

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N°

**LA VITAMINE D : SES PROPRIETES ET SON UTILISATION EN MEDECINE  
HUMAINE**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement

le 27 juin 2011

par

**Aimée VATAN**

Née le 3 Décembre 1986, à Cosne-Cours-sur-Loire

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur Jacques BUXERAUD, Professeur ..... Président  
Madame Françoise MARRE-FOURNIER, Maître de conférences ..... Juge  
Mademoiselle Agnès SPARSA, Docteur en dermatologie et vénéréologie..... Juge  
Monsieur Bernard DURAND, Docteur en Pharmacie ..... Juge



**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

\*\*\*\*\*

ANNEE 2011

THESE N°

**LA VITAMINE D : SES PROPRIETES ET SON UTILISATION EN MEDECINE  
HUMAINE**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement

le 27 juin 2011

par

**Aimée VATAN**

Née le 3 Décembre 1986, à Cosne-Cours-sur-Loire

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur Jacques BUXERAUD, Professeur ..... Président  
Madame Françoise MARRE-FOURNIER, Maître de conférences ..... Juge  
Mademoiselle Agnès SPARSA, Docteur en dermatologie et vénéréologie..... Juge  
Monsieur Bernard DURAND, Docteur en Pharmacie..... Juge

## Liste du corps enseignant de la faculté de Limoges

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN :

Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN :

Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

**BENEYTOUT** Jean-Louis

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACOTECHNIQUE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACOTECHNIE

**DELAGE** Christiane

CHIME GENERALE ET MINERALE

**DESMOULIERE** Alexis

PHYSIOLOGIE

**DREYFUSS** Gilles

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

BIOPHYSIQUE-BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**LOUDART** Nicole

PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES

PHARMACEUTIQUES :

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGUE

**MOESCH** Christian

HIGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT

**ROGEZ** Sylvie

MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES :**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>BASLY</b> Jean-Philippe      | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE             |
| <b>BATTU</b> Serge              | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE             |
| <b>BEAUDRIN-GIRY</b> Karine     | PHARMACOTECHNIE                               |
| <b>BILLET</b> Fabrice           | PHYSIOLOGIE                                   |
| <b>CALLISTE</b> Claude          | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| <b>CLEDAT</b> Dominique         | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE             |
| <b>COMBY</b> Francis            | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>COURTIOUX</b> Bertrand       | PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE                  |
| <b>DELEBASSE</b> Sylvie         | MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE       |
| <b>DEMIOT</b> Claire            | PHARMACOLOGIE                                 |
| <b>FAGNERE</b> Catherine        | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>FROISSARD</b> Didier         | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE                    |
| <b>JAMBUT</b> Anne-Catherine    | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>LABROUSSE</b> Pascal         | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE                    |
| <b>LEGER</b> David              | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE             |
| <b>LIAGRE</b> Bertrand          | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE             |
| <b>LOFTI</b> Hayat              | TOXICOLOGIE                                   |
| <b>MARION-THORE</b> Sandrine    | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE             |
| <b>MILLOT</b> Marion            | PHARMACOGNOSIE                                |
| <b>MOREAU</b> Jeanne            | MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE       |
| <b>POUGET</b> Christelle        | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>ROUSSEAU</b> Annick          | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| <b>SIMON</b> Alain              | CHIME GENERALE ET MINERALE                    |
| <b>TROUILLAS</b> Patrick        | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| <b>VIANA</b> Marylène           | PHARMACOTECHNIE                               |
| <b>VIGNOLES</b> Philippe        | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES  
DICIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

|                                 |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| <b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE |
|---------------------------------|-----------------------------------|

**PROFESSEUR CERTIFIE :**

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| <b>MARBOUTY</b> Jean-Michel | ANGLAIS |
|-----------------------------|---------|

## **Les remerciements**

**A Monsieur Jacques BUXERAUD**

**Professeur de Chimie thérapeutique et Chimie organique**

Vous me faites l'honneur d'être mon directeur de thèse ainsi que le président de mon jury.

Merci pour votre enseignement si riche et passionnant qui m'a permis d'apprécier encore plus les études de Pharmacie, merci également pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma profonde reconnaissance.

**A Mademoiselle Agnès SPARSA**

**Docteur en Dermatologie et en Vénérologie**

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse.

Je vous remercie énormément de votre aide, votre gentillesse, votre soutien, vos idées (toujours très bonnes), vos corrections et de tout ce temps que vous avez passé sur ma thèse.

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mon profond respect.

**A Madame Françoise MARRE-FOURNIER**

**Maître de conférences en Biochimie et Biologie moléculaire**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

Je vous remercie également pour la qualité de votre enseignement que j'ai toujours apprécié et pour votre écoute pendant et en dehors des cours.

Pour votre gentillesse et votre disponibilité, merci.

**A Monsieur Bernard DURAND,**

**Docteur en Pharmacie**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

Merci de votre accueil et d'avoir partagé votre savoir avec moi tout au long de mon stage de sixième année.

**A mes Parents,**

A qui je dédie ce travail, ces sept années de Pharmacie et toutes celles avant.

Merci de m'avoir soutenue, encouragée et aimée. Tout ça n'aurait pas été possible sans vous, je ne pourrai jamais assez vous remercier.

Plus particulièrement, à ma maman, pour ton soutien et ton aide jour et nuit, ton implication dans mes études et dans ma thèse et pour tout le reste...

**A Damien,**

L'amour de ma vie, qui me soutient depuis déjà 5 ans et demi.

Je te remercie pour tout le bonheur que tu m'apportes jour après jour, ta présence, les sacrifices accomplis, ta patience, ton soutien moral et tes attentions de tous les jours.

**A mes frères, Adrien et Antoine,**

Pour tous nos moments de complicités partagés et à venir.

**A ma tante Nathalie,**

C'est grâce à toi que j'ai choisi de faire Pharmacie : MERCI pour tous tes conseils, ton soutien, ton écoute et les jobs d'été que j'ai obtenu grâce à toi.

Je te remercie aussi pour tous les noëls passés ensemble avec mon oncle Vincent et Oscar, mon filleul préféré.

**A mamy et papy,**

Pour votre soutien, surtout pendant les vacances de Noël passées à réviser et pour nos discussions à table qui durent des heures.

**A tous mes amis sancerrois,**

Merci de m'avoir aidée à décompresser pendant les weekends et les vacances...

**A tous mes amis limougeauds,**

Pour tous les moments passés avec vous.

**Aux amis de toujours,**

Pour votre présence malgré les années et les kilomètres...

**A toute ma famille,**

Maman Cécile, Eliane, ma marraine, Pascal, mon parrain, mes oncles et tantes, mes cousins...

**Et à Monsieur Vianney BREARD,**

**Docteur en gériatrie**

Pour m'avoir fait partager le « protocole de prévention des chutes et des fractures par supplémentation et correction des déficits en vitamine D », pour son grand intérêt et ses connaissances sur la vitamine D.

# Sommaire

|   |    |
|---|----|
| Introduction.....   | 14 |
| I. Rappels .....  | 16 |
| I.A. La structure de la peau .....                              | 16 |
| I.A.1. L'épiderme.....  | 16 |
| I.A.2. Le film cutané de surface.....                           | 17 |
| I.A.3. Le derme.....  | 17 |
| I.A.4. L'hypoderme.....   | 17 |
| I.B. Le rayonnement solaire, sa composition .....               | 18 |
| I.B.1. Les rayons ultraviolets ou UV.....                       | 18 |
| I.B.2. La lumière de visible (400 à 800 nm) .....               | 22 |
| I.B.3. Les rayons infrarouges (au delà de 800 nm) .....         | 23 |
| II. La vitamine D .....   | 24 |
| II.A. Historique .....  | 24 |
| II.B. Nature chimique et besoins.....                           | 26 |
| II.B.1. La structure chimique .....                             | 26 |
| II.B.2. Les besoins en vitamine D.....                          | 26 |
| II.C. Aspects biochimiques .....                                | 29 |
| II.C.1. Le métabolisme.....                                     | 29 |
| II.C.2. Les actions physiologiques de la vitamine D .....       | 37 |
| II.C.3. Le mécanisme d'action cellulaire de la vitamine D ..... | 39 |

|  |     |
|--|-----|
| II.C.4. La régulation du métabolisme de la vitamine D.....                 | 41  |
| II.C.5. Le dosage de la vitamine D .....                                   | 42  |
| II.D. Epidémiologie.....   | 43  |
| II.D.1. En France .....  | 43  |
| II.D.2. Dans le monde.....   | 45  |
| II.D.3. Les facteurs de risque de carence.....                             | 47  |
| II.E. Vitamine D et santé .....  | 51  |
| II.E.1. Vitamine D et ses effets osseux.....                               | 51  |
| II.E.2. Vitamine et douleurs musculaires.....                              | 73  |
| II.E.3. Rôle de la vitamine D et prédisposition à certaines maladies ..... | 76  |
| II.E.4. Rôle de la vitamine D et prédisposition aux cancers .....          | 93  |
| II.E.5. Les autres effets bénéfiques de la vitamine D.....                 | 126 |
| III. Comment atteindre un taux « santé » de vitamine D ? .....             | 151 |
| III.A. Le taux « santé » recommandé.....                                   | 151 |
| III.B. L'alimentation (cf II.c.1.a) .....                                  | 151 |
| III.C. L'exposition solaire .....  | 151 |
| III.C.1. Les peaux à risque de mélanome.....                               | 151 |
| III.C.2. Les recommandations d'éviction solaire.....                       | 153 |
| III.C.3. Les crèmes solaires .....   | 156 |
| III.C.4. Comment bien utiliser le soleil ?.....                            | 158 |
| III.C.5. Les lampes de bronzage .....                                      | 159 |

|  |     |
|--|-----|
| III.D. La supplémentation en vitamine D.....   | 160 |
| III.D.1. Quelles sont les doses de vitamine D nécessaires pour atteindre un taux santé ?...160 |     |
| III.D.2. Dose journalière ou mensuelle ? .....   | 164 |
| III.D.3. Liste des spécialités contenant de la Vitamine D (l'AFSSAPS le 30/04/09) .....        | 165 |
| III.D.4. UVEDOSE® : la monographie au Vidal® 2010.....   | 167 |
| III.D.5. Au comptoir : les réponses aux interrogations des patients.....                       | 170 |
| III.D.6. La tolérance des spécialités à base de vitamine D .....                               | 171 |
| III.D.7. Délivrance d'UVEDOSE® à la pharmacie .....  | 171 |
| Conclusion .....   | 176 |

## **Abréviations utilisées**

- 1,25(OH)<sub>2</sub> D : 1,25-dihydroxyvitamine D ou Calcitriol ou vitamine D
- 25(OH) D : 25-hydroxyvitamine D ou Calcidiol
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AL : Les Autres
- ARN : Acide Ribonucléique
- ATP : Adénosine Triphosphate
- DBP : Vitamin D binding
- DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
- DMO : Densité Minérale Osseuse
- Dr : Docteur
- DT1 : Diabète de Type 1
- ERC : Etude Randomisée Clinique
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HTA : Hypertension Artérielle
- IL : Interleukine
- IR : Infrarouges
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- INF : Interféron
- LNH : Lymphome non hodgkinien
- MMS : Mini Mental Score
- NK : Natural Killer
- PSA : Antigène Prostatique Spécifique
- PTH : Parathormone
- QSP : Quantité suffisante pour

- RCT : Randomised Controlled Trial ou Essai Contrôlé Randomisé
- SEP : Sclérose En Plaque
- SPF : Sun Protection Factor
- TLR : Toll Like Receptor
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- UI : Unité Internationale
- UV : Ultraviolet
- VDR : Récepteur de la Vitamine D
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **Introduction**

Le soleil permet la vie sur Terre : c'est par son intermédiaire que les végétaux se développent grâce à la lumière et la chaleur apportées par le rayonnement solaire. Il y a toujours eu un culte du soleil dans les civilisations traditionnelles, le considérant comme un Dieu : on le craignait tout en le vénérant. Ceci est toujours vrai aujourd'hui.

Nous ne pourrions pas vivre sans soleil et pourtant, chaque été les médias nous présentent le soleil comme un danger absolu...

En effet le soleil a des effets négatifs sur la santé : les coups de soleil, le vieillissement prématuré de la peau, les cancers de la peau, certains problèmes aux yeux, et l'immunosuppression. Mais il a aussi de nombreux effets positifs sur la santé : l'amélioration de l'humeur par la lumière visible, l'amélioration du psoriasis par les ultraviolets (UVB ou puvalthérapie), la chaleur des rayons infrarouges et le principal, la synthèse de la vitamine D par les UVB.

Cette thèse va donc s'intéresser au principal effet positif du soleil : la vitamine D, qui est mise à l'honneur depuis peu et dont l'intérêt grandit surtout depuis qu'on évoque des effets bénéfiques dans la prévention du cancer.

Dans une première partie, nous donnons un rappel sur la peau et le rayonnement solaire.

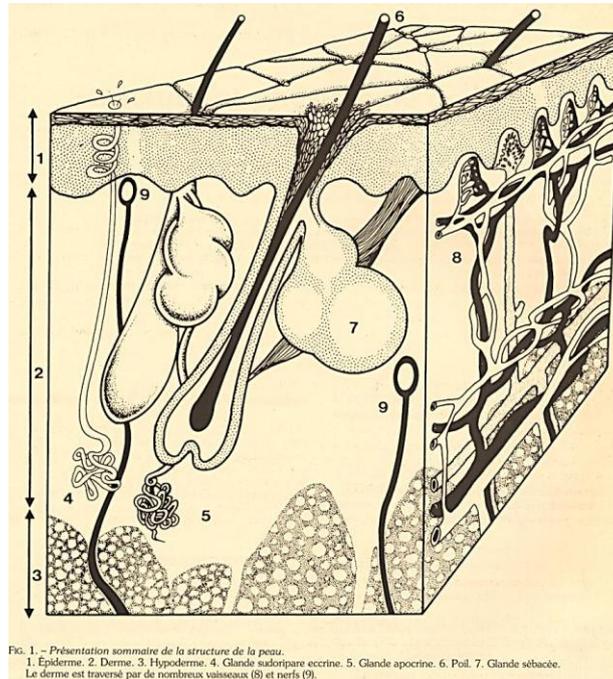
Dans une deuxième partie, nous décrivons les différentes origines de la vitamine D, sa synthèse à partir des UVB et son mode d'action.

Dans une troisième partie, nous verrons ses effets bénéfiques sur la santé. Au niveau osseux tout d'abord : rachitisme, ostéoporose, fracture... et extra-osseux ensuite : cancers, diabète de type I, sclérose en plaque, hypertension artérielle, dépression, capacités intellectuelles...

Enfin, dans la dernière partie, nous étudions les différentes façons d'atteindre un taux « santé » de vitamine D : l'alimentation, l'exposition solaire et la supplémentation orale et nous analysons l'augmentation de la prescription de l'UVEDOSE®.

# **I. Rappels**

## **I.A. La structure de la peau**



**Figure 1 : la structure de la peau (Peyrefitte 1997)**

### **I.A.1. L'épiderme**

C'est une couche superficielle, mince, recouverte du film hydrolipidique et dont l'épaisseur est en moyenne de 0,06 à 1 mm. L'épiderme ne comporte pas de vaisseaux, il est constitué en majorité de kératinocytes, de mélanocytes, de cellules de Langerhans et de cellules de Merkel (Peyrefitte 1997).

C'est dans l'épiderme et plus précisément dans la couche basale que se trouvent les mélanocytes, des cellules responsables de la synthèse de mélanine. Cette-ci s'effectue en permanence mais sera fortement stimulée sous l'effet des UVB. La mélanine a un pouvoir d'absorption des ultraviolets : elle protège ainsi la peau agressée par le rayonnement solaire, ce qui se traduira par un bronzage plus ou moins intense.

Le 7-déhydrocholestérol est produit en quantités relativement importantes dans la peau de la plupart des animaux vertébrés : il se trouve dans la couche épidermique de la peau, en particulier dans la couche basale et dans le *stratum spinosum*. Il faudra donc aux personnes ayant une peau foncée (c'est-à-dire avec plus de mélanine) s'exposer plus de temps au soleil pour produire la même quantité de vitamine D que les individus à faible teneur en mélanine.

### **I.A.2. Le film cutané de surface**

Ce film a un rôle primordial de protection contre les substances étrangères, les rayonnements solaires, les excès d'humidification ou de dessiccation et contre les agressions des micro-organismes (Peyrefitte 1997).

### **I.A.3. Le derme**

C'est un tissu conjonctif constitué de cellules et d'une abondante matrice extracellulaire. De plus, il y circule des vaisseaux sanguins et lymphatiques : c'est un tissu de nutrition pour l'épiderme. Il est également traversé par de nombreux nerfs.

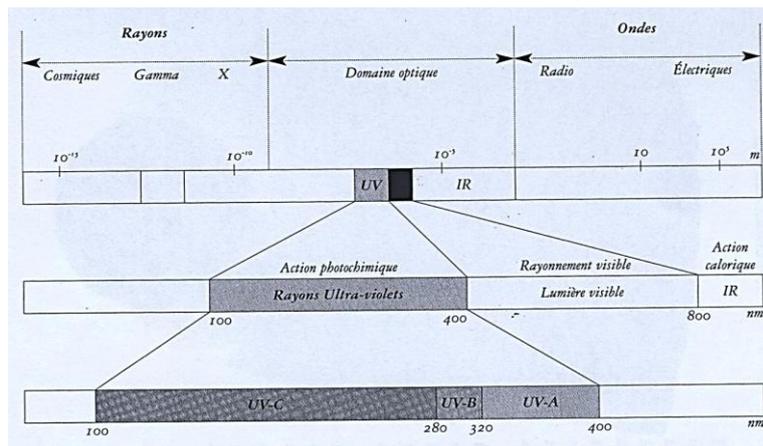
Les qualités du derme en font le tissu de soutien de l'épiderme. De plus c'est le derme qui donne à la peau sa consistance et son tonus (Peyrefitte 1997).

### **I.A.4. L'hypoderme**

Il est constitué d'un tissu conjonctif lâche qui prolonge celui du derme et il est souvent associé plus profondément au tissu adipeux. Ce tissu adipeux constitue une réserve en graisses et peut les libérer à la demande de l'organisme, il est plus développé chez les femmes et son épaisseur peut varier : il sera plus épais au niveau de l'abdomen pour les hommes et des fesses ou des cuisses pour les femmes.

L'hypoderme a un rôle métabolique parce que ce tissu adipeux est une réserve de nutriments et d'énergie pour l'organisme, un rôle mécanique de « pare-chocs » et de thermorégulation grâce à la graisse qui est isolante (Peyrefitte 1997).

## **I.B. Le rayonnement solaire, sa composition**



**Figure 2 : les radiations émises par le soleil (Houssin 2010)**

Le soleil est une étoile située à environ 149 millions de kilomètres de la terre qui émet des radiations électromagnétiques de différentes longueurs d'onde : les ondes radio n'ont pas d'effet biologique connu, les rayons infrarouges produisent de la chaleur, la lumière visible correspond au rayonnement solaire visible par l'œil humain au travers des couleurs de l'arc en ciel, les rayons ultraviolets et enfin les rayons X et gamma qui sont des radiations radioactives très dangereuses arrêtées par l'atmosphère.

Pour résumer, environ la moitié du rayonnement solaire nous parvient puisque l'atmosphère en filtre une partie par l'intermédiaire de la couche d'ozone (Houssin 2010).

### **I.B.1. Les rayons ultraviolets ou UV**

Ils se situent au-delà de la couleur violette visible par l'œil et ils représentent seulement 5% des radiations émises par le soleil. C'est le physicien Johann Wilhelm Ritter, qui en 1801 a réparti le rayonnement UV selon la longueur d'onde en trois groupes : A, B et C. Cette classification permet l'évaluation de leur pénétration dans l'atmosphère et sur la terre.

La pénétration des rayons UV augmente avec la longueur d'onde : UVA>UVB>UVC tandis que l'énergie diminue avec la longueur d'onde. En effet les UVC sont les rayons les plus agressifs, mais ils sont très absorbés par la couche d'ozone. Les autres peuvent traverser cette couche et gagner la peau : les UVB sont surtout absorbés par l'épiderme et les UVA peuvent pénétrer plus profondément avec une action maximale dans le derme.

Quatre-vingt pour cent des effets du rayonnement solaire au niveau de la peau sont déclenchés par les UVB et les 20% restant par les UVA. Pourtant les UVB ne représentent que 5% des rayons UV et les UVA 95% (Houssin 2010).

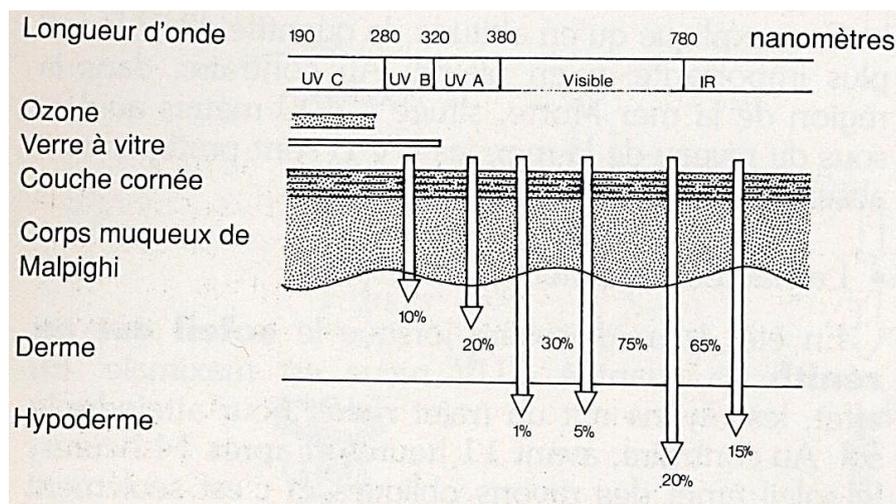


Figure 3 : pénétration du rayonnement solaire dans la peau (Peyrefitte 1997)

### **I.B.1.a. Les UVC (100 à 280 nm)**

Ils ont la plus courte longueur d'onde et ils sont les plus dangereux car ce sont les rayons qui pénètrent le plus profondément dans notre corps. La majorité de ces rayons est arrêtée par la couche d'ozone, seul 1% des UVC la traversent.

Ils empêchent la cellule de se reproduire et tuent les bactéries, virus, moisissures et algues lorsqu'on les expose longtemps à ces rayons.

### **I.B.1.b. Les UVB (280 à 315 nm)**

Les UVB sont arrêtés par le verre des vitres, c'est ce qui les définit. Ils sont bien filtrés par la couche d'ozone, et arrivent à pénétrer la peau jusqu'au derme.

Les rayons UVB sont d'autant plus arrêtés que le trajet dans l'atmosphère pour atteindre la surface du sol est long, c'est-à-dire quand le soleil est bas sur l'horizon. L'altitude diminue l'épaisseur d'atmosphère à traverser ; la quantité d'UVB contenue dans le spectre augmente de 4% pour 300 mètres, par exemple à 3 000 mètres d'altitude dans les Alpes, les rayons obliques du soleil apportent autant de calories au sol que les rayons verticaux dans les zones intertropicales au niveau de la mer.

La latitude joue un rôle majeur : sous les tropiques le soleil est à la verticale au milieu de la journée et il est bas lorsqu'on se rapproche du pôle. Les saisons sont aussi déterminantes, l'hiver le soleil est bas sur l'horizon et haut en été, et enfin l'heure dans la journée : en Europe, en été, la quantité d'UVB est très importante entre 11 et 13 heures et négligeable en début de matinée ainsi qu'en fin d'après-midi.

Ce sont les principaux responsables de l'apparition de rougeur de la peau mais surtout, **ce sont eux qui permettent de fabriquer la vitamine D dans la peau.**

### **I.B.1.c. Les UVA (315 à 400 nm)**

Ce sont les rayons qui peuvent traverser des vitres mais ils ne sont pas visibles par l'œil, ils traversent très bien l'atmosphère. Ils sont les plus nombreux des UV au sol et moins agressifs que les UVB, mais il ne faut pas les négliger.

Il existe deux catégories : les UVA longs ou UVA<sub>1</sub> (340-400nm) et les courts ou UVA<sub>2</sub> (320-340nm). Les courts sont cancérigènes mais moins que les UVB.

Ils ont un rôle dans le vieillissement cutané, les allergies et celui de favoriser des lésions cancéreuses de la peau. De plus ce sont les UVA en majorité qui sont utilisés dans les salons de bronzage car ils permettent de bronzer plus rapidement mais aux Etats-Unis ces salons rajoutent une émission de rayons UVB pour favoriser la synthèse de vitamine D.

Rappel sur le bronzage : les UV entraînent une dilatation des vaisseaux sanguins de la peau ce qui la fait changer de couleur. Les peaux blanches se colorent en rouge ; pour les peaux plus foncées l'afflux de sang provoque un renforcement de la couleur naturelle. Si on répète régulièrement cette exposition, l'inflammation qui en résulte amène un excès de liquides et la peau gonfle. C'est le coup de soleil qui est une brûlure et qui contribue au cancer de la peau.

Pour se défendre contre les UV la peau va augmenter la production du pigment qui va filtrer le soleil, ainsi le bronzage n'est que le reflet de la mise en place du système de défense. La peau va pouvoir aussi se défendre de l'excès de soleil en augmentant l'épaisseur de la peau : les couches les plus superficielles. Cet épaissement va créer une diminution d'élasticité de la peau et il va favoriser l'apparition de rides. Par contre les UVA et B ne sont pas les seuls rayons qui sont responsables du cancer de la peau.

#### **I.B.1.d. Les facteurs environnementaux dont dépend le rayonnement UV**

- Hauteur du soleil

Plus le soleil est haut dans le ciel, plus le rayonnement UV est important. Son niveau maximum sera atteint lorsque le soleil est au zénith c'est-à-dire au milieu de la journée pendant l'été (Bédane et Roelandts 2007).

- Latitude

Le rayonnement est le plus intense lorsqu'on se rapproche de l'équateur (Bédane et Roelandts 2007).

- Nébulosités

On aura une intensité maximale du rayonnement UV lorsque le ciel est limpide, mais si le ciel est voilé son intensité peut être élevée grâce à la dispersion du rayonnement par les molécules d'eau en fines particules en suspension dans l'atmosphère (Bédane et Roelandts 2007).

- Altitude

Dans les hautes altitudes, la couche d'atmosphère est fine et filtre moins les UV (Bédane et Roelandts 2007).

- Ozone

L'ozone absorbe une partie du rayonnement UV. La destruction progressive de la couche d'ozone va aggraver les effets de l'exposition aux UV sur la santé, surtout l'exposition aux UVB. En effet, la couche d'ozone s'amincit et le film protecteur que constitue l'atmosphère perd progressivement de son efficacité (Bédane et Roelandts 2007).

- Réverbérations au sol

Le rayonnement UV est plus moins réfléchi ou dispersé en fonction de la surface sur laquelle il arrive : par exemple la neige peut réfléchir 80% du rayonnement UV (Bédane et Roelandts 2007).

### **I.B.2. La lumière de visible (400 à 800 nm)**

C'est elle qui nous permet de distinguer les couleurs, de plus elle est primordiale pour la croissance des végétaux en permettant la photosynthèse. Ce rayonnement comporte les sept couleurs de l'arc en ciel : violet, indigo, bleu, vert, jaune, orange et rouge. Il peut pénétrer dans la peau et créer comme les UV et les infrarouges des radicaux libres : en effet l'intégralité du rayonnement solaire et pas seulement les UVA et B a une responsabilité dans le cancer de la peau.

