nord-américain, portugais et australien contient de l'ergocalciférol, dont la demi-vie est inférieure mais qui a un coût de revient également moins élevé. En revanche, le cholécalciférol

l'emporte en France, en Belgique et aux Pays-Bas. Les deux sont utilisés en proportions égales au Royaume-Uni et aux Etats-Unis (Mistretta et al., 2008).

Le dosage des médicaments varie selon les pays. Les doses uniques de vitamine D_3 disponibles en France et recommandées dans le traitement des carences en contiennent de 80 000 UI à 200 000 UI. Aux Etats-Unis, il existe des doses de 50 000 UI qui répondent aux recommandations de la société américaine d'endocrinologie. Dans la correction des carences par exemple, celle-ci propose un traitement d'attaque par 50 000 UI de vitamine D_2 ou D_3 une fois par semaine ou 6000 UI par jour pendant 8 semaines, puis un traitement d'entretien par 50 000 UI deux fois par mois ou 1500 à 2000 UI par jour (Personne, Partouche, & Souberbielle, 2013). En Belgique, les carences sont traitées par des doses de 25 000 UI de vitamine D_3 espacées d'une semaine, voir journalières pendant les 8 premiers jours de correction. À l'extrême opposé, le Professeur Simon Pearce et le Docteur Tim Cheetham recommandent au Royaume-Uni la prise de doses de 300 000 UI ou 600 000 UI d'ergocalciférol, par voie orale ou intramusculaire, et à renouveler si nécessaire (Cogan, 2011).

En comparaison à la France, les recommandations concernant la supplémentation en vitamine D au Canada sont moins exhaustives. Elles visent à prévenir le rachitisme, mais prennent également en compte les récentes découvertes au sujet de la vitamine D. Depuis 2011, suite au lien établi entre vitamine D et diminution du risque de développer certains cancers, la Société canadienne du cancer recommande la prise d'un supplément médicamenteux de 1000 UI de vitamine D par jour pour la population adulte, en automne et en hiver, voir toute l'année chez les individus dont l'exposition au soleil est faible. Santé Canada recommande la supplémentation des nourrissons allaités, à raison de 400 UI par jour, dès la naissance et jusqu'à introduction d'autres aliments pouvant apporter la quantité nécessaire, ou à défaut jusqu'à 1 an (Lefebvre, 2011).

En ce qui concerne la supplémentation en vitamine D des femmes enceintes, les avis sont partagés. L'*Institute of Medicine* ne recommande pas la prise de suppléments médicamenteux en vitamine D pendant la grossesse, alors que la Société américaine d'endocrinologie recommande une supplémentation de 1500 à 2000 UI par jour pendant cette période (Benachi et al., 2013).

5. *Dangers de la supplémentation en vitamine D*

a) Contre-indications

Les médicaments contenant de la vitamine D_2 ou D_3 non hydroxylée, ainsi que la spécialité DEDROGYL® à base de calcifédiol, sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un des composants, d'hypercalcémie et hypercalciurie, ainsi que de lithiase calcique. ROCALTROL® qui contient du calcitriol est lui aussi contre-indiqué en cas d'hypersensibilité, et de maladie associée à une hypercalcémie, quelle qu'elle soit, ou de signe d'intoxication à la vitamine D, en raison du haut risque de surdosage associé à sa prise. Une hyperphosphorémie, sauf si elle est due à une hypoparathyroïdie, contre-indique l'utilisation d'alfacalcidiol présent dans la spécialité UN-ALFA®, en plus de l'hypercalcémie.

b) Effets indésirables et précautions d'emploi

A part UN-ALFA®, toutes les spécialités utilisées dans la supplémentation en vitamine D sont susceptibles de déclencher une hypersensibilité et des affections de la peau et des tissus sous-cutanés telles que prurit, érythèmes et éruptions cutanées.

UVESTEROL® peut être à l'origine de malaises vagaux et de fausses routes lorsque cette solution buvable est administrée aux nourrissons. De ce fait, l'Afssaps a réévalué les données de pharmacovigilance concernant cette spécialité en 2006, et a adressé un courrier aux professionnels de santé, en accord avec le laboratoire fabricant Crinex, pour les informer des nouvelles recommandations à respecter lors de l'administration (annexe 2). Trois protocoles y sont décrits, deux pour UVESTEROL VITAMINE ADEC® et un pour UVESTEROL D®, dans lesquelles les auteurs insistent sur la position semi-assise de l'enfant, et l'administration lente du produit.

Le principal effet indésirable des médicaments contenant de la vitamine D, l'hypercalcémie, ne survient qu'en cas de surdosage. Le risque de survenue de cette situation est rare, et plus élevé avec les spécialités où la vitamine D est hydroxylée. La prescription de DEDROGYL® nécessite un dosage préalable et une surveillance 1 à 3 mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois, de la calcémie et de la calciurie. Avec ROCALTROL® et UN-ALFA®, c'est la calcémie et la phosphorémie qui doivent être suivies, de manière hebdomadaire en début de traitement. La créatinine, le magnésium et les phosphatases alcalines sériques doivent également être dosés, la diminution de ces dernières marquant le début de l'efficacité du traitement.

c) Interactions

L'orlistat, lorsqu'il est administré simultanément à de la vitamine D, quelque soit le métabolite, diminue son absorption. Celle de ROCALTROL® l'est aussi avec la cholestyramine. L'association de traitements à base de vitamine D entre eux doit également être évitée, elle conduit à l'élévation du risque de surdosage.

En raison de la présence d'une quantité importante d'alcool dans STEROGYL® 15 A, son utilisation est déconseillée avec :

- Les médicaments sédatifs : leur effet est augmenté en présence d'alcool
- Les boissons alcoolisées : les effets délétères de l'alcool s'additionnent
- Les IMAO non sélectifs : leurs effets hypertenseurs et hyperthermiques peuvent être majorés
- L'insuline : en diminuant la glycémie, l'alcool augmente le risque d'hypoglycémie
- La metformine : l'alcool augmente le risque d'acidose lactique
- Les sulfamides hypoglycémiants et autres médicaments à effet antabuse : ces médicaments bloquent le métabolisme de l'alcool, ce qui conduit à des symptômes désagréables tels que rougeurs, bouffées de chaleur, nausées et vomissements.

Son association aux anticoagulants oraux est à prendre en compte, l'alcool peut faire varier leur efficacité.

En plus de l'interaction potentiellement grave avec les autres médicaments à base de vitamine D, l'administration de ROCALTROL® nécessite la surveillance des apports calciques et est déconseillée avec les diurétiques thiazidiques qui augmentent le risque d'hypercalcémie. De plus, l'hypercalcémie susceptible de se produire augmente le risque d'arythmie avec la digitaline.

ROCALTROL® favorise l'absorption du magnésium, et peut être à l'origine d'une hypermagnésémie au cours d'une insuffisance avancée. L'administration de magnésium ou de médicaments en contenant doit donc être évitée. Il stimule également l'absorption du phosphore, la posologie des médicaments en contenant peut être modifiée.

Certaines classes de médicaments inhibent l'effet de ROCALTROL®. Les inducteurs enzymatiques, en particulier les anticonvulsivants, augmentent le métabolisme du calcitriol et diminuent ainsi sa concentration sérique et donc son efficacité. Les corticoïdes inhibent l'absorption du calcium, il existe alors un antagonisme d'action avec le ROCALTROL® lorsqu'il est prescrit dans le but d'élever la calcémie.

d) Grossesse et allaitement

Aucun risque tératogène n'a été mis en évidence avec les suppléments médicamenteux de vitamine D. Cependant, le retentissement de cette supplémentation sur la santé de la mère et de l'enfant reste à évaluer par des essais randomisés et certains médicaments doivent être utilisés avec précaution chez la femme enceinte ou allaitante. En effet, quelques études mentionnent une augmentation des hypercalcémies survenant chez les mères supplémentées en vitamine D par la dose de 100 000 UI recommandée en France, pouvant être à l'origine de néphrocalcinoses chez les nourrissons (Benachi et al., 2013).

Les ampoules de STEROGYL®, qui contiennent 600 000 UI d'ergocalciférol, sont déconseillées au cours de la grossesse et de l'allaitement. Les ampoules de ZYMAD® avec 200 000 UI de cholécalciférol ne doivent pas être administrées à la femme enceinte.

Il n'y a pas d'études en ce qui concerne la prise de DEDROGYL® chez la femme enceinte ou allaitante. La posologie maximale dans cette situation doit être de 2 à 3 gouttes maximum par jour chez la mère, et l'éventuelle administration de vitamine D chez l'enfant doit être prise en compte. De la même façon, ROCALTROL® ne doit être administré qu'en cas de rapport bénéfice risque sciemment mesuré, avec une surveillance de la calcémie de l'enfant en cas d'allaitement. Aucune donnée n'est disponible sur la prise orale de UN-ALFA® lors de l'allaitement, il ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue dans la correction des carences.

e) Toxicité et surdosage

Bien que les études épidémiologiques démontrent une tendance mondiale à l'insuffisance en vitamine D et la difficulté à les corriger et maintenir un statut optimal, des cas d'intoxications ont été relevés, dus à un surdosage. La prise de conscience du risque de surdosage provenant d'un excès de supplémentation alliant apport alimentaire et médicamenteux, s'est faite en 1952 suite à la mise en évidence d'environ 200 cas d'intoxications à la vitamine D en Angleterre, se traduisant par une épidémie d'hypercalcémies. L'engouement des autorités pour les mesures de supplémentation du début de 20ème siècle, provoqué par la forte diminution du rachitisme, a conduit au développement rapide de cette pratique mais avec peu de recul sur ses conséquences. Après avoir tiré l'alarme sur ces nombreux cas de surdosage, plus de précautions ont été prises. Les limites supérieures d'apport journalier jusqu'alors assez larges, ont été abaissées. L'enrichissement des aliments n'était pas forcément bien contrôlé ni bien indiqué par les industriels, de nouvelles réglementations en ont alors découlé dans les pays les plus

laxistes. Ce n'était pas le cas de la France où, jusqu'en 1992, aucune supplémentation en vitamine D de denrées alimentaires n'était autorisée. De plus, de fortes doses unitaires étaient administrées aux nourrissons, allant jusqu'à 600 000 UI. Des erreurs de prescription et d'administration, ainsi que leur apport associé aux aliments enrichis en vitamine D, pouvaient être la cause de surdosages.

Outre la responsabilité de l'apport alimentaire, le risque de surdosage est plus important avec les médicaments contenant des formes hydroxylées de la vitamine D, en particulier ceux qui le sont sur le carbone 1 puisqu'ils échappent à l'autorégulation de l'organisme : la 1α-hydroxylase subit un rétrocontrôle négatif empêchant l'excès de calcitriol dont découlent les effets de la vitamine D. L'autorégulation de la production endogène de vitamine D dans l'épiderme empêche elle aussi l'intoxication : lorsque l'exposition aux rayons UVB est excessive, la pré-vitamine D_3 est transformée en métabolites inactifs. Ainsi, sans supplémentation médicamenteuse ou alimentaire, l'intoxication par la vitamine D ne devrait pas être observée chez des individus sains. La prescription de DEDROGYL®, mais surtout de ROCALTROL® et de UN-ALFA®, doit donc être limitée à certaines indications. Ce ne sont pas des médicaments de choix dans les traitements prophylactiques à base de vitamine D (Vidailhet, 1992).

Malgré des connaissances plus développées et une réglementation plus stricte en matière de supplémentation en vitamine D, des cas de surdosages existent toujours à l'heure actuelle. Ils touchent majoritairement les nourrissons, chez qui la supplémentation est devenue systématique. Son rôle préventif est incontestable, mais les risques liés à une utilisation excessive sont moins connus du grand public, qui par erreur involontaire de posologie, ou par dépassement volontaire de celle-ci, peut en faire mauvais usage. Des cas survenus dans un service de néonatalogie et de réanimation néonatale au Maroc ont été décrits récemment (Hmami, Oulmaati, Amarti, Kottler, & Bouharrou, 2014). Les signes de ces surdosages sont résumés dans le tableau suivant.

TABLEAU X : SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES D'UN SURDOSAGE EN VITAMINE D

Signes cliniques	Signes biologiques
Signes généraux : asthénie, anorexie, **amaigrissement, déshydratation, fièvre** Signes cardiovasculaires : tachycardie, troubles du rythme, collapsus, hypertension artérielle Troubles digestifs : constipation, nausées, **vomissements**, douleurs abdominales diffuses Troubles rénaux : polyurie osmotique et polydipsie, lithiase rénale calcique, **néphrocalcinose**, insuffisance rénale fonctionnelle, insuffisance rénale chronique Calcifications ectopiques (rein, artères, peau)	– **Hypercalcémie** – **Hypercalciurie** – **Concentration en 25(OH)D > 250 nmol/L**

Les signes dominants chez les nourrissons figurent en gras.

En dehors des néphrocalcinoses qui peuvent perdurer, les autres symptômes disparaissent au maximum deux mois après l'arrêt des apports alimentaires et médicamenteux en vitamine D. Le surdosage est traité par l'arrêt des apports endogènes en vitamine D, un régime pauvre en calcium, une réhydratation et des diurétiques de l'anse, afin de faire baisser la calcémie. Dans les cas les plus graves d'hypercalcémie, les glucocorticoïdes et la calcitonine peuvent être utilisés. L'utilisation plus récente de pamidronate intraveineux et d'alendronate oral, des biphosphonates qui inhibent la résorption osseuse, semble avoir fait ses preuves dans le traitement de l'intoxication à la vitamine D (Elarqam et al., 2007).

Des intoxications surviennent suite à la supplémentation en vitamine D à des doses supra-thérapeutiques au long cours. Un cas grave de surdosage en vitamine D a conduit à la mort d'un enfant de 3 mois par arrêt cardiovasculaire en 2006, 48 heures après son admission pour déshydratation par vomissements. L'interrogatoire de l'entourage a permis de savoir que l'enfant recevait une supplémentation en calcium de 100 mg par jour répartis en deux prises, mais également une ampoule de STEROGYL® contenant 600 000 UI d'ergocalciférol par jour depuis trois semaines, par erreur de prescription. Les recommandations marocaines dans la prévention du rachitisme prévoient l'administration d'une dose de STERGOYL® à la naissance, puis une deuxième à 6 mois. Même si les cas d'intoxication sont rares, ces doses dépassent les limites de sécurités chez le nourrisson puisqu'elles correspondent à un apport journalier de 3300 UI, et par confusion peuvent être à l'origine de cas comme celui-ci.

Dans de nombreux pays, la vitamine D est vendue dans les pharmacies, mais également dans divers commerces ou sur internet. Les posologies et concentrations des formes

liquides sont variées, et de plus en plus nombreuses. Aux Etats-Unis, des gouttes concentrées de 2000 ou 4000 UI de vitamine D sont disponibles. Sans vigilance de la part du consommateur se procurant ces suppléments, et additionné à la consommation fréquente d'aliments enrichis en vitamine D, tels que céréales pour le petit-déjeuner et lait, le risque de surdosage est élevé. Au Canada, un enfant de 5 semaines a reçu par erreur 1000 UI de vitamine D par jour pendant 37 jours, au lieu de 400 UI, parce que sa mère s'était procurée en vente libre en pharmacie et par confusion la mauvaise forme de supplément en vitamine D (Lefebvre, 2011). Suite à l'alerte émise par le pharmacien s'étant rendu compte de l'erreur, bien qu'asymptomatique, l'enfant a été hospitalisé.

Le seuil de toxicité de la vitamine D a été déterminé comme la valeur de concentration en 25(OH)D sérique à partir de laquelle on voit apparaître des signes cliniques et biologiques de surdosage, décrits précédemment. Il est de 250 nmol/L, loin de la limite supérieure du statut vitaminique D optimal, fixée à 150 nmol/L. Dans l'objectif de ne pas dépasser ces valeurs seuil, la limite de sécurité de l'apport en vitamine D était fixée à 1000 UI par jour. Revue à la hausse dans les recommandations de 2011, elle est passée à 4000 UI par jour chez l'adulte. Elle correspond à la dose pour laquelle la probabilité d'observer un effet indésirable est pratiquement nulle, et est basée sur des travaux de toxicologie chez l'homme ou chez l'animal. Malgré le grand intérêt porté à la vitamine D par les prescripteurs, les patients et les industries pharmaceutiques, et le fort développement de l'utilisation de suppléments, le surdosage en vitamine D reste un fait exceptionnel. Cependant, à ce jour aucune étude clinique sur la tolérance au long cours de concentrations en 25(OH)D dépassant 150 nmol/L n'a encore été effectuée sur un nombre important d'individus au delà de 5 ans. De tels taux de vitamine D dans l'organisme pourraient être à l'origine d'effets cardiovasculaires délétères. De plus, des cas d'hypersensibilité à la vitamine D ont été rapportés. En effet, les patients souffrant de maladies granulomateuses ont dans leurs macrophages une production extrarénale excessive de calcitriol. Il existe aussi une hypersensibilité génétique provenant d'une inactivation du gène CYP_{24A1}, empêchant la dégradation de la $1,25(OH)_2D$ en acide calcitroïque.

La supplémentation en vitamine D qui tend à se banaliser, n'est donc pas inoffensive. Son utilité est certaine, et le sera peut être même plus qu'on ne le pensait quand les recherches sur les effets non classiques du calcitriol seront complétées. Toutefois, des cas de surdosage à court terme existent et il n'est pas exclu que l'administration à long terme de doses élevées en vitamine D, même inférieures aux limites de sécurité, soient mises en évidence dans quelques années.

PARTIE III : ÉTUDE DES DÉLIVRANCES DE SUPPLÉMENTS EN VITAMINE D DANS UNE OFFICINE DE MEURTHE-ET-MOSELLE

L'augmentation récente des apports quotidiens recommandés en vitamine D, encouragée par les dernières découvertes, a fait évoluer les recommandations concernant sa supplémentation. La délivrance de suppléments en vitamine D en officine a alors subi une élévation flagrante.

Le but de cette étude est de corréler l'évolution des ventes de médicaments contenant de la vitamine D dans une officine de Meurthe-et-Moselle, à celle des recommandations en vigueur. Les prescripteurs les ont-elles mises en application ? Les ont-ils suivies correctement ?

A. CADRE DE L'ÉTUDE, MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. OBJECTIF

Nous avons constaté une forte augmentation en officine des achats et des ventes de suppléments en vitamine D au cours des dernières années. Nous avons alors souhaité expliquer cette nouvelle tendance.

L'étude est basée sur les dernières recommandations concernant la supplémentation en vitamine D des différentes catégories de population. Afin d'évaluer leur mise en place, nous avons comparé :

- La délivrance de suppléments vitaminiques
  - par année
  - par rapport au nombre de publications parues sur la vitamine D
  - par rapport aux dosages de la 25(OH)D prescrits en France
- Les spécialités des prescripteurs de médicaments contenant de la vitamine D

Nous avons aussi souhaité évaluer le respect de ces recommandations par les prescripteurs. Ainsi, nous avons également comparé :

- La proportion de délivrances de suppléments en vitamine D dans chaque catégorie de population
- La proportion des ventes à chaque saison
- La délivrance de vitamine D_2, celle de vitamine D_3 et leurs dosages
- La quantité d'unités délivrées par acte

- La quantité de doses délivrées par individu par an

2. *Population de l'étude*

Nous avons mené cette étude dans une officine de Meurthe-et-Moselle. Il s'agit de la pharmacie des Bijoins, à Seichamps, commune de 5051 habitants (recensés au 1er janvier 2013) appartenant à la Communauté Urbaine du Grand Nancy faisant la jonction entre la ville et la campagne. L'équipe officinale est composée de deux pharmaciens titulaires et un pharmacien adjoint, de quatre préparateurs en pharmacie et un apprenti. La pharmacie accueille une population hétérogène : une part importante de la patientèle est âgée, mais elle compte également de nombreuses familles avec enfants en bas âges.

Dans la commune, on recense 2 pharmacies et 7 médecins généralistes. La population a facilement accès à des soins diversifiés. En effet, de nombreux spécialistes exercent dans les villes et hôpitaux à proximité, tels que dermatologues, endocrinologues, néphrologues, gynécologues, otorhino-laryngologues, pédiatres, pneumologues ou encore rhumatologues.

L'étude est basée sur les ventes de vitamine D effectuées entre le 1er janvier 2007, et le 31 décembre 2014. Nous avons relevé 10540 facturations d'ordonnances contenant une prescription de supplémentation en vitamine D, soit un total de 12739 unités délivrées à 3789 patients différents. Avant cette période, le nombre de délivrances était pratiquement nul. L'âge moyen de la population ayant reçu ces traitements entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2014 est de 45 ans. Les plus jeunes sont des nouveau-nés, le plus âgé avait 100 ans au moment de l'établissement de la prescription.

a) Critères d'inclusion

L'étude prend en compte la vente de suppléments en vitamine D sous la forme d'ergocalciférol ou de cholécalciférol, non hydroxylés. Soit la délivrance de :

- Vitamine D_3 ou cholécalciférol
  - UVEDOSE® 100 000 UI
  - ZYMAD® 200 000 UI
  - ZYMAD® 80 000 UI
  - ZYMAD® 10 000 UI/ml
- Vitamine D_2 ou ergocalciférol
  - STEROGYL® 15A
  - STEROGYL® 15H
  - STEROGYL® GT BUV
  - UVESTEROL® 5 000 UI/ml

b) Critères d'exclusion

Les formes associant de la vitamine D à d'autres médicaments, tels que calcium, biphosphonates, ou autres vitamines ont été exclues de l'étude. En effet, bien qu'ils soient

destinés à supplémenter la population en vitamine D, ils s'adressent à des populations particulières. Ils nécessitent un dosage régulier de paramètres, dont celui de la 25(OH)D circulante, pour suivre les recommandations de bonne pratique. N'ayant pas d'informations sur les analyses biologiques effectuées, nous avons limité cette étude aux médicaments comportant uniquement de la vitamine D.

Les dérivés hydroxylés de la vitamine D, contenus dans les spécialités DEDROGYL®, UN-ALFA®, et ROCALTROL® n'ont pas été incluses à notre étude, en raison d'une part de leur faible représentativité. D'autre part, ils ne sont normalement pas recommandés en population générale, et une surveillance régulière à laquelle nous n'aurions pas pu avoir accès est également requise lors de l'établissement de ces traitements.

Deux médicaments répondant aux critères d'inclusion ont finalement été exclus : ADRIGYL® et VITAMINE D_3 BON®. Ils sont tous deux composés de cholécalciférol, mais étant très faiblement délivrés, nous avons choisi de ne pas en tenir compte dans l'analyse.

3. MÉTHODOLOGIE DE RECUEIL DES DONNÉES

Le logiciel de gestion LGPI proposé par la société Pharmagest, dont la pharmacie des Bijoins est équipée, a permis d'extraire les données de l'étude. Le « Générateur d'état » permet la création d'un document sur lequel figure des champs librement ajoutés. Parmi ceux-ci, nous avons choisi de faire apparaître dans un document appelé « Ventes produits par CIP entre deux dates » :

- Nom du client
- Prénom du client
- Quantité facturée
- Nom du médecin
- Date de facturation
- Code CIP
- Date de prescription

Le nom et le prénom des patients apparaissent uniquement dans ce document, dans la base de données finale utilisée pour l'analyse ces données ont été anonymisées.

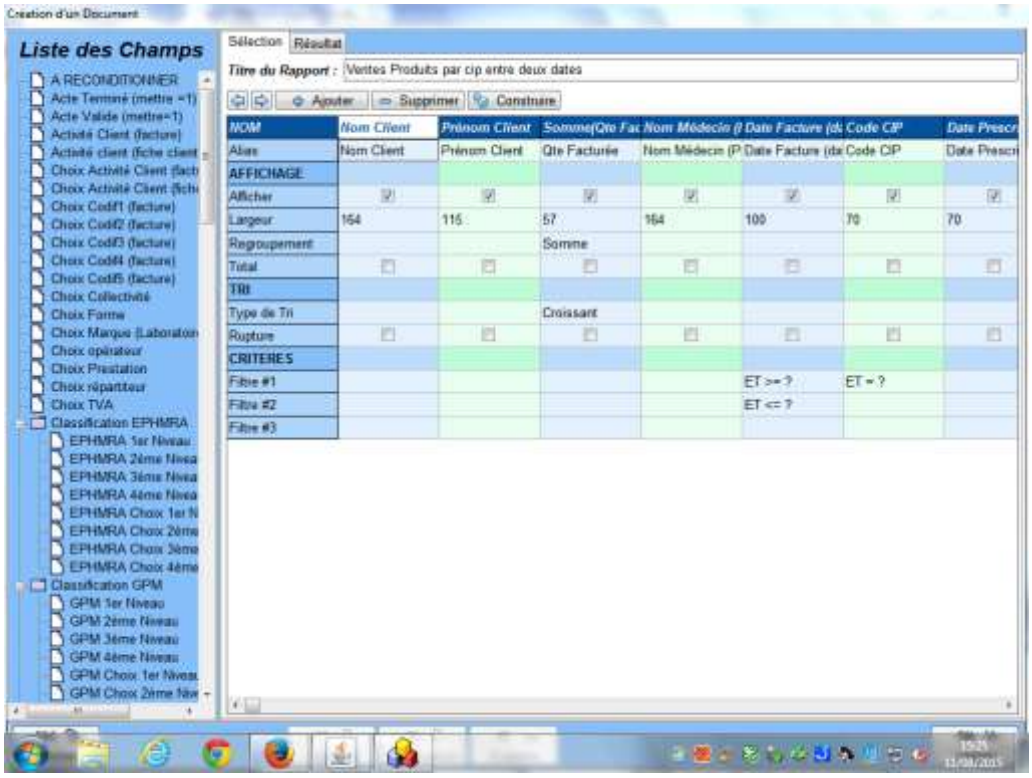


FIGURE 7 : RECUEIL DES DONNÉES, SÉLECTION DES CHAMPS À ANALYSER

Pour obtenir le résultat, 3 paramètres doivent être renseignés :

- La date de début de la période étudiée
- La date de fin de la période étudiée
- Le code CIP du médicament délivré sur cette période

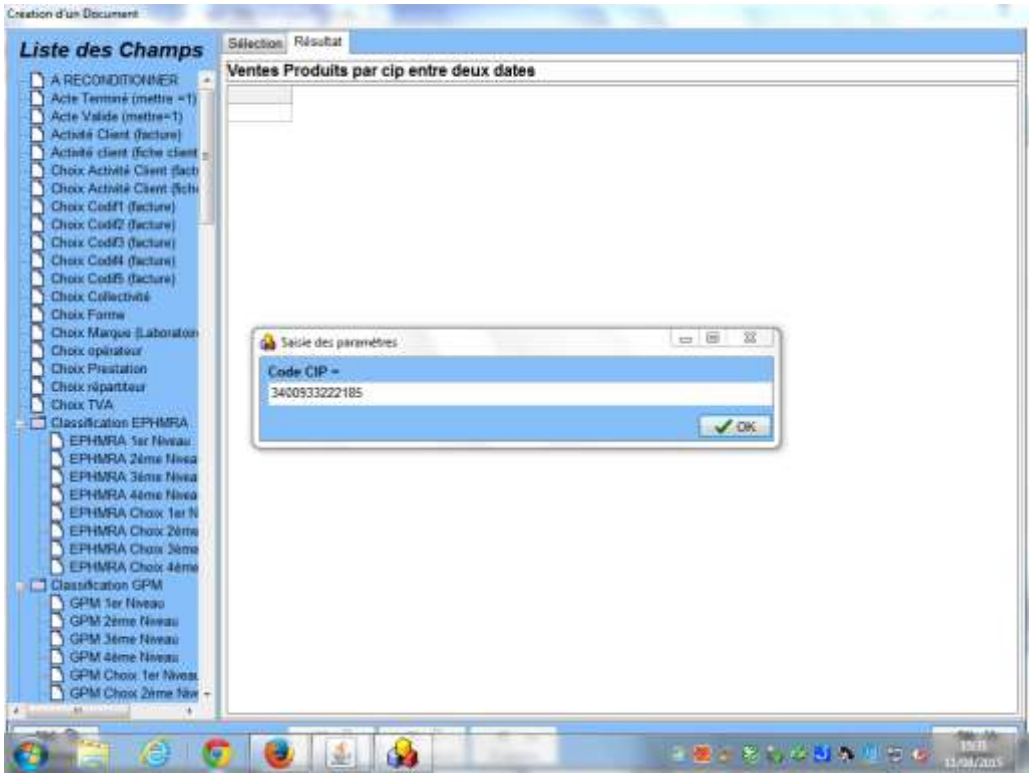


FIGURE 8 : RECUEIL DES DONNÉES, DÉFINITION DES PARAMÈTRES

Le résultat s'affiche sous forme d'un tableau, que l'on peut exporter au format CVS.

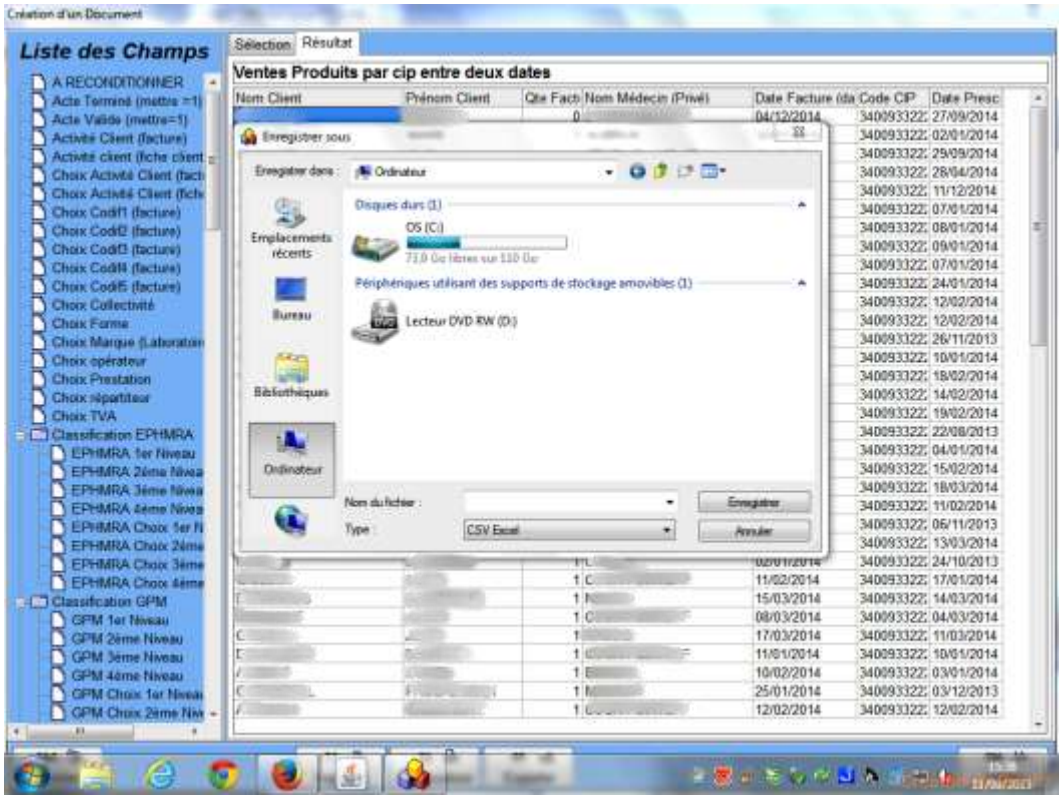


FIGURE 9 : RECUEIL DES DONNÉES, RÉSULTAT ET ENREGISTREMENT

Nous avons suivi cette démarche pour chacun des 8 médicaments inclus à l'étude, entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2014, puis regroupé tous les résultats sous forme d'un unique tableau Excel.

Le logiciel ne permettant pas de faire apparaître au tableau final la date de naissance des patients, ainsi que la spécialité du prescripteur, ils ont été ajoutés un par un au sein du tableau Excel, en s'appuyant sur les données du logiciel de gestion de l'officine. Indispensables à l'analyse de suivi des prescriptions, les deux données manquantes ont été ajoutées pour les années 2013 et 2014, c'est à dire au moment à partir duquel des recommandations concernant la supplémentation avaient été formulées.

4. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel IBM SPSS Statistics. Le document Excel constitué a servi de support à l'analyse. Nous y avons au préalable ajouté une anonymisation des patients, une colonne dédiée à l'âge à la prescription et une autre au mois de prescription.

B. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

1. ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DÉLIVRANCE

a) Par année

Depuis 2007, le nombre de délivrance de suppléments en vitamine D, toutes spécialités confondues, n'a cessé d'augmenter jusqu'en 2013. On comptait 141 délivrances en 2007, il y en a eu 2282 en 2013 soit environ 16 fois plus. On observe une légère baisse en 2014, avec un total de 2067 actes.

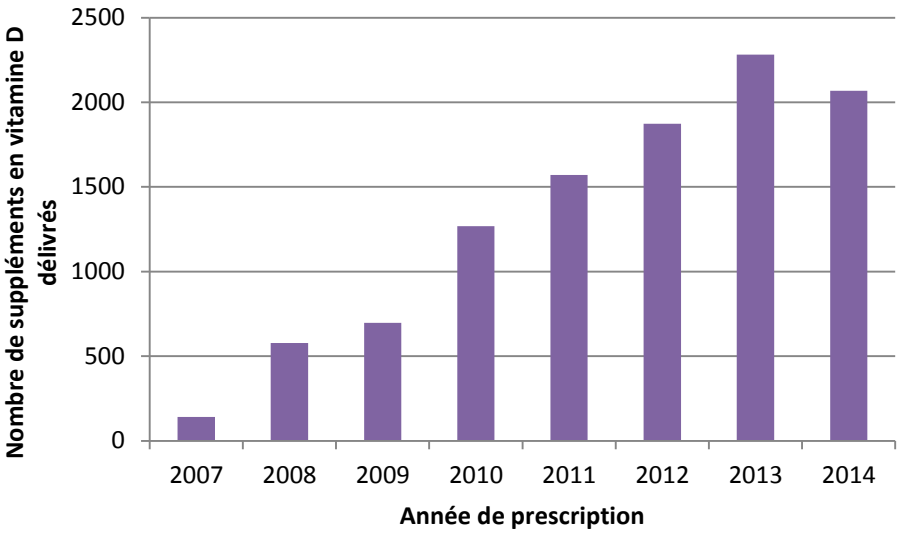


FIGURE 10 : NOMBRE DE DÉLIVRANCES DE SUPPLÉMENTS EN VITAMINE D PAR ANNÉE

C'est entre 2007 et 2008 que l'augmentation est la plus prononcée : on passe de 141 à 578 délivrances, leur nombre a donc quadruplé. Une seconde forte élévation est observée entre 2009 et 2010 où le nombre de délivrances a presque doublé, avec un total de 697 délivrances en 2009 pour 1268 en 2010. L'augmentation est ensuite régulière jusqu'en 2013, de l'ordre de 20 % par an.