En ce qui concerne nos vêtements, plus le tissu que l'on porte est foncé, plus il filtre la lumière visible mais moins il filtre le rayonnement infrarouge, c'est ce rayonnement qui réchauffe.

Les vitres filtrent bien le rayonnement UVB, mal les UVA, laissent passer la lumière visible et filtrent plus ou moins les infrarouges. Les crèmes solaires filtrent les rayons UV, les fabricants commencent à s'intéresser aux infrarouges mais la lumière visible n'est pas du tout filtrée.

### **I.B.3. Les rayons infrarouges (au delà de 800 nm)**

Leur nom vient du fait que leur fréquence est inférieure à celle de la lumière rouge. En pénétrant dans la peau, ils la réchauffent en profondeur et comme les UV ils sont à l'origine de la dilatation des vaisseaux de la peau et donc de l'apparition de rougeur. Le fait qu'ils nous réchauffent, a l'avantage de nous prévenir qu'il est temps de se mettre à l'ombre. Cependant lorsque le temps est nuageux, le rayonnement infrarouge y est filtré ce qui diminue cette impression de chaleur et le signal de d'alerte.

En excès, les infrarouges peuvent déclencher des lésions de la peau comme les UV et la lumière visible. Ils sont bien connus en effet dans le développement de lésions pré-cancéreuses de la peau et pour leur contribution dans le vieillissement cutané prématuré. Les scientifiques ont observé que les rayons infrarouges altèrent les cellules de la peau d'autant plus que la température de la peau augmente.

## **II. La vitamine D**

### **II.A. Historique**

C'est le rachitisme, connu depuis l'antiquité, qui a fait avancer le plus les connaissances sur la vitamine D. Ensuite, le rachitisme est réapparu progressivement au XVII<sup>e</sup> siècle, au début de l'industrialisation : on a incriminé à l'époque la malnutrition et la pollution liée aux industries.

A la fin du XVIII<sup>e</sup>, les chercheurs se sont rendus compte que l'huile de foie de morue permet de lutter contre le rachitisme. Le rachitisme était très répandu en Europe et en Amérique du Nord : il touchait 80% des enfants les plus pauvres habitant dans des quartiers surpeuplés.

En 1865, un médecin français, le docteur Trousseau recommande dans son manuel de médecine clinique la consommation d'huile de foie de morue car elle possède un facteur antirachitique. Il est également l'un de premiers, après le russe Sniadecki, à observer que l'exposition au soleil protégeait les enfants du rachitisme.

En 1890, le médecin anglais Palm, après une étude épidémiologique, conclut que le seul dénominateur commun pour expliquer le rachitisme est le manque d'exposition au soleil.

En 1921, des chercheurs ont provoqué le rachitisme chez des chiots en les élevant à l'intérieur, sans aucune exposition solaire et en les privant de graisses : ils ont été guéris en leur donnant de l'huile de foie de morue. Les chercheurs pensaient alors que c'était la vitamine A contenue dans l'huile de foie de morue qui était responsable de cet effet.

En 1922, McCollum découvre que l'huile de foie de morue conserve ses vertus antirachitiques même après avoir détruit toute la vitamine A. Il existe donc un deuxième facteur liposoluble qu'il baptisa "vitamine depositrice de calcium".

En 1924, le docteur Harry Steenbock et le docteur Hess montrent que le rayonnement ultraviolet peut induire un facteur antirachitique dans la nourriture et chez l'animal.

A la fin des années 20, il est clairement établi que le rachitisme peut être prévenu et guéri par exposition directe au soleil, par irradiation aux ultraviolets et par consommation d'aliments irradiés ou d'huile de foie de morue.

En 1932, les cristaux de vitamine D<sub>2</sub> pure sont isolés et en 1936, les cristaux de vitamine D<sub>3</sub> pure sont isolés à partir d'huile de foie de thon. Cela ouvre la porte à la synthèse chimique de la vitamine D qui sera réalisée en 1952 par le docteur Woodward, ce qui lui vaut le prix Nobel de chimie en 1965.

Avec l'introduction d'une supplémentation en vitamine D, vers le milieu du XX<sup>e</sup> siècle, le rachitisme disparaît pratiquement dans les pays industrialisés.

En 1964, Norman détecte l'existence de 3 métabolites de la vitamine D et en 1971, il établit la structure du calcitriol, la forme dite « active » de la vitamine D.

Depuis 1980, des récepteurs des dérivés de la vitamine D ont été découverts dans les cellules de nombreux organes : au niveau de l'os et de l'intestin et par la suite, les chercheurs en ont trouvé partout dans le corps.

Dans les années qui ont suivi, les études et les publications concernant la vitamine D ont été de plus en plus nombreuses ; tout cela permet de préciser son rôle dans la prévention et le traitement.

Les spécialistes de la vitamine D « bataillent » pour la faire mieux connaître, mais ce n'est pas très intéressant sur un plan financier et les laboratoires pharmaceutiques ont tendance à se tourner vers la recherche d'analogues de la vitamine D plutôt que de la promouvoir dans sa globalité.

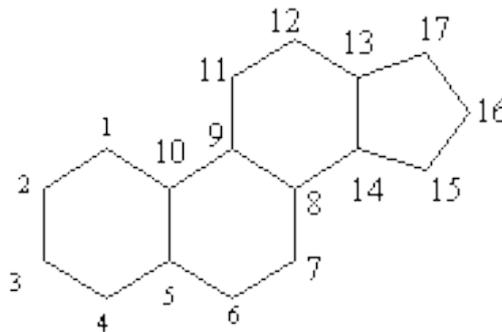
Malheureusement, les recommandations de supplémentation qui permettrait la prévention et devrait même faire partie du traitement de certaines maladies, n'avance pas assez vite. Et malgré toutes les connaissances sur la vitamine D, depuis la fin du XX<sup>e</sup> siècle, le rachitisme réapparaît.

## **II.B. Nature chimique et besoins**

### **II.B.1. La structure chimique**

La vitamine D est connue sous deux formes : la vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol obtenue par irradiation de l'ergostérol présent dans les végétaux et la vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalciférol présente naturellement dans l'huile de foie de morue et synthétisée chez l'homme par irradiation (UVB) du 7-déhydrocholestérol présent dans le derme.

Ces deux formes sont chimiquement très proches, ce sont des stéroïdes avec un noyau cyclo-pentano-phénanthrénique. Mais l'ouverture du cycle B de ce noyau en position 9-10 en fait un sécostéroïde.



**Figure 4 : le squelette de base des stéroïdes (perhydrocyclopentanophénatrène)**

### **II.B.2. Les besoins en vitamine D**

En France, les apports nutritionnels conseillés quotidiens en vitamine D sont de : 80 UI par jour pour les nourrissons, 400 UI par jour pour les enfants de moins de 3 ans, les personnes âgées et les femmes enceintes, 200 UI pour les enfants à partir de 4 ans jusqu'à l'âge adulte et 600 UI par jour pour la femme de plus de 70 ans, d'après l'AFSSAPS.

Toutefois, les récentes études sur la vitamine D suggèrent que des apports supérieurs seraient nécessaires chez l'adulte, de l'ordre de 1 000 à 2 000 UI par jour pour atteindre des taux sériques de 25(OH) D de 30 ng/mL. Une supplémentation serait particulièrement importante pendant les mois d'automne et d'hiver.

### **II.B.2.a. Les femmes enceintes**

La Vitamine D joue un rôle majeur dans la minéralisation du squelette fœtal : elle augmente la capacité de l'intestin maternel à absorber le calcium dès les premiers jours de grossesse, et elle augmente aussi la résorption osseuse pendant le dernier trimestre de la grossesse. De plus on remarque que les nouveau-nés carencés en vitamine D ont un bas niveau d'interleukine 10 qui est un régulateur central de l'apparition d'une allergie.

Les avis divergent en matière de supplémentation :

- L'HAS (la haute autorité de santé) en 2005 :

Elle conseille une supplémentation en vitamine D en cas de grossesse se déroulant l'hiver, c'est-à-dire pour les accouchements prévus de mars à juin. Elle est aussi conseillée lorsque l'exposition au soleil est impossible, en cas de risque de chloasma gravidique.

- Le collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)

Celui-ci conseille la prescription systématique d'une dose unique de Vitamine D 100 000 UI au début du septième mois de grossesse et par la suite, cette supplémentation en vitamine D devra être faite chez le jeune enfant. Cela a permis la disparition des hypocalcémies néonatales sévères par carence vitaminique maternelle et celle du rachitisme carenciel commun du petit enfant, du moins dans notre pays.

### **II.B.2.b. Les enfants et les adolescents**

De nos jours, en France, rares sont les enfants et adolescents présentant des signes cliniques de carence en vitamine D : il existe quand même quelques cas de rachitisme carenciel décrits chez l'adolescent, principalement parmi les populations migrantes (33 cas ont été décrits en région rouennaise chez des adolescents en 2000 (Mallet et al. 2004)).

Une carence «biologique» est décrite dans toutes les populations adolescentes, qu'elles soient américaines, australiennes, chinoises, norvégiennes, irlandaises ou françaises. Elle est plus marquée en période hivernale et pour les populations à peau pigmentée.

Les adolescents obèses sont plus fortement carencés en vitamine D : en raison de leurs habitudes alimentaires et de leur moindre exposition solaire, mais également en raison d'une moins bonne biodisponibilité de la vitamine D qui se retrouve «piégée» dans le tissu adipeux.

Même si elle est totalement asymptomatique, cette carence durant l'adolescence risque d'avoir un retentissement à l'âge adulte, d'autant plus que, le plus souvent, elle perdure. Cette carence chronique provoque une élévation des taux de PTH, entraînant une modification du remodelage osseux avec de possibles conséquences au long terme. Par ailleurs, des adolescentes carencées en vitamine D puis supplémentées pendant deux années, ont une moins bonne accréation osseuse que leurs pairs non carencées initialement : cela se traduit par un contenu minéral osseux moindre, même s'il est amélioré, et suggère que le retard n'est pas rapidement comblé. Le retard de minéralisation osseuse chez une adolescente carencée en vitamine D semble long à combler.

Il semblerait par ailleurs qu'une carence en vitamine D dans la petite enfance (apports inférieurs à 10 µg/j) soit associée de façon significative à la survenue d'un diabète insulino-dépendant et à la majoration de l'insulinorésistance chez des adolescentes obèses, et ce par des mécanismes physiopathologiques différents (modulation de l'immunité, sécrétion de l'insuline), et à la survenue de pathologies neurologiques auto-immunes (Anon. 1999).

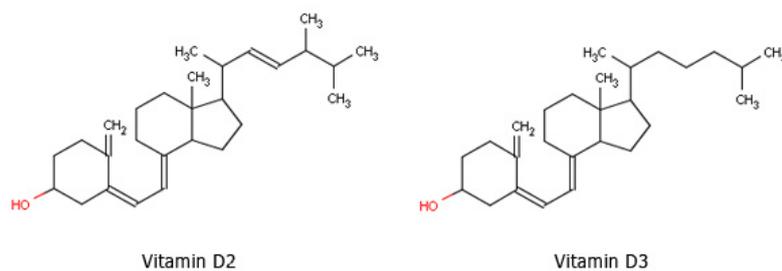
Pour toutes ces raisons, une supplémentation en vitamine D est souhaitable chez l'adolescent et peut se faire en prescrivant un apport de 100 000 UI à l'entrée de l'hiver puis en février-mars, associé à la prise de 3 à 4 produits laitiers quotidiens.

## II.C. Aspects biochimiques

### II.C.1. Le métabolisme

#### II.C.1.a. Les origines de la vitamine D

La vitamine D ou calciférol a deux origines : la première exogène par l'alimentation (ergocalciférol D<sub>2</sub> d'origine végétale et colécalciférol D<sub>3</sub> d'origine animale) et la seconde endogène par synthèse cutanée à partir d'un précurseur.



**Figure 5 : structure chimique des vitamines D2 et D3**

- L'apport exogène
  - Les aliments riches en vitamine D

Comme les vitamines A, E et K, la vitamine D est liposoluble et nécessite un apport alimentaire minimal en graisses pour être absorbée par l'intestin, d'où la possibilité de développer une ostéomalacie à l'occasion de malabsorption digestive et de stéatorrhée.

Les aliments les plus riches en vitamine D sont les poissons gras : on sait que le saumon d'élevage par exemple n'a dans sa chair que 25% de la quantité de vitamine D du saumon sauvage et que le mode de cuisson ou de transformation a une incidence sur ce taux. De plus, les animaux élevés en plein air ont en général des taux de vitamine D dans leurs tissus supérieurs aux animaux élevés en intérieur (Houssin 2010).

| Aliments                         | Vitamine D (UI) pour 100 grammes |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Huile de foie de morue           | 10 000 – 30 000                  |
| Jaune d'œuf                      | 400                              |
| Saumon cuit                      | 360                              |
| Hareng mariné                    | 350                              |
| Maquereau cuit                   | 350                              |
| Sardine en conserve dans l'huile | 300                              |
| Huîtres : 3 à 4                  | 240                              |
| Champignon de Paris              | 76                               |
| Beurre                           | 60                               |
| Fromage type emmental            | 40                               |
| Foie de bœuf cuit                | 30                               |
| Lait                             | 4                                |

**Tableau 1 : les aliments riches en vitamine D (Houssin 2010)**

En suède, la consommation de 130 g de poissons gras, 2 à 3 fois par semaine, permet l'augmentation du taux de vitamine D de 25 mmol/l.

Les champignons apportent de la vitamine D<sub>2</sub>, les champignons sauvages en contiennent plus que les champignons de Paris.

- L'enrichissement des aliments

Il est utilisé en France (supplémentation du lait validée par l'AFSSA en 2001), aux Etats Unis et en Suède : par exemple le lait. Cela permet d'obtenir du fromage riche en vitamine D, surtout s'ils ne sont pas allégés en matières grasses. La vitamine D ne souffre pas de la conservation au frais pendant un an, ni d'être chauffé cinq minutes à plus de 200 degrés. En Suède cet enrichissement des produits laitiers, avec une consommation de 300 g/j est bien inférieure à la consommation de poisson gras.

Il a été proposé aussi d'enrichir les céréales, les huiles, les jus de fruits ou les champignons en vitamine D mais de toute façon, le taux autorisé pour la supplémentation des aliments ne suffira pas à assurer un apport suffisant pour tous et elle reste marginale au regard des besoins en vitamine D.

- Le cas de l'huile de foie de morue

C'est une supplémentation d'appoint : une cuillère à soupe d'huile de foie de morue procure 400 à 1 200 UI de vitamine D, cette huile contient aussi de la vitamine A qui pourrait selon certains chercheurs être toxique si la quantité est trop importante et à long terme.

De plus, tout le monde sait que cette huile a un goût très spécial ce qui en limite l'utilisation même si le traitement actuel des huiles en améliore l'odeur et la saveur. La prise de cette huile peut aussi se faire sous forme de gélule : elle est très onéreuse et fastidieuse vu le nombre de gélules à avaler chaque jour (Houssin 2010).

L'huile de foie de morue n'a pas un grand avenir dans la supplémentation en vitamine D mais en outre elle a rendu de grands services par le passé.

- La synthèse endogène (Jean et al. 2009) (Tissandié et al. 2006) (Rebiere 1987)

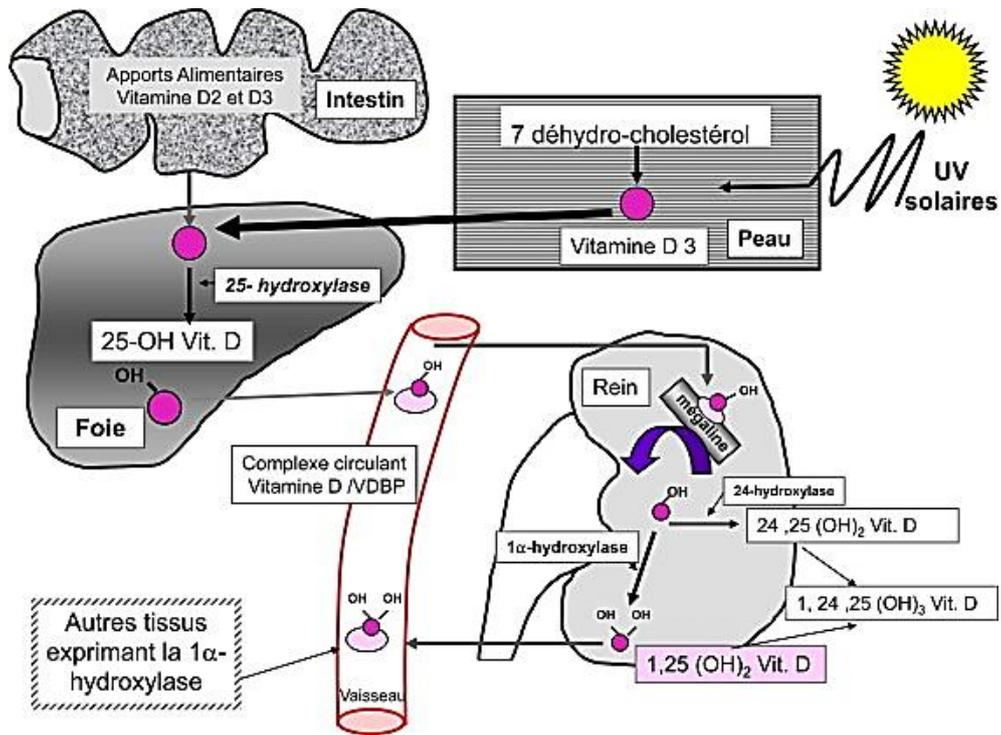


Figure 6 : métabolisme de la vitamine D (Jean et al. 2009)

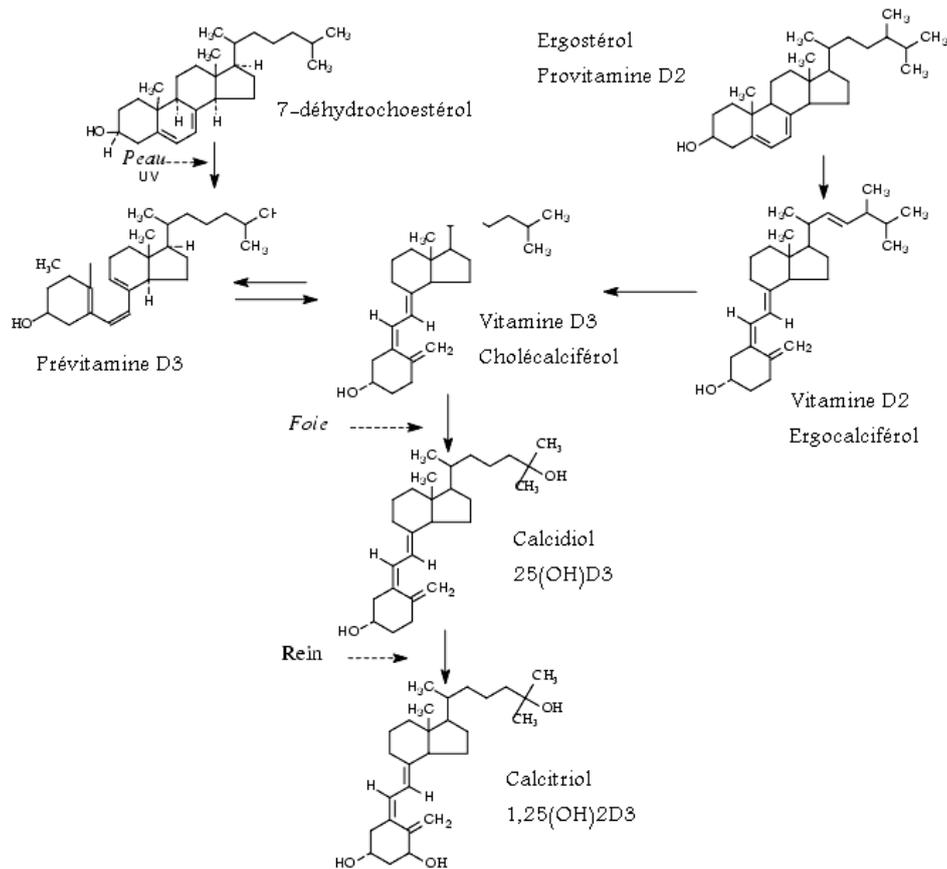


Figure 7 : les étapes de la formation du 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

- De la provitamine D à la vitamine D<sub>3</sub>

Elle est initiée principalement dans la peau : les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (provitamine D cutanée) présent normalement dans les couches profondes de la peau pour produire la pré-vitamine D<sub>3</sub>. Il s'agit d'une réaction physicochimique où l'absorption des photons d'une certaine énergie par le 7-déhydrocholestérol provoque un réarrangement de structure (photoisomérisation). Cette pré-vitamine D<sub>3</sub> est intrinsèquement instable et rapidement elle va subir un réarrangement de ses doubles liaisons pour former le cholécalciférol (ou vitamine D<sub>3</sub>).

L'absorption intestinale de la vitamine D d'origine alimentaire se fait de façon passive dans l'intestin grêle. Elle va rejoindre ensuite la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.

- Le transport de la vitamine D<sub>3</sub> au foie

La vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> passe ensuite dans le sang circulant, puis elle est transportée jusqu'au foie grâce à une protéine porteuse, **la vitamin D-binding protein (DBP)**. Elle ne peut circuler librement dans le plasma que véhiculée par cette protéine qui la protège de l'oxydation.

La vitamine D d'origine cutanée représente habituellement environ 90% de la vitamine D circulante.

- Les variations de synthèse

Tout d'abord, les rayonnements ultraviolets sont facilement arrêtés par les nuages ainsi que les poussières dans l'atmosphère : d'où une faible efficacité de ce rayonnement dans les villes polluées. L'efficacité varie aussi d'après leur angle d'incidence, la latitude et la saison de l'année.

De plus pour une même dose, une peau hypopigmentée va produire plus de vitamine D<sub>3</sub> qu'une peau hyperpigmentée : la couche kératinisée ou les pigments mélaniques vont arrêter les rayons ultraviolets. Il y aura donc une prédisposition des africains par exemple à faire des carences en vitamine D lorsqu'ils iront habités dans des pays peu ensoleillés.

Enfin, la quantité de 7-déhydrocholesterol stockée dans la peau diminue avec l'âge ce qui induit une nette diminution de la synthèse cutanée de vitamine D<sub>3</sub> au cours du vieillissement.

### **II.C.1.b. L'activation de la vitamine D**

- L'étape hépatique : la synthèse de 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> ou 25(OH) D<sub>3</sub>

Dès qu'elle arrive dans le foie, la vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> est hydroxylée en position C-25 par la 25-hydroxylase (CYP2R1) : elle est ainsi transformée en 25(OH) D<sub>3</sub>, 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> ou calcidiol. D'autres enzymes, telle que la CYP27A1, peuvent également catalyser cette hydroxylation : ces cytochromes sont situés dans le réticulum endoplasmique ou dans les mitochondries.

Cette 25(OH) D<sub>3</sub> représente la forme de stockage avec une demi-vie plasmatique de deux à trois semaines. Elle est stockée dans le tissu adipeux et les muscles ce qui a pour conséquence que les sujets maigres ont une capacité de stockage plus faible que les sujets gras et sont donc susceptibles d'être plus facilement carencés.

Elle va ensuite être prise en charge par la protéine plasmatique DBP pour être véhiculée jusqu'au rein, l'endocytose du complexe 25(OH) D<sub>3</sub>/DBP *via* la mégaline est l'une des voies d'entrée dans la cellule rénale du tube contourné proximal (Nykjaer et al. 1999).

- L'étape rénale

Dans le tubule proximal, elle est hydroxylée en position C-1 par la 25(OH) D1-alpha hydroxylase (CYP27b1) mitochondriale et ainsi transformée en 1,25-dihydroxyvitamine D, 1,25(OH)<sub>2</sub> D ou calcitriol : qui est la forme biologiquement active avec une demi vie plasmatique de quatre heures.

Le rein est à l'origine de l'essentiel du calcitriol circulant, mais d'autres tissus cibles de la vitamine D (monocytes, peau, placenta, os, parathyroïdes, pancréas, peau, ganglions lymphatiques, poumon et glandes surrénales) expriment également cette enzyme (M Hewison et al. 2000). La production extrarénale de 1,25(OH)<sub>2</sub> D est connue depuis longtemps et a été confirmée plus récemment (Lambert et al. 1982). Mais le rôle physiologique auto/para ou endocrine du calcitriol produit de façon extrarénale reste encore largement méconnu.

Une fois synthétisée, la vitamine D<sub>3</sub> active va diffuser dans l'organisme et agir sur ses organes cibles tels que l'intestin, l'os, les reins et les parathyroïdes.

### **II.C.1.c. Le stockage et la dégradation de la vitamine D**

- Le stockage

Le stockage semble avoir lieu dans le muscle, le tissu adipeux et le foie. Le renouvellement du stock est lent : une charge massive unique empêche une carence pendant deux à trois mois.

- Le catabolisme et l'élimination du calciférol (Tissandié et al. 2006)

La concentration circulante de la vitamine D active dépend également de son catabolisme. La CYP24A1 catalyse la conversion de 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> en 1,24,25-trihydroxyvitamine D<sub>3</sub> : c'est la première étape dans la voie de dégradation de la vitamine D qui aboutira à la formation d'acide calcitroïque inactif.

La CYP24A1 est ubiquitaire et contrôle ainsi les concentrations locales de vitamine D active au niveau des différents tissus, elle peut aussi catalyser une hydroxylation en C-23 et produire de la 1- $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub> D-26,23-lactone.

Le calcitriol stimule l'expression CYP24A1 et active ainsi sa propre destruction alors que la PTH l'inhibe.

L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie fécale.

## **II.C.2. Les actions physiologiques de la vitamine D**

### **II.C.2.a. Au niveau intestinal**

La  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  est une hormone hypercalcémiant.

Elle permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates. On connaît pour le moment deux sites d'action : sur la bordure des cellules intestinales, la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  augmente la synthèse du transporteur du calcium (CaT1) ; c'est le mode d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium.

De plus, dans les cellules intestinales, elle augmente la synthèse d'une protéine : la calbindine qui favorise le transport du calcium contre un gradient de concentration entre les cellules intestinales et le plasma, ce qui entrainera la diffusion passive des ions phosphates (Tissandié et al. 2006).

### **II.C.2.b. Au niveau osseux**

L'élévation de la calcémie et de la phosphatémie joue un rôle dans la déposition du minéral sur la matrice osseuse. Lorsqu'il y a une carence en vitamine D, ces concentrations chutent, ce qui va contribuer à la déminéralisation du squelette.

Si on a une hypocalcémie, la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  va activer de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuse de l'os en ostéoclastes (Tissandié et al. 2006)

Le second effet est celui de freiner l'hyperfonctionnement des glandes parathyroïdiennes (Rebiere 1987).

### **II.C.2.c. Au niveau rénal**

La  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  va augmenter la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique.

Son effet stimulant sur la réabsorption tubulaire des phosphates est secondaire à l'inhibition de la sécrétion de PTH produite par l'hypercalcémie qui est associée à l'administration de vitamine D.

Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH (Tissandié et al. 2006).

### **II.C.2.d. La finalité de l'action de la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ au niveau intestinal, osseux et rénal**

La finalité est d'accroître le pool phosphocalcique disponible dans l'organisme pour la minéralisation : il s'agit d'une redistribution interne des minéraux phosphocalciques de l'os ancien profond vers la matrice ostéoïde néoformée.