TABLEAU XI : NOMBRE DE SUPPLÉMENTS EN VITAMINE D DÉLIVRÉS PAR ANNÉE DE 2007 À 2014

		Fréquence	Pourcentage
Valide	2007	141	1,3
	2008	578	5,5
	2009	697	6,6
	2010	1268	12,0
	2011	1571	14,9
	2012	1874	17,8
	2013	2282	21,7
	2014	2067	19,6
	Total	10478	99,4
Manquant		62	0,6
Total		10540	100,0

b) En comparaison au nombre de publications par an

Pour effectuer cette comparaison, nous avons utilisé les données utilisées dans le chapitre C (Apports en vitamine D recommandés) de la partie II : le nombre de publications par années portant sur la vitamine D disponibles sur Pubmed.

L'évolution du nombre de délivrances de médicaments contenant du cholécalciférol ou de l'ergocalciférol est corrélée au nombre de publications au sujet de la vitamine D. En effet, ce dernier suit elle aussi une augmentation progressive entre 2007 et 2014, plus marquée entre 2009 et 2010 avec une évolution de 23 %, et qui tend à se stabiliser à partir de 2013 puisqu'il n'augmente que de 1 % entre cette année là et 2014.

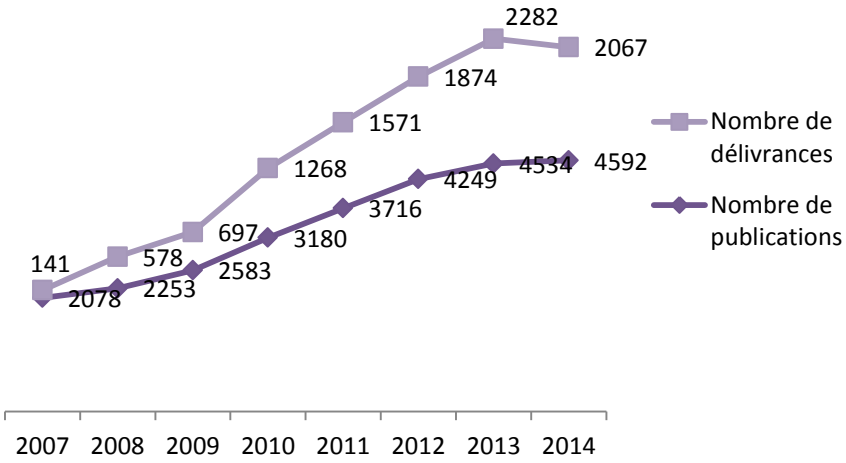


FIGURE 11 : COMPARAISON DU NOMBRE DE MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA VITAMINE D DÉLIVRÉS PAR AN À L'ÉVOLUTION DU NOMBRE DE PUBLICATIONS PORTANT SUR LA VITAMINE D

c) En comparaison au nombre de dosages de la 25(OH)D par an

Dans sa note de cadrage de janvier 2013 au sujet de l'utilité clinique du dosage de la vitamine D, la HAS présente une analyse de l'évolution du nombre de dosages de la vitamine D dans la pratique française. Les principales caractéristiques sont résumées ci-dessous :

- Le nombre de dosage a augmenté de 250 % entre 2007 et 2009
- Les spécialités des prescripteurs de dosage en 2011 étaient :
  - Médecine générale : 74 %
  - Etablissement : 10 %
  - Rhumatologie : 5 %

    - Endocrinologie et métabolisme : 2 %
    - Gynécologie : 4 %
    - Néphrologie : 1 %
    - Médecine interne : 1 %
- Les dosages étaient répartis par classe d'âge de la manière suivante en 2011 :
    - 0 – 9 ans : 0 %
    - 10 – 19 ans : 2 %
    - 20 – 29 ans : 4 %
    - 30 – 39 ans : 6 %
    - 40 – 49 ans : 12 %
    - 50 – 59 ans : 19 %
    - 60 – 69 ans : 22 %
    - 70 – 79 ans : 19 %
    - 80 – 89 ans : 13 %
    - 90 – 99 ans : 2 %

Dans notre étude, on recense 141 délivrances en 2007, et 697 en 2009. Si l'augmentation du nombre de dosage de 25(OH)D a subi une augmentation de 250 % entre 2007 et 2009 à l'échelle nationale, le nombre de délivrance de supplémentation en vitamine D à l'officine a lui été multiplié par 5 sur la même période.

Les données de l'étude concernant la spécialité des prescripteurs ne sont disponibles qu'à partir de 2013. Les 4 catégories les plus représentées sont :

- les médecins généralistes : 69,1 %
- les pédiatres : 21,6 %
- les endocrinologues : 5,2 %
- les gynécologues : 2,2 %

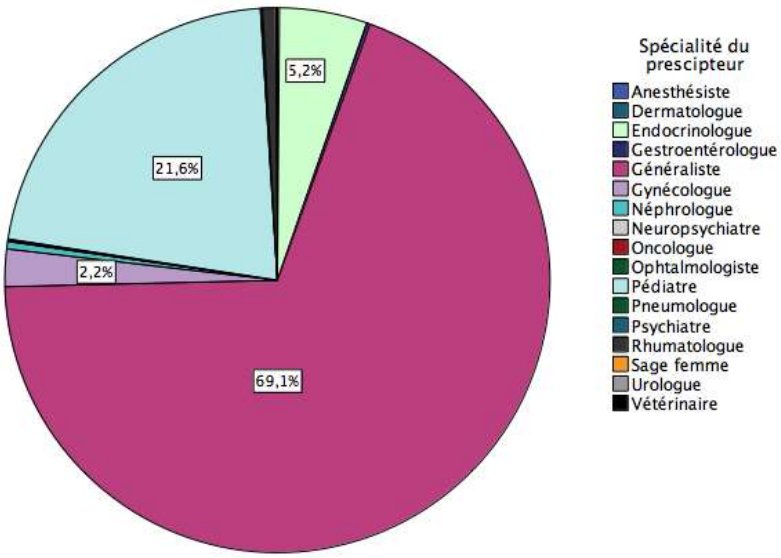


FIGURE 12 : RÉPARTITION DES DÉLIVRANCES DE SUPPLÉMENTS EN VITAMINE D PAR SPÉCIALITÉ DE PRESCRIPTEUR EN 2013 ET 2014

En plus d'être les premiers prescripteurs d'examens d'exploration du statut vitaminique D, les généralistes sont, dans notre étude, les premiers prescripteurs de suppléments en vitamine D.

La proportion des ventes de médicaments contenant de la vitamine D par catégorie d'âge n'est pas corrélée à celle des dosages les premières années de vie. En effet, les prescriptions de suppléments sont nombreuses entre 0 et 9 ans alors que le dosage de 25(OH)D n'est quasiment jamais réalisé. La pratique du dosage de la vitamine D apparaît à partir de 10 ans et augmente progressivement, alors que le nombre de délivrances diminue entre 10 et 29 ans. Ils suivent ensuite tous deux la même évolution : ils augmentent jusqu'à 70 ans et diminuent ensuite.

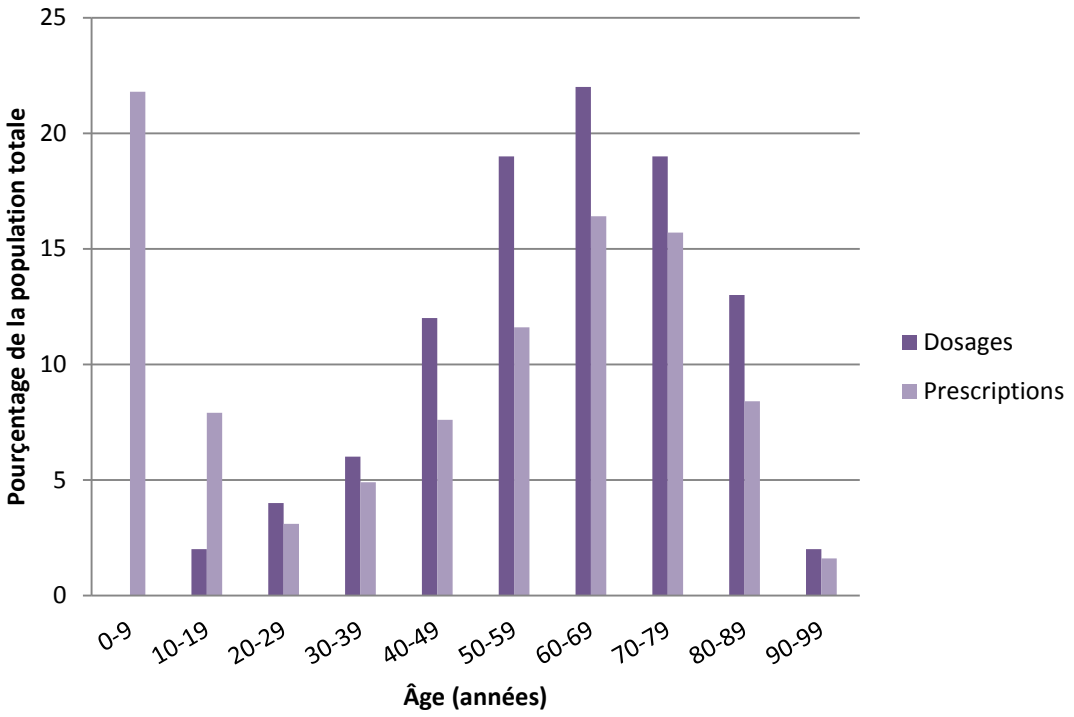


FIGURE 13 : COMPARAISON DE LA DÉLIVRANCE DE VITAMINE D EN 2013 ET 2014 AUX DOSAGES DE 25(OH)D PRESCRITS EN FRANCE EN 2011

C'est en 2013 que la CNAMTS a demandé l'avis de la HAS sur le bon usage de la prescription du dosage de la vitamine D, dans un objectif de maitrise des dépenses de biologie médicale. Il s'en est suivi un an plus tard du déremboursement de cet examen, à l'exception de 6 indications bien précises devant figurant sur l'ordonnance. La seule diminution du nombre de délivrances que l'on observe dans notre étude est une baisse d'environ 10 % entre 2013 et 2014. Cependant celle-ci n'est pas significative : la comparaison des pourcentages de 2013 et 2014 par le test de khi-deux aboutit à une valeur de l'écart réduit (er) de 1,64, soit à une valeur inférieure à 1,96.

2. *SPÉCIALITÉ DES PRESCRIPTEURS*

Dans notre étude, les prescripteurs ont diverses spécialités, on en recense 17 en tout :

- Anesthésiste
- Dermatologue
- Endocrinologue
- Gastro-entérologue
- Généraliste
- Gynécologue
- Néphrologue
- Neuropsychiatre
- Oncologue
- Ophtalmologiste
- Pédiatre
- Pneumologue
- Psychiatre
- Rhumatologue
- Sage-femme
- Urologue
- Vétérinaire

Les informations relatives à la spécialité ne sont renseignées qu'à partir de 1er janvier 2013. Pour l'une des ventes, le prescripteur est un vétérinaire, elle est aberrante et peut s'expliquer par une erreur de facturation.

TABLEAU XII : NOMBRE DE DÉLIVRANCES ANNUELLES DE SUPPLÉMENTS EN VITAMINE D SELON LA SPÉCIALITÉ DU PRESCRIPTEUR

	Année de prescription			
Spécialité du prescripteur	**2013**	**%**	**2014**	**%**
Endocrinologue	131	6,1	83	4,2
Généraliste	1458	67,8	1379	70,5
Gynécologue	54	2,5	37	1,9
Néphrologue	10	0,5	8	0,4
Pédiatre	470	21,9	416	21,3
Rhumatologue	13	0,6	19	1,0
Autres	14	0,7	14	0,7
Total	2150	100	1956	100

Si l'on s'intéresse aux 4 spécialités de prescripteurs dont émanent le plus d'ordonnances comportant une supplémentation en vitamine D, c'est-à-dire : médecine générale, pédiatrie, endocrinologie et gynécologie, on remarque dans tous les cas une légère diminution du nombre de prescriptions en 2014 par rapport à 2013. Si on compare leurs proportions, on s'aperçoit que celles des pédiatres, endocrinologues et gynécologues diminuent, alors que celle des généralistes passe de 67,8 % en 2013 à 70,5 % en 2014. Si on additionne la proportion de généralistes et de pédiatres, dont les prescriptions s'adressent en principe à la population générale ne souffrant pas de maladie spécifique, on obtient 89,7 % en 2013 et 91,8 % des délivrances en 2014. Même s'ils sont peu représentés, la proportion de rhumatologues augmente elle aussi : elle passe de 0,6 % en 2013 à 1,0 % en 2014.

3. *RESPECT DES RECOMMANDATIONS*

a) Délivrance de suppléments en vitamine D par catégorie de population

C'est l'année de la naissance que la supplémentation en vitamine D est la plus prescrite. En effet, sur un total de 4307 doses délivrées entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2014, 226 étaient destinées à des enfants âgés entre 0 et 1 an au moment de la prescription. La pratique diminue progressivement, mais reste élevée jusqu'à 5 ans : 134 délivrances pour des enfants de 1 à 2 ans, 136 pour des enfants de 2 à 3 ans, 99 pour des enfants de 3 à 4 ans, et 85 pour des enfants de 4 à 5 ans. Elle ré-augmente aux environs de 25 ans, et est significativement plus élevée aux alentours de 65 ans. On observe une décroissance progressive après 70 ans.

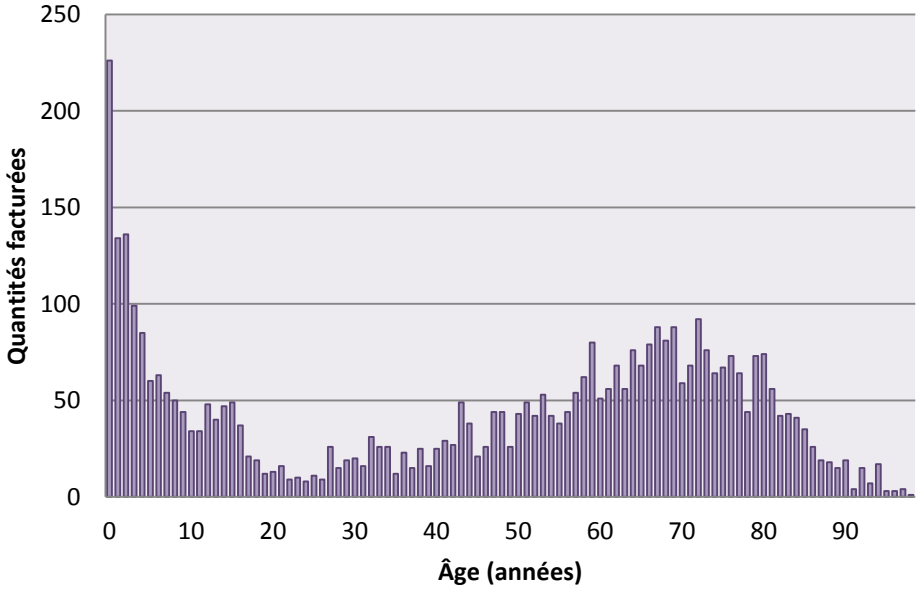


FIGURE 14 : NOMBRE DE MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA VITAMINE D DÉLIVRÉS EN 2013 ET 2014 EN FONCTION DE L'ÂGE DES PATIENTS

b) Comparaison des ventes par saison

Globalement, le total des ventes de suppléments en vitamine D est supérieur en automne et en hiver. Chaque année depuis 2007, les ventes s'élèvent à partir du mois de septembre. On observe un pic de délivrances en octobre, suivi d'une baisse progressive jusqu'à un minimum en juillet. En été 2014, il y a eu pratiquement deux fois moins de prescriptions de suppléments en vitamine D par rapport au pic observé durant l'automne précédent (octobre 2013).

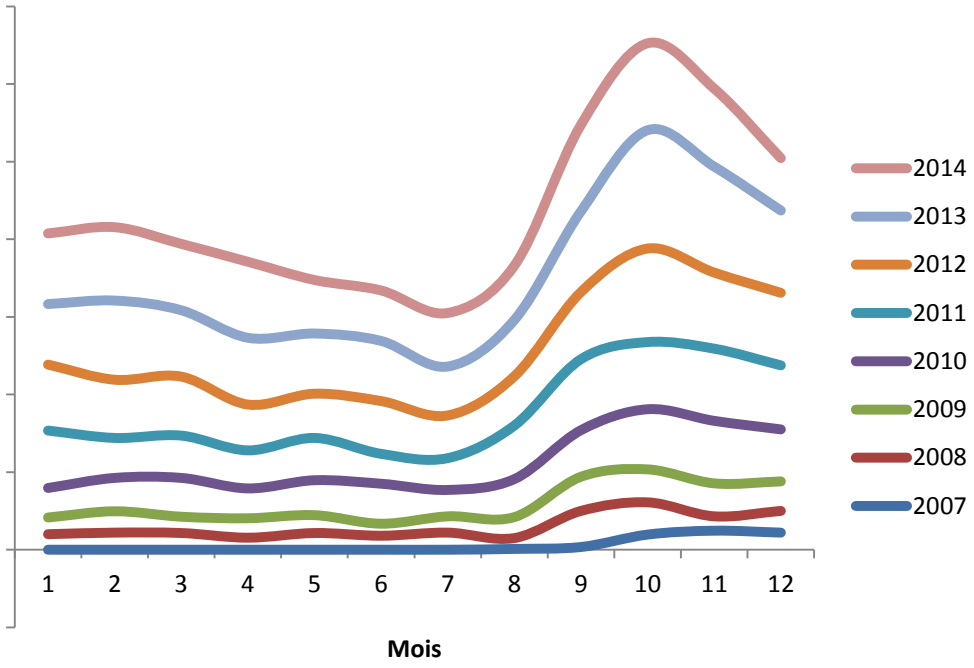


FIGURE 15 : DÉLIVRANCE DE SUPPLÉMENTS EN VITAMINE D PAR MOIS SELON L'ANNÉE

L'évolution des ventes en fonction des mois de l'année est la même quelque soit la classe d'âge.

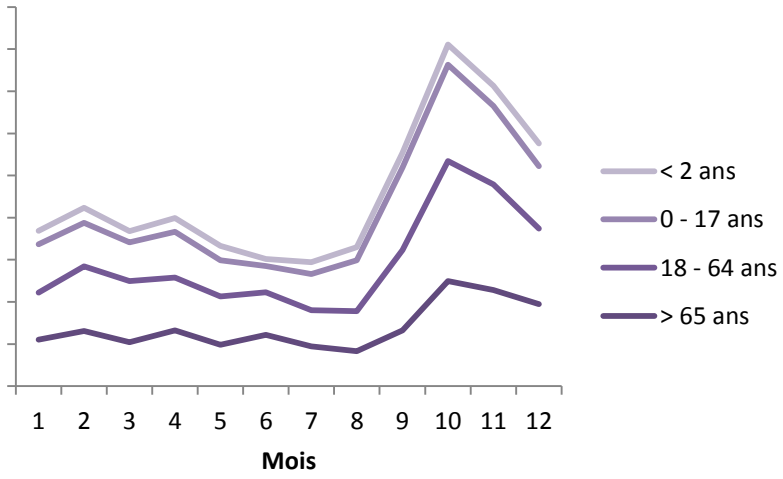


FIGURE 16 : DÉLIVRANCE DE SUPPLÉMENTS EN VITAMINE D PAR MOIS SELON L'ÂGE DES PATIENTS

c) Forme galénique et dosage des médicaments par catégorie de population

0 – 1 an

A la naissance, la vitamine D est administrée presque exclusivement de façon journalière, et c'est majoritairement de la vitamine D_2 qui est prescrite aux nourrissons. En effet, les suppléments prescrits sont :

- 56 % d'UVESTEROL®
- 43 % de ZYMAD® 10 000 UI/ml

Des doses uniques sont parfois prescrites. On peut y observer une délivrances de ZYMAD® 80 000 UI, et une délivrance d'UVEDOSE® contenant 100 000 UI de vitamine D_3.

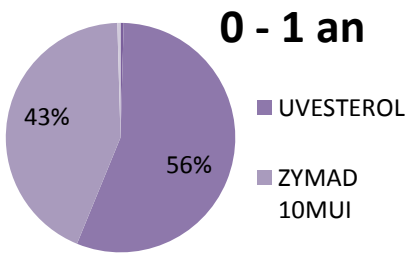


FIGURE 17 : MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA VITAMINE D PRESCRITS ENTRE 0 ET 1 AN

1 – 2 ans

L'administration de vitamine D reste de préférence journalière jusqu'à 2 ans : ZYMAD® 10 000 UI/ml et UVESTEROL® représentent respectivement 40 % et 41 % des ventes entre 1 et 2 ans. Toutefois, ils laissent progressivement place aux doses massives de vitamine D_3 : ZYMAD® 80 000 UI représente 13 % des délivrances et UVEDOSE® 6 %.

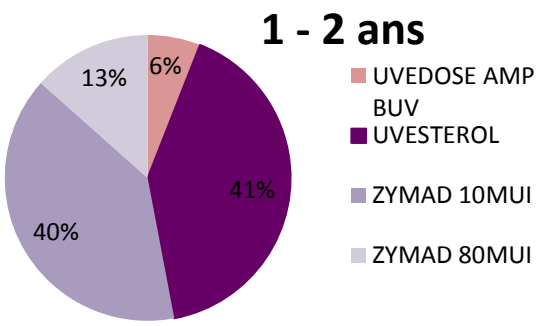


FIGURE 18 : MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA VITAMINE D PRESCRITS ENTRE 1 ET 2 ANS

2 – 18 ans

A partir de 2 ans, la délivrance de ZYMAD® 10 000 UI/ml et d'UVESTEROL® devient exceptionnelle. Celle de ZYMAD® 80 000 UI diminue progressivement jusqu'à 10 ans pour laisser place à celle de ZYMAD® 200 000 UI. Les prescriptions se portent majoritairement vers les doses uniques de cholécalciférol à 100 000 UI par UVEDOSE®, dès 2 ans.

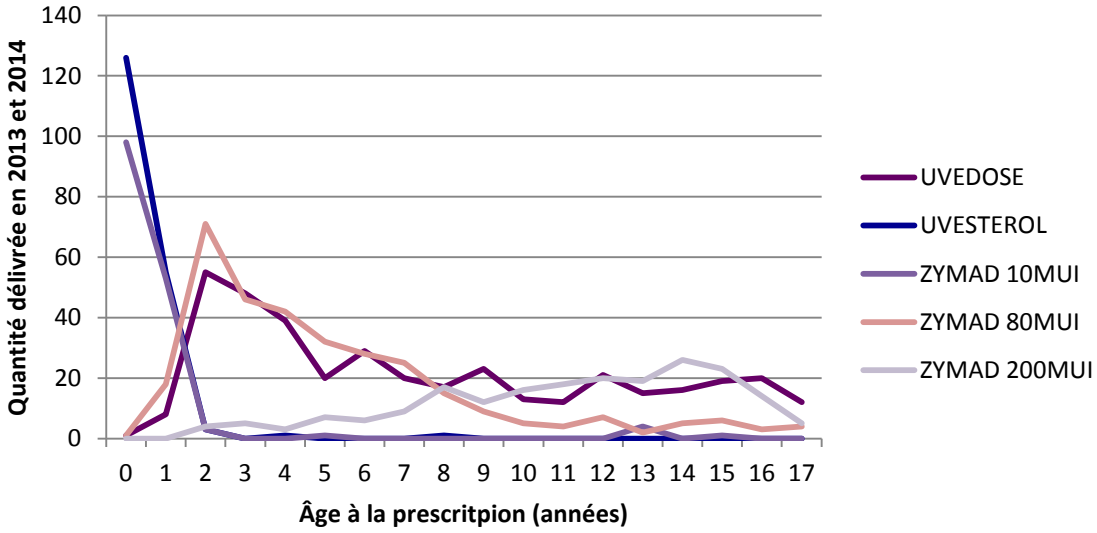


FIGURE 19 : SPÉCIALITÉS CONTENANT DE LA VITAMINE D PRESCRITES AUX ENFANTS EN FONCTION DE LEUR ÂGE

18 – 65 ans

La supplémentation en vitamine D se fait plus rare à l'âge adulte. Lorsqu'elle est prescrite, c'est principalement par dose de 100 000 UI de vitamine D_3 apportée par une ampoule d'UVEDOSE®.

À partir de 65 ans

L'UVEDOSE® est aussi en tête des prescriptions de suppléments en vitamine D chez les personnes âgées, mais de plus fortes doses de vitamine D_3 sont également prescrites : une part importante d'individus reçoit des ampoules de ZYMAD® 200 000 UI et 80 000 UI dans cette population. La prescription de doses journalières y est rare. Des doses de 600 000 UI de vitamine D_2 apportées par les ampoules de STEROGYL® 15A et 15H sont quelques fois délivrées.

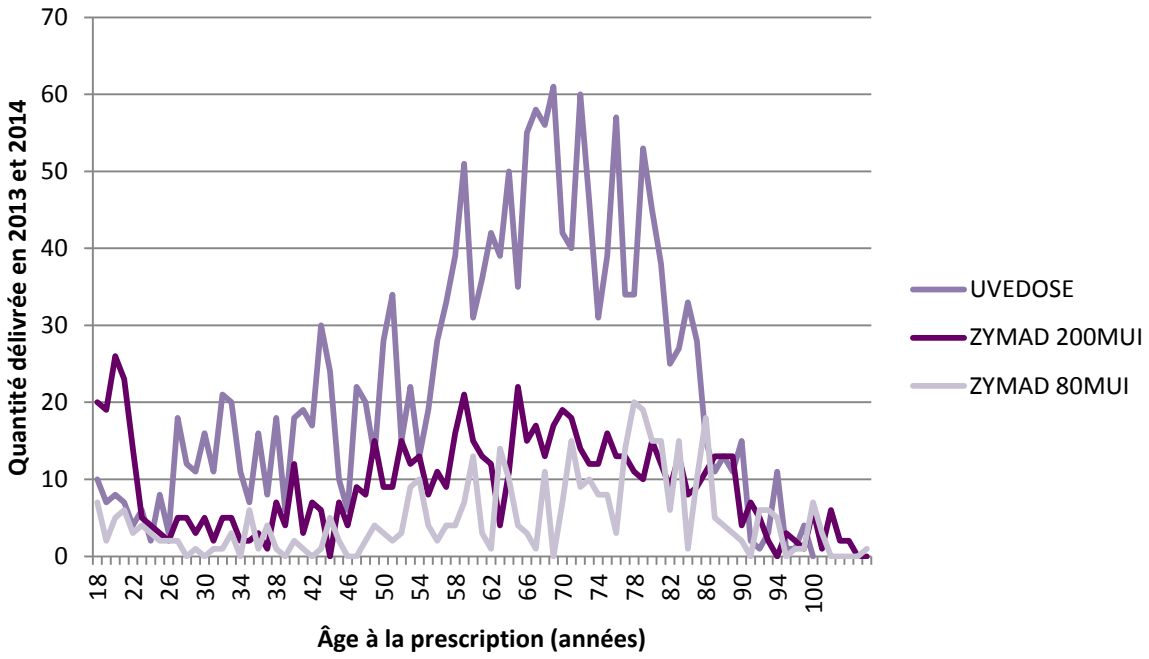


FIGURE 20 : SPÉCIALITÉS CONTENANT DE LA VITAMINE D DÉLIVRÉES EN FONCTION DE L'ÂGE DES PATIENTS

d) Quantité d'unités facturées par acte

Les quantités facturées inférieures à 1 ne sont pas prises en compte dans l'analyse : il s'agit de reprises de facturations.

Dans la majorité des prescriptions et quelque soit l'âge, il n'y a qu'un seul médicament contenant de la vitamine D qui est délivré. Dans les formes destinée à être administrées

quotidiennement, il n'y a que l'UVESTEROL® qui a été facturé plus de 2 fois lors d'une même délivrance.

Le nombre de délivrances total peut aller jusqu'à 6 unités par acte. Les ampoules de STEROGYL® 15A ont été délivrées au maximum par 2.

TABLEAU XIII : NOMBRE D'UNITÉS FACTURÉES PAR ACTE SELON LA SPÉCIALITÉ CONTENANT DE LA VITAMINE D

		Quantité facturée par acte					
		1	2	3	4	5	6
Médicament	STEROGYL 15A	56	3	0	0	0	0
	STEROGYL 15H	10	0	0	0	0	0
	STEROGYL GT	9	0	0	0	0	0
	UVEDOSE AMP	1807	288	122	45	2	13
	UVESTEROL	178	6	0	0	0	0
	ZYMAD 10MUI	183	0	0	0	0	0
	ZYMAD 200MUI	810	41	38	8	0	0
	ZYMAD 80MUI	576	56	48	14	4	9
Total		3629	394	208	67	6	22

e) Quantité d'unités facturées par an chez un même individu

Pour étudier la fréquence des prescriptions de suppléments en vitamine D chez les patients de l'étude, nous avons repéré ceux ayant reçu plus de 12 unités entre le 1er janvier 2007 et le 31 janvier 2014. Nous avons ensuite étudié les délivrances au cas par cas. Le nombre d'unités facturées dépasse rarement 12 par an, et les médicaments délivrés mensuellement ou trimestriellement sont souvent UVEDOSE® et ZYMAD® 200 000 UI ou 80 000 UI. Nous avons détaillé quelques-uns de ces cas ci-dessous.

- Le patient 520 né en 1944 a reçu régulièrement des ampoules d'UVEDOSE® entre 2009 et 2014, peu importe la saison, mais sans dépasser 10 ampoules par an.

  Interprétation *: Ce patient, âgé de plus de 65 ans, bénéficie d'une supplémentation en vitamine D tout au long de l'année, par des doses élevées et espacées de vitamine* D_3.

- Le patient 811, né en 1940 a reçu sur prescription du service de néphrologie du centre hospitalier de Nancy plusieurs ampoules consécutives d'UVEDOSE®, aux dates suivantes :
  - 04/01/10
  - 19/01/10
  - 22/02/10
  - 25/03/10
  - 22/04/10
  - 21/05/10
  - 22/06/10
  - 23/07/10
  - 14/08/10
  - 03/09/10
  - 11/10/10
  - 15/11/10
  - 13/12/10
  - 19/01/11
  - 10/02/11
  - 16/03/11
  - 12/04/11

  ***Interprétation** : Une carence a due être dépistée chez ce patient. Il a donc reçu un traitement d'attaque avec deux doses de 100 000 UI de vitamine D_3 espacées de 2 semaines, puis a suivi un traitement d'entretien avec une dose mensuelle de 100 000 UI de vitamine D_3. Des dosages réguliers de la concentration en 25(OH)D ont dû être pratiqués, étant donné la régularité de la supplémentation et le suivi hospitalier de ce patient.*

- Le patient 1247, né en 1949, a reçu depuis janvier 2012 jusqu'à aout 2014, une dose mensuelle d'UVEDOSE®, prescrite par son médecin généraliste.
  ***Interprétation** : Ce patient âgé de plus de 65 ans a été supplémenté en vitamine D à raison de 100 000 UI de vitamine D_3 par mois pendant 2 ans et demi.*

- Le patient 1342, né en 1945, a pris différentes formes de vitamine D, toutes prescrites par le même médecin généraliste :
  - STEROGYL® en gouttes buvables à l'automne 2007
  - 1 ampoule de STEROGYL®15 A pour l'hiver 2008
  - à nouveau du STEROGYL® sous forme de gouttes buvables pour l'hiver 2009
  - 2 ampoules par an de ZYMAD® 200 000 UI : en juin et décembre 2010, en mars et mai 2011, et en février et mai 2012
  - En 2013 ce sont 2 ampoules de STEROGYL® 15A qui lui ont été prescrites, en février et mai
  - En août et décembre 2014, il lui a à nouveau été prescrit 1 ampoule de ZYMAD® 200 000 UI.

***Interprétation** : Ce patient a alterné les formes journalières de supplémentation en vitamine D, avec une à plusieurs gouttes par jour contenant 400 UI de vitamine D_2, et les formes annuelles avec une dose de 600 000 UI de vitamine D_2, certainement pour une question de confort. Il est plus simple de prendre une ampoule pour l'hiver, que des gouttes chaque matin. À partir de 2010 les délivrances ne sont pas régulières, ce sont des ampoules de 200 000 UI de vitamine D_3 qui lui ont été prescrites, 2 fois par an, et pas forcément en hiver. Il y a également eu 2 délivrances d'ampoules de 600 000 UI de vitamine D_2 en 2013, forme qui ne doit normalement être administrée qu'une fois par an. Le prescripteur ne semble pas suivre les recommandations, mais peut être adapter la posologie des suppléments en vitamine D au statut vitaminique de ce patient, certainement vérifié par des dosages réguliers de la concentration en 25(OH)D circulante.*

- Le patient 2167, né en 1941 et suivi par un néphrologue, est passé d'une administration journalière à des administrations espacées :
  - En octobre 2009 il a reçu STEROGYL® en gouttes buvables, qui a été renouvelé en mars 2010, puis seulement plus d'un an plus tard en septembre 2011 et octobre 2011.
  - Entre temps, en juin 2011, 6 ampoules d'UVEDOSE® lui ont été délivrées.
  - Une ordonnance de 2011 lui a été renouvelée en juillet 2012, on lui a alors délivré un flacon de STEROGYL® en gouttes buvables
  - Les délivrances reprennent en février 2013 : 6 ampoules d'UVEDOSE® lui on été remises en une seule fois
  - Ensuite, 1 ampoule d'UVEDOSE® lui a occasionnellement été délivrée : fin novembre 2013, mars 2014, puis 2 en mai 2014, et à nouveau 1 seule en juin, octobre et décembre 2014.