### **II.C.2.e. Les autres effets de la vitamine D**

- Au niveau du pancréas

L'action de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  sur le pancréas se caractérise par la stimulation de la synthèse de l'insuline.

Les cellules bêta des îlots de Langerhans qui sont les cellules responsables de la synthèse de l'insuline sont riches en CaBP (calcium-binding protein). De plus, lors de carence en vitamine D, on observe une diminution de la synthèse d'insuline.

- Au niveau du muscle

Les effets musculaires de la vitamine D sont liés à la présence de VDR dans les cellules musculaires, sur lesquels la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  peut avoir un effet génomique par l'augmentation de la surface des fibres musculaires de type 2, mais également non génomique par l'augmentation de la disponibilité du calcium cytosolique (Boonen, Paul Lips, Bouillon, Heike A Bischoff-Ferrari, Vanderschueren, et Haentjens 2007a) (S Kato et al. 1999).

- Au niveau du système immunitaire

La  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  est un puissant immunomodulateur *in vitro* (Arnson, Amital, et Shoenfeld 2007) : les lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques expriment le VDR. Ainsi, la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  inhibe la prolifération des lymphocytes T ( plus particulièrement les  $\text{Th}_1$ ), des lymphocytes  $\text{CD}_4$  et modifie la sécrétion des cytokines : en diminuant l' $\text{IL}_2$  (ou interleukine  $_2$ ) et l' $\text{INF}\gamma$  (interféron gamma) et en augmentant l' $\text{IL}_5$  et l' $\text{IL}_{10}$ . De plus, la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  inhibe la prolifération d' $\text{IL}_6$  (qui a un rôle dans les réactions auto-immunes), régule la sécrétion des anticorps par les lymphocytes B, favorise la différenciation des macrophages et bloque la différenciation des cellules dendritiques.

### **II.C.3. Le mécanisme d'action cellulaire de la vitamine D**

Il est double : une action « génomique » et une action « non génomique ».

#### **II.C.3.a. Action génomique**

L'action « génomique » est le mode d'action classique de plusieurs hormones stéroïdes et la vitamine D dans sa forme active : le calcitriol, est une hormone stéroïdienne.

Il traverse la membrane plasmique et se fixe sur un récepteur spécifique (VDR) qui a une affinité 100 fois supérieure pour le calcitriol que pour la  $25(\text{OH}) \text{D}$ . Le couple VDR-calcitriol forme un hétérodimère avec le récepteur X aux rétinoïdes, il va ensuite passer la membrane nucléaire et va se fixer sur les séquences promotrices de l'ADN de gènes cibles (VDRE) et régule ainsi la transcription de leur ARN messenger, aidé par le jeu de co-répresseurs et de co-activateurs. Il s'ensuit une activation de la transcription du gène de CYP24A1.

Le VDR appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, qui regroupe les récepteurs aux différents stéroïdes, aux hormones thyroïdiennes, à l'acide rétinoïque et au 1,25(OH)<sub>2</sub> D. De plus, il est quasi ubiquitaire : il a été détecté dans plus de trente tissus chez l'homme comme les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules de Langerhans, les monocytes, les cardiomyocytes, les cellules bêta du pancréas, les cellules endothéliales, les neurones, les cellules coliques, les lymphocytes T de la peau normale, les cellules du système immunitaire cutané...

- Les polymorphismes du VDR

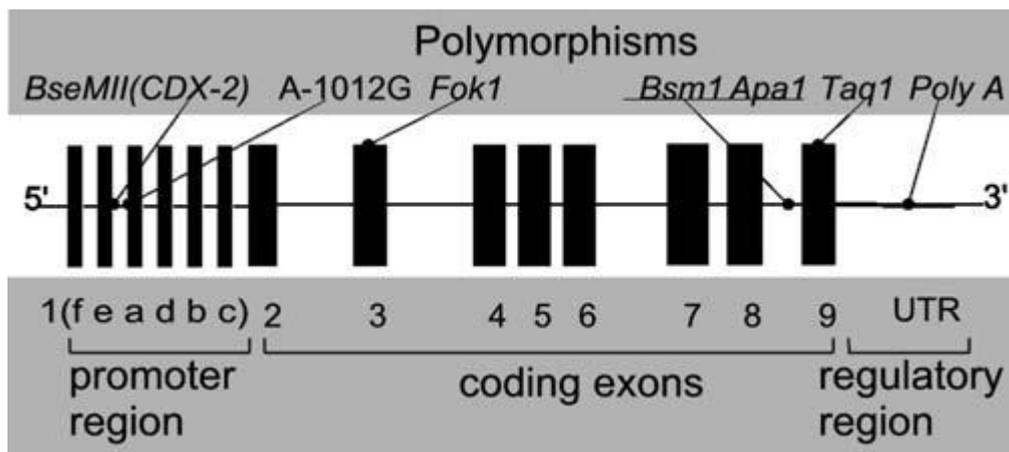


Figure 8 : le gène du VDR avec la mise en évidence des polymorphismes étudiés (Moon, Anthony A Fryer, et Richard C Strange 2005)

Le gène du VDR est situé sur le chromosome 12q13 et il contient 6 régions promoteurs entre 1a et 1f puis 8 exons de 2 à 9.

L'existence d'un polymorphisme génétique du VDR constitue également un facteur important de susceptibilité individuelle aux effets biologiques de la vitamine (Uitterlinden et al. 2004).

Ainsi par exemple, la présence ou l'absence de certains sites de restrictions sur l'ADN du VDR (*Bsm1*, *Fok1*, site *PolyA*, *Apa1*) pourrait influencer la susceptibilité individuelle à développer un mélanome malin (Hutchinson et al. 2000), un cancer du sein (Lundin et al. 1999) (Curran et al. 1999), ou un cancer de la prostate (Habuchi et al. 2000).

### II.C.3.b. Action non génomique

La vitamine D peut aussi exercer une action « non génomique » : elle est capable d’agir de façon très rapide, en moins d’une heure, sur ses cellules cibles comme par exemple l’ostéoblaste (15a), en activant des voies de signalisation variées (protéines kinases A et C, phospholipase C, PI3K et MAP kinases).

Il a été montré qu’un VDR fonctionnel (c’est-à-dire qui se lie au calcitriol) peut être détecté à la membrane cellulaire au sein de structures appelées les cavéoles (Huhtakangas et al. 2004). Il apparaît que le calcitriol est très flexible (position des cycles autour des carbones 6–7) et puisse adopter plusieurs conformations lui conférant des formes différentes, modulant ainsi son affinité pour les récepteurs VDR en position membranaire ou nucléaire.

Ainsi, la forme 6-s-cis est le médiateur des effets rapides non génomiques alors que la forme 6-s-trans est celui des effets génomiques (Norman et al. 1997). Des agonistes «bloqués» dans la conformation induisant les effets rapides uniquement ont pu être synthétisés. Le rôle de cette action non génomique est encore mal connu, ainsi que la plupart des effets rapides nécessitent la présence du VDR.

### II.C.4. La régulation du métabolisme de la vitamine D

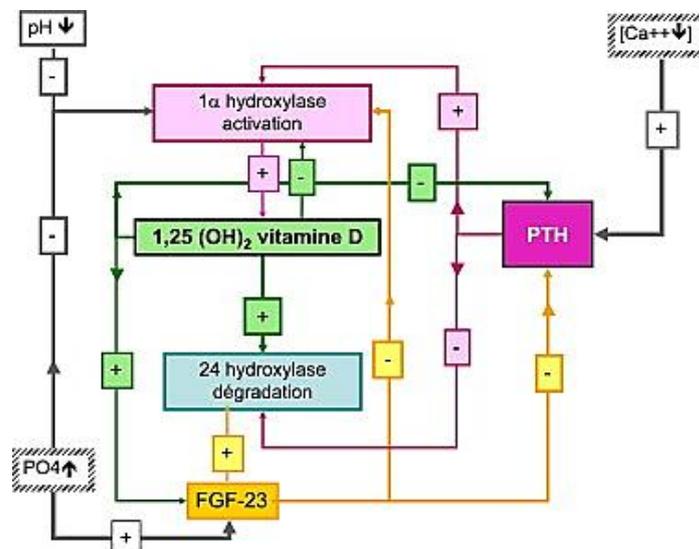


Figure 9 : la régulation du métabolisme du calcitriol (Jean et al. 2009)

La synthèse de 25(OH) D est peu régulée : plus la quantité de vitamine D synthétisée ou absorbée est grande, plus la concentration sérique de 25(OH) D s'élève. Pour autant, la transcription de CYP27A1 est sous la dépendance de facteurs nucléaires tels que PPAR $\alpha$  et  $\gamma$  (activés par des acides gras poly-insaturés), small heterodimer partner (SHP) et hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF4 $\alpha$ ) (Bouillon et al. 2008).

Dans le rein, l'activité de la CYP27B1 (responsable de la synthèse de 1,25(OH) $_2$  D $_3$ ) est très étroitement régulée : tout d'abord la parathormone libérée par les glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie exerce un contrôle négatif. Et à l'inverse, une hypercalcémie, une hyperphosphatémie et ou une augmentation de la concentration plasmatique de 1,25(OH) $_2$  D $_3$  inhibent la libération de la parathormone.

De même, les phosphates, le calcium, la 1,25(OH) $_2$  D $_3$  ainsi que d'autres facteurs comme l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1), l'insuline, la calcitonine et le FGF 23 (fibroblastic growth factor 23) peuvent aussi agir sur la CYP27B1 et donc sur le taux circulant de 1,25(OH) $_2$  D $_3$ . (Miller et Portale 2000) (Martin Hewison et al. 2007)

### **II.C.5. Le dosage de la vitamine D**

Réalisé au laboratoire d'analyses, ce dosage coûte 29 euros ; il est remboursé par la Sécurité sociale. La technique qui fait référence aujourd'hui utilise un automate appelé Diasorin® : c'est une norme reconnue et c'est ce mode de dosage qu'utilise les scientifiques pour leurs recherches.

Le calcifédiol ou 25(OH) D correspond à la forme qui reflète le mieux la quantité de vitamine D stockée et disponible dans l'organisme. C'est cette forme que l'on va doser. Le laboratoire donnera les résultats en millimoles par litres ou en nanogrammes par millilitres : 75 nmoles/l équivalent à 30 ng/l.

Les normes officielles pour la vitamine D sont : une carence pour une concentration en 25(OH) D inférieure à 25 mmol/l, une insuffisance entre 25 et 75 mmol/l et une concentration normale entre 75 et 250 mmol/l.

Attention cependant, même entre deux laboratoires effectuant ce dosage régulièrement et utilisant le même type d'automate, il existe des différences de résultats. Le résultat du dosage reste une estimation de la vraie valeur de vitamine D.

Pour l'avenir, deux pistes semblent intéressantes : le prélèvement de sang au niveau du doigt comme pour doser la glycémie et l'évaluation du taux de vitamine à l'aide d'un questionnaire. Le prélèvement au niveau du doigt n'est pas disponible pour l'instant en France mais c'est une technique peu agressive et facile à mettre en œuvre ce qui permettrait un dépistage auprès d'un grand nombre de personnes. En ce qui concerne le questionnaire, on pourrait apprécier le niveau d'exposition solaire et les habitudes alimentaires des patients : ceci n'aurait pas la fiabilité du dosage mais on pourrait sélectionner les patients à risque (Houssin 2010).

## **II.D. Epidémiologie**

### **II.D.1. En France**

#### **II.D.1.a. Etude SU.VI.MAX-OS**

SU.VI.MAX veut dire : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oxydants

L'étude SUVIMAX-OS, coordonnée par le Dr S. Hercberg (directeur de recherche à l'INSERM) et le Pr P.J. Meunier (de l'INSERM de Lyon), a inclus plus de 1 500 sujets en bonne santé : 804 femmes de 35 à 60 ans et 765 hommes de 45 à 60 ans, de 20 villes de France.

Les critères biologiques étaient les taux sériques de 25(OH) D de parathormone, de calcium, de la créatinine et de l'albumine.

Cette étude a révélé que le taux sérique de vitamine D varie selon les régions : les valeurs les plus basses dans le nord et les plus hautes dans le sud. Soixante quinze pour cents des sujets avaient un niveau sérique de 25(OH) D inférieur à 31 ng/mL, ce qui correspond à une insuffisance en vitamine D et 14% des sujets des valeurs de 25(OH) D inférieures ou égales à 12 ng/ml, ce qui est la limite inférieure chez l'adulte en hiver. Parallèlement était observée une augmentation de la parathormone.

Ces observations confirment que les citoyens français ont un apport alimentaire en vitamine D très souvent insuffisant pour compenser le manque d'ensoleillement et suggèrent d'évaluer l'intérêt clinique d'une supplémentation à faibles doses de vitamine D en hiver.

#### **II.D.1.b. Une étude cohorte de 2006 sur des femmes européennes ménopausées**

Les chercheurs ont étudié 8 532 femmes européennes ménopausées, âgées d'au moins 48 ans, recrutées lors de la visite de sélection d'une étude visant à estimer l'efficacité d'un traitement contre l'ostéoporose (O Bruyere et al. 2006). Les patientes étaient considérées comme ostéoporotiques si leur densité minérale osseuse lombaire ou fémorale était inférieure ou égale à 0,840g/cm<sup>2</sup> et 0,600g/cm<sup>2</sup>, respectivement.

Les pays qui ont participé à l'étude sont : l'Allemagne, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la France, la Hongrie, l'Italie, la Pologne et le Royaume-Uni. La mesure de 25(OH) D a été réalisée en utilisant DiaSorin®.

Le taux sérique moyen mesuré de 25(OH) D est de 27,2 ng/ml, le taux moyen le plus bas est obtenu en France (20,6 ng/ml) et le plus élevé en Espagne (34 ng/ml). Dans l'ensemble de la population, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 79,6% et 32,1%, lorsque l'on considère respectivement la valeur seuil de 32 ou celle de 20 ng/ml. La prévalence de l'insuffisance en 25(OH) D à la valeur seuil de 32 ng/ml atteint 90,4% en France.

Cette étude met en avant les carences importantes en vitamine D des femmes ménopausées européennes : elles sont encore plus importantes dans certains pays dont la France.

## **II.D.2. Dans le monde**

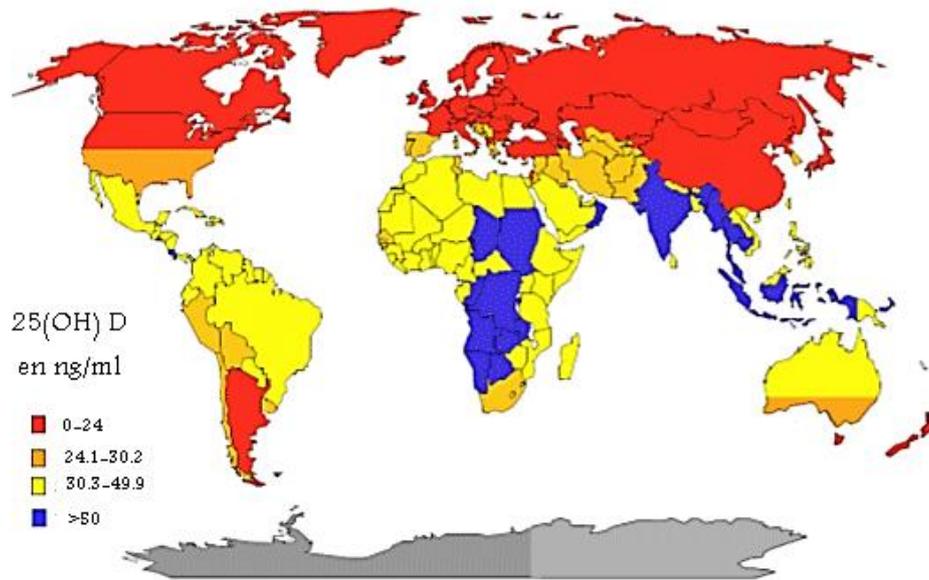


Figure 10 : niveaux moyens de vitamine D par pays (Edward D. Gorham et al. 2009)

### **II.D.2.a. Etude en 1995 sur la population européenne**

Cette étude a été faite par Van der Wielen et al, et publiée par *THE Lancet*. Dans cette étude, ils ont étudié les concentrations de 25(OH) D chez 824 sujets de 11 pays européens et habitant 16 villes : une en Norvège, au Danemark, en Hollande, en Belgique, en Hongrie, en Espagne, en Italie et au Portugal, deux en Grèce et trois en France et en Suisse. Les personnes participant étaient âgées de 71 à 76 ans.

Les échantillons ont été prélevés de janvier à mars et analysés sur un même site : les résultats ont révélé que 36% des hommes et 47% des femmes avaient une concentration en 25(OH) D inférieure à 12ng/ml. Les moyennes de 25(OH) D allaient chez les hommes de 10 ng/ml en Grèce à 23,6 en Suisse, et chez les femmes de 8,4ng/ml en Espagne à 19,2 en Suisse.

De façon surprenante ce sont les pays les plus au sud de l'Europe qui ont affiché la plus faible concentration en 25(OH) D, cette différence peut être expliquée en partie par le fait que parmi ces personnes il y en avait 93 qui étaient supplémentés en vitamine D ou s'exposaient à des UV en cabine, 1/3 venaient de Norvège et 1/3 du Danemark (van der Wielen et al. 1995).

#### **II.D.2.b. Une étude cohorte de 2006 sur des femmes européennes ménopausées (Bruyere et al. 2006)**

#### **II.D.2.c. Une étude de grande ampleur en 2008 à partir de la cohorte américaine *National Health and Nutrition Examination Surveys***

Cette cohorte américaine a été réalisée entre 1988 et 1994 puis entre 2000 et 2004, et elle englobe toute la population y compris les enfants et les femmes enceintes.

Au total on recense 18 158 prélèvements entre 1988 et 1994 et 20 289 sur la deuxième période. Il apparaît tout d'abord de cette étude une baisse significative des concentrations moyennes de 25(OH) D entre 1988 et 2004, les auteurs ont attribués cette diminution à l'augmentation de l'IMC et à la protection accrue contre le soleil (Looker et al. 2008).

#### **II.D.2.d. En conclusion**

Selon les populations testées et les périodes de l'année : 50 à pratiquement 100% des personnes testées ont une concentration en 25(OH) D inférieure à 30 ng/ml. On peut considérer alors que cette carence en vitamine D est pandémique (Souberbielle et al. 2008).

MF Holick en 2007, estime que près d'un milliard de personnes dans le monde ont une insuffisance en vitamine D et que 40 à 100% des personnes âgées vivant chez elles que ce soit aux USA ou en Europe sont carencées (Michael F Holick 2007).

Cette situation ne se limite pas aux populations françaises et américaines. Toutes les personnes vivant dans des pays où l'ensoleillement est faible, aux latitudes nord principalement, sont exposées à un risque d'insuffisance en vitamine D.

Lorsque les phénomènes épidémiologiques constatés ne sont pas suivis d'action de la part des acteurs de santé ou des pouvoirs publics, de nouvelles publications redémontrent la même chose, toujours sans réaction, ainsi de suite. Alors même qu'il n'y a plus de doute sur l'hypothèse de départ (R Vieth et al. 2007g).

### **II.D.3. Les facteurs de risque de carence**

#### **II.D.3.a. La localisation géographique**

Selon la latitude, l'intensité des rayons ultraviolets varie. L'intensité est maximale au niveau de l'équateur et s'atténue avec l'augmentation de la latitude. Dans les latitudes moyennes et élevées comme en Europe, les radiations ont plus de chemin à parcourir.

En 1997 en France, une étude sur la vitamine D a montré les disparités au niveau national de la carence en vitamine D. En effet, le pourcentage de personnes très carencées c'est-à-dire avec une concentration en 25(OH) D inférieure à 12 ng/ml était de 0 dans le Sud-ouest, de 18% dans le Nord-est et de 29% dans le nord (M-C Chapuy et al. 1997).

L'altitude joue aussi un rôle sur la concentration en vitamine D : l'ensoleillement est de plus forte intensité en montagne qu'en plaine. Les rayons UVB sont en effet atténués en traversant l'atmosphère : ils seront donc moins atténués s'ils ont une faible distance à parcourir dans l'atmosphère. De plus ces UVB sont atténués par les particules en suspension dans les zones polluées : ces zones se situent surtout autour des grandes villes et plutôt en plaine ce qui va majorer la faible intensité d'UVB au sol (Webb 2006).

#### **II.D.3.b. Les saisons**

La synthèse de vitamine D varie de la même manière selon les saisons. Pendant les mois d'hiver, les radiations sont moins intenses et de plus courte durée, ce qui explique pourquoi la synthèse de vitamine D est plus difficile pendant les mois d'hiver dans beaucoup de pays de l'hémisphère Nord.

### **II.D.3.c. La couleur de peau**

La pigmentation de la peau est un facteur protecteur contre les coups de soleil mais c'est une cause principale dans la carence en vitamine D parce que la mélanine absorbe les rayons UVB.

D'où l'attention que l'on doit porter aux migrants, chez lesquels le phototype n'est plus adapté à l'environnement : les phototypes clairs migrants dans des zones très ensoleillées risquent d'être brûlés et de contracter un cancer de la peau alors que les phototypes foncés migrants dans des zones peu ensoleillées risquent d'être carencés en vitamine D (Webb 2006).

### **II.D.3.d. L'âge**

La synthèse de la vitamine D diminue avec l'âge car la peau des personnes âgées contient moins de 7-déhydrocholestérol, ce qui est la base de la synthèse endogène de vitamine D (MacLaughlin et M F Holick 1985).

Pour agir sur cette carence en vitamine D, chez une personne âgée, cela va donc plus dépendre des apports oraux que chez une personne jeune.

De plus la sécrétion de PTH secondaire à une carence en vitamine D augmente avec l'âge (De Cock et al. 2008). Cela veut dire que pour une même carence en vitamine D, une personne âgée va développer une hyperparathyroïdie plus importante qu'une personne jeune et nous savons que cette hyperparathyroïdie est délétère pour l'os donc on va devoir être vigilant vis-à-vis du statut en vitamine D des personnes âgées.

### **II.D.3.e. Les pathologies chroniques**

Les pathologies qui induisent une hypovitaminose D sont :

- une insuffisance rénale chronique (pas avoir de synthèse possible de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ ) ;
- les malabsorptions comme la maladie de Crohn ou la maladie coeliaque ;
- un by-pass ;
- une insuffisance hépatique ;
- un syndrome néphrotique ;
- des séquelles de brûlure étendue (diminution de la capacité de la peau à synthétiser la vitamine D) ;
- une hyperparathyroïdie primaire (excès de transformation de  $25(\text{OH}) \text{D}$  en  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  ce qui produit une faible concentration en  $25(\text{OH}) \text{D}$ ) ou une hyperthyroïdie ;
- des tumeurs osseuses (sécrétant le FGF 23 en excès) ;
- des granulomatoses, des sarcoïdoses ou une tuberculose et certains lymphomes *via* les macrophages qui transforment en excès la  $25(\text{OH}) \text{D}$  en  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ .

### **II.D.3.f. L'indice de masse corporelle**

Plus l'IMC est élevé, plus on aura une concentration en  $25(\text{OH}) \text{D}$  faible. Cela s'explique par le fait que l'hyperplasie des cellules adipeuses que l'on rencontre chez un obèse va engendrer une séquestration de la vitamine D dans ces cellules et diminue sa biodisponibilité (Michael F Holick 2007).

### **II.D.3.g. Les traitements médicamenteux**

Les médicaments qui vont pouvoir modifier le métabolisme de la vitamine D sont : les anticonvulsivants comme GARDENAL® ou TEGRETOL®, les glucocorticoïdes, les antirétroviraux et les immunosuppresseurs utilisés en prévention de rejet de greffe.

Ces médicaments vont interférer avec le métabolisme de la vitamine D en augmentant la transformation du  $25(\text{OH}) \text{D}$  en  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ .

### **II.D.3.h. Le mode de vie**

- Les habitudes vestimentaires religieuses

Dans une étude danoise datant de 2001, le taux en 25(OH) D des femmes musulmanes voilées était de 2 ng/ml en moyenne et de 7 ng/ml pour les femmes musulmanes non voilées alors que ce taux chez les femmes non musulmanes d'origine caucasienne était de 19 ng/ml en moyenne (Glerup et al. 2000).

Dans les pays à fort ensoleillement comme la Turquie ou le Liban, le taux de femmes en carence de vitamine D (taux de 25(OH) D inférieur à 30 ng/ml) est de 84,9% en Turquie et de 76,7% au Liban, ce qui est paradoxalement élevé (P. Lips et al. 2006).

- Protection vis-à-vis du soleil

Les recommandations d'éviction du soleil ont débuté à la fin des années 1970. Il existe de nombreuses mesures de protection telles que le port de manches longues l'été, éviter de se mettre au soleil de midi à 16 heures et utiliser régulièrement une crème solaire : toutes ces mesures favorisent l'apparition de carence en vitamine D (van der Wielen et al. 1995).

En effet, l'utilisation des crèmes solaires diminue la production de vitamine D<sub>3</sub> de 92,5% pour un indice SPF 8 (Sun Protection Factor) et de 99% pour un SPF 15 (Michael F Holick 2007).

- La pratique d'activités sportives

Il y a eu des recherches à ce sujet et les auteurs supposent que les personnes qui font du sport régulièrement sont amenées à pratiquer des activités en plein air plus souvent que les personnes sédentaires (Forman, Edward Giovannucci, Holmes, Heike A. Bischoff-Ferrari, et al. 2007).

- Les autres facteurs

La perte d'autonomie est un facteur de risque d'hypovitaminose D et au contraire passer du temps en plein air pour jardiner ou faire du sport est un facteur protecteur (van der Wielen et al. 1995).

La consommation de poissons est un facteur protecteur. Par contre la consommation de calcium, contrairement aux idées reçues n'augmente pas la concentration en 25(OH) D.

## **II.E. Vitamine D et santé**

### **II.E.1. Vitamine D et ses effets osseux**

#### **II.E.1.a. L'action de la vitamine D sur l'os**

Elle intervient de deux manières sur l'os : par action directe sur les cellules de l'intestin et de l'os ce qui permet aux minéraux d'être absorbés puis incorporés à l'os. La deuxième manière, ce sera par action indirecte, lorsqu'en se fixant sur ses récepteurs, la vitamine D active les gènes intervenant dans la fabrication de la trame osseuse.

Dans le cas du rachitisme où il y a un défaut de fixation du calcium et des minéraux sur l'os, c'est le premier mécanisme qui est principalement en cause. Alors que dans le cas de l'ostéoporose où on a un défaut de la trame osseuse, c'est surtout le deuxième mécanisme qui est responsable : la synthèse des protéines constituant la trame osseuse dépend de gènes activés par la vitamine D.

#### **II.E.1.b. Le rachitisme par carence en vitamine D**

Dans le rachitisme comme dans l'ostéomalacie, le problème principal est une minéralisation insuffisante de l'os.

- Historique

Au début du XVII<sup>e</sup> siècle, les populations ont migré vers les villes industrialisées dans l'Europe du nord, leurs enfants ont alors développé une maladie osseuse invalidante : le rachitisme.

En 1822, Sniadecki a suggéré que le rachitisme dans les villes industrialisées du Nord de l'Europe était dû au manque de soleil.

Il avait été une pratique courante au Royaume-Uni Royaume-Uni et dans les pays scandinaves pour prévenir le rachitisme d'encourager les enfants à prendre une dose quotidienne d'huile de foie de morue (Michael F. Holick 1999).