    ***Interprétation** : Les ordonnances de ce patient proviennent d'un néphrologue, on suppose donc un suivi régulier des paramètres sanguins, dont celui du statut vitaminique D. La supplémentation de ce patient semble tout de même inconstante, on peut se demander si le patient suit correctement son traitement, et s'il ne se met pas alors à risque de sous- ou de surdosage.*

- Le patient 2311, née en 1956 a reçu :
  - sur une prescription de novembre 2011 provenant d'un hôpital, une ampoule de STEROGYL® 15A le 15 novembre, renouvelée le 2

décembre puis le 30 décembre. Elle a été renouvelée une 4ème fois en avril 2012.

- Il n'y a ensuite plus eu chez ce patient de délivrances de médicaments contenant de la vitamine D, jusqu'en juin 2013 où son médecin généraliste lui a prescrit une ampoule d'UVEDOSE®, qu'il a ensuite reçu mensuellement jusqu'en juin 2014.
- À partir d'août 2014, un autre médecin généraliste a pris le relais et lui a prescrit une dose mensuelle de ZYMAD® 80 000 UI.

***Interprétation** : Étant donné leur forte teneur en ergocalciférol, les ampoules de STEROGYL® 15A ne devraient pas être prescrites plus d'une fois par an, or ce patient en a reçu 4 en 6 mois. Le risque de surdosage est donc présent dans cette situation. Cependant, on ne connaît pas le dosage en 25(OH)D initial de cet individu, et peut être était-il régulièrement pratiqué afin de surveiller l'évolution d'une importante carence, corrigée par de telles doses, prescrites par un praticien hospitalier. Ce qui est étonnant est le fait qu'après cette correction, l'individu n'a plus été supplémenté pendant 1 an, avant de l'être à nouveau par des doses mensuelles de 100 000 UI de vitamine D_3. La posologie a ensuite été diminuée à 80 000 UI par mois de vitamine D_3. Peut-être est-ce lié au changement de médecin ou à une amélioration du statut vitaminique D.*

Avant 18 ans, il peut y avoir plus de 2 délivrances par an. C'est généralement le cas pour les nourrissons, à qui sont prescrites des doses journalières de vitamine D. Les solutions buvables en gouttes destinées à être administrée quotidiennement, ZYMAD® 10 000 UI/ml et UVESTEROL®, sont délivrées plusieurs fois dans l'année pour un même nourrisson.

Nous avons également détaillé quelques cas particuliers dans cette classe d'âge.

- Le patient 881, né en 2011, a reçu 3 ampoules de ZYMAD® 80 000 UI en 2012, 3 en 2013, délivrés sur ordonnance d'un pédiatre, mais n'a rien eu les année précédentes.

  ***Interprétation** : Cet enfant ne semble pas avoir été supplémenté avant ses 1 ans, mais l'a ensuite été par des doses espacées de 80 000 UI de vitamine D_3. Ces suppléments ont été délivrés en hiver, mais également au printemps.*

- Le patient 1070, né en 2011, a reçu 5 flacons de ZYMAD® 10 000 UI/ml en 2011 et 2012, puis 2 ampoules de ZYMAD® 80 000 UI en 2012, 2013 et 2014, à chaque fois sur prescription d'un pédiatre.

***Interprétation** : Ce patient a reçu dès sa naissance des doses journalières de vitamine D_3, jusqu'à ses 18 mois environ, été comme hiver. Le même pédiatre lui a ensuite prescrit chaque hiver jusqu'à ses 4 ans deux doses espacées de 80 000 UI de vitamine D_3.*

- Le patient 1099, né en 2004, était suivi par un pédiatre jusqu'en 2010, qui lui a prescrit :
  - 1 ampoule de ZYMAD® 80 000 UI tous les 6 mois en 2007, 2008, 2009 et 2010
  - Fin 2011, un généraliste a pris le relais, il a reçu 2 ampoules de ZYMAD® 200 000 UI pour l'hiver, et la même chose à l'automne 2012.
  - Il a reçu une nouvelle dose de ZYMAD® 200 000 UI en janvier 2013, ce qui porte alors à 3 le nombre de doses délivrées pour cet hiver là.
  - En octobre 2013 c'est deux ampoules d'UVEDOSE® qui lui ont été délivrées, sur prescription du même médecin généraliste.

***Interprétation** : Cet enfant a été supplémenté chaque hiver jusqu'à ses 6 ans, sur prescription de son pédiatre, par 2 doses espacées de 80 000 UI de vitamine D_3. Lorsqu'un généraliste a pris le relais, sa supplémentation a été moins régulière, il a reçu une troisième dose en 2013. Les médicaments utilisés ont également changé : ce généraliste lui a prescrit des doses de 200 000 UI de vitamine D_3 dès ses 7 ans, puis deux doses de 100 000 UI de cholécalciférol l'hiver de ses 9 ans. Ce traitement préventif semble avoir été interrompu en 2014.*

C. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

1. *ENSEIGNEMENTS ET RÉPONSES*

Evolution du nombre de délivrances de suppléments en vitamine D

Le nombre de délivrances de suppléments en vitamine D a augmenté régulièrement entre 2007 et 2014, particulièrement à deux périodes. La première forte augmentation s'est observée entre 2007 et 2009, période correspondant également à une importante élévation du nombre d'examens de dosage de la vitamine D. Elle survient juste après l'étude nationale nutrition santé de 2006-2007, effectuée sur la population adulte française, où 79 % des hommes et 81 % des femmes avaient une concentration en 25(OH)D inférieure à la valeur seuil souhaitable de 75 nmol/L. Cette étude avait souligné la faiblesse des apports alimentaires en vitamine D, et l'absence de production endogène en hiver. La seconde

flagrante augmentation des ventes de vitamine D en officine s'est observée en 2010, année où le nombre de publications portant sur ce nutriment s'est lui aussi remarquablement élevé.

A partir de 2010, la prescription croissante de traitements à base de vitamine D émane principalement des médecins généralistes et des pédiatres. Pendant cette période, l'apport quotidien recommandé a été revu à la hausse, comme le résume le tableau suivant, ainsi que la limite supérieure journalière de toxicité de la vitamine D, qui est passée chez l'adulte de 1000 UI à 4000 UI par jour.

TABLEAU XIV : COMPARAISON DES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES DE 2001 ET DE CELLES DE 2012 CONCERNANT L'APPORT QUOTIDIEN EN VITAMINE D

	Apport quotidien recommandé (UI/j)	
Population	**En 2001** (Apports nutritionnels conseillés pour la population française)	**En 2012** (Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine)
1 – 3 ans	400	600 - 800
4 – 8 ans	200-400	600 - 800
13 – 18 ans	200 - 400	800 - 1000
Adulte	200 - 400	800
> 70 ans	400 - 600	1500
Grossesse	400	800 - 1000
Allaitement	400	800 - 1000

C'est aussi à ce moment là que les prescripteurs ont été sensibilisés à de nouvelles recommandations de supplémentation : celles du GRIO ont été publiées en 2011, et celles de la société française de pédiatrie en 2012. Elles s'adressent à une population sans pathologie particulière, qui consulte en théorie plus fréquemment médecins généralistes et pédiatres, d'où l'importante représentativité de ces deux spécialités dans notre étude. La recommandation de supplémentation en vitamine D de la femme enceinte par une dose unique lors du 7ème mois de grossesse parue en 2012 a elle aussi du influencer les prescripteurs, dont les gynécologues. Ces derniers, comme les endocrinologues, font partie des spécialistes prescrivant le plus dans les résultats obtenus. Ils s'appuient probablement sur la découverte des effets non classiques de la vitamine D, parmi lesquels figurent la diminution de la résistance à l'insuline dans le diabète, ainsi que la diminution du risque de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, et de défaut de croissance du fœtus au cours de la grossesse.

La supplémentation en vitamine D est mise en place dès la naissance, généralement sans dosage de la 25(OH)D, et se poursuit pendant l'enfance. Elle réapparait progressivement par la suite, mais souvent accompagnée de dosages sanguins de la vitamine D.

En 2014, la délivrance de vitamine D semble aller vers une stabilisation. C'est aussi l'année à partir de laquelle le dosage de la 25(OH)D n'est plus pris en charge par la sécurité sociale. Les déficits en vitamine D ont alors certainement moins été mis en évidence, et ainsi la supplémentation moins prescrite. L'évaluation de l'amélioration du statut vitaminique suite à une supplémentation n'étant plus remboursée, il peut avoir freiné la prescription, peut-être aussi de peur de provoquer un surdosage. Il serait alors dommage qu'une mesure censée être source d'économies, n'expose finalement pas moins la population générale à un risque de survenues de pathologies lourdes auxquelles la vitamine D semble être liée, et qui sont prises en charge par les mêmes institutions.

Respect des recommandations de supplémentation en vitamine D

La population la plus fortement supplémentée en vitamine D est la plus jeune : c'est à la naissance et les premières années de la vie que le nombre de délivrances est le plus élevé. Les quantités facturées s'atténuent ensuite, puis augmentent à nouveau aux environs de 25 ans, notamment chez les femmes, sur prescription de leur gynécologue. Un pic est observé entre 60 et 80 ans, suivi d'une nouvelle diminution qui va de paire avec une diminution de l'espérance de vie. Les individus les plus supplémentés sont donc ceux pour qui des recommandations ont été publiées :

- Les enfants et les femmes enceintes sur les recommandations de la société française de pédiatrie
- Les personnes âgées sur les recommandations du GRIO

Ces recommandations sont rappelées dans le tableau suivant.

TABLEAU XV : SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS DE SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D EN PRÉVENTION D'UNE INSUFFISANCE

Population concernée		**Supplémentation en vitamine D recommandée**
Adultes en bonne santé		800 UI par jour pendant l'hiver ou 2 doses de 100 000 UI de vitamine D_3 pendant l'hiver, espacées de 3 mois
Nourrissons jusqu'à 18 mois	si allaitement ou lait de vache	1000 - 1200 UI/j
	si lait 1er ou 2ème âge	600 - 800 UI/j
Enfants et adolescents		2 doses de 80 000 à 100 000 UI de vitamine D_3 pendant l'hiver, espacées de 3 mois ou 1 dose de 200 000 UI de vitamine D_3 en début d'hiver à partir de 10 ans
Femmes enceinte		1 dose de 100 000 UI de vitamine D_3 au début 7ème mois de grossesse
Personnes âgées (> 65 ans)		800 à 1000 UI par jour ou 5600 a 7000 UI par semaine ou 1 dose de 80 000 à 100 000 UI de vitamine D_3 par trimestre

Globalement, notre étude reflète un bon suivi des recommandations. En effet, les plus fortes ventes sont observées en fin d'année, reflet d'une supplémentation plutôt hivernale. Elles se poursuivent tout de même tout au long de l'année, pour les nouveaux nés mais aussi les personnes certainement plus à risque, probablement en raison d'un défaut d'exposition aux rayons UVB dû à l'âge, aux habitudes de vie ou à la couleur de peau, ainsi qu'aux risques de chute et d'ostéoporose eux aussi liés à l'âge.

La vitamine D_3 est plus souvent sollicitée que la vitamine D_2, principalement en ampoules fortement dosées. Les doses journalières sont utilisées chez les nouveau-nés, qu'elles contiennent de l'ergocalciférol ou du cholécalciférol. Quelques adultes sont aussi supplémentés par doses journalières de vitamine D, exclusivement sous forme d'ergocalciférol dans cette catégorie de population. Les ampoules destinées à être administrées trimestriellement ou mensuellement sont majoritaires. Peu de patients en reçoivent sous forme de vitamine D_2, dont les réserves s'épuisent plus rapidement. Les prescripteurs respectent donc aussi les recommandations émises en ce qui concerne la forme galénique à prescrire.

Les doses de suppléments en vitamine D prescrites ne sont pas excessives. Elles sont généralement conformes aux recommandations. Certains cas ont retenu notre attention en raison de doses quelque fois élevées ou souvent répétées, mais elles restent cohérentes et sont difficiles à juger en raison du manque d'information concernant le statut vitaminique D des patients. Chez les enfants, les pédiatres semblent mieux suivre les recommandations que les médecins généralistes : en effet, le passage observé d'un enfant de l'un à l'autre montre un suivi plus régulier avec des dosage plus adaptés lorsque les prescriptions provenaient du pédiatre. Une situation appelant à la vigilance est la prescription de STEROGYL® 15A et 15H, contenant de fortes doses de vitamine D_2 avec 600 000 UI par ampoule, réservée à l'adulte une fois par an. Elle n'a jamais été rencontrée chez les enfants au cours de notre étude, mais peut s'observer jusqu'à 4 fois par an chez un même patient.

Deux des patients recevant le plus fréquemment des suppléments médicamenteux de vitamine D étaient suivis par un néphrologue. La supplémentation est constante chez ces patients, elle ne suit pas les saisons. L'un d'entre eux suivait particulièrement les recommandations de la Fondation américaine des maladies du rein avec une supplémentation par doses mensuelles de 100 000 UI de vitamine D_3, après la correction préalable d'une carence par deux doses espacées de 15 jours.

Les quantités délivrées à l'officine ne laissent pas présager de surdosage. En effet, il se peut que les ampoules soient délivrées par 2, 3, voir 4 ou 6. Ces délivrances peuvent être destinées à corriger une carence, où la posologie peut aller jusqu'à 4 doses espacées de 15 jours. Elles peuvent également couvrir 6 mois de traitement, données en une seule fois afin d'optimiser l'observance du patient, en lui évitant d'oublier de renouveler son ordonnance.

2. *LIMITES DE L'ÉTUDE*

Notre étude est limitée en terme de représentativité. En effet, elle est limitée en nombre puisqu'elle ne porte que sur une seule officine. De plus, nous ne savons pas si la population étudiée correspond à celle de la population française générale. Nous n'avons par exemple pas d'informations sur le niveau socio-économique, le temps passé en extérieur, la pratique d'activité physique en extérieur ou encore la couleur de peau des individus ayant bénéficié d'une supplémentation en vitamine D.

Nous ne connaissions pas non plus le statut vitaminique D de la population fréquentant l'officine. Située dans le nord-est de la France, on peut penser que la proportion d'individus déficitaires en vitamine D est importante. Ce déficit n'est peut être pas connu non plus des individus ou des prescripteurs, nous n'avions pas d'information sur d'éventuels dosages de

la 25(OH)D circulante. De même, nous avons supposé que les médicaments étudiés étaient prescrits dans le but de prévenir un déficit en vitamine D, cependant nous ne connaissions pas la raison pour laquelle ils l'étaient.

Enfin, la posologie de ces traitements n'est pas renseignée et l'observance des patients n'a pas été évaluée. Lorsque la quantité d'unités facturées était supérieure à 2, nous ne savons pas de combien de temps l'administration des doses a été espacée. De plus, il se peut que les patients fréquentent d'autres pharmacies et qu'ils aient reçu des doses dont nous n'avons pas connaissance. Additionnée à la méconnaissance de dosages permettant d'évaluer l'efficacité des traitements, ce manque d'informations rend difficile l'étude du suivi des recommandations.

3. PERSPECTIVES

a) Mesures à associer à la dispensation de suppléments en vitamine D

Lorsqu'il délivre un médicament contenant de la vitamine D et comme pour toute dispensation, le pharmacien a pour devoir d'analyser la prescription, d'expliquer et d'aider à la bonne administration du traitement.

L'analyse de la prescription consiste d'une part à vérifier la posologie du traitement. L'administration trop rapprochée de doses massives de vitamine D doit interpeler le pharmacien. Ce serait le cas, par exemple, d'une prescription excessive d'UVEDOSE® dont la posologie ne doit pas dépasser 6 ampoules par an, ou de STEROGYL® normalement réservé à l'adulte qui serait prescrit à un enfant en bas âge. Dans ce cas de figure, il est indispensable de s'assurer qu'un suivi des concentrations sériques en 25(OH)D est mis en place dans le but de prévenir un surdosage. D'autre part, et également afin de diminuer ce risque, des éventuelles interactions doivent être repérées. C'est notamment le cas de l'administration concomitante de plusieurs médicaments contenant de la vitamine D, ou de l'achat dans la même période de compléments alimentaires contenant le nutriment. La présence d'alcool dans certaines présentations pouvant interagir avec d'autres médicaments ou induire certains effets, doit être signalée au patient.

La vitamine D étant liposoluble, on conseillera une administration de préférence au cours des repas, afin d'améliorer son absorption. Le contenu des ampoules et les gouttes peuvent être dilués dans un aliment liquide ou semi-liquide mais non chauffés, ou alors administrés purs à l'exception des ampoules de STEROGYL® 15A. La dose prescrite doit être

respectée, notamment pour les solutions buvables en gouttes qui peuvent contenir jusqu'à 400 UI de vitamine D pour une seule goutte.

Afin de faciliter l'observance, il peut s'avérer utile d'expliquer au patient la raison d'une supplémentation en vitamine D, ses bienfaits sur l'organisme et les troubles qu'elle est susceptible de prévenir. De plus, renseigner sur le faible risque d'apparition d'effets indésirables peut s'avérer rassurant, sans toutefois occulter celui d'un surdosage.

b) Alternative au dosage de la vitamine D : questionnaire de dépistage d'insuffisance en vitamine D

De nombreux bienfaits sur la santé attribués à la vitamine D ont été établis. L'engouement qu'ont provoqué ces découvertes s'est traduit par une forte augmentation de la supplémentation en vitamine D. Or, la prise en charge du dosage de la 25(OH)D par la sécurité social ayant été restreinte à 6 situations cliniques, la question de supplémenter à l'aveugle et de manière abusive peut se poser. Une solution doit être envisagée afin de ne pas exposer la population générale à un potentiel risque de surcharge en vitamine D pouvant conduire à terme à des effets délétères.

Une équipe française s'est penchée sur ce problème. Elle a développé un questionnaire permettant d'identifier les personnes à risque d'insuffisance en vitamine D : le *Vitamin D Insufficiency Prediction* (VDIP) *score.* Il a été établi sur la base des données recueillies par l'étude SUVIMAX, puis testé sur 781 volontaires de l'étude de cohorte NutriNet-Santé, ne prenant pas de traitement à base de vitamine D. Ayant pour but l'identification des facteurs de risques ou de protection liés à la nutrition pour diverses pathologies, cette étude lancée en 2009 en France est ouverte à toute personne âgée de plus de 18 ans et ayant accès à internet, et les engage à répondre à des questionnaires de base chaque année, sur une période de 5 ans. Le questionnaire de prédiction d'insuffisance à la vitamine D consiste à attribuer un certain nombre de points au patient, en fonction de paramètres individuels et environnementaux : l'âge, le sexe, l'IMC, l'activité physique, la latitude de résidence, la saison, l'exposition au soleil et la couleur de peau. Le système de notation a été construit sur la base de données collectées dans l'étude SUVIMAX et attribue un maximum de points aux faibles expositions au soleil (3 points), aux personnes en surpoids ou si le test est pratiqué en février ou mars (2,5 points). Le fait de vivre à une latitude supérieure ou égale à 48°N, ainsi que la pratique du questionnaire en avril ou mai rapportent également plus de points (2 points). La liste proposée aux médecins pour collecter les informations ainsi que leur cotation est visible en annexe 3. Le score obtenu pourra alors justifier ou non une supplémentation orale, et éviter le recours à un dosage sanguin :

- s'il se situe entre 7 et 9 le patient a un risque modéré d'insuffisance en vitamine D
- s'il est supérieur à 9 le patient est exposé à un risque élevé d'insuffisance en vitamine D.

Le VDIP *score* est destiné aux médecins dans leur pratique quotidienne, comme un outil rapide et peu coûteux permettant au praticien de détecter un risque d'insuffisance en vitamine D dans la population adulte générale. Il a également l'avantage d'être simple et non invasif.

C'est une nouvelle approche intéressante, mais néanmoins limitée. L'échantillon de population sur lequel le questionnaire a été testé ne contient que des adultes, dont on ne connaît pas précisément l'apport alimentaire journalier en vitamine D, ni l'exposition aux UVB. De plus, la détermination du score VDIP n'a pas été testée chez des individus souffrant de troubles tels que pathologies cardiovasculaires ou diabète, ni chez ceux recevant déjà une supplémentation en vitamine D. Il s'agit donc d'un questionnaire uniquement destiné aux adultes en bonne santé, chez qui l'on suppose une insuffisance en vitamine D et à qui on déciderait éventuellement de mettre en place une stratégie de supplémentation (Deschasaux et al., 2016).

c) Perspectives en terme de santé publique

D'après l'analyse des ventes de médicaments en France de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), la vitamine D_3 est, en quantité, la 9ème substance active la plus vendue en ville en 2012 (ANSM, 2013), la 6ème en 2013 (ANSM, 2014). En revanche, en valeur, elle ne fait pas partie du classement des 30 premières. Parmi les médicaments à prescription médicale obligatoire, en quantité, UVEDOSE® est la 3ème spécialité la plus vendue en officine en 2012 et ZYMAD® apparaît à la 25ème place, en 2013 ils sont respectivement 2ème et 15ème, mais tous deux n'appartiennent pas à la liste des 25 médicaments représentant le plus gros chiffre d'affaires. Ce sont des médicaments peu coûteux, alors bien que les ventes en quantité soient élevées, elles ne représentent pas une dépense trop importante pour la Sécurité Sociale. Ces classements, en plus d'être en accord avec notre étude, confirment l'intérêt des prescripteurs pour la vitamine D.

Dans ces analyses, parmi les médicaments représentant les chiffres d'affaires les plus importants, figurent les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, les médicaments du diabète, et les anticancéreux. Les récentes découvertes sur les effets de la vitamine D dans les pathologies dans lesquelles ces médicaments sont indiqués, peuvent faire espérer une diminution de ces postes de dépense grâce à la supplémentation bon

marché en vitamine D, et ainsi des économies pour les organismes de remboursement des frais de santé. Toutefois, la prescription de vitamine D continue à prendre de l'importance sans que son rôle préventif dans des troubles autres que le rachitisme, l'ostéomalacie et le risque de chutes ne soit encore certifié.

d) Dangers de la banalisation de la supplémentation

Notre alimentation est pauvre en vitamine D, et sa synthèse par voie cutanée insuffisante. Les solutions proposées pour palier à ces défauts d'apport sont multiples : enrichissement industriel des aliments, compléments alimentaires en vente libre et suppléments médicamenteux disponibles avec ou sans ordonnance. Le consommateur y a facilement accès : ils sont peu onéreux et de plus en plus présents dans les rayons des pharmacies mais également ceux des supermarchés. Les publications scientifiques se sont multipliées au cours de ces dernières années, et l'information a largement été relayée dans la presse, à la télévision ou sur internet. La présence de vitamine D dans certaines huiles est même devenue un argument de vente. Avec l'accumulation de toutes ces sources en vitamine D, les apports journaliers recommandés peuvent finalement paraître faciles à atteindre, voir à dépasser. Une mère inquiète du développement et de la croissance de son enfant, et cherchant à optimiser les apports exogènes de ce dernier, peut l'exposer à un risque de surdosage.

Les surdosages accidentels peuvent également survenir. Les erreurs de posologie, mais aussi l'absence de suivi par dosage ou encore la possible existence d'une hypersensibilité à la vitamine D peuvent y conduire.

De plus, bien que les données de la littérature actuelle soient rassurantes à ce sujet, on est en droit de se demander si la vitamine D exogène ne peut pas être métabolisée par une autre voie que ses hydroxylations classiques, en composants potentiellement toxiques. Des cas d'intoxications aigues à la vitamine D ont déjà été mis en évidence, en revanche l'étude des administrations chroniques de faibles doses au long cours n'a pas encore été réalisée, et ses risques potentiels non connus à l'heure actuelle pourraient faire leur apparition.

Conclusion

La supplémentation en vitamine D, aussi simple soit-elle, semble être une pratique pleine d'espoir à l'aube du 21ème siècle. En effet, son administration est sécuritaire puisqu'elle ne présente que peu d'interactions avec les autres traitements, et de rares effets indésirables. Elle s'adresse à un large public puisque les études épidémiologiques mettent en évidence une tendance mondiale au déficit. Ubiquitaire, elle agit dans l'ensemble de notre organisme sur de multiples régulations physiologiques. Les récentes recherches qui se sont portées sur ses effets ont mis en évidence, en plus de ses effets classiques sur l'homéostasie phosphocalcique et la minéralisation osseuse, des effets non classiques allant de la potentielle prévention du risque de développer certain cancers à la diminution de la pression artérielle, en passant par la diminution du risque de chute chez les personnes âgées, et de maladies neuro-dégénératives.

Les recommandations concernant la vitamine D ont été remises au goût du jour : les apports recommandés, ainsi que leur limite de sécurité, ont été augmentés. Les médecins généralistes, pédiatres, gynécologues mais aussi les endocrinologues ont suivi la tendance : ils prescrivent davantage de médicaments contenant de l'ergocalciférol ou du cholécalciférol depuis quelques années. Notre étude effectuée dans une officine de Meurthe-et-Moselle confirme ces observations. Les industriels surfent sur la tendance : les laits infantiles et d'autres denrées alimentaires sont enrichis en vitamine D. D'eux-même, les patients prennent conscience des bienfaits de ce nutriment, et se procurent des compléments alimentaires à base de vitamine D disponibles sans ordonnance.

Cependant, la vitamine D reste encore source de contradictions. Le dosage biologique du statut vitaminique D manque de précision et d'uniformité entre laboratoires. De plus, aucun consensus n'a encore été établi en ce qui concerne les valeurs maximales et optimales de concentration en calcidiol à atteindre, notamment pour bénéficier des effets non classiques de la vitamine D, eux-aussi discutés. Si les hypovitaminoses D sont fréquemment observées dans les pathologies dépendantes de ces effets non classiques, on ne peut pas prétendre qu'elles en sont la cause, mais peut être simplement une conséquence, rendant alors la prévention futile. Les experts n'ont pas trouvé non plus d'entente en ce qui concerne les recommandations d'apports et de supplémentation médicamenteuse, différentes d'un pays à l'autre.

Il est important de maintenir un minimum de vigilance avec les médicaments contenant de la vitamine D, notamment ceux contenant de fortes doses destinées à être utilisées une à deux fois par an seulement. La multiplication des sources d'apport en vitamine D, la mise en

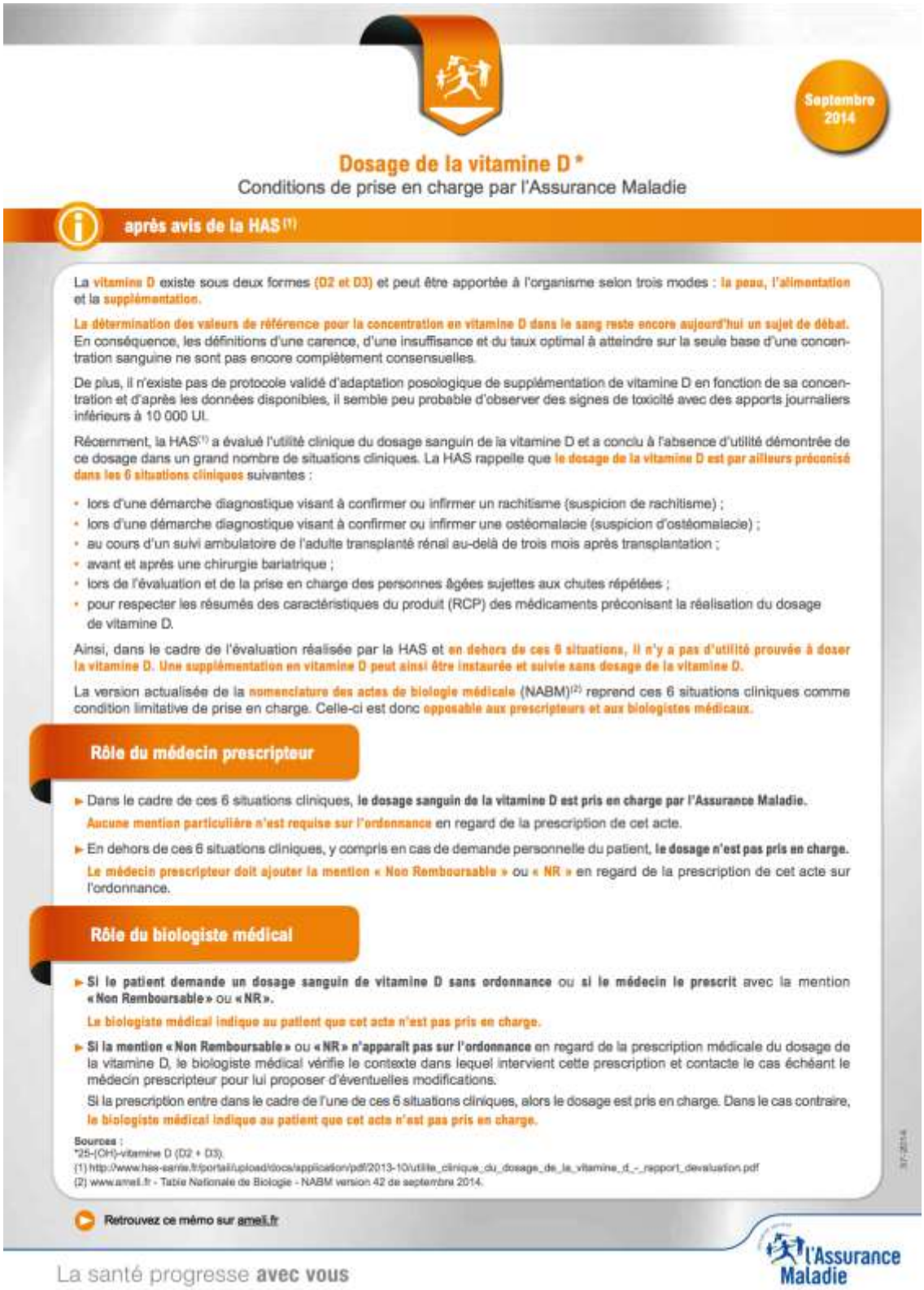
place de supplémentation sans contrôle biologique, ou encore les erreurs de posologie, peuvent conduire à des surdosages. Bien que les doses journalières recommandées soient loin des doses toxiques, il est trop tôt encore pour les considérer sans danger. En effet, aucune étude au long cours n'a encore été pratiquée sur des échantillons représentatifs de la population générale. Il existe également des hypersensibilités génétiques à la vitamine D, passant inaperçues avant la mise en place d'une supplémentation.

Dans un objectif de maitrise des dépenses, le dosage de la vitamine D dont la pratique avait fortement augmenté à partir de 2005, est depuis 2014 seulement remboursé dans six indications très précises, faute de bénéfice apporté sur la santé. On peut alors se demander si ce déremboursement n'aura pas de conséquences sur la survenue de surdosages, ou s'il ne va pas rendre les praticiens hésitants quant à la prescription de suppléments en vitamine D.

En conclusion, les effets insoupçonnés il y a encore peu de temps de la vitamine D, dont une grande partie de la population mondiale est déficitaire, principalement par défaut d'exposition au soleil, ont propulsé certaines spécialités médicamenteuses en contenant en tête des ventes en officine. Aucun danger lié à leur prise n'a été mis en évidence et des recommandations précises d'administration sont parues, cependant il convient d'y rester attentif, et de ne pas tomber dans un excès pouvant être ignoré faute de connaissances, de vérification par examen biologique du statut vitaminique D et de limites supérieures clairement établies.

Annexes

Annexe 1 : Conditions de prise en charge du dosage de la vitamine D par l'assurance maladie



Septembre 2014

Dosage de la vitamine D *

Conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie

après avis de la HAS (1)

La vitamine D existe sous deux formes (D2 et D3) et peut être apportée à l'organisme selon trois modes : la peau, l'alimentation et la supplémentation.

La détermination des valeurs de référence pour la concentration en vitamine D dans le sang reste encore aujourd'hui un sujet de débat. En conséquence, les définitions d'une carence, d'une insuffisance et du taux optimal à atteindre sur la seule base d'une concentration sanguine ne sont pas encore complètement consensuelles.

De plus, il n'existe pas de protocole validé d'adaptation posologique de supplémentation de vitamine D en fonction de sa concentration et d'après les données disponibles, il semble peu probable d'observer des signes de toxicité avec des apports journaliers inférieurs à 10 000 UI.

Récemment, la HAS(1) a évalué l'utilité clinique du dosage sanguin de la vitamine D et a conclu à l'absence d'utilité démontrée de ce dosage dans un grand nombre de situations cliniques. La HAS rappelle que le dosage de la vitamine D est par ailleurs préconisé dans les 6 situations cliniques suivantes :

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

Ainsi, dans le cadre de l'évaluation réalisée par la HAS et en dehors de ces 6 situations, il n'y a pas d'utilité prouvée à doser la vitamine D. Une supplémentation en vitamine D peut ainsi être instaurée et suivie sans dosage de la vitamine D.

La version actualisée de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)(2) reprend ces 6 situations cliniques comme condition limitative de prise en charge. Celle-ci est donc opposable aux prescripteurs et aux biologistes médicaux.

Rôle du médecin prescripteur

► Dans le cadre de ces 6 situations cliniques, **le dosage sanguin de la vitamine D est pris en charge par l'Assurance Maladie.**

Aucune mention particulière n'est requise sur l'ordonnance en regard de la prescription de cet acte.

► En dehors de ces 6 situations cliniques, y compris en cas de demande personnelle du patient, **le dosage n'est pas pris en charge.**

Le médecin prescripteur doit ajouter la mention « Non Remboursable » ou « NR » en regard de la prescription de cet acte sur l'ordonnance.

Rôle du biologiste médical

► **Si le patient demande un dosage sanguin de vitamine D sans ordonnance** ou **si le médecin le prescrit** avec la mention **« Non Remboursable »** ou **« NR »**.

Le biologiste médical indique au patient que cet acte n'est pas pris en charge.