En 1919, Huldschinsky a rapporté une amélioration du rachitisme chez des enfants qui ont été exposés à un rayonnement ultraviolet (à partir d'une lampe à mercure : 1 heure 2 fois par semaine pendant 8 semaines) (Huldschinsky 1928).

En 1921, Hess et Unger ont démontré que la lumière du soleil pourrait guérir le rachitisme lorsqu'ils ont exposé les enfants rachitiques au soleil sur le toit d'un hôpital de New York et ont démontré radiologiquement que le rachitisme avait été guéri (HESS et UNGER 1921).

Cela a conduit Hess et Weinstock à enquêter de façon indépendante à une utilisation du rayonnement ultraviolet sur la nourriture comme un moyen de conférer une activité antirachitique (Hess et Weinstock 1924). Puis Steenbock a apprécié son utilité et a introduit le concept d'irradier le lait comme un moyen de prévenir le rachitisme chez les enfants (Steenbock 1924). Cela a conduit à l'enrichissement du lait en vitamine D, qui a contribué à l'éradication du rachitisme aux États-Unis et dans les pays qui utilisaient cette pratique.

C'est le rachitisme qui a permis la découverte de la vitamine D.

- Symptomatologie clinique



**Figure 11 : un enfant souffrant de rachitisme (Michael F. Holick 2005)**

C'est entre 6 mois et 4 ans que l'affection se voit distinctement mais le déficit vitaminique D est également fréquent chez l'adolescent.

- L'hypotonie musculaire

Elle est due à l'action de la vitamine D au niveau du muscle : elle est responsable du retard des acquisitions motrices, de l'aspect ballonné de l'abdomen, des déformations thoraciques. L'hypotonie est liée à la déplétion phosphatée et à la carence en ATP. Elle peut être corrigée par l'administration de vitamine D.

- Des modifications squelettiques

Ces modifications seront dues à l'exubérance du tissu ostéoïde et à l'absence de charge en sels minéraux.

Au niveau du crâne, on aura un retard de fermeture des fontanelles ce qui va provoquer des déformations : un aplatissement occipital, une proéminence des bosses frontales.

An niveau du thorax : il y aura des nodosités visibles ou palpables de la jonction chondro-costale. Il pourra aussi y avoir des déformations secondaires ou ramollissement, c'est-à-dire un rétrécissement sous-mammaire ou un aplatissement antéro-postérieur.

Au niveau des os longs des membres : les lésions du cartilage de croissance se traduisent par l'existence de bourrelets épiphysaires notamment aux poignets et aux chevilles. Le ramollissement des os entraînera des déformations : des incurvations diaphysaires, une fermeture de l'angle cervicofémoral, une modification du bassin (C. Jézéquel 1999).



**Figure 12 : les os du fémur et du tibia observés dans le rachitisme une fois que l'enfant marche (Dimitri et N Bishop 2007)**

- les autres symptômes

Si la carence en vitamine D persiste, le retard de croissance en poids et en taille s'accroît et il existe souvent une anémie hypochrome associée.

- Aspects radiologiques (précoces)

La voûte crânienne est souvent amincie.

Le thorax présente un élargissement et une incurvation concave en dedans de l'extrémité antérieure des côtes et dans les formes graves, on aura une déminéralisation et des fractures avec cals exubérants.

Au niveau de la métaphyse, il y aura des lésions très précoces : élargissement transversal de la métaphyse, incurvation en cupule, apparition de spicules latéraux avec un aspect flou et dentelé de la ligne métaphysaire, traduisant l'évolution du rachitisme.

Et au niveau de la diaphyse, les signes sont discrets (dans les formes modérées) : simple diminution de la densité osseuse ou importante avec des déformations diaphysaires ou des pseudo-fractures de Looser Milkman. Les fractures vraies peuvent être multiples mais se voient plus rarement.

- Aspects biochimiques

Il y a constamment une diminution de l'absorption intestinale de calcium et du phosphore.

La calcémie est souvent normale et la phosphorémie est habituellement basse. Les autres paramètres biologiques à noter sont des phosphatases alcalines augmentées, c'est un signe précoce et fidèle: leur baisse permet de suivre l'évolution. Par ailleurs on note une hyperaminoacidurie.

Le dosage de la 25(OH) D<sub>3</sub> dans le sang confirme la carence.

Le dosage radio-immunologique de la parathormone a permis d'affirmer la réalité du syndrome d'hyperparathyroïdie dans le rachitisme carenciel.

- L'évolution

L'évolution spontanée se fait vers la guérison par minéralisation progressive : Le traitement accélère cette évolution.

Les complications pourront être de deux ordres : des pneumopathies aiguës par aggravation des infections broncho-pulmonaires notamment à cause de la mollesse du grill costal, de la faiblesse musculaire et du rôle de la vitamine D dans le système immunitaire. On pourra aussi avoir des cas de tétanie et des crises convulsives.

- Epidémiologie

- En France, en 2003 (données de la direction générale de la santé)

La mortalité et la morbidité en France était très élevée en France avant 1963, l'incidence a beaucoup diminué, mais n'est pas nulle, surtout dans les milieux défavorisés où la prévention est insuffisante : 0,22% des hospitalisations en pédiatrie générale sont liés aux conséquences d'un rachitisme et 6% des enfants recevraient des doses quotidiennes insuffisantes de vitamine D. De plus dans certaines régions de France peu ensoleillées, 24% des nourrissons auraient un taux sanguin de vitamine D insuffisant ou à la limite inférieure de la normale.

- Stratégie d'action efficace ou recommandée

L'adjonction de vitamine D dans les laits pour nourrissons et les laits de suite, instituée par arrêté du 13 février 1992 : supplémentation vitaminique D des laits 1<sup>ers</sup> et 2<sup>e</sup> âge à raison de 400 à 500 UI/l selon les marques. C'est insuffisant pour éviter les carences en particulier parmi les populations défavorisées consommant peu de lait artificiel.

L'utilisation des laits et produits laitiers frais de consommation courante supplémentés en vitamine D, comme l'autorise la circulaire du 11/10/2001, devrait améliorer le statut vitaminique D des adolescents, des femmes enceintes et des nouveau-nés, si leur coût reste d'un niveau acceptable pour les groupes à risque.

Une supplémentation en vitamine D de la femme enceinte ou allaitante permettrait de réduire les carences néonatales en vitamine D. En effet si la mère manque de vitamine D, son lait en manquera encore plus et cela compromet l'avenir osseux de l'enfant (Al-Atawi et al. 2009).

- Dans le monde

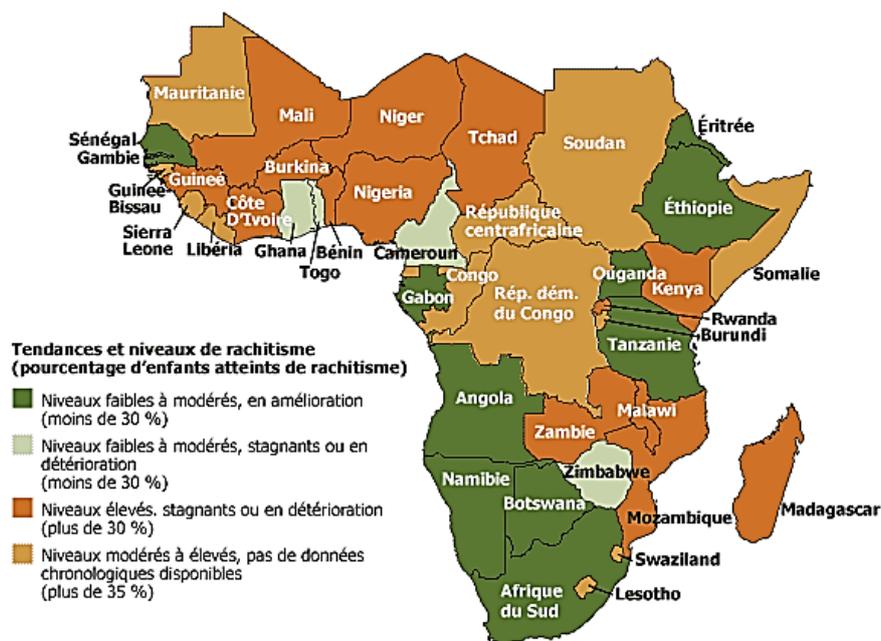
Le rachitisme est un problème important de santé publique dans de nombreux pays émergents, comme le Bangladesh où il touche 8% des enfants. Mais le rachitisme devient de plus en plus fréquent dans les pays occidentaux, il concerne alors principalement les enfants à la peau mâtée. En effet, le taux d'ensoleillement en Europe ou en Amérique du Nord est insuffisant pour une bonne synthèse en vitamine D des peaux mâtées c'est-à-dire très riches en mélanine. Mais à l'inverse, on observe aussi le rachitisme dans des régions très ensoleillées telle que le Moyen-Orient parce que les enfants et leur mère ne s'exposent pas au soleil.

#### L'exemple de l'Afrique subsaharienne en 2008 :

La région enregistre aujourd'hui le taux le plus élevé au monde de rachitisme infantile : 43%, sans amélioration au cours des 15 dernières années. À titre de comparaison, le pourcentage d'enfants atteints de rachitisme en Asie du Sud-est a chuté de 52 à 42% entre 1990 et 2006.

La répartition géographique du rachitisme entre les 41 pays d'Afrique subsaharienne ayant une population d'au moins 1 million de résidents et pour lesquels on dispose de données fiables sur les tendances nationales ou de données transversales récentes révèle des schémas intéressants. Deux régions présentent des niveaux élevés et stagnants ou des tendances à la détérioration : le Sahel (de l'Est du Mali au Tchad) et l'Afrique du Sud-Est (du Rwanda à la Zambie vers l'est jusqu'au Mozambique et Madagascar). Ces régions apparaissent en orange foncé sur la carte.

Pour d'autres pays qui sont sources de préoccupation, en jaune, des niveaux élevés de rachitisme ont été enregistrés lors d'enquêtes nationales récentes, mais l'absence d'une mesure de référence empêche la projection de tendances. Les pays ayant souffert récemment d'une certaine instabilité, qu'elle soit politique ou ethnique sont la République Démocratique du Congo, la Sierra Leone et le Burundi.



**Figure 13 : niveaux et tendances du rachitisme infantile en Afrique subsaharienne (Teller et Alva 2008)**

La carte révèle que, les taux de rachitisme demeurent relativement élevés dans l'essentiel de l'Afrique australe (en particulier en Namibie, au Botswana et en Afrique du Sud). Au cours des 20 dernières années, le rachitisme a diminué en Afrique de l'Est, passant de 46 à 35%, comme le démontrent les améliorations relevées en Ethiopie, en Ouganda et en Tanzanie, alors qu'il est resté identique ou s'est aggravé en Afrique de l'Ouest, au Sahel et en Afrique du Sud-est.

- La prévention et le traitement du rachitisme par supplémentation médicamenteuse

Ils se feront principalement par ZYMAD® (traitement et prophylaxie de la carence en vitamine D) et ZYMADUO® (prévention de la carie dentaire et du rachitisme vitaminoprive chez le nourrisson de 0 à 18 mois).

- ZYMAD® Cholécalférol, selon la Haute Autorité de Santé (2008) et le VIDAL® 2010

Les présentations sont : ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes, en flacon de 10 ml ou ZYMAD 80 000 UI, solution buvable en ampoule de 2 ml ou ZYMAD 200 000 UI, solution buvable en ampoule de 2 ml.

Selon les données IMS (cumul mobile annuel février 2007), ces spécialités ont fait l'objet de 897 807 prescriptions, toutes présentations confondues.

Carence en vitamine D de l'enfant: exemple de ZYMAD® 10 000 UI/ml

➤ Prophylaxie :

Sa mise en œuvre est recommandée chez tous les nourrissons et les jeunes enfants, dans les conditions actuelles de vie en cas d'exposition insuffisante au soleil (circulaires ministérielles du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971) en raison de la faible teneur des aliments en vitamine D.

Prématurés : 4 à 5 gouttes par jour.

De 0 à 24 mois : avec lait enrichi en vitamine D, la posologie est de 2 à 3 gouttes par jour ; sans lait enrichi en vitamine D, de 4 à 5 gouttes par jour et pour les enfants à la peau mâte, de 8 gouttes par jour.

Enfants et adolescents : sans pathologie digestive, la posologie est de 2 à 3 gouttes par jour et avec une pathologie digestive, de 2 à 6 gouttes par jour.

➤ Traitement :

7 à 13 gouttes par jour pendant 4 à 6 mois ou 14 à 26 gouttes par jour pendant 1 à 2 mois jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage. Ne pas dépasser une dose totale de 600 000 UI/an.

## Carence en vitamine D de l'enfant: exemple de ZYMAD® 200 000 UI

### ➤ Prophylaxie :

Sa mise en œuvre est : impérative chez tous les nourrissons de 0 à 18 mois, puis en période hivernale chez les enfants jusqu'à 5 ans révolus (circulaires ministérielles du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971) et recommandée chez les enfants et les adolescents lorsque les conditions de vie comportent une exposition insuffisante au soleil et une alimentation à faible teneur en vitamine D.

De 0 à 18 mois : sans lait enrichi en vitamine D ou chez l'enfant à peau pigmentée : 1 ampoule tous les 6 mois.

De 18 mois à la fin de l'adolescence : sans pathologie digestive, la posologie est d'une ampoule au début de l'hiver et avec une pathologie digestive ou recevant des anticonvulsivants : 1 ampoule tous les 3 mois.

### ➤ Traitement :

1 ampoule, renouvelable une fois à 6 mois, puis reprendre la prophylaxie habituelle pour prévenir les rechutes. Ne pas dépasser une dose totale de 600 000 UI/an.

Carence en vitamine D chez la femme enceinte : en prophylaxie, la posologie sera de 3 gouttes par jour à partir du 6<sup>e</sup> ou 7<sup>e</sup> mois. (ZYMAD® 10 000 UI/ml, solution buvable)

- ZYMADUO® cholécalciférol et fluorure de sodium, selon la Haute Autorité de Santé (2010) et le VIDAL® 2010

Les présentations sont : ZYMADUO® 150 UI et ZYMADUO® 300 UI, en flacons compte-gouttes de 12 ml.

D'après les données issues de la base IMS/Dorema (mai 2008), ZYMADUO® a fait l'objet de 1,083 millions de prescriptions par an, parmi lesquelles 593 000 étaient destinées à un nourrisson de moins de 9 mois et 490 000 à un enfant de 9 à 29 mois. La durée moyenne de prescription est de 69 jours.

La posologie est de 4 gouttes par jour, à prendre pures ou diluées dans un peu d'eau ou de jus de fruit (éviter les boissons lactées) en 1 seule prise quotidienne.

### **II.E.1.c. L'ostéomalacie carenciel**

C'est le rachitisme de l'adulte, par un défaut de minéralisation de la trame protéique de l'os par carence en vitamine D.

De plus, tout comme le rachitisme, c'est une maladie en augmentation.

L'ostéomalacie concerne principalement les personnes âgées, ceux qui portent des vêtements couvrants et ceux qui ne s'exposent pas au soleil.

Le principal symptôme de l'ostéomalacie est une douleur osseuse, ressentie généralement au niveau des hanches. Une douleur au niveau des os peut également être ressentie au niveau des bras, des épaules, des jambes et de la colonne vertébrale. L'évolution de la maladie ira jusqu'à ressentir un affaiblissement surtout musculaire avec une difficulté à se lever d'un siège ou à marcher par exemple.

Par ailleurs, comme une carence en vitamine D empêche également l'absorption du calcium, certains symptômes de carence en calcium peuvent apparaître tels que des spasmes musculaires, des crampes, des engourdissements et des picotements dans les membres et de l'engourdissement autour de la bouche, des mains et des pieds (Houssin 2010).

### **II.E.1.d. L'ostéoporose**

- Introduction

L'ostéoporose est définie comme une diminution de la masse osseuse accompagnée d'une détérioration de la qualité osseuse, ce qui va aboutir à une réduction de la force mécanique de l'os et à un risque accru de fracture.

Les personnes dont la densité minérale osseuse se situe plus de 2,5 écart-types au-dessous de la valeur moyenne observée chez les jeunes adultes sont considérées comme ostéoporotiques. La prévalence de l'ostéoporose augmente avec l'âge et est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (Johnell et Kanis 2004), c'est principalement un problème qui touche les femmes post ménopausées.

L'ostéoporose représente un problème majeur de santé publique en raison de la morbidité et de la mortalité associée aux fractures ostéoporotiques, en particulier au niveau de la hanche et des vertèbres (Steven R Cummings et Melton 2002) (Burge et al. 2006).

- Le rôle de la vitamine D

Elle favorise la fixation des minéraux sur la trame osseuse et elle régule les gènes des protéines constituant la trame osseuse (Cranney et al. 2007).

- La supplémentation en vitamine D

Selon les recommandations de l'AFSSAPS de 2006 concernant la prise en charge de l'ostéoporose de la femme post ménopause, « les traitements ne sont prescrits qu'après avoir corrigé une éventuelle carence en calcium et ou vitamine D, par correction des apports spontanés ou par supplémentation médicamenteuse ».

### - La dose optimale en vitamine D

Si les recommandations officielles sont de 400 UI au maximum par jour, il est clair depuis longtemps pour les experts qu'il en faudrait au moins 800 UI, voire 1 000 UI par jour pour assurer l'intégrité de l'os.

La dose optimale recommandée à l'heure actuelle est par conséquent de 800 UI par jour (Bess Dawson-Hughes, Robert P Heaney, Michael F Holick, Paul Lips, Pierre J Meunier, et al. 2005a), mais, nous allons le voir plus loin, les médicaments à base de calcium et de vitamine D indiqués dans l'ostéoporose sont le plus souvent dosés à 400 UI de vitamine D.

Cette dose de 800 UI de vitamine D par jour pourra être réduite à une dose par mois ou plusieurs fois par an à raison de 300 000 UI/an, la vitamine D étant liposoluble et stockée dans les tissus.

### - Les effets sur l'os

Pour prévenir un déficit, on associe habituellement du calcium et de la vitamine D au traitement médicamenteux des patients ostéoporotiques : des études ont clairement démontré que, pour être efficace, la supplémentation en calcium devait être accompagnée de vitamine D (Mawer et M Davies 2001) (Gennari 2001) (Scotti et al. 2001).

La vitamine D<sub>3</sub> et ses métabolites diminuent la perte de masse osseuse et l'incidence des fractures : on utilise seulement la vitamine D<sub>3</sub> dans les médicaments sur le marché malgré le fait que ses métabolites donnent de meilleurs résultats sur la perte osseuse ainsi qu'en terme de prévention des fractures, parce qu'ils sont plus chers (Richy et al. 2005).

La vitamine D est toutefois largement moins efficace que les bisphosphonates, elle complètera leur action : il a été prouvé que les bisphosphonates peuvent être inefficaces lors de carence en vitamine D. C'est pour cela qu'ont été mis sur le marché des médicaments à base de bisphosphonates et de vitamine D: par exemple FOSAVANCE® (acide alendronique 70 mg/ vitamine D3 2 800 ou 5 600 UI) ou ADROVANCE®.

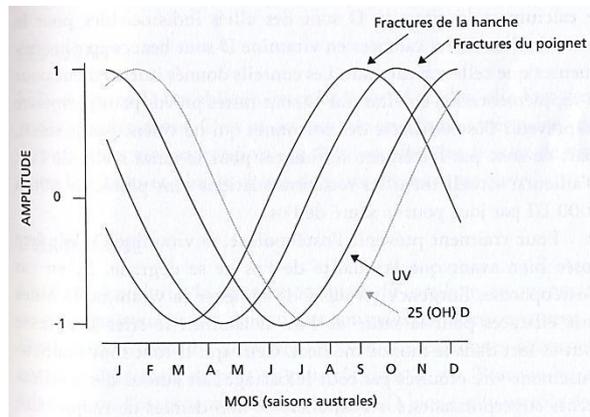
- Les spécialités à base de vitamine D et de calcium (VIDAL® 2010)

| Nom de spécialité                                  | Composition en calcium/vitamine D3  |
|--|---|
| CACIT VITAMINE D3®                                 | - 500 mg/440 UI : comprimé à croquer ou à sucer<br>- 1 000 mg/880 UI : granulé effervescent pour solution buvable |
| CALCIDOSE VITAMINE D®                              | - 500 mg/ 400 UI : poudre pour suspension buvable   |
| CALCIFORTE VITAMINE D3®                            | - 500 mg/ 400 UI : comprimé à croquer, à sucer ou dispersible   |
| CALCIPRAT D3®                                      | - 500 mg/400 UI : comprimé à sucer<br>- 1 000 mg/800 UI : comprimé à sucer  |
| CALCIUM VITAMINE D3 MYLAN®                         | - 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer   |
| CALCIUM VITAMINE D3 BIOGARAN®                      | - 500 mg/400 UI : comprimé à sucer  |
| CALCIUM VITAMINE D3 EG®                            | - 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer   |
| CALCIUM VITAMINE D3 RANBAXY®                       | - 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer   |
| CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM®                    | - 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer   |
| CALCIUM VITAMINE D3 SANDOZ®                        | - 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer   |
| CALCIUM VITAMINE D3 TEVA®                          | - 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer   |
| CALCOS VITAMINE D3®                                | - 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer   |
| CALPEROS D3®                                       | - 500 mg/400 UI : comprimé à sucer  |
| CALTRATE VITAMINE D3®                              | - 500 mg/400 UI : comprimé à sucer<br>- 600 mg/400 UI : comprimé sécable  |
| DENSICAL VITAMINE D3®                              | - 500 mg/400 UI : comprimé à croquer et à sucer   |
| EPTAVIT®   | - 1 000 mg/880 UI : comprimé effervescent   |
| FIXICAL VITAMINE D3®                               | - 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer<br>- 1 000 mg/800 UI : comprimé à sucer                           |
| IDÉOS®   | - 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer   |
| METOCALCIUM®                                       | - 600mg/400UI : comprimé à croquer ou à sucer   |
| NATECAL VITAMINE D3®                               | - 600mg/400UI : comprimé orodispersible   |
| OROCAL VITAMINE D3®                                | - 500 mg/200 UI : comprimé à sucer<br>- 500 mg/400 UI : comprimé à sucer  |
| OROCAL VITAMINE D3 poudre pour suspension buvable® | - 1 200 mg/800 UI : poudre pour suspension buvable  |
| OSSEANS D3®  | - 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer   |
| OSTEOCAL D3®                                       | - 500 mg/400 UI : comprimé à sucer  |

Si aucun laboratoire n'a intérêt à dépenser de l'argent pour la vitamine D et à en faire la promotion, ils n'ont, en revanche, souvent rien contre l'ajouter à leurs produits anti-ostéoporose (très coûteux), pour en augmenter l'efficacité. En effet, la vitamine D permet de réduire le nombre des fractures et d'améliorer la densité osseuse (Houssin 2010).

### **II.E.1.e. Les fractures**

La vitamine D seule et l'association avec le calcium permettent de réduire le risque de fracture. Chez la personne âgée, le déficit en vitamine D contribue aux fractures vertébrales mais c'est la fracture de la hanche qui a été le plus étudiée car c'est la plus fréquente et celle qui provoque les plus graves conséquences.



**Figure 14 : ensoleillement et fractures en Australie (Need et al. 2007)**

Cette étude australienne permet de bien voir que lorsque les UV sont faibles et le taux en vitamine D bas, le nombre de fractures est le plus haut : l'hiver correspond ici aux mois de juin à septembre puisqu'on est dans l'hémisphère sud (Need et al. 2007).

L'effet anti-fracturaire fait l'objet de nombreuses études dont des méta-analyses, qui comprennent des travaux hétérogènes et pour lesquelles il est parfois difficile de distinguer les effets du calcium et de la vitamine D : peu d'études se sont intéressées aux effets d'une supplémentation par de la vitamine D seule sur les fractures.

Une étude finlandaise a cependant montré qu'une forte dose de vitamine D administrée une fois par an limiterait les fractures des personnes âgées vivant en maison de retraite (Heikinheimo et al. 1992).

Par contre aucune étude scientifique digne de ce nom n'a démontré que le calcium seul permettrait une diminution des fractures. Des travaux ont indiqué que la seule supplémentation de vitamine D y parvenait, mais chez ces personnes, le calcium était présent en quantité suffisante : le calcium et la vitamine D sont des alliés indissociables pour la santé de l'os (Boonen, Paul Lips, Bouillon, Heike A. Bischoff-Ferrari, Vanderschueren, et Haentjens 2007b) mais les carences en vitamine D sont plus fréquentes que celles en calcium en général (Houssin 2010).

En 1992, Chapuy et al, ont démontré dans un large collectif de femmes très âgées (en moyenne 84 ans), vivant principalement en institution, qu'une supplémentation journalière de calcium (1 200 mg) et de vitamine D (800 UI) diminuait significativement le risque de fracture de la hanche, ainsi que de toutes les fractures non vertébrales sur 18 mois (MC Chapuy et al. 1992).

D'autres études sont venues depuis lors confirmer ces résultats, dont l'étude de Trivedi (Trivedi, Doll, et KT Khaw 2003) dans un large collectif d'hommes et de femmes ne vivant pas en institution et âgés en moyenne de 75 ans, dans laquelle une dose de 100 000 UI de vitamine D a été administrée tous les quatre mois.

Une méta-analyse incluant 5 études randomisées cliniques (ERC) ayant testé les effets de la vitamine D versus placebo sur le risque de fracture de la hanche (9 300 patients inclus), ainsi que sept ERC concernant le risque de fracture non vertébrale (9 800 patients inclus), concluent à une diminution du risque de 23 à 26% lorsque la dose administrée est équivalente à 700-800 UI/j (Heike A. Bischoff-Ferrari et al. 2005).

Cette même méta-analyse laisse en revanche apparaître que les études ayant utilisé des doses de vitamine D de 400 UI/j n'ont pas eu d'effet significatif sur les fractures. Ces auteurs suggèrent donc qu'il serait nécessaire d'atteindre des taux de 25(OH) D proches de 100 nmol/l afin d'obtenir cet effet antifracturaire.

Dans la méta-analyse de Tang et al, l'apport de 800 unités de vitamine D et de 1 200 mg de calcium réduit le risque de fracture de 24% si l'observance au traitement est supérieure à 80% (BM Tang et al. 2007).

Concernant le risque de chute, une méta-analyse évalue à 22% la diminution du risque de chute par la vitamine D à travers cinq ERC ayant étudié ce paramètre (Heike A Bischoff-Ferrari et al. 2004). Un paragraphe sur les chutes sera traité plus loin.

En 2005, au Japon, une étude mesurant les bienfaits de l'exposition solaire de 15 minutes par jour dans une population de personnes souffrant d'Alzheimer et institutionnalisées, rapporte un risque relatif multiplié par 3,7 dans le groupe de patients non exposés. Pendant un an, 11 fractures ont eu lieu dans le groupe des non exposés (162 personnes incluses) et 3 dans le groupe des exposés (162 personnes incluses) (Y Sato et al. 2005).

En 2006, en Finlande, est parue une étude intéressante sur une population jeune non carencée. Cette étude a été réalisée en 2006 chez 800 militaires âgés de 19 ans en moyenne, cette étude avait pour hypothèse principale que l'hypovitaminose D était un facteur de risque de fracture due à la fatigue ce qui est un problème de santé fréquent chez les sportifs et les militaires. Au terme de 3 mois de suivi, 22 fractures de fatigue ont été dénombrées : après analyse statistique, le fait d'avoir un taux de 25(OH) D en dessous de 30,2 ng/ml est significativement associé au risque de fracture de fatigue. Cette étude montre aussi que 50% des militaires avaient un taux de 25(OH) D inférieure à 30 ng/ml (Ruohola et al. 2006).