► **Si la mention « Non Remboursable »** ou **« NR » n'apparaît pas sur l'ordonnance** en regard de la prescription médicale du dosage de la vitamine D, le biologiste médical vérifie le contexte dans lequel intervient cette prescription et contacte le cas échéant le médecin prescripteur pour lui proposer d'éventuelles modifications.

Si la prescription entre dans le cadre de l'une de ces 6 situations cliniques, alors le dosage est pris en charge. Dans le cas contraire, le biologiste médical indique au patient que cet acte n'est pas pris en charge.

Sources :
*25-(OH)-vitamine D (D2 + D3).
(1) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_rapport_devaluation.pdf
(2) www.ameli.fr - Table Nationale de Biologie - NABM version 42 de septembre 2014.

Retrouvez ce mémo sur ameli.fr

La santé progresse **avec vous**

L'Assurance Maladie

Annexe 2 : Recommandations d'administration des spécialités Uvesterol D® et Uvesterol vitamine ADEC® de l'Afssaps et des laboratoires CRINEX

Information importante de pharmacovigilance

UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C, solution buvable
UVESTEROL D 1500UI/mL, solution buvable

Madame, Monsieur

Les laboratoires CRINEX, en accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) souhaitent vous informer des **nouvelles recommandations à respecter lors de l'administration des spécialités UVESTEROL VITAMINE ADEC et UVESTEROL D 1500UI/mL**.

L'indication de l'UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C est réservée au nouveau-né (en particulier le nouveau-né prématuré) et au nourrisson présentant un risque de déficit ou de malabsorption en vitamines liposolubles A, D et E et vitamine C.
L'UVESTEROL D 1500UI/mL est indiqué dans la prévention et le traitement de la carence en vitamine D chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à cinq ans, la femme enceinte ou qui allaite et chez le sujet âgé.

L'analyse des effets indésirables rapportés avec les spécialités UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C et UVESTEROL D 1500UI/mL a mis en évidence un risque très rare, mais potentiellement grave, de survenue de malaise vagal (apnée du nourrisson pouvant entraîner une cyanose) lors de leur administration à des nouveau-nés ou des nourrissons sans pathologie apparente et âgés de moins de six mois. L'hypothèse d'un mécanisme type « fausse route » lié à une administration trop rapide du produit, directement sur l'oropharynx, paraît la plus probable.

Aussi, afin de limiter le risque de « fausse route », nous vous demandons de respecter strictement les protocoles d'administration joints en annexe. Nous attirons votre attention sur le fait que le protocole d'administration de l'UVESTEROL VITAMINE ADEC chez le nouveau-né prématuré diffère sensiblement de celui chez le nourrisson né à terme.

Par ailleurs, nous vous informons qu'un nouveau dispositif d'administration, la Seringoutte®, développé pour limiter le risque d'administration directe et trop rapide sur l'oropharynx du nourrisson sera mis à disposition d'ici la fin de l'année, après accord de l'Afssaps.

Il vous est demandé de diffuser ces informations et les protocoles standard joints en annexe à l'ensemble des utilisateurs concernés (parents, personnel médical et paramédical). Ces protocoles sont également disponibles sur le site www.crinex.fr ou www.afssaps.sante.fr

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au centre de pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site www.afssaps.sante.fr)
Pour tout complément d'informations, veuillez contacter le département de pharmacovigilance des Laboratoires Crinex au 01 42 53 77 09.

En vous remerciant de votre coopération,

Docteur Philippe PAULMIER
Pharmacien responsable

UVESTEROL VITAMINE ADEC

PROTOCOLE D'ADMINISTRATION 1

Administration chez le nouveau-né prématuré après arrêt de l'alimentation par sonde et à l'issue de la période d'apprentissage de l'oralité (jusqu'à l'âge du terme théorique de 35-36 semaines)

Préparer le flacon et la seringue pour administration orale

Utiliser le produit à température ambiante

- ❑ Prélever à l'aide de la seringue pour administration orale la dose à administrer et la **diluer dans 2 à 3 ml de lait dans une tétine 2ème âge** (position de la « fente » pour débit lent)

- ❑ Prendre le nouveau-né et l'installer en **position semi-assise** au creux du bras (tête en légère flexion, reposée sur l'avant-bras)



- ❑ Laisser le nouveau-né téter doucement la tétine tout en surveillant ses réactions; lui retirer la tétine une fois vide

Chez le nouveau-né ayant atteint l'âge du terme théorique (âge gestationnel minimum de 35 semaines et un poids de 1.5kg minimum)→ utiliser le protocole d'administration N°2 (voir ci-après)

UVESTEROL VITAMINE ADEC

PROTOCOLE D'ADMINISTRATION 2

Administration chez le nourrisson né à terme et chez le nouveau-né prématuré ayant atteint l'âge théorique **(âge gestationnel minimum de 35 semaines et un poids de 1,5kg minimum)**

Ne pas administrer à un nouveau-né âgé de moins de 24heures révolues

- ❑ Prélever à l'aide de la seringue pour administration orale marquée « uvesterol ADEC » la dose à administrer

- ❑ Prendre le nourrisson et l'installer au creux du bras **en position semi-assise** (tête en légère flexion avant, reposée sur l'avant-bras) (voir figure 1)

- ❑ Introduire avec précaution la seringue pour administration orale dans la bouche du nourrisson en prenant soin de la placer sous la langue pour que le nourrisson « goûte » le produit. Deux modes d'administration sont préconisés en fonction de l'attitude du nourrisson :
  1. Si le nourrisson tète la seringue, appuyer **très lentement** sur le piston de la seringue afin d'accompagner naturellement l'aspiration du produit par le nourrisson (voir figure 2).
  2. Si le nourrisson ne tète pas la seringue, introduire la seringue avec précaution en prenant soin de la placer contre l'intérieur de la joue. Appuyer **très lentement, par fractions successives**, sur le piston de la seringue afin que le produit s'écoule **doucement** dans la cavité buccale (voir figure 3)

- ❑ Rincer la seringue pour administration orale après chaque utilisation

La solution étant aqueuse, elle est totalement miscible et peut être administrée diluée dans un peu d'eau ou de lait, dans une tétine ou un biberon de faible volume avant la tétée.


Figure 1


Figure 2



Figure 3

En cas de reflux gastro-oesophagien connu, ne pas administrer le produit pur, mais le diluer obligatoirement dans un peu d'eau ou de lait (à l'exclusion du jus de fruit).

UVESTEROL D 1500UI/mL, solution buvable
MODE D'ADMINISTRATION CHEZ LE NOURRISSON NÉ À TERME

Ne pas administrer à un nouveau-né âgé de moins de 24heures révolues

- ❑ Prélever à l'aide de la seringue pour administration orale la dose à administrer

- ❑ Prendre le nourrisson et l'installer au creux du bras **en position semi-assise** (tête en légère flexion avant, reposée sur l'avant-bras) (voir figure 1)

- ❑ Introduire avec précaution la seringue pour administration orale dans la bouche du nourrisson en prenant soin de la placer sous la langue pour que le nourrisson « goûte » le produit. Deux modes d'administration sont préconisés en fonction de l'attitude du nourrisson :
  1. Si le nourrisson tète la seringue, appuyer **très lentement** sur le piston de la seringue afin d'accompagner naturellement l'aspiration du produit par le nourrisson (voir figure 2)
  2. Si le nourrisson ne tète pas la seringue, introduire la seringue avec précaution en prenant soin de la placer contre l'intérieur de la joue. Appuyer **très lentement, par fractions successives**, sur le piston de la seringue afin que le produit s'écoule **doucement** dans la cavité buccale (voir figure 3)

- ❑ Rincer la seringue pour administration orale après chaque utilisation

La solution étant aqueuse, elle est totalement miscible et peut être administrée diluée dans un peu d'eau ou de lait, dans une tétine ou un biberon de faible volume avant la tétée.


Figure 1


Figure 2



Figure 3

En cas de reflux gastro-oesophagien connu, ne pas administrer le produit pur, mais le diluer obligatoirement dans un peu d'eau ou de lait (à l'exclusion du jus de fruit).

Annexe 3 : Système d'attribution des points du test de prédiction d'insuffisance à la vitamine D (*Vitamin D Insufficiency Prediction score*)

Deschasaux M et al. Quick and easy screening for vitamin D insufficiency in adults: a scoring system to be implemented in daily clinical practice

Supplemental Digital Content 2. Proposed checklist for the collection of individual characteristics

For patients			**For physicians**	
Questions	**Responses**		**Interpretation**	**Points**
Date:			June-November	0
			December-January	1.5
			February-March	2.5
			April-May	2
Gender :	Men	□		0
	Women	□		1.5
Height :			BMI<25kg/m²	0
Weight :			BMI between 25 and 30kg/m²	1.5
			BMI ≥30kg/m²	2.5
Zip (postal) code:			Latitude <48°N[a]	0
			Latitude ≥48°N	2
Do you regularly engage in a physical activity?	No	□	Irregular	1.5
- If yes, do you think it's equivalent to more than 1h walking/day?	No	□	<1h/d walking equivalent	1.5
	Yes	□	≥1h/d walking equivalent	0
How do you estimate your usual sun exposure?	Low/very low	□		3
	Moderate	□		1.5
	High	□		0
What is your skin reaction the first time you go out in the sun during summer without sun protection?	Always burns easily, never tans	□	Fitzpatrick phototype I	1.5
	Burns easily, tans minimally	□	Fitzpatrick phototype II	1.5
	Burns moderately, tans gradually	□	Fitzpatrick phototype III	0
	Burns minimally, tans well	□	Fitzpatrick phototype IV	0
	Burns rarely, tans profusely	□	Fitzpatrick phototype V	1.5
	Never burns, deep pigmentation	□	Fitzpatrick phototype VI	1.5
				Total[b]

[a] This latitude cut-off needs to be translated according to the country. In France, this cut-off corresponds to a line from mid-Brittany to mid-Alsace

[b] A score ≥7-<9 could be interpreted as a moderate risk of vitamin D insufficiency and a score ≥9 as a high risk. However, other cut-off values may be chosen (see Table 3); this is left at the physicians' discretion

Références

Abboud, M., Gordon-Thomson, C., Hoy, A. J., Balaban, S., Rybchyn, M. S., & Cole, L. Uptake of 25-hydroxyvitamin D by muscle and fat cells. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2013, 144, pp. 1-5.

AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). (2009a). Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse, disponible sur : https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0315t2.pdf (page consultée le 22/02/2016).

AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). (2009b). Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007) (Vol. version 2), disponible sur : https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER-Ra-INCA2.pdf (page consultée le 22/02/2016).

AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). (2009). Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D, disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b8d261e1e6faae42c5423a93bc104224.pdf (page consultée le 09/09/2015).

Aloia, J. F., Talwar, S. A., Pollack, S., Feuerman, M., & Yeh, J. K. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. The American journal of clinical nutrition, 2006, 84 (3), pp. 602-609.

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). (2013). Analyse des ventes de médicaments en France en 2012, disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8a53c5219badcd6d0c100edc891a8c.pdf (page consultée le 11/03/2016).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé). (2014). Analyse des ventes de médicaments en France en 2013, disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf (page consultée le 11/03/2016).

Armas, L. a G., Hollis, B. W., & Heaney, R. P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004, 89 (11), pp. 5387-5391.

Baynes, K. C., Boucher, B. J., Feskens, E. J., & Kromhout, D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. Diabetologia, 1997, 40, pp. 344-347.

Benachi, A., Cordier, A. G., Courbebaisse, M., & Souberbielle, J. C. Vitamine D et grossesse. La Presse Médicale, 2013, 42 (10), pp. 1377-1382.

Benhamou, C., Souberbielle, J., & Cortet, B. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. La Presse Médicale, 2011, 40 (7-8), pp. 673-682.

Bikle, D. D. Vitamin D metabolism and function in the skin. Molecular and Cellular Endocrinology, 2011, 347, pp. 80-89.

Bikle, D. D., Oda, Y., Tu, C.-L., & Jiang, Y. Novel mechanisms for the vitamin D receptor (VDR) in the skin and in skin cancer. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2015, 148, pp. 47-51.

Bischoff-ferrari, H., Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T., & Dawson-hughes, B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. The American journal of clinical nutrition, 2006, 84, pp. 18-28.

Bischoff-Ferrari, H., Keller, U., Burckhardt, P., Lötscher, K. Q., Gerber, B., Allemand, D., Bachmann, M. Recommandations de la Commission fédérale de l ' alimentation concernant l ' apport de vitamine D. Forum Med Suisse, 2012, 12 (40), pp. 775-778.

Briot, K. Effets osseux des antiépileptiques. Revue du Rhumatisme, 2011, 78, pp. 94-97.

Briot, K., Audran, M., Cortet, B., Fardellone, P., Marcelli, C., Orcel, P., Roux, C. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. La Presse Médicale, 2009, 38, pp. 43-54.

Carter, G. D. 25-Hydroxyvitamin D assays: The quest for accuracy. Clinical Chemistry, 2009, 55 (7), pp. 1300-1302.

Carter, G. D., Jones, J., Jayne, S., & Walker, E. (2014). DEQAS Review 2014 [En ligne]. In : D E Q A S (Vitamin D External Quality Assessment Scheme). Disponible sur : http://www.deqas.org/downloads/DEQAS%20Review%202014.pdf (page consultée le 09/09/2015).

Cavalier, E., & Souberbielle, J. C. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. Medecine Nucleaire, 2009, 33, pp. 7-16.

Chapuy, M. C., Preziosi, P., Maamer, M., Arnaud, S., Galan, P., Hercberg, S., & Meunier, P. J. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporosis International, 1997, 7, pp. 439-443.

CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). (2014). Table nationale de biologie (No. version 26), disponible sur : http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI (page consultée le 22/09/2015).

Cogan, E. Supplémentation en vitamine D : pourquoi et comment ? Rev Med Brux, 2011, 32, pp. 353-361.

Cour des comptes. (2013). La Sécurité sociale : rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale, disponible sur : https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjv6MmenqDMAhXBHxoKHWTIAMgQFggcMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.ccomptes.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F60185%2F1493592%2Ffile%2Frapport_securite_sociale_2013_depenses_biologie_medicale.pdf&usg=AFQjCNGB9xJaF254Qq77OSbLQ5eNNiPB9g&bvm=bv.119967911,d.d2s (page consultée le 22/09/2015).

Courbebaisse, M., & Cormier, C. Vitamine D et santé cardiovasculaire. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 49, 2014, pp. 267-272.

Coxam, V., Davicco, M., & Wittrant, Y. Vitamine D et santé osseuse. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2014, 49, 260-266.

CSHPF (Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France). Les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et des minéraux. T. et Doc Éd. Paris. 1996, 172 p.

De Vernejoul, M. C., & Marie, P. Cellules osseuses et remodelage osseux. Médecine/sciences, 1993, 9 (11), pp. 1192-203.

Deschasaux, M., Souberbielle, J. C., Andreeva, V. A., Sutton, A., Charnaux, N., Kesse-Guyot, E., Touvier, M. Quick and Easy Screening for Vitamin D Insufficiency in Adults: A Scoring System to Be Implemented in Daily Clinical Practice. Medicine, 2016, 95 (7), p. e2783.

Desmoulins, R., Bnot, K., Cortet, B., Thomas, T., Audran, M., Blain, H., Roux, C. (2012). Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique, disponible sur : http://www.grio.org/documents/rcd-9-1352803804.pdf (Page consultée le 24/09/2015).

Dessen-mugniot, M. Adjonction de vitamines aux denrées alimentaires et modalités de communication. OCL, 2011, 18 (2), pp. 99-103.

Dusso, A. S., Brown, A. J., Slatopolsky, E., Adriana, S., & Am, V. D. Vitamin D. American Journal of Physiology, 2005, 289, pp. F8-F28.

Elarqam, L., Babakhouya, A., Chaouki, S., Atmani, S., Bouharrou, A., & Hida, M. L'intoxication par la vitamine D chez le nourrisson. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2007, 20, pp. 203-205.

Firmin, N., Lamy, P. J., Romieu, G., & Jacot, W. Vitamin D and breast cancer : physiopathology, biological and clinical implications. Bulletin du cancer, 2014, 101 (3), pp. 266-282.

Fomon, S. J., Younoszai, M. K., & Thomas, L. N. Influence of vitamin D on linear growth of normal full-term infants. The Journal of nutrition, 1996, 88 (66), pp. 345-350.

Fumat, C. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Elsevier Masson Éd. France. 2014, 288 p.

Gaillard, O., & Desbène, C. Caractéristiques immunoanalytiques des vitamines D (formes 25(OH)D et 1,25(OH)2D). Immuno-Analyse et Biologie Specialisée, 2013, 28, pp. 84-90.

Girgis, C. M., Clifton-Bligh, R. J., Hamrick, M. W., Holick, M. F., & Gunton, J. E. The roles of vitamin D in skeletal muscle: Form, function, and metabolism. Endocrine Reviews, 2013, 34 (1), pp. 33-83.

Gröber, U., Spitz, J., Reichrath, J., Kisters, K., & Holick, M. F. Vitamin D : Update 2013. Dermato-Endocrinology, 2013, 5 (3), pp. 331-347.

Guilland, J.-C. La vitamine D. Lavoisier Éd. France. 2015, 363 p.