Néanmoins, deux autres études incluant un grand nombre de patients sont venues compromettre les certitudes concernant les bienfaits de la vitamine D sur la prévention des fractures et des chutes.

La première de ces études, RECORD (A Grant, A Avenell, et Campbell 2005) a évalué plus de 5 000 patients âgés de plus de 70 ans ayant eu une fracture sur un traumatisme mineur dans les 10 ans précédant leur inclusion. La randomisation a consisté en un groupe recevant le cholécalciférol seul (800 UI/j), le calcium seul (1g/j), l'association des deux ou le placebo. Dans cette étude, aucune différence sur le risque cumulé de fracture de hanche ou de toutes fractures confondues n'a été observée à travers les groupes, les auteurs ne rapportent pas non plus d'effet sur l'incidence des chutes. Malgré sa taille, cette étude reste critiquable, puisque qu'elle a été menée essentiellement par voie postale (à savoir l'envoi tous les quatre mois du traitement et du questionnaire pour le relevé des chutes et des fractures). Ceci explique probablement la faible observance des patients au traitement prescrit (la fréquence de retour des questionnaires de seulement 60% à douze mois et de 47% après deux ans). Ainsi, l'analyse en intention de traiter a considéré de nombreux patients comme recevant la vitamine D alors que plus de la moitié d'entre eux ne prenait plus ce traitement. De plus, chez les rares patients chez qui les taux de 25(OH) D ont été mesurés, l'administration de cholécalciférol (800 UI/j) a certes augmenté les taux circulants d'environ 25 nmol/l, comme attendu à cette dose, mais le taux moyen de 25(OH) D n'atteignait que 62 nmol/l, soit une valeur relativement éloignée de l'objectif thérapeutique : plus de 75 nmol/l (Heike A. Bischoff-Ferrari et al. 2005).

Bien que les auteurs concluent à l'absence d'effet de la vitamine D sur la prévention des fractures, il existe quelques nuances à ces conclusions : la vitamine D ne peut prévenir les fractures que lorsque les patients prennent le traitement prescrit : 800 UI/j peuvent être insuffisantes chez des patients âgés et fragiles dont l'insuffisance vitaminique D est marquée (taux de 25(OH) D inférieur à 30 nmol/l). Enfin, en prévention secondaire, s'agissant ici de patients ayant déjà eu une fracture précédemment, l'administration de vitamine D avec ou sans calcium peut être insuffisante, et devrait conduire dans ce cas à un traitement spécifique par bisphosphonates ou autre.

L'étude dérivant de la « Women Health Initiative » ayant inclus plus de 18 000 femmes afin de recevoir du calcium (1 000 mg/j) plus de la vitamine D (400 UI/j) comparées à un nombre équivalent de sujets recevant le placebo (RD Jackson et al. 2006). Cette étude n'a pas non plus démontré de diminution significative du risque de fracture malgré 7 ans de suivi, mais au contraire une augmentation du risque de lithiase rénale retrouvée chez 449 femmes dans le groupe traité et 381 femmes dans le groupe placebo. Ici encore, une méthodologie relativement peu rigoureuse a conduit à un résultat globalement négatif : la majorité des patientes avait moins de 70 ans et un faible risque de fracture. Deux tiers prenaient spontanément des apports calciques de 800 mg/j et vitaminiques D de 200 UI/j et deux tiers également avaient pris ou prenaient une substitution hormonale, 17% d'autres traitements antirésorbeurs comme les bisphosphonates. Malgré ces limitations, un effet positif de la vitamine D sur la densité minérale osseuse au niveau de la hanche était présent. De plus, le risque de fracture de la hanche était effectivement diminué de 20 à 30% par le calcium et la vitamine D chez les femmes âgées de plus de 60 ans, chez celles avec une bonne observance au traitement (ayant pris plus de 80% du traitement prescrit) et chez celles qui ne prenaient pas déjà des suppléments calciques. De cette étude on conclura par conséquent que l'administration de 400 UI/j de vitamine D<sub>3</sub> a peu de chance d'être bénéfique en addition à d'autres suppléments de calcium et de vitamine D chez des femmes relativement jeunes et non ostéoporotiques.

Afin de départager ces études contradictoires, il faut se tourner vers des méta-analyses avec un nombre important de participants qui permettent de faire ressortir des résultats qui sont à la limite de la significativité dans des essais randomisés classiques.

En 2006, Avenell et al ne rapportent pas de bénéfices sur le risque de fracture de la vitamine D donnée seule (7 Essais contrôlés randomisés ou RCTs comprenant 18 935 patients) mais ils rapportent un bénéfice lorsque la vitamine D est donnée en association avec du calcium (7 RCTs comprenant 10 376 patients). Ce bénéfice était de 19% sur les fractures du fémur et de 13% sur les fractures non vertébrales (Alison Avenell et al. 2009).

En 2007, Boonen et al ont publié une méta-analyse basée sur 6 RCTs rassemblant 45 509 patients : la diminution du risque de fracture avec calcium et vitamine D est de 18% mais les auteurs ne retrouvent toujours pas d'effet avec la vitamine D seule (Boonen, Paul Lips, Bouillon, Heike A. Bischoff-Ferrari, Vanderschueren, et Haentjens 2007b).

En 2007, dans *The Lancet*, une méta-analyse australienne totalisant 27 RCTs et 63 897 patients (elle regroupe de grandes études négatives comme RECORD et WHI) retrouvent un risque diminué de fracture de 12% sous supplémentation en vitamine D et calcium. De même, les DMO du fémur et du rachis étaient significativement augmentés. En analysant les effets comparés du calcium et de la vitamine D, les auteurs retrouvent un risque relatif de fracture diminué de 10% dans les essais avec le calcium seul et de 13% dans les essais avec la vitamine D. Toutefois, les auteurs signalent que cette différence aurait pu être plus marquée si on avait utilisé des doses plus fortes de vitamine D (les doses de vitamine D utilisées étaient de 200 à 800 UI selon les études). Les auteurs ont remarqué que l'effet était d'autant plus marqué que les personnes étaient âgées (supérieur à 70 ans), en institution, de corpulence faible et avec des taux initiaux en calcium faibles. Pour conclure ils recommandent une supplémentation systématique de 1 200 mg de calcium et d'au moins 800 UI de vitamine D chez les personnes de 50 ans et plus (BM Tang et al. 2007).

Enfin, récemment une méta-analyse (publiée en 2009) composée de 12 essais randomisés portant sur l'effet antifracturaire de la vitamine D sur les fractures non vertébrales (42 279 patients inclus) et de 8 essais portant sur l'effet sur les fractures de hanche (40 886 patients inclus) montre que la vitamine D réduit significativement le risque de fractures non vertébrales de 20%. Cet effet est observé pour des taux de 25(OH) D d'au moins 30 ng/ml (75 nmol/l) et est obtenu avec une supplémentation pour des apports moyens journaliers de vitamine D3 entre 482 à 770 UI (Bischoff-Ferrari et al. 2009).

Ces méta-analyses (avec un nombre important de participants) mettent donc en avant l'effet positif de la vitamine D sur les fractures : actuellement les recommandations seraient plutôt de 800 UI de vitamine D (minimum) par jour pour la santé de l'os (Houssin 2010).

### **II.E.1.f. Les dents**

Selon un travail canadien, les femmes qui présentent une carence en vitamine D, au cours de leur grossesse, exposent leur enfant à des troubles bucco-dentaires et plus particulièrement à l'apparition de caries dès le plus jeune âge. Le Pr Robert Schroth de l'Université de Manitoba a suivi 206 femmes au cours de leur second trimestre de grossesse : seulement 10% d'entre elles avaient un taux de vitamine D conforme à la normale. Par la suite, l'auteur s'est intéressé à la santé bucco-dentaire de leurs enfants, lorsqu'ils ont atteint l'âge de 16 mois : 21,6% présentaient des défauts au niveau de leur émail et 33,6% des caries dentaires. En revanche, le peu de futures mamans présentant un taux de vitamine D normal sont celles dont les enfants ont le moins de caries (Schroth, Lavelle, et Moffatt 2005).

De plus, la vitamine D a un effet sur la perte des dents : différentes études rapportent un lien entre l'ostéoporose, une faible densité de l'os alvéolaire et la perte des dents (Payne et al. 1999). Dans un essai randomisé contre placebo de 3 ans conduit chez 145 sujets (d'âge moyen de 71,5 ans), la supplémentation par vitamine D (700 UI/j) et calcium (500 mg/j) diminue la perte des dents, alors que les taux de 25(OH) D augmentent de 71 à 112 nmol/l. Cet effet sur le périodonte est observé indépendamment de l'effet du calcium et de la vitamine D sur la densité osseuse (Dietrich et al. 2004).

### **II.E.1.g. L'arthrose**

L'arthrose est une affection chronique qui engendre des douleurs persistantes des articulations : le cartilage s'use progressivement et perd ses qualités d'origine, sa souplesse et son élasticité (le risque de développer cette maladie augmente donc avec l'âge). De plus il y aura une perte de qualité du liquide synovial, un liquide limpide qui, normalement, lubrifie l'articulation. L'arthrose serait le résultat d'un déséquilibre des mécanismes naturels de construction et de dégradation du cartilage, en faveur de la dégradation.

Elle atteint chaque personne de manière différente, les symptômes généraux sont : une douleur dans l'articulation atteinte, une sensibilité de l'articulation lorsqu'on applique une légère pression, une raideur de l'articulation, surtout au réveil ou après une période d'immobilité, une perte progressive de flexibilité dans l'articulation et parfois une inflammation.

Des études épidémiologiques ont évalué les relations entre la vitamine D et l'arthrose : en effet les chondrocytes expriment le VDR et une carence en vitamine D peut augmenter le catabolisme du cartilage (A Robin Poole 2009).

Plusieurs études montrent que plus le taux de vitamine D est bas, plus l'arthrose est fréquente, plus sa progression est rapide et plus les douleurs (pour l'arthrose du genou) sont intenses (Bergink et al. 2009). Des recherches ont aussi été menées sur les cellules du cartilage : lorsqu'on ajoute de la vitamine D, cela stimule la production du principal constituant du cartilage : le collagène. La vitamine D aiderait à lutter contre la destruction du cartilage (Nagaoka et al. 2008).

Dans la cohorte de Framingham, Mc Alindon et al ont montré que les sujets qui avaient des concentrations en 25(OH) D inférieures à 30 ng/ml avaient un risque d'aggravation de l'arthrose du genou multiplié par 3 (McAlindon et al. 1996).

Lane et al ont indiqué que les sujets qui avaient de basses concentrations en 25(OH) D avaient un risque relatif d'aggravation du pincement de l'interligne articulaire de la hanche (N E Lane, L R Gore, S R Cummings, MC Hochberg, JC Scott, et al. 1999).

Dans l'" Osteoporotic Fractures Research Group " (K L Margolis et al. 2000), les concentrations sériques en 25(OH) D ont été corrélés à la gravité de l'arthrose chez 237 femmes. Le risque de pincement articulaire est augmenté chez les sujets dont la concentration en 25(OH) D est moyenne ou basse (par rapport à la moyenne du groupe). Un niveau bas d'apport en vitamine D est donc prédictif de perte de cartilage et de pincement articulaire.

Une étude menée en Tasmanie de 2002 à 2007 sur 1 002 sujets de 61 ans en moyenne. Cette étude démontre des associations positives entre l'exposition au soleil, le taux en 25(OH) D et le volume du cartilage du genou, surtout chez les personnes âgées (Ding et al. 2009).

Une étude de l'université de Californie à San Francisco (États-Unis) montre que les hommes âgés carencés en vitamine D ont 2 fois plus de risque de souffrir d'arthrose de la hanche que ceux qui ont un taux normal de vitamine D. Les chercheurs ont recruté 1 107 hommes âgés de 77 ans en moyenne dont ils ont mesuré le taux sanguin de vitamine D au début de l'étude et au bout de plus de 4 ans de suivi. Ils ont également fait une radiographie des hanches des participants pour suivre l'état de leurs articulations. Les chercheurs ont constaté que les hommes qui avaient les taux sanguins de vitamine D les plus bas (inférieurs à 15 ng/mL) avaient deux fois plus de risque de développer une arthrose de la hanche que ceux qui ont suffisamment de vitamine D (plus de 30 ng/mL). Ces résultats mettent donc en évidence le rôle important de la vitamine D dans l'apparition de l'arthrose. Selon les chercheurs, la vitamine D favoriserait la minéralisation de la matrice des os et du cartilage (Chaganti et al. 2010).

Pour conclure sur l'effet de la vitamine D sur l'arthrose : ces études ne sont pas des essais randomisés donc elles n'ont que peu de valeur, d'autres recherches sur le sujet sont en cours : ces études demandent beaucoup de temps donc en attendant, **les spécialistes de la vitamine D conseillent aux médecins d'intégrer la vitamine D en supplément du traitement de l'arthrose.**

### **II.E.2. Vitamine et douleurs musculaires**

De nombreuses études ont examiné le taux de vitamine D et les douleurs musculo-squelettiques : pour synthétiser, corriger un manque en vitamine D est important pour améliorer les douleurs musculo-squelettiques.

Elles ont été menées dans des pays fortement ensoleillés où les femmes n'exposent que très peu leur corps, ces études montrent que les 3 quarts des femmes qui se plaignaient des douleurs musculaires avaient des taux en 25(OH) D très bas (Al Faraj et Al Mutairi 2003).

### **II.E.2.a. La force musculaire**

Des études ont montré, à partir de biopsies musculaires que l'expression du VDR dans les cellules musculaires de la vitamine D diminuait avec l'âge sans qu'il ait été démontré de relation entre cette diminution et les concentrations de vitamine D (H A Bischoff-Ferrari et al. 2004).

Une étude transversale, réalisée à partir de 4 100 patients ambulatoires âgés de plus de 60 ans recrutés à partir de la population NHANES III, a montré qu'il existe une diminution de la fonction musculaire chez les sujets qui ont une concentration sérique de vitamine D inférieure à 40 ng/mL (100 nmol/L) (Heike A Bischoff-Ferrari et al. 2004).

Une étude prospective conduite chez 986 femmes ambulatoires âgées de 75 ans en moyenne a montré que le risque de fracture non vertébrale augmentait chez les sujets qui avaient une concentration de vitamine D inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L) : ces sujets avaient un temps d'activités extérieures réduit, une force du quadriceps diminuée et des tests d'équilibre perturbés (Gerdhem et al. 2005).

La conséquence principale de ces déficits sur la fonction musculaire est l'augmentation du risque de chute.

### **II.E.2.b. Les chutes**

Dans une étude prospective portant sur la prévention des chutes conduite chez 392 patients âgés de plus de 65 ans, la prévalence de la carence en vitamine D (taux en 25(OH) D inférieur à 50 nmol/L soit 20 ng/mL) est de 40% chez les hommes et les femmes ayant fait des chutes (Vind, Andersen, et P Schwartz 2007).

Une méta-analyse récente réalisée à partir de 6 études rassemblant 1 237 patientes a montré que la vitamine D permet de diminuer de 22% le risque de chute (Heike A Bischoff-Ferrari et al. 2004). Cette méta-analyse présente des limites liées à l'hétérogénéité des études, et du fait que le poids essentiel de cette méta-analyse revient à une étude dans laquelle le calcitriol a été testé (Gallagher et al. 2001).

Une étude conduite chez 124 patients institutionnalisés, avec différentes doses de vitamine D pendant 5 mois (200, 400, 600, 800 UI/j) versus placebo, a montré que chez les sujets recevant 800 UI/j, il existe une réduction significative du risque de chute de 60% par rapport aux patients ayant reçu le placebo (Broe et al. 2007).

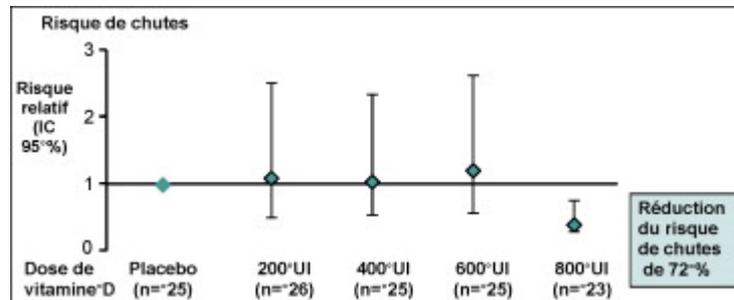


Figure 15 : vitamine D et réduction du risque de chutes (Broe et al. 2007)

Dans une étude interventionnelle conduite chez 242 sujets âgés en moyenne de 77 ans, la supplémentation de calcium 1 000 mg et de vitamine D 3 800 UI réduit significativement le risque de chutes de 27% à 12 mois et de 39% à 20 mois (après les 12 premiers mois, le suivi a été fait mais il n'y avait plus de traitement). Les concentrations de vitamine D atteintes dans cette étude étaient à 12 mois de  $84 \pm 18$  nmol/l et à 20 mois de  $48 \pm 16$  nmol/l (M Pfeifer et al. 2009).

Ces études confirment l'effet de la vitamine D sur la réduction du risque de chute et cet effet est observé à partir d'une dose de 800 UI par jour.

Une étude conduite chez 139 sujets « chuteurs », âgés de plus de 65 ans, avec une concentration de vitamine D inférieure à 12 ng/mL (ou 20 nmol) ayant reçu soit une injection de vitamine D (600 000 UI), soit un placebo a montré que cette administration de vitamine D améliore significativement à 6 mois les tests d'équilibre et le temps de réaction mais, est sans effet sur la force musculaire (Dhesi et al. 2004).

Une étude réalisée chez 64 sujets institutionnalisés ayant une concentration de vitamine D inférieure à 16,4 ng/mL (ou 41nmol/L) recevant soit 1 200 mg de calcium associé à 800 UI de vitamine D, soit du calcium seul pendant 3 mois a montré que la réduction du risque de chute est expliquée à 22% par un changement postural et à 14% par des modifications de l'équilibre (H A Bischoff-Ferrari et al. 2006).

Il semble donc que chez les sujets profondément carencés en vitamine D l'action de la vitamine D passe d'abord par une correction des troubles de l'équilibre posturaux plus que par un effet sur la force musculaire elle-même.

### **II.E.3. Rôle de la vitamine D et prédisposition à certaines maladies**

#### **II.E.3.a. L'asthme**

L'asthme est une maladie caractérisée par une inflammation plus ou moins grave des voies respiratoires (surtout des bronches et des bronchioles). Elle se traduit par une difficulté à respirer, un essoufflement, une respiration sifflante ou une sensation d'oppression dans la poitrine. C'est une maladie chronique, qui se manifeste le plus souvent par des crises entrecoupées de périodes où la respiration est normale.

Un apport élevé en vitamine D durant la grossesse permet de réduire de 40% le risque d'asthme chez les enfants de 3 à 5 ans (Litonjua et ST Weiss 2007).

Une carence en vitamine D pourrait être liée à une maîtrise inadéquate des symptômes de l'asthme selon des chercheurs canadiens et américains : ils ont analysé les données scientifiques publiées de 1950 à 2009 sur le sujet (Sandhu et Casale 2010). Selon leur hypothèse, une supplémentation en vitamine D pourrait aider les personnes atteintes d'asthme à mieux contrôler la maladie.

La vitamine D aurait des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs qui pourraient aider à maîtriser les symptômes de l'asthme. Les scientifiques reconnaissent toutefois qu'il faudra mener des essais cliniques de grande envergure afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Les données indiquent également que l'incidence de la maladie est accrue dans les populations où l'apport en vitamine D est déficient ou insuffisant et ils ont aussi remarqué que la maladie est plus fréquente dans les régions où l'ensoleillement est réduit et chez les personnes à la peau noire.

*L'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (Sutherland et al. 2010) a proposé un élément de réponse au fait que les patients atteints d'asthme répondent de manière très variable aux corticoïdes inhalés. Les chercheurs ont suivi un groupe non fumeur de 54 personnes asthmatiques. Il a été établi, durant cette étude, que les personnes présentant les taux les plus élevés en vitamine D étaient celles qui possédaient la meilleure capacité pulmonaire et à l'inverse, les participants présentant une carence étaient bien plus souvent victimes d'une hyperréactivité bronchique. Une carence en vitamine D a donc été associée à une hyperréactivité des voies respiratoires, une moins bonne capacité pulmonaire ainsi qu'à une réponse réduite aux glucocorticoïdes (qui possèdent un rôle important dans le traitement de l'asthme).

Clifford du centre de recherches sur la respiration de Nottingham envisage donc la vitamine D comme un traitement possible dans l'asthme (Clifford et Knox 2009).

### **II.E.3.b. Le VIH**

- Définition

Le VIH ou virus de l'immunodéficience humaine, est un type de virus qui peut causer une maladie mortelle appelée sida (syndrome d'immunodéficience acquise). L'infection au VIH affaiblit progressivement le système immunitaire et si elle n'est pas traitée, de graves maladies peuvent survenir. Des infections normalement anodines, comme une grippe ou une bronchite, peuvent s'aggraver, devenir très difficiles à traiter ou même entraîner le décès.

- Epidémiologie

Des études ont montré qu'en général les taux de vitamine D sont souvent trop bas chez les patients sidéens.

Une étude française a déterminé le statut vitaminique D chez 94 patients porteurs du VIH. Un taux normal de vitamine D a été retrouvé chez 8% des patients, une carence chez 37% des patients (25(OH) D inférieur à 10 ng/ml) et une insuffisance chez 55% des patients (25(OH) D inférieur à 30 ng/ml) (Chaigne et al. 2010).

Dans la SUN study (étude de cohorte prospective et observationnelle américaine), les auteurs ont mesuré le taux de 25(OH) D chez 700 patients suivis dans 4 villes américaines entre mars 2004 et juin 2006. Un déficit en vitamine D a été retrouvé chez 71,6% des patients (25(OH) D inférieur à 30 ng/ml) (Dao, P Patel, et al. 2010).

Enfin, dans une étude italienne, sur 852 patients : 54% des patients avaient une insuffisance en vitamine D (25(OH) D inférieur à 30 ng/ml) et 7% un déficit (25(OH) D inférieur à 10 ng/ml) (Borderi et al. 2010).

En fonction des études, le déficit en vitamine D (25(OH) D inférieur à 30 ng/ml) a été associé à : un risque accru d'amaigrissement, un risque majoré de progression du VIH et un risque majoré d'infections respiratoires hautes, de pathologies buccales et gingivales, de diarrhées et de fatigue.

- Mécanisme

L'infection des CD4 et des macrophages par le VIH induit une régulation négative de l'autophagie. Les effets favorables de la vitamine D pourraient être en partie dus à une optimisation de ces mécanismes d'autophagie essentiels pour le contrôle cellulaire de certains micro-organismes comme *Listeria monocytogenes* et *Toxoplasma gondii*.

Si ce travail se voyait confirmé, la vitamine D pourrait faire partie de l'arsenal thérapeutique comme moyen peu onéreux et facilement accessible à tous pour lutter contre l'infection à VIH.

- Les femmes enceintes atteintes du sida

Une étude a été réalisée en Tanzanie sur 884 femmes atteintes du sida participant à un programme de supplémentation vitaminique. Ils n'ont pas pu établir de relation entre les dosages de vitamine D et la survenue d'effets indésirables comme un petit poids de naissance et une prématurité.

Cependant, l'analyse a montré une association entre un faible taux sanguin de vitamine D (inférieur à 32 ng/mL) et une augmentation de 50% de la transmission materno-fœtale du VIH à 6 semaines ainsi qu'un doublement du risque de transmission par le lait maternel (Mehta et al. 2009).

### **II.E.3.c. Les infections**

Il a été découvert récemment que la vitamine D induisait l'expression de gènes qui permettraient de sécréter des substances antimicrobiennes, ce qui expliquerait en partie l'effet « antibiotique » de la vitamine D (Gombart 2009). Ainsi, pour Gombart, le manque de vitamine D empêcherait le système immunitaire de répondre de façon optimale à une infection virale ou microbienne.

- La grippe

La vitamine D possède des effets marqués sur l'immunité : elle freine l'activité des médiateurs pro-inflammatoires et stimule celle des macrophages. De plus, elle stimule l'expression de peptides antimicrobiens que l'on trouve dans les globules blancs, les cellules NK et les cellules qui tapissent les muqueuses respiratoires.

En 1981, un médecin britannique, Robert Edgar Hope-Simpson a émis l'hypothèse qu'un stimulus saisonnier associé au rayonnement solaire explique la saisonnalité remarquable de la grippe (rappel : le rayonnement UVB déclenche la production de vitamine D dans la peau, c'est pourquoi, les déficits en vitamine D sont très répandus en hiver).

Selon le Dr Cannell, une carence en vitamine D serait responsable de la vulnérabilité de certains groupes de population face aux virus de la grippe ainsi que d'autres affections infectieuses. De nombreux autres médecins adhèrent maintenant à cette théorie confirmée par différentes recherches. En 2005, lors d'une épidémie de grippe qui sévissait en Californie, le Dr Cannell a constaté que certains patients de son hôpital n'étaient pas atteints par le virus, contrairement à d'autres patients. Il s'est alors aperçut que la seule différence entre les deux groupes de patients était que dans le groupe qui n'était pas affecté par l'épidémie, les patients prenaient une dose quotidienne de 2 000 UI de vitamine D.

James R. Sabetta et al de l'Université de Yale ont suivi 198 personnes en bonne santé à l'automne et l'hiver 2009/2010 afin de vérifier si la chute des niveaux de vitamine D se produisant durant l'hiver (associée à la baisse d'ensoleillement) pouvait être un facteur de l'augmentation de la prévalence d'infections virales respiratoires. Sur les 18 personnes ayant maintenu un niveau en 25(OH) D supérieur à 38 ng/ml, seulement 3 (16%) ont développé des infections comparativement à 81 (45%) sur les 180 ayant des niveaux plus faibles. De plus, chez ceux qui avaient les niveaux plus élevés, le nombre de jours de maladie a été réduit de façon marquée (Sabetta et al. 2010).

Mitsuyoshi Urashima et al de l'Université Jikei (Tokyo) ont mené une étude de décembre 2008 à mars 2009 sur 334 enfants (cette étude a été publiée en mars 2010 dans l'*American Journal of Clinical Nutrition*). Ces enfants ont été répartis au hasard en 2 groupes, l'un recevant un supplément de 1 200 UI de vitamine D<sub>3</sub> et l'autre, un placebo. Les résultats ont montré que les enfants recevant un complément de vitamine D avaient un risque diminué de 42% d'attraper l'influenza A (ce qui se compare bien à l'efficacité du vaccin contre la grippe saisonnière estimée entre 25 et 60%) (Urashima et al. 2010).

- La tuberculose

La supplémentation en vitamine D par l'huile de foie de morue et l'exposition solaire ont été largement utilisés et avec succès pour les patients tuberculeux avant la découverte des médicaments anti infectieux actuels (Sita-Lumsden et al. 2007).

Liu et al ont étudié le sérum des populations noires, afro-américaines et caucasiennes, ce qui a révélé des différences significatives dans la production de la vitamine D. Ainsi, dans le sérum des sujets afro-américains (dont la grande sensibilité à la tuberculose est connue), la 25(OH) D est retrouvée en concentration réduite et on n'observe aucune induction de l'ARN messenger de la cathélicidine. En revanche, en activant les TLR (Toll-like receptors) des globules blancs, les chercheurs ont induit la production de cathélicidine, en quantité cependant moins importante que celle présente dans les sérums caucasiens.

Ils ont montré que l'activation des récepteurs TLR des macrophages est associée à une augmentation de l'expression du récepteur de la vitamine D et de la production de vitamine D. Ils pensent donc avoir mis en évidence le rôle des récepteurs TLR dans la réponse immunitaire à *Mycobacterium tuberculosis* et la place centrale de la vitamine D dans ce processus. Au final, ce mécanisme aboutit à la synthèse de cathélicidine, un peptide aux propriétés antimicrobiennes qui exerce une action microbicide contre les formes intracellulaires de *Mycobacterium tuberculosis* (Philip T Liu et al. 2006c). Ce mécanisme explique en partie la fréquence de la tuberculose chez les sujets ayant des concentrations basses de 25(OH) D (Nnoaham et Clarke 2008).

Ces données *in vitro* penchent en faveur de l'existence d'un lien entre l'activation de ces TLR et l'immunité innée induite par la vitamine D. Et le fait qu'une supplémentation en vitamine D restaure la production de cathélicidine. Pour l'équipe de Philip Liu, il serait maintenant intéressant d'étudier l'effet d'une supplémentation en vitamine D dans les populations les plus sensibles au bacille de la tuberculose.

- Les infections ORL et broncho-pulmonaires

Des chercheurs ont émis l'hypothèse que les niveaux de vitamine D étaient inversement associés à des infections des voies respiratoires supérieures (rhumes et gripes).

Des chercheurs ont donc examiné l'association entre les niveaux de 25(OH) D et des infections récentes des voies respiratoires supérieures chez 18 883 sujets participant à la troisième étude nationale américaine d'examen de la nutrition et de la santé (Third National Health and Nutrition Examination Survey) : les sujets étaient âgés d'au moins 12 ans. Les résultats ont indiqué que par rapport aux sujets ayant des niveaux de 25(OH) D supérieurs à 30 ng/ml, ceux dont les niveaux étaient inférieurs à 10 ng/ml avaient un risque 36% plus élevé d'infection récente des voies respiratoires supérieures et entre 10 et 30 ng/ml, le risque de développer une infection était 24% plus important qu'avec les niveaux les plus élevés (Ginde, Mansbach, et Camargo 2009).

L'association entre de faibles niveaux de 25(OH) D et les infections des voies respiratoires supérieures semble encore plus forte chez les individus avec de l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique.

Selon une étude turque, plus les taux de vitamine D du nourrisson et de sa mère sont faibles, plus le bébé risque d'avoir une infection respiratoire. Cela peut s'expliquer par le fait que les femmes en Turquie profitent peu du soleil pour des raisons religieuses. De même qu'au Bangladesh, les enfants de 18 mois ou moins, hospitalisés pour une infection broncho-pulmonaire présentaient des taux de vitamine D inférieurs à ceux des enfants qui étaient indemnes (DE Roth et al. 2010).

Enfin, au Canada, une équipe a observé que les enfants admis en unité de soins intensifs pour une bronchiolite ou une pneumonie sont aussi ceux dont les taux de vitamine D sont les plus bas (McNally et al. 2009).

Dans ces cas d'enfants atteints d'infections broncho-pulmonaires, la solution serait de donner des suppléments en vitamine D aux femmes, surtout l'hiver et pendant la grossesse ainsi qu'aux enfants dès la naissance, ce qui en France devient petit à petit une pratique courante.

### **II.E.3.d. Les maladies auto-immunes**

On trouve des récepteurs à la vitamine D dans les cellules du sang, de la moelle et du système nerveux central, ainsi que dans toutes les cellules du sang qui servent à nous défendre des agressions et dans celles du système immunitaire. Nous savons aussi que la vitamine D intervient dans la maturation et l'activation des cellules du système immunitaire. Tous ces éléments ont permis de suspecter et de chercher un lien entre le rôle immunomodulateur de la vitamine D et les maladies auto-immunes (comme la sclérose en plaque, le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis...).

Si la vitamine D a été reconnue comme un modulateur puissant de l'immunité (Lamprecht et Lipkin 2001), les chercheurs restent encore bien frileux dans la conclusion de leurs études. En effet, la recherche montre que si on supplémente des personnes avec 2 000 UI de vitamine D par jour ou si on leur donne du placebo : la vitamine D fera augmenter les marqueurs de l'immunité qui ont une action anti-inflammatoire, et diminuer ceux qui sont le reflet d'une inflammation alors qu'aucune modification significative n'a été observée avec le placebo. En revanche, si on supplémente qu'avec 400 UI de vitamine D par jour, on ne retrouvera pas d'effet sur le système immunitaire.

- Le psoriasis
  - Définition

C'est une dermatose érythémateuse, papulosquameuse d'évolution chronique qui touche 1 à 3% de la population, surtout caucasienne et atteignant les deux sexes dans les mêmes proportions.

C'est une maladie inflammatoire avec prolifération kératinocytaire excessive : la pathogénèse du psoriasis n'est pas encore complètement élucidée.

Dans sa forme bénigne, le psoriasis se limite au cuir chevelu, aux ongles, aux genoux, aux coudes, aux pieds, aux mains et, parfois même aux organes génitaux. Dans les cas plus graves, il peut s'étendre et gagner la totalité du corps.

Cette dermatose chronique évolue de façon très individuelle, avec des poussées, mais aussi des rémissions au cours desquelles les lésions disparaissent.

#### - Le traitement par la vitamine D

##### ➤ Le mécanisme d'action

*In vitro*, le calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub> D) va inhiber la prolifération cellulaire et faciliter la différenciation des kératinocytes humains en culture. A ceux-ci, s'ajoutent, un effet anti-inflammatoire et immunorégulateur.

Il inhibe aussi *in vitro* la prolifération lymphocytaire induite par l'IL-1 ainsi que le chimiotactisme des lymphocytes et il diminue la production d'IL-2, d'interféron gamma, d'IL-4, d'IL-5, d'immunoglobulines ainsi que la production de TNF par les monocytes.

Enfin, *in vivo*, son application va induire une normalisation des cytokines épidermiques et diminuer l'infiltrat inflammatoire épidermique (Humbert 1997).

##### ➤ DAIVONEX® (calcipotriol) (VIDAL® 2010)

DAIVONEX® se présente sous forme de crème à 50 µg/g en tubes de 30 g ou de 120 g ou sous forme de solution pour cuir chevelu à 50 µg/ml en flacons de 60 ml ou de 120 ml.

Son efficacité serait supérieure à celle des dermocorticoïdes de classe II, et comparable à celle des dermocorticoïdes de classes supérieures.

### Indications :

Pour la crème : traitement topique du psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) affectant jusqu'à 40% de la surface corporelle.

Pour la solution pour cuir chevelu : traitement topique du psoriasis du cuir chevelu léger à modéré.

### Posologie :

Une application matin et soir au niveau des lésions avec une dose maximale de 100g de crème par semaine. En traitement d'entretien et en fonction des résultats, la fréquence des applications peut être réduite à une fois par jour.

Le calcipotriol crème peut être associé utilement avec les corticoïdes locaux et, dans les formes de psoriasis plus étendues, avec la photothérapie, la ciclosporine ou l'acitrétine, en respectant la dose maximale de 100 g de crème par semaine et en l'appliquant sur une surface corporelle inférieure à 40%. En cas d'association avec les corticoïdes locaux, l'un des traitements sera appliqué le matin, l'autre le soir.

L'amélioration sera obtenue dès la fin de la deuxième semaine de traitement, et se poursuit au moins jusqu'à la huitième semaine.

### Effets indésirables :

Une irritation à type de rougeur, douleur ou prurit au niveau du site d'application peut survenir après application : elle est habituellement réversible à l'arrêt du traitement (cela survient chez 20% des patients). Ces irritations seront plus marquées au niveau du visage et des plis.

Une dermatite faciale ou péri-orale peut être observée : elle est rare si la crème n'est pas appliquée sur le visage et si le patient se lave bien les mains après chaque application.

Aux doses usuelles de calcipotriol (jusqu'à 100 g de crème par semaine), aucune modification de la calcémie n'a été observée. Toutefois, pour des doses élevées, une hypercalcémie, en règle générale modérée, peut survenir mais elle est réversible en quelques jours à l'arrêt du traitement.

#### Contre-indications :

Il sera contre-indiqué dans les antécédents d'allergie au calcipotriol ou à l'un des excipients et lors d'hypercalcémie, quelle qu'en soit l'origine.

- DAIVOBET® (calcipotriol, béthamétasone) en gel ou en pommade à 50 µg/0,5 mg/g ou XAMIOL® en gel

La béthamétasone est un corticoïde topique avec des propriétés anti-inflammatoires, antiprurigineuses, vasoconstrictrices et immunosuppressives.

- Les maladies rhumatismales

Des médecins de l'université de Cambridge ont mesuré le taux de vitamine D de 263 patients venus consulter pour un problème rhumatologique ou osseux. La moyenne du taux de vitamine D chez ces patients était relativement basse : inférieure à 44 nmol/l et fait surprenant, les personnes supplémentées en vitamine D (800 UI par jour en moyenne) présentaient eux aussi des taux bas de vitamine D. Il est donc important de rechercher une carence en vitamine D chez des patients consultants pour une maladie rhumatismale ou une douleur chronique. Et seul le dosage permettra d'apprécier que la dose administrée est la bonne pour obtenir des taux sanguins suffisants en vitamine D (Mouyis et al. 2008).

Il existe aussi un lien entre la polyarthrite rhumatoïde et la vitamine D : les chercheurs ont constaté que les personnes ayant une polyarthrite rhumatoïde qui habitent au nord ont un taux plus bas de vitamine D que celles du sud de l'Europe (Cutolo et al. 2006).

Enfin, quel que soit le lieu de vie, les personnes les plus atteintes sont en générale celles qui présentent les taux les plus bas de vitamine D : c'est le potentiel de modulation de l'immunité de la vitamine D qui permet d'améliorer les maladies rhumatologiques auto-immunes.

- Le diabète de type I (ou DT1)

- Définition

Le diabète de type 1 (ou diabète juvénile) représente 5 à 10% de tous les cas de diabète. Cette forme de la maladie apparaît le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence.

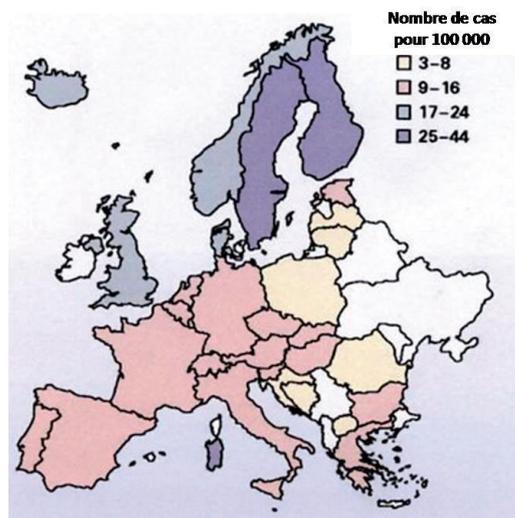
Au tout début, le diabète de type 1 ne provoque aucun symptôme, car le pancréas demeure partiellement fonctionnel. La maladie ne devient apparente qu'au moment où 80 à 90% des cellules pancréatiques productrices d'insuline sont déjà détruites.

En effet, les individus qui sont atteints de diabète de type 1 produisent très peu ou pas du tout d'insuline en raison d'une réaction auto-immune qui détruit partiellement ou entièrement les cellules bêta du pancréas. Ces dernières ont pour rôle de synthétiser l'insuline, qui est essentielle à l'utilisation du glucose sanguin par l'organisme comme source d'énergie.

Dans ce type de diabète, il est absolument nécessaire de prendre régulièrement de l'insuline, d'où le nom qu'on lui attribue souvent de « diabète insulino-dépendant ».

- Prévention du diabète de type 1: Recherches en cours

L'incidence du DT1 présente des disparités géographiques importantes. Globalement, des taux d'incidence élevés ont été retrouvés dans le Nord et le Nord-Ouest de l'Europe et des taux bas ont été retrouvés en Europe centrale, de l'Est et du Sud. Il n'est pas exact de dire que ces variations n'obéissent qu'à un simple gradient Nord-Sud : il faut noter l'extrême particularité de la Sardaigne qui, isolée au cœur de la Méditerranée, a un taux d'incidence voisin de celui de la Finlande alors que les autres pays du rivage méditerranéen : Sicile, Catalogne et Grèce, ont des taux faibles. La Finlande détient le record mondial avec un taux de 42,9/100 000 par an. Les autres pays scandinaves (Norvège, Danemark) ont eux aussi des taux très élevés : 20,8 et 21,5/100 000 par an. Les taux les plus bas ont été enregistrés en Grèce et en Roumanie, pour lesquels il a été vérifié qu'il ne s'agissait pas d'un défaut d'enregistrement (Green et Patterson 2001).



**Figure 16 : incidence du DT1 de l'enfant en Europe selon Eurodiab (Green et Patterson 2001)**

La vitamine D est connue pour réguler la croissance et la différenciation de certains tissus et pour agir sur le système immunitaire. Ses effets sont médiés par le VDR. Il est retrouvé dans 30 tissus différents, dont quelques variants dans les cellules des îlots du pancréas. Plusieurs études ont souligné l'existence d'une relation entre le DT1 et un des quatre polymorphismes du gène du VDR. Ce facteur environnemental spécifique pourrait modifier le gène du VDR chez des enfants ayant une déficience en vitamine D (Nejentsev et al. 2004).

L'hypovitaminose D est associée à une augmentation de l'insulino-résistance et à une diminution de la production d'insuline : les mécanismes impliqués demeurent inconnus (Chiu et al. 2004).

De nombreuses études ont démontré que l'apport de vitamine D pendant la grossesse et l'enfance ont un effet protecteur sur le développement du DT1 dans l'enfance (Anon. 1999) (Stene et al. 2000) (E Hyppönen et al. 2001).

Une étude finlandaise confirme qu'une supplémentation en vitamine D des nourrissons durant leur première année de vie protège contre le risque ultérieur de développer un DT1. L'administration de vitamine D (2 000 UI/j) à 10 366 enfants durant la 1<sup>ère</sup> année de leur vie réduit le risque de diabète de type 1 de 80% (suivi de 30 ans) (E Hyppönen et al. 2001).

Jusqu'à 1975, les enfants en Finlande prenaient des compléments de 2 000 UI par jour en vitamine D. En 1975 cette dose était réduite à 1 000 UI et en 1992 à 400 UI. Depuis que cette réduction du dosage de compléments en vitamine D est effective, les cas de diabète type 1 en Finlande ont augmenté, ce qui est cohérent avec l'insuffisance en vitamine D comme étant un facteur de risque pour le diabète type 1.

Étant donné l'absence de risques liés à la prise de vitamine D et ses nombreux bienfaits pour la santé, certains médecins la recommandent à titre préventif.

Ces études épidémiologiques et observationnelles nécessitent d'être confirmées pour connaître le seuil au-delà duquel l'effet de la vitamine D est observé et pour évaluer l'éventuel rôle thérapeutique de la vitamine D en pratique clinique.

- Les maladies inflammatoires de l'intestin

La maladie de Crohn est une affection intestinale inflammatoire qui résulte d'une dysfonction du système immunitaire inné. Privé de ses défenses naturelles, le système digestif subit les assauts de diverses bactéries intestinales, ce qui engendre une réponse inflammatoire conduisant à la maladie de Crohn ou à une autre forme d'affection intestinale inflammatoire.

La vitamine D pourrait selon les chercheurs montréalais (attachés à l'Université McGill et à l'Université de Montréal) contribuer à prévenir la maladie de Crohn chez les personnes à risque d'une affection intestinale inflammatoire : par exemple les enfants des patients atteints de la maladie de Crohn, pourraient bénéficier d'un apport supplémentaire en vitamine D.

En menant divers essais *in vitro*, les chercheurs ont découvert que la vitamine D stimulait l'activité de certains gènes (NOD2 et bêta-défensine 2) dont l'absence ou l'altération était associée à la maladie de Crohn (T-T Wang et al. 2010).

Les chercheurs pensent même que cette découverte pourrait mener à un traitement pharmacologique efficace et peu coûteux de la maladie de Crohn ou d'autres maladies inflammatoires intestinales. Mais il faudra au préalable mener des essais cliniques qui permettront de confirmer la théorie avancée par les chercheurs et de déterminer un protocole de traitement à la fois sûr et efficace sur le plan clinique, soutiennent-ils.

- La sclérose en plaque ou SEP

C'est une maladie neurologique d'origine auto-immune qui évolue en « poussées » le plus souvent, entrecoupées de périodes de rémission. Elle touche généralement des individus âgés de 20 à 40 ans et elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. La SEP est une maladie du système nerveux central qui affecte le cerveau et la moelle épinière. Elle endommage la myéline qui entoure et protège les cellules nerveuses, on parle alors de démyélinisation. Cela provoque un ralentissement ou un blocage de l'influx nerveux qui entrave la communication entre votre cerveau et votre corps.

En France, elle touche environ 80 000 personnes, et environ 2 000 personnes de plus par an. 70% des nouveaux patients sont de jeunes adultes entre 20 et 40 ans, dont près de deux tiers de femmes : il s'agit de la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune (HAS, 2001).

Sa prévalence montre d'importantes disparités géographiques : les estimations varient selon les zones entre moins de 20 et 100 pour 100 000 habitants. Les études épidémiologiques nous montrent qu'il existe une distribution géographique liée à l'ensoleillement : cette maladie est plus fréquente dans les régions les moins ensoleillées (IA van der Mei et al. 2001). Par ailleurs, les chercheurs ont constaté que chez les individus génétiquement prédestinés à développer une SEP, un taux bas en vitamine D augmente le risque de développer cette maladie.

Les auteurs d'une étude parue dans *Neurology* ont observé les effets de l'exposition au soleil pendant l'enfance chez des jumeaux monozygotes d'Amérique du Nord. Cette équipe, conduite par Thomas Mack, de la Keck School of Medicine de l'Université de Southern California, montre que le jumeau qui a passé le plus de temps au grand air pendant son enfance (plage, sport en extérieur...) aura un risque plus faible de développer une SEP. Le fait de travailler avec des jumeaux monozygotes (génétiquement identiques), a permis aux auteurs de mettre en évidence le lien avec les facteurs environnementaux sans devoir prendre en considération les différences génétiques. (Islam et al. 2007)

Le lieu de vie a donc une grande importance : des études montrent que si l'on déménage d'une région ensoleillée vers une moins ensoleillée entre l'âge de 15 et 20 ans, on gardera le bénéfice de l'ensoleillement de son enfance et de cette action protectrice contre la SEP. Et si l'on déménage avant l'âge adulte vers une région plus ensoleillée, l'action protectrice du soleil sera immédiate et permanente (SR Hammond, English, et McLeod 2000).

De plus, des scientifiques australiens ont constaté que le taux de vitamine D des malades est plus bas pendant les poussées que pendant les périodes de rémission : l'étude a eu lieu pendant deux ans et s'est intéressée à 199 personnes habitant la Tasmanie. Ils ont aussi noté que plus l'exposition solaire est élevée, plus le pourcentage des poussées diminue (effet maximum en février, mois qui correspond à la fin de l'été) et curieusement le taux d'infections respiratoires en février y est aussi le plus faible. (IAF Mei et al. 2007d)

Des études chez la souris indiquent que lorsqu'on induit une lésion cérébrale reproduisant celle de la SEP : une supplémentation en vitamine D diminue la sévérité de la lésion, un traitement préventif par la vitamine D l'empêche de se développer et un traitement dès les premiers signes supprime la progression de la maladie. La vitamine D agit directement sur la destruction des cellules endommagées et de façon indirecte en augmentant la production de substances anti-inflammatoires (VanAmerongen et al. 2004).

Enfin, en quelques chiffres : chez sept millions de sujets, un taux de 25(OH) D supérieur ou égal à 99,1 nmol/l est lié à une réduction de 62% du risque de SEP (Kassandra L. Munger et al. 2006e) et un apport de 400 UI/j de vitamine D réduit de 41% le risque de développer une SEP (K L Munger et al. 2004).

### **II.E.3.e. Les greffes d'organes**

Dans les greffes d'organe, le plus grand risque c'est le rejet de l'organe greffé par le système immunitaire de l'organisme qui le reçoit.

Le calcitriol a d'importantes propriétés immunomodulatrices : il peut en effet empêcher les processus inflammatoires qui sont responsables du rejet d'allogreffe.

Dans des études rétrospectives cas-contrôles, il a été montré que les patients ostéoporotiques ayant subi une transplantation rénale et traitées par le calcitriol présentaient moins d'épisodes de rejets aigus (Tanaci et al. 2003).

Des données expérimentales vont dans ce sens : le calcitriol inhibe l'expression d'IL<sub>2</sub> et d'interféron-g par les cellules T et atténue la prolifération des lymphocytes T CD<sub>4</sub> et CD<sub>8</sub>, ainsi que la cytotoxicité de ces cellules (Mora, Iwata, et von Andrian 2008). Il inhibe également la différenciation plasmocytaire, la prolifération des lymphocytes B, la production d'immunoglobulines, ainsi que la différenciation, la maturation et les capacités de stimulation immunitaire des cellules dendritiques. De plus, il diminue la synthèse d'IL<sub>12</sub> et stimule en parallèle la synthèse d'IL<sub>10</sub>. Tous ces effets induisent une diminution de la réponse cellulaire Th<sub>1</sub> et une induction de cellules T régulatrices. Les capacités immunomodulatrices du calcitriol observées *in vitro* ont été confirmées dans plusieurs modèles animaux de transplantation (cardiaque, hépatique, pancréatique).

Selon des recherches menées à Loyola University Health System de Chicago, la vitamine D aiderait le système immunitaire à mieux tolérer l'organe greffé : un niveau optimal en vitamine D serait essentiel pour avoir des résultats positifs. Les chercheurs ont étudié 122 patients ayant subi une greffe de poumon à Loyola entre Janvier 2005 et Juin 2008. Les niveaux de vitamine D ont été contrôlés : 50% étaient carencés en vitamine D, 18% n'en manquaient pas et 32% avaient un taux non connu en vitamine D. La carence en vitamine D a été associée à une augmentation significative de rejet chez 51,7% des patients pendant la première année suivant la transplantation. Cette carence a également montré une augmentation de la tendance à l'inflammation des voies respiratoires chez 16,7% des patients (Camacho et Cascino 2010).

#### **II.E.4. Rôle de la vitamine D et prédisposition aux cancers**

Depuis 60 ans, plus de 5 000 études s'intéressent au lien entre cancer et vitamine D et le rythme s'accélère avec une vingtaine d'articles par mois. Sur le site de l'*Institut National du Cancer* : il n'y a aucune trace de la vitamine D alors que sur le site américain homologue (*National Cancer Institute*) on y recense 1990 articles (au 1<sup>er</sup> janvier 2011). Certains pays ont déjà réagi en donnant des recommandations, comme le Canada, par contre, d'autres font comme si la vitamine D n'avait aucun lien avec le cancer.

#### **II.E.4.a. Définition du cancer**

Le cancer est caractérisé par une prolifération anormale d'une cellule anormale : cette cellule peut se diviser sans fin d'une façon incontrôlée. Les cellules qui en résultent peuvent ensuite migrer dans d'autres endroits du corps : elles sont alors appelées métastases.

#### **II.E.4.b. L'action de la vitamine D**

Le cerveau, la prostate, le sein, le côlon entre autres ont des récepteurs de la vitamine D et expriment la 1-alpha hydroxylase ou CYP27b1 : il pourra alors y avoir une synthèse autocrine de 1,25(OH)<sub>2</sub> D qui pourra agir localement (en activant le VDR) sans être relarguée dans la circulation sanguine, l'excès étant métabolisé en composé inactif.

Il y a aussi des VDR au niveau des vaisseaux qui irriguent les cellules des tumeurs cancéreuses : la vitamine D permet de diminuer le nombre de ces vaisseaux, or, une tumeur moins bien vascularisée grossit moins vite.

La 1,25(OH)<sub>2</sub> D favorise la différenciation de la plupart de ses cellules cibles comme les ostéoblastes et ostéoclastes, les chondrocytes, les entérocytes, les monocytes/macrophages, les précurseurs des cellules sanguines et les cellules du système de reproduction telles que les cellules mammaires (BOUILLON, OKAMURA, et NORMAN 1995) (M R Haussler et al. 1998).

Elle agira aussi sur la prolifération et la différenciation de toute une série de cellules tumorales qui expriment le VDR, comme par exemple les tumeurs du sein, de la prostate, du colon, du poumon, du col de l'utérus, de la peau, du tissu hématopoïétique. Elle inhibe la prolifération de ces cellules en les bloquant en phase G<sub>1</sub> par un effet activateur sur la synthèse des protéines p21 et p27 (Kawa et al. 1997), module la production et l'action de proto-oncogènes dont c-myc et c-fos et elle favorise l'apoptose de certaines lignées tumorales en inhibant la production de la protéine Bcl-2 (Eltner et al. 1996).

A ces effets, s'ajoutent l'inhibition de l'angiogenèse péri-tumorale et celle du développement de métastases qui vont aboutir à l'action anti-tumorale de la vitamine (Chung et al. 2009).

Ainsi, tout cela a motivé la mise en route de travaux *in vivo* qui confirment l'effet anti-tumoral et anticancéreux de la vitamine D. La 1,25(OH)<sub>2</sub> D réduit significativement la survenue et la taille de tumeurs telles que la mélanome, leurs tumeurs du sein ou du colon, chez l'animal. Elle allonge de 30 à 50% l'espérance de vie d'animaux leucémiques ou porteurs de tumeurs et semble réduire la survenue de métastases.

#### **II.E.4.c. La mortalité par cancer**

Dès 1941, le pathologiste américain Frank Apperly avait vu un lien entre le taux de mortalité liée à certains cancers et l'exposition aux rayons solaires : les régions les plus exposées aux rayons solaires présentent des taux plus faibles de mortalité liée au cancer de la prostate, du côlon, du sein, du pancréas et des ovaires ainsi qu'à la maladie de Hodgkin (Edward Giovannucci et al. 2006b) (Edward D Gorham et al. 2005).

Les hommes et les femmes les plus exposés au soleil durant leur vie semblent avoir moins de risques de mourir du cancer (Michael F Holick et TC Chen 2008) (William B Grant 2002) (M H Ahonen, L Tenkanen, et al. 2000).

Quelques équipes de chercheurs ont aussi observé que plus les taux sanguins de vitamine D étaient élevés, plus les risques de cancer étaient faibles : une carence en vitamine D augmente les risques de cancer. Par contre, une exposition excessive aux rayons du soleil augmente les risques de cancer de la peau (Kennedy, Bajdik, Willemze, De Gruijl, et Bouwes Bavinck 2003a) (Wolpowitz et Gilchrest 2006).