Haddad, J. G. Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin) : Multiple tasks. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 1995, 53 (1-6), pp. 579-582.

Hanley, D. A., Cranney, A., Jones, G., Whiting, S. J., Leslie, W. D., Cole, D. E., Rosen, C. Vitamin D in adult health and disease : a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. Canadian Medical Association Journal, 2010, 182 (12), pp. E610-E618.

HAS (Haute Autorité de Santé). (2007). Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_629812/fr/suivi-ambulatoire-de-l-adulte-transplante-renal-au-dela-de-3-mois-apres-transplantation (page consultée le 24/09/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). (2009). Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte, disponible sur : http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Ob?sit?+:+prise+en+charge+chirurgicale+chez+l+?+adulte#0 (page consultée le 24/09/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). (2013a). Note de cadrage - Utilité clinique du dosage de la vitamine D, disponbile sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf (page consultée le 20/04/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). (2013b). Rapport d'évaluation technologique - Utilité clinique du dosage de la vitamine D, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_rapport_devaluation.pdf (page consultée le 22/09/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé). (2014). Utilité clinique du dosage de la vitamine D, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation (page consultée le 21/09/2015).

HAS (Haute Autorité de Santé), & Société française de Gériatrie et Géontologie. (2009). Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées, disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_argumentaire.pdf (page consultée le 03/05/2015).

Hetzel, A., Sirot, V., Leblanc, J. C., Crepet, A., Mariotti, F., & Verger, P. Aliments vecteurs pour une supplémentation en vitamine D : simulation d'impact sur les consommations des populations cibles. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2004, 39 (6), pp. 382-390.

Hilger, J., Friedel, A., Herr, R., Rausch, T., Roos, F., Wahl, D. A., Hoffmann, K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. The British journal of nutrition, 2014, 111, pp. 23-45.

Hmami, F., Oulmaati, A., Amarti, A., Kottler, M. L., & Bouharrou, A. Surdosage ou hypersensibilité à la vitamine D ? Archives de Pediatrie, 2014, 21, pp. 1115-1119.

Holick, M. F. Vitamin D - new horizons for the 21 st century. American Journal of Clinical Nutrition, 1994, 60, pp. 619-630.

Holick, M. F. Resurrection of vitamin D and rickets. The Journal of Clinical Investigation, 2006, 116 (8), pp. 2062-2072.

Holick, M. F. Vitamin D deficiency. The New England journal of medicine, 2007, 357 (3), pp. 266-281.

Holick, M. F., Biancuzzo, R. M., Chen, T. C., Klein, E. K., Young, A., Bibuld, D., Tannenbaum, A. D. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2008, 93 (3), pp. 677-681.

Holick, M. F. Vitamin D status : measurement, interpretation and clinical application. Annals of epidemiology, 2009, 19 (2), pp. 73-78.

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H., Gordon, C. M., Hanley, D., Heaney, R. P., Weaver, C. M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2011, 96 (7), pp. 1911-1930.

Holubar, K. Pigmentation et réparation de l ' ADN aux agressions par les ultraviolets. Ann Dermatol Venereol, 2005, 132 (8S), pp. 49-68.

Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M. R., & Virtanen, S. M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : A birth-cohort study. Lancet, 2001, 358, pp. 1500-1503.

Jean, G., & Chazot, C. La vitamine D et l'insuffisance rénale chronique : Les douze points essentiels. Medecine Nucleaire, 2015, 39, pp. 420-425.

Jean, G., Lafage-Proust, M. H., Massy, Z. A., & Drüeke, T. B. La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique. Néphrologie & Thérapeutique, 2009, 5, pp. 520-532.

Jensen, S., Madsen, M., Lukas, J., & Binderup, L. Inhibitory Effects of 1 ,25-Dihydroxyvitamin D3 on the G1–S Phase-Controlling Machinery. Molecular endocrinology, 2001, 15 (8), pp. 1370-1380.

Jeuge-Maynart, I. Le petit Larousse illustré. 20ème édition. Larousse Éd. France. 2011, 1811 p.

Jones, G., Strugnell, S., & DeLuca, H. F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiological reviews, 1998, 78 (4), pp. 1193-1231.

Karakas, M., Thorand, B., Zierer, A., Huth, C., Meisinger, C., Roden, M., Herder, C. Low Levels of Serum 25-Hydroxyvitamin D Are Associated with Increased Risk of Myocardial Infarction, Especially in Women: Results from the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study Mahir. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013, 98 (1), pp. 272-280.

Keegan, R. J., Lu, Z., Bogusz, J. M., Williams, J. E., & Holick, M. F. Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. Dermato-Endocrinology, 2013, 5 (1), pp. 165-176.

Kellogg company. (2015). Céréales pour le petit déjeuner riches en vitamines et minéraux, disponible sur : http://www.kelloggs.fr/fr_FR/bienfaits-des-cereals/cereales-vitamines-minereraux.html (page consultée le 22/02/2016).

Landrier, J. F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL, 2014, 21 (3), 7 p.

Lang, P. O. La vitamine D : Effets de son déficit et de sa supplémentation sur l'incidence des infections. NPG Neurologie - Psychiatrie - Geriatrie, 2013, 13, pp. 79-88.

Lang, P. O. Supplémentation en vitamine D : Pourquoi ? Comment ? Qui ? Et avec quoi ? NPG Neurologie - Psychiatrie - Geriatrie, 2013, 13, pp. 63-70.

Lang, P. O. Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quelle est sa place dans les défenses anti-infectieuses ? NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, 2013, 13, pp. 71-78.

Lefebvre, L. (2011). Confusion dans les suppléments en vitamine D disponibles en vente libre et risques de surdosage chronique chez les nourrissons, disponible sur : http://www.inspq.qc.ca (page consultée le 28/02/2016)

MacLaughlin, J., & Holick, M. F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. Journal of Clinical Investigation, 1985, 76, pp. 1536-1538.

Mallet, E. Vitamine D. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2014, 27, pp. 29-38.

Marcelli, C. Maladies génétiques avec troubles du métabolisme phosphocalcique. Revue du Rhumatisme, 2012, 79, pp. 262-268.

Martin, A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3ème édition. Tec & Doc Éd. Paris. 2001, 605 p.

Meunier, L. Expositions solaires et vitamine D. Annales de Dermatologie et de Venereologie, 2008, 135, pp. 549-550.

Mistretta, V. I., Delanaye, P., Chapelle, J. P., Souberbielle, J. C., & Cavalier., E. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? Revue de Medecine Interne, 2008, 29, pp. 815-820.

Nemere, I., Garbi, N., Hämmerling, G. J., & Khanal, R. C. Intestinal cell calcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D3-MARRS (membrane-associated, rapid response steroid-binding) receptor/PDIA3/Erp57. The Journal of biological chemistry, 2010, 285 (41), pp. 31859-31866.

Nemeress, I., Dormanens, M. C., Hammondn, M. W., Okamuran, W. H., & Norman, A. W. Identification of a Specific Binding Protein for la,25-Dihydroxyvitamin D, in Basal-Lateral Membranes of Chick Intestinal Epithelium and Relationship to Transcaltachia. The Journal of biological chemistry, 1994, 269 (38), pp. 23750-23756.

NIH (National Institutes of Health). (2010). Office of Dietary Supplements - Vitamin D Standardization Program (VDSP), disponible sur : https://ods.od.nih.gov/Research/vdsp.aspx (page consultée le 9 février 2016).

Olmos-Ortiz, A., Avila, E., Durand-Carbajal, M., & Díaz, L. Regulation of Calcitriol Biosynthesis and Activity : Focus on Gestational Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes. Nutrients, 2015, 7, pp. 443-480.

Pekkinen, M., Laine, C. M., Mäkitie, R., Leinonen, E., Lamberg-Allardt, C., Viljakainen, H., & Mäkitie, O. FGF23 gene variation and its association with phosphate homeostasis and bone mineral density in Finnish children and adolescents. Bone, 2015, 71, pp. 124-130.

Personne, V., Partouche, H., & Souberbielle, J. C. Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. La Presse Médicale, 2013, 42, pp. 1334-1342.

Phinney, K. W., Bedner, M., Tai, S. S., Vamathevan, V. V, Lane, C., Sharpless, K. E., & Wise, S. Development and Certification of a Standard Reference Material for Vitamin D Metabolites in Human Serum. Anal chem., 2013, 84 (2), pp. 956-962.

Pittas, A. G., Dawson-hughes, B., Li, T., Van Dam, R. M., Willett, W. C., Manson, J. E., & Hu, F. B. Vitamin D and Calcium Intake in Relation to Type 2 Diabetes in Women. Diabetes Care, 2006, 29, pp. 650-656.

Raynaud-Simon, A., Rolland, Y., & Souberbielle, J. C. Vitamine D chez la personne âgée: Pourquoi ? Quand ? Comment ? Nutrition Clinique et Metabolisme, 2014, 28, pp. 123-129.

Reboul, E., Goncalves, A., Comera, C., Bott, R., Nowicki, M., Landrier, J. F., Borel, P. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion : Evidences for involvement of cholesterol transporters. Molecular Nutrition and Food Research, 2011, 55, pp. 691-702.

Ren, S., Nguyen, L., Wu, S., Encinas, C., Adams, J. S., & Hewison, M. Alternative splicing of vitamin D-24-hydroxylase: A novel mechanism for the regulation of extrarenal 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis. Journal of Biological Chemistry, 2005, 280 (21), pp. 20604-20611.

Rosen, C. J., Adams, J. S., Bikle, D. D., Black, D. M., Demay, M. B., Manson, J. E., Kovacs, C. S. The Nonskeletal Effects of Vitamin D : An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews, 2012, 33, pp. 456-492.

Ross, C., Manson, J. E., Abrams, S., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., Shapses, S. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: What Dietetics Practitioners Need to Know. Journal of the American Dietetic Association, 2011, 111 (1), pp. 524-527.

Salle, B., Duhamel, J. F., & Souberbielle, J. C. (2012). Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D, disponible sur : http://legacy.futura-sciences.com/fileadmin/Fichiers/images/pdf/20120629_Rapport-vitamine-D-Academie-Nationale-Medecine.pdf (page consultée le 10/09/2015).

Schlienger, J.-L., & Monnier, L. L'épopée de la découverte des vitamines. Médecine des Maladies Métaboliques, 2011, 5 (6), pp. 593-597.

Schmid, A., & Walther, B. Natural vitamin D content in animal products. Advances in nutrition, 2013, 4, pp. 453-462.

Shimada, T., Urakawa, I., Yamazaki, Y., Hasegawa, H., Hino, R., Yoneya, T., Yamashita, T. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2004, 314, pp. 409-414.

Souberbielle, J. C. Les dosages des hormones calciotropes: PTH, métabolites de la vitamine D, FGF 23. Revue du Rhumatisme, 2012, 79, pp. 221-226.

Souberbielle, J. C. Actualités sur la vitamine D. Cahiers de nutrition et de diététique, 2013, 48, pp. 63-74.

Souberbielle, J. C., Maruani, G., & Courbebaisse, M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. La Presse Médicale, 2013, 42, pp. 1343-1350.

Souberbielle, J. C. Épidémiologie du déficit en vitamine D. Cahiers de Nutrition et de Dietetique, 2014, 49, pp. 252-259.

St-Arnaud, R., & Naja, R. P. Vitamin D metabolism, cartilage and bone fracture repair. Molecular and Cellular Endocrinology, 2011, 347, pp. 48-54.

Terushkin, V., Bender, A., Psaty, E. L., Engelsen, O., Wang, S. Q., & Halpern, A. C. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. Journal of the American Academy of Dermatology, 2010, 62, pp. 929.e1-929.e9.

Thompson, G. R., Lewis, B., & Booth, C. C. Absorption of vitamin D3-3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. Journal of Clinical Investigation, 1966, 45 (1), pp. 94-102.

Toda, T., Ito, M., Today, Y., Smith, T., & Kummerow, F. Angiotoxicity in swine of a moderate excess of dietary vitamin D3, 1985, 23 (6), pp. 585-592.

Uitterlinden, A. G., Fang, Y., Van Meurs, J. B. J., Pols, H. A. P., & van Leeuwen, J. P. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene, 2004, 338, pp. 143-156.

Valdivielso, J. M., & Fernandez, E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. Clinica Chimica Acta, 2006, 371, pp. 1-12.

Van der Mei, I. A., Ponsonby, A. L., Dwyer, T., Blizzard, L., Simmons, R., Taylor, B. V, Kilpatrick, T. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. BMJ, 2003, 327, 6 p.

Vernay, M., Sponga, M., Salanave, B., Oleko, A., Deschamps, V., & Castetbon, K. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2012, 16-17, pp. 189-194.

Viard, J. Vitamine D et pathologies infectieuses. Medecine Nucleaire, 2015, 39, pp. 430-434.

Vidailhet, M. Intoxications et hypersensibilité à la vitamine D. Journal de pédiatrie et de puériculture, 1992, 4, pp. 199-203.

Vidailhet, M. Le « trou » de la vitamine D : pourquoi ne pas supplémenter tous les aliments chez les enfants ? Hegel, 2013, 3 (2), pp. 83-88.

Vidailhet, M., & Mallet, É. La vitamine D en pédiatrie. La Presse Médicale, 2013, 42, pp. 1383-1390.

Vidailhet, M., Mallet, E., Bocquet, A., Bresson, J., Briend, A., Chouraqui, J., Nancy, V. Vitamin D : still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Arch Pediatr., 2012, 19, 32 p.

Vidal 2016 : Le Dictionnaire. 92ème Edition. Vidal Ed. Paris. 2016, 3648 p.

Vieth, R., Chan, P. R., & Macfarlane, G. D. Efficacy and safety of vitamin D 3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. American Journal of Clinical Nutrition, 2001, 73, pp. 288-294.

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, 49, pp. 273-278.

Walter, M., Kaupper, T., Adler, K., Foersch, J., Bonifacio, E., & Ziegler, A. G. No Effect of the 1alph,25-dihydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. Diabetes Care, 2010, 33 (7), pp. 1443-1448.

Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T., Lu, Z., & Holick, M. F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr, 2000, 72, pp. 690-693.

Xie, Z., Munson, S. J., Huang, N., Portale, A., Miller, W. L., & Bikle, D. D. The mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 autoregulation in keratinocytes. Journal of Biological Chemistry, 2002, 277 (40), pp. 36987-36990.

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 2 juin 2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Prisca LAHALLE

Sujet : Évolution des recommandations concernant la supplémentation et le statut en vitamine D de la population : état des lieux et étude des prescriptions dans une officine de Meurthe-et-Moselle.

Jury :

Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur
Directeur : Mme Coumba NDIAYE, Maître de Conférences
Juges : M. Thibaut MENETRE, Pharmacien
Mme Isabelle BERTRAND, Maître de Conférences

Vu,

Nancy, le 26/04/16

Le Président du Jury Directeur de Thèse

M. LEININGER M. NDIAYE

Vu et approuvé,

Nancy, le 28.04.2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le - 6 MAI 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9147

N° d'identification :

TITRE

EVOLUTION DES RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA SUPPLEMENTATION ET LE STATUT EN VITAMINE D DE LA POPULATION : ETAT DES LIEUX ET ETUDE DES PRESCRIPTIONS DANS UNE OFFICINE DE MEURTHE-ET-MOSELLE.

Thèse soutenue le 2 juin 2016

Par Prisca LAHALLE

RESUME :

La vitamine D est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme : elle participe activement à l'équilibre phosphocalcique de l'os par ses effets classiques. Plus récemment, des effets non classiques lui ont été attribués. Ainsi, son importance ne se limite plus au métabolisme osseux, mais également à la régulation du cycle cellulaire, à l'immunité, à la fonction musculaire, au système nerveux ou encore au métabolisme du glucose et à la régulation de la pression artérielle.

Répondant à la définition de vitamine, la vitamine D est apportée par l'alimentation. Toutefois, une sécrétion endogène à partir d'un dérivé du cholestérol étant activée par les rayonnements ultraviolets au contact de l'épiderme, elle est qualifiée de pro-hormone. Variable d'un individu à l'autre et non stimulée en hiver, cette production est faible en France et n'est pas efficacement compensée par l'apport alimentaire.

Dans le but de bénéficier des effets de la vitamine D sur la santé, son usage par supplémentation médicamenteuse est préconisé de longue date. Ces dernières années, une flagrante augmentation de cette pratique s'est observée en officine, et c'est pour mieux la comprendre que cette thèse recense les recommandations concernant le statut vitaminique D de la population française, comparées à celles de la population mondiale. Leurs évolutions et les recommandations de supplémentation médicamenteuse qui les accompagnent y sont illustrées par une étude de terrain effectuée dans une officine de Meurthe-et-Moselle.

MOTS CLES :

Vitamine D / Cholécalciférol / Ergocalciférol / Calcidiol / Calcitriol / Supplémentation / Recommandations

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Coumba NDIAYE	**UMR INSERM U1122 Interactions Gène-Environnement en Physiopathologie CardioVacsulaire (IGE-PCV)**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☑ **Thème** 3

Thèmes	**1 – Sciences fondamentales**	**2 – Hygiène/Environnement**
	3 – Médicament	**4 – Alimentation – Nutrition**
	5 - Biologie	**6 – Pratique professionnelle**