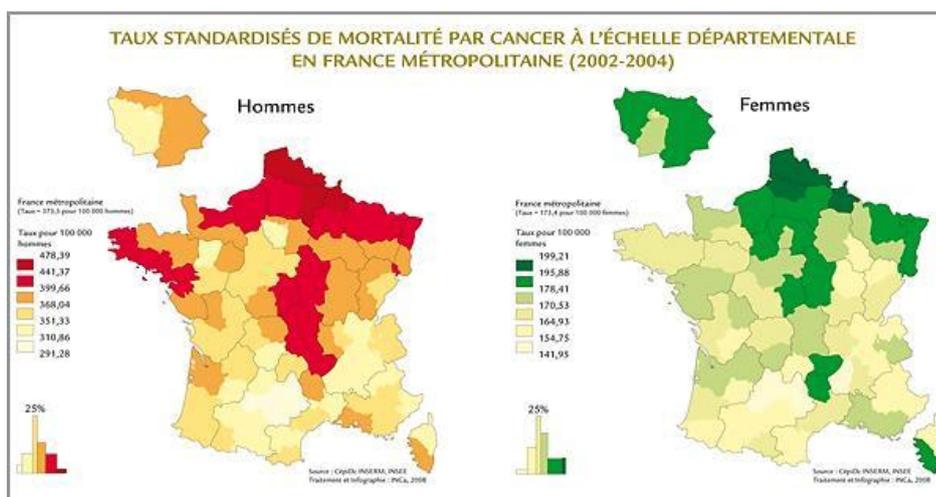
- Exemple d'étude clinique randomisée

L'équipe de chercheurs de l'université de Creighton au Nebraska, a mené une étude clinique auprès de 1 179 femmes (âgées de plus de 55 ans) qui ont été suivies pendant quatre ans alors qu'elles recevaient quotidiennement soit un supplément de calcium (1 500 mg) combiné à de la vitamine D<sub>3</sub> (1 100 UI), soit un supplément de calcium seul associé à un placebo, soit deux placebos de façon randomisée. Chez les femmes ayant reçu les suppléments de calcium associé à la vitamine D, le risque de développer un cancer était réduit d'environ 60% par rapport à celles ayant pris le placebo.

Pour être certain que cette protection contre le cancer était attribuable à la vitamine D et non au calcium, les chercheurs ont refait une seconde analyse en ne comptabilisant que les cancers apparus 12 mois après le début de l'étude afin d'exclure ceux qui étaient peut-être déjà présents ou en émergence avant que ne démarre l'étude.

Cette nouvelle analyse a montré que, dans le groupe de femmes auxquelles on avait administré les suppléments de calcium associés à la vitamine D, la diminution du risque de cancer était encore plus grande : 77% de réduction par rapport au groupe recevant le placebo. Plus important encore, l'effet du calcium seul n'était plus statistiquement différent de celui du placebo, ce qui nous permet d'affirmer que c'est la vitamine D qui induit l'effet le plus important (Joan M Lappe, Dianne Travers-Gustafson, KM Davies, RR Recker, et al. 2007).

- Les cancers en France



**Figure 17 : taux standardisés de mortalité par cancer à l'échelle départementale en France métropolitaine. Atlas de la mortalité par cancer en France métropolitaine (Evolution 1970-2004). Institut National du Cancer, décembre 2008.**

Il existe des écarts de mortalité importants entre les différentes régions françaises. En effet : le centre-ouest et le sud sont des régions de plus faible mortalité.

#### **II.E.4.d. Le cancer du sein**

- Polymorphismes du VDR
  - Fok 1, biomarqueur de susceptibilité

Plusieurs polymorphismes du gène du VDR ont été rapportés comme influençant le risque de cancer du sein mais les résultats publiés sont contradictoires.

Les chercheurs ont effectué une méta-analyse de 21 études cas-témoins avec différents polymorphismes : Fok 1 (8 études avec 5284 cas et 7500 témoins), Bsm 1 (14 études avec 5498 cas et 7943 témoins), Apa 1 (4 études avec 1138 cas et 7943 témoins), Taq 1 (10 études avec 4459 cas et 5485 témoins).

Les résultats ont montré que le polymorphisme Fok 1 était associé à un risque global nettement plus élevé de cancer du sein. De plus, dans l'analyse d'un sous groupe, une association significative a été évidente entre le polymorphisme Fok 1 et le cancer du sein dans la population européenne. Aucune association significative n'a été observée entre les variantes Bsm 1, Apa 1 et Taq 1 et le risque de cancer du sein.

Ainsi, les méta-analyses ont montré que Fok 1 pourrait être un biomarqueur de susceptibilité du cancer du sein en particulier dans la population européenne (C Tang et al. 2009).

- Dans le cancer du sein post-ménopause

Jenny Chang-Claude de la Division d'épidémiologie du cancer, au German Cancer Research Center à Heidelberg en Allemagne, et ses collègues, ont effectué une étude cas-témoins basée sur la population et portant sur 1 408 patientes et 2 612 individus de contrôle (Abbas et al. 2008).

Cette étude montre que la consommation de vitamine D et des taux élevés en 25(OH) D ont été associées à la diminution du risque de développer un cancer du sein.

Chang-Claude et al ont étudié les variations du gène codant pour le VDR. Ils n'observèrent aucune différence entre les femmes portant deux variations génétiques bien connues, les polymorphismes Fok 1 et Taq 1, ainsi que deux potentielles variantes, VDR-5132 et Cdx2, présents dans le gène du VDR. En outre, ils ne trouvèrent aucune relation entre la présence de ces polymorphismes et le risque global du cancer du sein post-ménopausique.

Par contre, ils ont constaté une augmentation significative du risque d'apparition de tumeurs dues aux récepteurs des œstrogènes parmi les femmes portant la variante génétique Taq 1. Ceci indique l'implication du métabolisme de l'œstrogène dans l'activité anticancéreuse de la vitamine D.

- Le rôle de l'exposition solaire

Le taux de mortalité du cancer du sein tend à être plus élevé dans les zones à faible taux d'ensoleillement l'hiver et plus faible dans les régions ensoleillées.

En 1990, les Garland montrent que le taux de cancer du sein varie du simple au triple entre les régions du Sud de l'ex-URSS et celles du Nord. La même année, ils étendent la démonstration aux grandes villes des États-Unis : le risque de mortalité par cancer du sein, expliquent-ils, y « est inversement proportionnel à l'intensité de l'ensoleillement » (F C Garland, C F Garland, et al. 1990).

- Cohorte française

En 1990, la première grande cohorte française était lancée (Engel et al. 2010). Plus de 100000 femmes adhérentes de la MGEN nées entre 1925 et 1950 ont été suivies pendant des années dans le cadre de l'étude dite E3N pour comprendre les facteurs de risque du cancer et ceux des maladies chroniques. Elles ont été suivies grâce à un questionnaire auquel elles répondent tous les deux ans.

Au sein d'un sous-ensemble de 17 540 femmes ayant donné un échantillon de sang entre 1995 et 1998, les scientifiques ont étudié les 636 cas de cancers déclarés en les comparant chacun à deux témoins. Chaque échantillon sanguin de ces participantes a été analysé afin de déterminer les concentrations de vitamine D, de calcium mais également de parathormone, d'œstradiol et de progestérone (des hormones influençant le taux de vitamine D). Point fort de cette étude : des informations comme le statut ménopausique, la date de prélèvement ou encore la situation géographique du centre de prélèvement ont été prises en compte pour limiter l'occurrence de biais susceptibles d'entacher les résultats.

Premièrement, 75% des femmes de l'étude présentent un taux de vitamine D insuffisant (inférieur à 30 µg/l). Deuxièmement, des taux élevés de vitamine D apparaissent significativement associés à une diminution du risque de cancer du sein. Ainsi, dans la population étudiée, les femmes caractérisées par les taux de vitamine D les plus élevées (supérieurs à 27 µg/l) présentent un risque de cancer diminué de 25% par rapport à celles dont les taux sont les plus faibles (inférieurs à 19,8 µg/l). Concernant le calcium aucune liaison avec le cancer du sein n'a pu être mise en évidence.

- Etude de Pamela Goodwin

Entre 1989 et 2006, une équipe de l'Université de Toronto a suivi 512 patientes, âgées en moyenne de 50 ans, au moment du diagnostic du cancer du sein (Goodwin et al. 2008).

Seules 24% des malades avaient des niveaux suffisants de vitamine D au moment du diagnostic. Les résultats ont montré qu'après dix ans, 83% des femmes ayant des niveaux adéquats de vitamine D étaient en vie sans signes de métastases comparativement à 69% des femmes ayant une carence. Ces dernières avaient un risque 94% plus grand que la tumeur produise des métastases et 73% de décéder de leur cancer.

Ces données indiquent bien un lien entre la vitamine D et l'évolution du cancer du sein, mais on ne peut pas encore dire s'il s'agit d'une relation de cause à effet : ces résultats doivent être confirmés par d'autres essais cliniques selon l'auteur.

Les résultats d'autres chercheurs américains confirment ce lien : ils ont étudié le niveau d'exposition aux UV (et la concentration sanguine en vitamine D qui suit la même évolution) de 107 pays et ils ont constaté un effet protecteur des UVB sur le risque de cancer du sein.

- Une enquête téléphonique au Canada

Les chercheurs ont étudié le cas de 972 femmes atteintes d'un cancer du sein qu'ils ont comparé avec 1 135 sujets sains, lors d'une enquête téléphonique destinée à déterminer si la vitamine D pouvait avoir un rôle dans la prévention du cancer du sein (Knight et al. 2007).

Grâce à des questionnaires ils ont pu ainsi se renseigner sur les facteurs de risques, le régime et l'exposition au soleil de chacune d'entre elles. Ils ont établi trois groupes : les 10 à 19 ans quand les seins se développent, les 20 à 29 ans quand les grossesses et l'allaitement sont fréquents et les 45 à 54 ans où les seins diminuent de volume.

Parmi les femmes qui ont développé un cancer du sein nombreuses étaient celles qui avaient des facteurs de risques (antécédents familiaux, règles précoces, obésité...). Par contre même au sein de ce groupe les femmes qui s'étaient le moins exposées au soleil ou qui consommaient peu de vitamine D avaient un risque accru de cancer. Les bénéfices de la vitamine D semblent maximum quand l'exposition à la vitamine D est précoce : entre 10 et 19 ans, c'est-à-dire au moment du développement des seins.

Pour évaluer la vitamine D, ils ont compté les jours où les femmes se sont exposées au soleil 30 minutes entre 9 et 17 heures, l'apport alimentaire a été apprécié (poissons gras, la consommation régulière de lait enrichi en vitamine D...) et la prise de suppléments vitaminiques a été quantifiée.

De tous les moyens recensés dans cette étude pour se procurer de la vitamine D, c'est principalement l'exposition solaire qui réduit le risque de cancer du sein.

- Vitamine D et densité mammaire

La densité mammaire est fortement associée au risque de cancer du sein : les femmes avec des seins très denses à la mammographie ont un risque beaucoup plus élevé de cancer du sein que celles avec des seins moins denses.

Lors d'une enquête épidémiologique menée au Québec auprès de 777 femmes périménopausées et de 783 femmes postménopausées, les chercheurs ont évalué pour chacune des participantes l'apport en calcium et en vitamine D, sous forme de supplément ou de source alimentaire. Ils ont constaté que, chez les femmes périménopausées : plus l'apport en calcium et en vitamine D était important, moins grande était la densité mammaire. Ce lien n'a pu être établi chez les femmes postménopausées.

Les résultats de l'enquête indiquent qu'un apport quotidien de 1 000 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D est lié à une réduction de 8,5% de la densité du sein (Bérubé et al. 2005).

- Les taux protecteurs en vitamine D

Cette étude a comparé deux groupes de femmes non ménopausées : 289 femmes ayant eu un cancer du sein et 595 femmes sans cancer du sein (Abbas, Chang-Claude, et Linseisen 2009).

Et elle a conclu que plus le taux sanguin de vitamine D est haut, plus le risque de cancer du sein diminue : le risque est maximum pour les femmes ayant un taux de vitamine D inférieur à 30 nmol/l et minimum pour celles dont le taux est supérieur à 75 nmol/l.

C'est le taux de 50 nmol/l qui marquera la différence car la carence en vitamine D est très répandue en Allemagne et qu'il n'est pas facile d'isoler un groupe de femmes ayant un taux supérieur à 75nmol/l.

- 4 000 UI par jour de vitamine D diminuerait l'incidence de cancer du sein

Une analyse de mars 2007 qui portait sur 1 760 femmes dont les taux de vitamine D étaient connus vient de conclure que celles qui avaient environ 52 ng/ml de 25(OH) D avaient deux fois moins de risque de cancer du sein que celles dont le taux était inférieur à 13 ng/ml. Ce niveau correspond à une consommation de 4 000 UI/j soit quatre fois plus que la limite de sécurité française de 1 000 UI/jour (Cedric F Garland et al. 2007).

#### **II.E.4.e. Le cancer colorectal**

- Le mécanisme

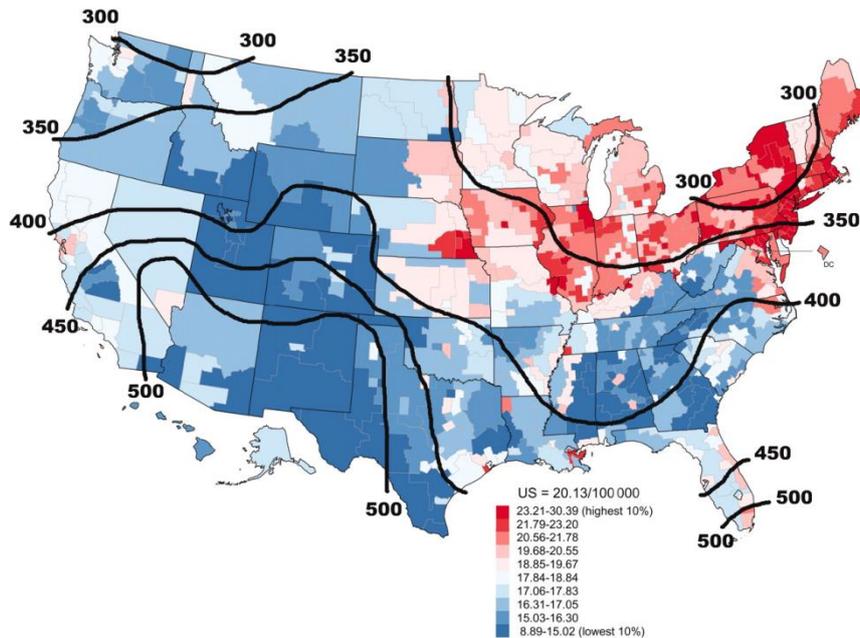
Lorsque nous consommons des graisses d'origine animale, qui contiennent du cholestérol, notre foie produit des acides biliaires qui aident à son assimilation. En traversant l'intestin grêle, ces acides biliaires sont transformés en acides biliaires secondaires. Or, l'un d'eux, l'acide lithocholique est un véritable poison. Lorsque l'alimentation est régulièrement trop grasse, il s'accumule et devient cancérigène : cet effet n'a pour le moment été démontré que chez la souris mais de grandes quantités de cette substance ont été retrouvées chez les personnes atteintes d'un cancer du côlon.

La vitamine D participe à l'absorption des graisses au niveau intestinal. Des chercheurs (Mangelsdorf et al) ont montré qu'elle favoriserait l'élimination de l'acide lithocholique et protégeait ainsi de l'apparition de cancers (Makishima et al. 2002).

- Franck et Cedric Garland

Dans les années 1970, les frères Garland, deux médecins épidémiologistes de la marine américaine, intrigués par le fait que la vitamine D s'oppose au développement de tumeurs chez l'animal ou dans des cultures de cellules, ont voulu savoir s'il existait une relation entre cette vitamine et l'incidence des cancers.

En 1980, ils montrent que la mortalité par cancer du côlon aux Etats-Unis est plus faible dans les régions ensoleillées du Sud et de l'Ouest, et plus élevés dans les grandes villes noyées dans la pollution et dans les régions nuageuses et brumeuses du Nord-est, en dépit d'une consommation plus forte de légumes verts (C F Garland et F C Garland 1980).



**Figure 18 : les taux de mortalité du cancer du colon, selon les régions, et selon l'exposition solaire annuelle moyenne (en calories / cm 2) aux Etats-Unis entre 1970 et 1994 (sources : National Cancer Institute et National Oceanic and Atmospheric)**

Le fait que les taux de cancer ne soient pas les mêmes pour un même ensoleillement peuvent s'expliquer par la différence d'altitude : les personnes dans l'Ouest vivent à des altitudes beaucoup plus élevées, et l'air y est généralement moins pollué, deux facteurs qui augmentent la quantité d'UVB disponibles.

En 1985, ils concluent, à partir d'une enquête alimentaire sur 2 000 employés de Chicago dans les années 50, que ceux qui recevaient le plus de vitamine D avaient, dans les vingt années suivantes, connu 2 fois moins de risque de cancer du côlon que celles qui en avaient consommé moins (C Garland et al. 1985).

- Risque moindre de développer une lésion cancéreuse chez les patients consommant le plus de vitamine D

Dans une étude portant sur 3 000 adultes (96% d'hommes) qui ont subi une coloscopie entre 1994 et 1997 à la recherche de lésion ou de polypes dans le côlon : une lésion néoplasique avancée a été trouvée chez 10% d'entre eux. Le risque de lésion cancéreuse avancée était beaucoup plus faible parmi les sujets consommant le plus de vitamine D (Lieberman et al. 2003).

Des chercheurs ont divisé chirurgicalement des polypes adénomateux (potentiellement précancéreux) de 19 patients, en retirant environ 50%. Ils ont marqué les restes de polypes dans les intestins pour qu'ils puissent être identifiés ultérieurement et ont étudié la prolifération cellulaire dans les tissus des polypes avant et six mois après un traitement avec 400 UI de vitamine D3 et du carbonate de calcium ou un placebo. La prolifération cellulaire et d'autres signes de modifications cancéreuses ont été nettement réduits chez les patients traités alors qu'aucun changement n'était observé chez les sujets sous placebo.

- Etude cas-témoins à Washington

C'est une étude parue dans *The Lancet* en 1989, qui a duré 8 ans et a étudié des personnes issues de la population de Washington. Trente-quatre cas de cancer ont été développés lors de l'étude : on leur a associé 68 témoins (deux témoins par cas issus d'une population de 25 620 volontaires comparables par le sexe, l'âge et le mois auquel a été effectué le prélèvement sanguin). Les résultats de cette étude ont mis en évidence un risque relatif de développer un cancer du colon diminué de 75% chez les personnes ayant un taux en 25(OH) D compris entre 27 et 32 ng/ml et de 79% chez ceux dont le taux est compris entre 33 et 41 ng/ml (C F Garland et al. 1989).

- Étude cas-témoins à partir de la cohorte *Nurses' Health Study*

Elle a été publiée en 2004 au sein de la cohorte de 32 826 infirmières américaines (NHS: Nurses' Health Study). Sur onze ans : 193 cancers du côlon ont été diagnostiqués et on leur a associé deux témoins par cas. Après ajustement de l'IMC, le tabagisme, les antécédents familiaux, l'activité physique... il est apparu que le risque relatif de cancer du côlon était inversement corrélé au taux en 25(OH) D. les femmes ayant un taux en 25(OH) D supérieur à 35 ng/ml avaient un risque diminué de 47% par rapport aux femmes ayant un taux inférieur à 15 ng/ml. Il est à noter que cette relation a été notée que chez les femmes de plus de 60 ans et pour les cancers du colon distal et du rectum (D Feskanich et al. 2004a).

- L'étude américaine WHI : vitamine D et calcium *versus* placebo

Elle s'est intéressée à 36 282 femmes post-ménopausées âgées de 50 à 79 ans qui ont reçu pendant 7 ans soit un placebo, soit 1 000 mg de carbonate de calcium et 250 UI de vitamine D dans le but de faire baisser le risque de cancer du côlon. Mais il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes.

Le niveau de supplémentation en calcium était élevé mais celui en vitamine D était bas donc cette étude n'apportait pas assez de vitamine D pour observer une réduction du risque.

Par contre, les patientes qui avaient un taux de 25(OH) D inférieur à 12 ng/ml au début de l'étude, présentaient une augmentation de risque de 253% de développer un cancer colorectal sur 8 ans (Wactawski-Wende et al. 2006).

- La survie selon la saison du diagnostic

Selon une étude norvégienne, la survie à trois ans suite au diagnostic du cancer du colon serait plus importante si le diagnostic du cancer est fait en été ou en automne (Moan et al. 2007).

- Vitamine D et réduction du risque, selon une étude européenne

L'étude a porté sur le niveau de vitamine D dans le sang de 1 248 personnes participant à l'étude EPIC (European Prospective Investigation into Cancer) et qui ont développé un cancer colorectal (Jenab et al. 2010).

Les personnes avec un taux de vitamine D dans le sang compris entre 50 et 75 nmol/L avaient un risque 40% moins élevé de cancer colorectal que celles présentant un taux plus bas. En revanche, il a été inutile de faire grimper plus le taux de vitamine D pour réduire encore le risque de cancer puisqu'au-delà de 75 nmol/L, le taux n'était pas associé à une meilleure prévention du cancer.

- Polymorphismes du gène du VDR

Des études récentes ont suggéré qu'un polymorphisme du gène codant pour le récepteur à la vitamine D (VDR) pourrait avoir une action sur le développement d'adénomes colorectaux, en effet, ceux ayant un génotype VDR-Bsm1 BB ont moins de risques de développer un adénome colorectal (S A Ingles et al. 2001).

- L'influence de la vitamine D dans la prévention

C'est une méta-analyse de cinq études qui ont exploré l'association entre des concentrations sanguines de 25(OH) D et le risque de cancer du côlon. Ces études ont collecté des échantillons sanguins sur des volontaires en bonne santé (1 448 individus au total) pour mesurer la concentration en 25(OH) D, qui ont ensuite été suivis pendant 25 ans pour voir s'ils développaient ou non un cancer colorectal. Les données ont ensuite été triées en fonction des concentrations sériques de 25(OH) D et divisées en cinq groupes allant de la plus faible à la plus élevée.

Cette méta-analyse a montré qu'élever les concentrations sériques de 25(OH) D jusqu'à 34 ng/ml réduirait de moitié l'incidence du cancer colorectal. Les auteurs prévoient une réduction des deux tiers de l'incidence avec des concentrations sériques de 46 ng/ml qui correspondraient à la prise quotidienne de 2 000 UI de vitamine D3 (Edward D Gorham et al. 2007).

- Vitamine D et prévention des cancers du sein et du côlon

Garland et al du Moores Cancer Center de l'université de Californie à San Diego ont combiné des données tirées de différentes études réalisées dans 15 pays entre 1966 et 2004 sur les niveaux sériques de vitamine D pendant l'hiver : le niveau d'ensoleillement et la couverture nuageuse ont été mesurés par satellite dans ces 15 pays. Puis ils ont appliqué ces données à 177 pays pour évaluer les concentrations sanguines moyennes de 25(OH) D de leurs habitants.

Ils estiment que 250 000 cas de cancer du côlon et 350 000 cas de cancer du sein pourraient être prévenus chaque année dans le monde en augmentant la consommation de vitamine D3, particulièrement dans les pays au nord de l'équateur. L'effet protecteur commencerait à des concentrations sériques allant de 24 à 32 ng/ml de 25(OH) D (Holt et al. 2006).

#### **II.E.4.f. Le cancer de la prostate**

Des données expérimentales indiquent que la forme active de la vitamine D favorise la différenciation cellulaire tout en inhibant la prolifération, l'envahissement et les métastases des cellules de cancer de la prostate.

- Répartition géographique

Une étude en 1992 a analysé la répartition géographique du cancer de la prostate aux Etats-Unis : elle a révélé un gradient Nord-Sud en faveur du Sud avec une corrélation inverse entre l'incidence du cancer de la prostate et le taux d'ensoleillement très significative. (Hanchette et G G Schwartz 1992). Les auteurs ont posé l'hypothèse que cette observation pourrait être attribuable à l'effet des rayons UV sur la production de vitamine D.

En plus de ce gradient Nord-Sud, la couleur de la peau serait aussi en cause : en effet, les hommes qui ont la peau de couleur sombre seraient plus à risque pour le cancer de la prostate (Landis et al. 1998).

- Rôle de l'exposition solaire

Selon une étude, les enfants qui ont subi des coups de soleil dans l'enfance ou pris régulièrement le soleil en été ont à l'âge adulte un risque moindre de cancer de la prostate (Bodiwala et al. 2003). De plus, le cancer apparaît chez eux plus tard (72 ans en moyenne) que chez ceux qui n'ont pas été exposés aussi régulièrement (67 ans) (C J Luscombe et al. 2001).

Des scientifiques ont regardé les liens existant entre l'exposition au soleil et le cancer de la prostate : ils ont comparé 450 hommes avec un cancer avancé de la prostate avec 450 sujets sans cancer. Ils ont constaté que les sujets ayant le niveau le plus élevé d'exposition au soleil avaient un risque de cancer de la prostate 50% moins important que ceux ayant un faible niveau d'exposition (John et al. 2005).

Dans une autre étude, les chercheurs ont utilisé un réflectomètre afin de mesurer la pigmentation cutanée au niveau des aisselles (site protégé du soleil) et sur le front (site exposé au soleil) et ensuite calculer un indice d'exposition au soleil à partir de ces mesures. Les échantillons biologiques ont été recueillis pour 426 cas et 440 contrôles et le résultat a montré une réduction du risque de cancer avancé de la prostate associée à une exposition au soleil élevée (déterminée par réflectométrie) (John et al. 2005b).

- Etude finlandaise

Cette étude a été réalisée sur une cohorte d'environ 19 000 hommes en 2000 : elle a montré un risque relatif de développer un cancer de la prostate multiplié par 1,7 chez les hommes ayant un faible taux de vitamine D par rapport aux autres. Ce coefficient est monté à 3,1 chez les hommes âgés de moins de 52 ans : cela laisse supposer que la carence en vitamine D prédispose à un cancer de la prostate plus précoce et plus agressif (M H Ahonen, L Tenkanen, et al. 2000).

- Supplémentation en vitamine D

Osborne et al ont rapporté le premier essai de supplémentation par de la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  dans le cancer de la prostate. Ils ont traité 14 hommes à un stade avancé du cancer de la prostate, insensible aux androgènes. Deux patients ont montré des diminutions de 25 et 45% de PSA dans le sérum mais l'augmentation de la dose a été limitée par l'hypercalcémie. Ces résultats suggèrent que la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  pourrait être efficace si le traitement avait été lancé plus tôt dans l'évolution de la maladie (Osborn et al. 1995).

En conséquence, Gross et al ont récemment traité les hommes atteints d'un cancer de la prostate précoce avec de la  $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}$ . Une diminution significative de la vitesse de montée du PSA sérique a été détectée chez six des sept hommes (Gross et al. 1998).

En 2005, seize hommes ayant été au préalable traités pour un cancer de la prostate ont été supplémentés avec 2 000 UI quotidiennes de vitamine D. Les chercheurs ont ensuite surveillé pendant deux ans leurs niveaux d'antigène spécifique de la prostate (PSA, un marqueur de la récurrence ou de la progression du cancer de la prostate). Chez neuf patients, les niveaux de PSA ont diminué ou sont restés stables une fois la supplémentation en vitamine D commencée. Chez les patients dont les niveaux continuaient d'augmenter, la supplémentation a ralenti de façon significative de 75% leur doublement (le taux auquel augmente ou double la PSA est corrélé avec le pronostic de la maladie : plus longue est la durée de doublement, meilleurs sont les résultats). Ces résultats indiquent que la vitamine D pourrait aider à prévenir ou à ralentir la récurrence ou la progression de la maladie chez des patients ayant été traités pour un cancer de la prostate (Woo et al. 2005).

- Vitamine D associée au docétaxel

Selon l'étude du Dr Tomasz Beer, directeur du programme Cancer de la Prostate à l'Université d'Oregon, dont les résultats ont été présentés lors du congrès d'oncologie à Orlando en mai 2005, l'association a prolongé la durée de survie des patients soignés sans augmenter la toxicité. L'étude a utilisé la vitamine D en combinaison avec le docetaxel (TAXOTERE®).

Les participants à l'investigation furent au nombre de 205 répartis dans 48 sites entre septembre 2002 et janvier 2004. Les patients ont été choisis parce qu'ils ne répondaient plus au traitement hormonal. La durée de survie moyenne supplémentaire de ces patients fut d'environ sept mois par rapport à ceux qui n'avaient reçu que le docétaxel seul.

Le but de l'étude était de confirmer des résultats précédents obtenus lors d'une petite étude en phase II et de déterminer si la combinaison devait être développée à titre de nouveau traitement pour le cancer avancé de la prostate. Les résultats, selon l'auteur, démontrent que cette association a le potentiel d'améliorer la survie des patients et que d'aller de l'avant pour développer ce médicament est la chose à faire.

- L'EB1089, un analogue de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D

Dans cette étude, il a été démontré que l'EB1089 (un analogue de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D) et la 1,25(OH)<sub>2</sub> D inhibent les métastases *in vivo* dans le cancer de la prostate : cet analogue serait une avancé thérapeutique car il serait moins hypercalcémiant que la 1,25(OH)<sub>2</sub> D (Lokeshwar et al. 1999).

- Inécalcitol

Lors de la 34<sup>e</sup> Réunion annuelle de la Société européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology) à Berlin, la biotech française Hybrigenics (Paris) a montré des résultats actualisés de phase II toujours encourageants du traitement du cancer de la prostate, réfractaire au traitement hormonal, par l'association à TAXOTERE® de l'inécalcitol, un analogue de la vitamine D (Manus 2010).

Des doses orales quotidiennes d'inécalcitol n'interfèrent pas avec la calcémie des 42 patients de l'étude, même à la posologie d'1 mg/j. Ce profil de sécurité est particulièrement intéressant dans la mesure où l'hypercalcémie est l'effet indésirable habituel des analogues de la vitamine D, ce qui en limite l'utilisation à 10 µg/jour.

Sur les 42 patients, 38 étaient évaluable et chez 33 on a noté une baisse du PSA de plus de 30% dans les trois premiers mois du traitement, soit un taux de réponse thérapeutique à l'association TAXOTERE®/inécalcitol évalué à 87%, pour 31 patients évaluable, recevant 600 µg/j. À noter qu'avec TAXOTERE® seul, le taux de réponse estimé sur la baisse du PSA était d'environ 65%, soit un gain de plus d'un tiers de patients avec l'association.

Son développement est basé sur son potentiel cytostatique que l'on peut associer aux traitements non hormonaux tel TAXOTERE® et hormonaux (agonistes de LH-RH, anti-androgènes). C'est un dérivé synthétique chimique du calcitriol et il est 10 fois plus puissant que le calcitriol sur les lignées de cellules cancéreuses, et environ 100 fois moins hypercalcémiant que le calcitriol chez le rat. Ces propriétés antiprolifératives conjuguées au faible risque de toxicité font de l'inécalcitol un excellent candidat médicament pour le traitement du cancer.

Hybrigenics a présenté à la mi-novembre son programme de développement clinique de l'inécalcitol à l'Agence européenne des médicaments (EMA), la réunion a porté sur la conception de l'étude de phase IIb d'efficacité clinique de l'inécalcitol dans le cancer de la prostate.

- Vitamine D et anti-inflammatoires

Selon une étude publiée par le Dr David Feldman, professeur de médecine à l'université de Stanford, la croissance des cellules cancéreuses de la prostate peut être stoppée en combinant la calcitriol avec des doses faibles de naproxène. La combinaison a réduit la croissance des cellules cancéreuses prostatiques en laboratoire de 70%, selon les résultats, publiés dans Cancer Research (Srinivas et David Feldman 2009).

Le Dr Feldman et al ont trouvé qu'en utilisant le calcitriol avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens, cela pouvait supprimer la croissance du cancer de la prostate *in vitro* avec de plus petites doses qu'en utilisant l'un ou l'autre médicament seul. Selon ces auteurs, il y a une grande majoration de l'effet lorsque les médicaments sont donnés ensemble. Ils ont déjà commencé une étude clinique chez des hommes qui avaient une récurrence post thérapeutique du cancer de la prostate.

Bien que le cancer de la prostate soit souvent un processus lent, il y a certains cas où une migration mortelle de cellules cancéreuses envahit d'autres parties du corps. Le traitement habituel dans de tels cas est la thérapie hormonale mais ce traitement ultime ne fonctionne pas chez la plupart des patients. En ralentissant la croissance des cellules cancéreuses de la prostate on pourrait ainsi gagner du temps avant de commencer la thérapie hormonale.

Les résultats sont à la base d'un nouvel essai clinique que le Dr Feldman a commencé avec le Dr Srinivas, assistant professeur of médecine et oncologue. Les hommes ayant été traités pour le cancer de la prostate, et qui ont une récurrence reçoivent du naproxène deux fois par jour combiné avec une dose hebdomadaire de calcitriol. L'administration hebdomadaire de calcitriol évite l'hypercalcémie, un effet secondaire rencontré lorsque le calcitriol était employé quotidiennement.

Les résultats préliminaires montrent que l'administration hebdomadaire de calcitriol et de naproxène est bien tolérée chez la plupart des patients avec une amélioration du PSA noté chez 75% des patients. La thérapie combinée a réussi en effet à retarder le taux de progression chez la majorité des patients.

- Polymorphismes du gène du VDR

Un polymorphisme spécifique du gène du récepteur à la vitamine D indépendant de l'origine ethnique serait corrélé à un risque de développer un cancer de la prostate. Ceci permettrait d'expliquer la relation inverse existant entre les variations géographiques d'exposition au soleil et le risque de cancer de la prostate.

De nombreuses études sur la population Nord Américaine ont montré un risque relatif de cancer de la prostate supérieur ou égal à 3 lié au polymorphisme du gène VDR (il existe 4 polymorphismes).

Le premier modifie l'action de l'enzyme de restriction Bsm 1 (S A Ingles et al. 1998). Les allèles sont de 2 types B ou b et le génotype BB réduirait le risque de cancer de la prostate par rapport au génotype bb, en particulier chez l'homme âgé (J Ma et al. 1998). Dans une étude récente portant sur une population Japonnaise, Habuchi et al ont confirmé le rôle protecteur de l'allèle B (Habuchi et al. 2000).

Le second polymorphisme est situé au niveau de l'exon 9 et modifie l'action de l'enzyme de restriction Taq 1 : 2 allèles sont décrits T et t. Selon Taylor et al, le génotype tt confère un risque 3 fois moins élevé que les génotypes contenant l'allèle T (JA Taylor et al. 1996).

Dans une étude conduite par Correa-Cerro et al, seule l'hétérozygotie Tt diminuait le risque de cancer de la prostate de 50% notamment chez les patients de moins de 70 ans (Correa-Cerro et al. 1999). Le rôle protecteur de l'allèle t n'a pas été observé dans 3 études Japonnaise (Furuya et al. 1999) (Habuchi et al. 2000) (Watanabe et al. 1999).

Le troisième polymorphisme est situé au niveau du codon d'initiation ATG qui peut se présenter sous la forme ACG raccourcissant le récepteur à la vitamine D de 3 acides aminés. Ce polymorphisme modifie l'action de l'enzyme de restriction Fok 1. Les allèles ont été dénommées f en présence du site de restriction (ATG) et F en l'absence du site de restriction (ACG). Dans l'étude de Lucotte et al, la prévalence de l'allèle f était supérieure dans la population européenne par rapport à la population africaine (Lucotte, Mercier, et Burckel 1999). Correa-Cerro et al ont observé une association entre le polymorphisme Fok I (allèle f) et le cancer de la prostate seulement pour une population de sujets caucasiens d'origine française et allemande (Correa-Cerro et al. 1999).

Enfin, un dernier polymorphisme a été évoqué : il s'agit d'une séquence poly-A d'un microsatellite situé dans la partie 3' transcrite mais non traduite du gène. Le nombre de répétition A varie entre 13 et 24, séparant les allèles en 2 types S (short < 18 allèles) et L (length >18 allèles) (S A Ingles et al. 1998). Dans une étude cas-témoins portant sur une population Caucasienne Américaine, Ingles et al ont observé un risque relatif de cancer de la prostate de 4.6 pour les sujets porteurs d'au moins un allèle long (L) (S A Ingles et al. 1997). Correa-Cerro et al ont également observé une association entre le polymorphisme poly-A et la survenue de cancer de la prostate. Cependant l'allèle à risque était l'allèle court (<17 répétitions de A) contrairement à ce qui avait été observé dans la population Nord Américaine (Correa-Cerro et al. 1999). Dans 2 autres études récentes, une Nord Américaine et une Japonaise, aucune corrélation entre le risque de cancer de la prostate et les polymorphismes poly-A et Taq1 n'a été observée (Cheteri et al. 2004) (Watanabe et al. 1999).

Ces différences pourraient s'expliquer par le fait que les polymorphismes impliqués peuvent être différents selon les populations étudiées et les caractéristiques cliniques des tumeurs.

Ainsi différents polymorphismes du gène VDR sont associés au risque de cancer de la prostate, cependant la relation entre ces polymorphismes et la fonction du gène restent à être élucidées.

#### **II.E.4.g. En résumé**

Les résultats des études dans lesquelles on établit un lien entre l'exposition au soleil et le risque ultérieur de cancer du côlon, de la prostate, du sein ou de l'ovaire ne montrent pas de manière convaincante qu'il existe une association entre l'exposition et les cancers internes. Cependant, lorsqu'on analyse ces résultats de façon globale, ils évoquent un possible effet protecteur au moins dans le cas du cancer colorectal, lequel effet pourrait résulter d'une stimulation entraînant l'augmentation des concentrations sériques de vitamine D. Bon nombre des études sont descriptives ou, lorsqu'elles sont analytiques, elles peuvent ne pas tenir compte de tous les facteurs de confusion. Des études cliniques randomisées sont en cours et feront la lumière sur ces premiers résultats.

#### **II.E.4.h. Le cancer pulmonaire**

La cause la plus fréquente de cancer du poumon est l'exposition chronique à la fumée de tabac, y compris au tabagisme passif (dans 85% des cas). La vitamine D pourrait jouer un rôle dans l'apparition des 15% des cancers pulmonaires non expliqués par le tabac.

- Rôle de l'exposition solaire

Cette étude a conclu qu'une faible exposition aux UVB était associée à une incidence plus élevée de cancer du poumon dans 111 pays, alors que la consommation de cigarettes et la couverture nuageuse étaient positivement associées (S B Mohr et al. 2008).

- Saison du diagnostic

Une étude américaine a établi qu'une personne souffrant d'une forme de cancer du poumon (non à petites cellules) a plus de deux fois plus de chances de survivre cinq ans si leur maladie est trouvée en été.

- Saison de l'opération et chance de survie après l'opération

Les patients qui sont opérés en été pour le cancer du poumon ont de meilleures chances de survie que ceux qui subissent cette chirurgie durant l'hiver. Les chances de survie sont également accrues chez les personnes qui consomment plus de vitamine D sous forme alimentaire ou en suppléments. Il semble donc que la vitamine D pourrait contribuer à freiner la prolifération des cellules cancéreuses (Zhou et al. 2005).

Cette hypothèse est le fait de chercheurs de l'École de médecine de Harvard qui livraient les résultats d'une étude épidémiologique à l'occasion du congrès annuel de l'American Association for Cancer Research qui se tenait à Anaheim en 2005.

Durant presque six ans, les chercheurs ont suivi 456 patients qui ont subi une intervention chirurgicale pour traiter le cancer du poumon (non à petites cellules), dont 80% de stade I et 20% de stade II. On a noté le moment de l'année où chaque patient était opéré et, grâce à un questionnaire, on a évalué leur apport en vitamine D provenant des aliments ou de suppléments.

Le taux de survie des sujets opérés au printemps, en été ou à l'automne a été de 25% supérieur à celui des sujets qui avaient subi leur intervention en hiver. De plus, les sujets dont l'apport en vitamine D était le plus élevé avaient 28% moins de risque de mourir des suites de leur cancer que ceux dont l'apport était le plus faible.

En associant une intervention chirurgicale pratiquée en été et un apport adéquat en vitamine D, les chercheurs ont évalué que les chances de survie, cinq ans après l'opération, étaient d'environ 72% tandis qu'elles chutaient à 30% chez les patients opérés en hiver et dont l'apport en vitamine D était faible.

Selon l'American Cancer Society, jusqu'à 75% des personnes atteintes du cancer du poumon en meurent actuellement au bout de deux ans.

- Rôle de la supplémentation en vitamine D

Lappe et Coll ont effectué un essai randomisé en double aveugle, qui aura duré 4 ans et qui s'est intéressé à 1 179 femmes ménopausées (de 67 ans en moyenne). Ils ont donné à ces femmes soit un placebo soit du calcium seul soit du calcium avec de la vitamine D : cet essai a révélé que celles qui ont reçu l'association calcium et vitamine D avaient une réduction significative de 77% de cancer pulmonaire (Joan M Lappe, Dianne Travers-Gustafson, KM Davies, RR Recker, et al. 2007).

#### **II.E.4.i. Le cancer de l'ovaire**

- Rôle de l'exposition solaire

Une étude portant sur 175 pays montre que les taux de cancer des ovaires sont plus élevés dans les pays qui bénéficient d'un faible ensoleillement et ceux qui reçoivent peu d'UVB en raison de la densité de la couche d'ozone (Cedric F Garland et al. 2006).

- Le mécanisme de la vitamine D

Un certain nombre d'études ont observé que la 1,25(OH)<sub>2</sub> D inhibe la croissance des cellules ovariennes cancéreuses (M H Ahonen, YH Zhuang, et al. 2000) (Saunders et al. 1995) (Jiang et al. 2003) (P Li et al. 2004) et augmente l'apoptose (Jiang et al. 2004). De plus, un haut niveau de 1,25(OH)<sub>2</sub> D peut également augmenter l'expression du VDR dans les lignées cellulaires des cancers ovariens (Miettinen et al. 2004).

- Influence du taux en 25(OH) D et en 1,25(OH)<sub>2</sub> D

Ils ont examiné les concentrations plasmatiques de 25(OH) D et de 1,25(OH)<sub>2</sub> D pour savoir s'ils pouvaient être associés à un risque de cancer épithélial de l'ovaire dans une étude prospective, cas-témoins de trois études de cohorte: la Nurses' Health Study (NHS), NHSII, et le Women's Health Study (WHS). Les trois groupes ont été combinés pour fournir des échantillons de taille suffisante pour évaluer ces associations.

Dans cette étude, ils ont observé que l'association entre la vitamine D et le risque de cancer de l'ovaire était plus forte chez les femmes en surpoids ou obèses.

En effet, la quantité de tissu adipeux chez l'homme est inversement proportionnelle à la circulation 25(OH) D, due à l'absorption de la vitamine D par les cellules adipeuses (Arunabh, Pollack, et al. 2003) (Snijder et al. 2005). Une étude sur des rats nourris en vitamine D a indiqué que les niveaux en vitamine D dans le tissu adipeux a augmenté de manière significative et que la vitamine D a été libérée lentement du tissu adipeux, en particulier pendant le jeûne (Brouwer et al. 1998).

Dans l'ensemble, ils n'ont observé aucune association claire entre des taux plasmatiques de vitamine D et le risque de cancer de l'ovaire, mais cette étude laisse supposer que des faibles niveaux de 25(OH) D peuvent être associées à un risque accru de cancer de l'ovaire surtout chez les femmes obèses ou en surpoids (SS Tworoger et al. 2007f).

#### **II.E.4.j. Le lymphome non hodgkinien**

- Rôle de l'exposition solaire

Il a été étudié des adultes âgés de 20 à 74 ans vivant en Australie : 704 cas ont été diagnostiqués de janvier 2000 à août 2001 et 694 témoins ont été choisis au hasard. Des questionnaires (remplis par les patients eux même ou téléphoniques) ont mesuré les heures passées en plein air : au travail, en vacances ou pendant leur temps libre, à 10, 20, 30, 40, 50 et 60 ans. Contrairement aux attentes, le risque de LNH a chuté de plus en plus parallèlement à une plus forte exposition au soleil : cela a été encore plus significatif chez les femmes et dans l'enfance. Ces résultats apportent de solides preuves statistiques d'une association inverse entre l'exposition au soleil et la LNH (Hughes et al. 2004).

Des résultats semblables ont été observés dans une étude scandinave (Smedby et al. 2005). Après ajustement pour tenir compte de variables de confusion potentielles, une étude cas-témoins menée en Suède et au Danemark a révélé que le risque de LNH diminuait à mesure qu'augmentait la fréquence des voyages vers des « destinations soleil » et la fréquence des bains de soleil à l'âge de 20 ans.

- Rôle de la Vitamine D dans la survie

Une nouvelle étude a constaté que la quantité de vitamine D chez les patients traités pour un lymphome diffus à grandes cellules B était fortement associée à la progression du cancer et à la survie globale.

Ces résultats sont basés sur une étude de 374 patients qui ont été nouvellement diagnostiqués avec un lymphome non-hodgkinien. L'analyse de sang a montré que la moitié d'entre eux avaient une carence en vitamine D (moins de 25 ng/ml de 25(OH) D) et que ces patients carencés avaient un risque 1,5 fois plus élevé de progression de la maladie et un risque deux fois plus élevé de mourir, par rapport aux patients avec un niveau optimal de vitamine D.

L'étude a été menée par une équipe de chercheurs de la Mayo Clinic et de l'Université de l'Iowa, financée par l'Institut national du cancer.

#### **II.E.4.k. Le cancer de la peau**

- Description
  - les mélanomes

On donne le nom de mélanomes aux tumeurs malignes qui se forment dans les mélanocytes qui se trouvent dans la peau, les yeux, l'oreille interne et les méninges.

Ils se manifestent habituellement par une tache noirâtre : ils sont plutôt rares (5% des cancers cutanés), mais ils font partie des cancers qui peuvent progresser rapidement et générer des métastases. Ils sont responsables de 75% des décès causés par un cancer de la peau mais s'ils sont découverts tôt, ils peuvent être traités avec succès.

- les carcinomes

Le carcinome basocellulaire et le carcinome spinocellulaire sont les deux formes les plus courantes de tumeurs épithéliales non mélaniques : ils progressent lentement et sont rarement mortels.

Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent : il correspond à environ 90% des cancers de la peau. Il existe plusieurs types de carcinomes basocellulaires mais le plus fréquent touche habituellement le visage : il se forme une lésion de quelques millimètres de diamètre, de couleur chair ou rosée, qui ne guérit pas.

- Les causes

L'exposition aux rayons ultraviolets (UVA et UVB) du soleil est la principale cause de cancer de la peau (GP Pfeifer, You, et Besaratinia 2005) mais les sources artificielles de radiations ultraviolettes (lampes solaires des salons de bronzage) sont également en cause.

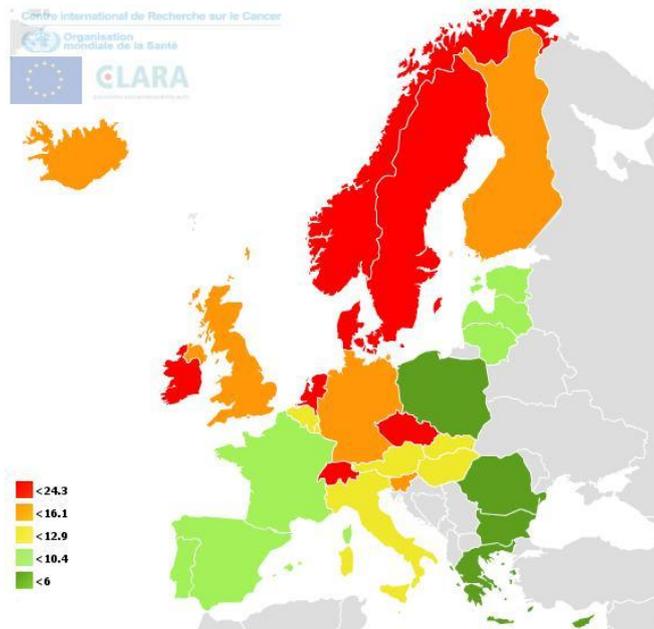
Les UVA sont responsables du cancer cutané et du vieillissement de la peau et les UVB sont surtout responsables de l'inconfort de la brûlure du coup de soleil.

De plus, les infrarouges et la lumière visible ont eux aussi une responsabilité dans les cancers cutanés, en outre, la lumière visible occasionne au moins 50% des lésions des cellules de la peau soumises au rayonnement solaire.

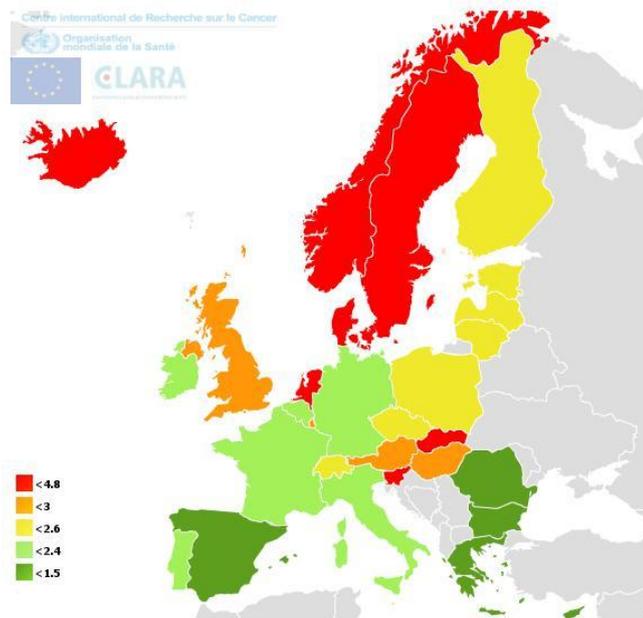
- Les personnes à risque

- Les personnes caucasiennes, surtout celles qui ont le teint clair, les yeux bleus ou verts et les cheveux blonds ou roux.
- Les personnes qui ont un grand nombre de grains de beauté.
- Les personnes qui ont des kératoses actiniques.
- Les personnes qui vivent en altitude ou près du pôle Sud. L'incidence la plus élevée de mélanomes est observée en Australie.
- Les personnes qui ont déjà subi de graves coups de soleil ou qui ont été exposées à un fort ensoleillement durant leur enfance ou leur adolescence.
- les personnes qui travaillent à l'extérieur (agriculteurs...)
- Les personnes qui ont des antécédents familiaux de mélanome.
- Les personnes qui ont un système immunitaire affaibli (par le VIH, par un autre cancer ou par une greffe d'organe).
- Les personnes qui ont reçu des traitements de photothérapie ou de radiothérapie.
- Les personnes souffrant de certaines maladies génétiques qui atteignent les mécanismes de protection de la peau (l'albinisme...).

- L'incidence du mélanome en Europe



**Figure 19 : estimation de l'incidence pour le mélanome chez les femmes et les hommes en 2008 ; Taux standardisé sur l'âge, par 100 000 habitants (Ferlay, Parkin, et Steliarova-Foucher 2010)**



**Figure 20 : estimation de la mortalité pour le mélanome chez les femmes et les hommes en 2008 ; Taux standardisé sur l'âge, par 100 000 habitants (Ferlay, Parkin, et Steliarova-Foucher 2010)**

Les données européennes mettent en lumière des différences significatives concernant l'incidence du mélanome et le risque de décès entre les différents pays européens : les habitants des régions méditerranéennes (population majoritairement de phototype foncé) présentent la plus faible incidence de mélanome.

Chez l'homme, l'incidence européenne du mélanome est la plus élevée en Norvège et en Suisse et chez la femme, c'est au Danemark et en Norvège (où le taux d'ensoleillement annuel est faible).

- Rôle de l'exposition solaire et mélanome

Une étude publiée en 1990 révélait que parmi le personnel de la Marine à San Diego, les cas de mélanome étaient plus nombreux chez les employés travaillant dans les bureaux que parmi ceux travaillant à l'extérieur. De plus, les auteurs de cette étude faisaient remarquer que le mélanome était apparu plus fréquemment sur des parties du corps non exposées au soleil : sur le tronc plutôt que sur les bras ou la tête (F C Garland, MR White, et al. 1990).

Une étude cas-contrôle, menée aux Pays-Bas et publiée en 2003, conclut que, bien que l'exposition au soleil était reliée à une augmentation du risque de divers cancers de la peau (carcinome épidermoïde et basocellulaire), elle semblait avoir plutôt un effet protecteur dans le cas du mélanome (Kennedy, Bajdik, Willemze, De Gruijl, et Bouwes Bavinck 2003b).

Selon le Dr Moss, ces données confirment que les causes exactes du mélanome sont encore loin d'être identifiées, que le soleil ne serait pas le seul en cause et qu'il serait dommage de se priver de ses effets protecteurs contre plusieurs autres cancers. Et le Docteur Grant affirme qu'avoir la peau pâle, une alimentation riche en graisses et faible en fruits et légumes et les coups de soleil constituent des facteurs de risques plus importants que l'exposition globale aux rayons ultraviolets.

- Crème solaire et mélanome

En 2003, une équipe de chercheurs américains publiaient une méta-analyse de 18 études et concluaient qu'il n'y avait pas de lien entre l'utilisation de crèmes solaires et le risque de mélanome (Dennis, Beane Freeman, et VanBeek 2003).

- Saison du diagnostic du mélanome et survie dans les années suivantes

Les chercheurs ont analysé les caractéristiques des nouveaux cas de mélanome cutané et de leurs résultats par saison de diagnostic dans la population de la Nouvelle-Galles du Sud, en Australie. Les cas de mélanome : 25 845 (10 869 femmes et 14 976 hommes) ont été enregistrés de 1989 à 1998. Le suivi a été fait sur 63 mois et 2 710 personnes sont décédées de leur mélanome sur cette période. La fatalité du mélanome a été plus faible pour les mélanomes diagnostiqués en été qu'en hiver (Boniol, Armstrong, et Doré 2006).

- Rôle de l'Exposition solaire dans la survie

Une étude réalisée aux Etats-Unis sur 528 personnes atteintes de mélanomes et suivies cliniquement pendant 5 ans. Les chercheurs ont en effet constaté une relation inverse entre le risque de mourir de la maladie et l'intensité de l'exposition au soleil. Plus les patients avaient subi de coups de soleil ou s'étaient prêtés à des bains de soleil de longue durée, moins ils couraient de risque de décéder de mélanome (Berwick et al. 2005).

- Polymorphismes du VDR

Un polymorphisme des récepteurs VDR pourrait altérer la réponse à la vitamine D : cela a été retrouvé dans certaines tumeurs, en particulier dans le mélanome malin.

La lumière du soleil provoque des dommages au niveau de l'ADN, mais induit également la production de vitamine D dont le métabolite (1,25(OH)<sub>2</sub> D) a et des effets antiprolifératifs sur les mélanocytes et les cellules du mélanome cutané, médiés par le VDR.

- Deux polymorphismes du VDR (Taq 1 et Fok 1) pourraient modifier le risque de mélanome cutané

Dans une étude cas-témoins sur 602 cas (blancs non-hispaniques) atteints d'un mélanome cutané et 603 témoins, ils ont génotypé deux polymorphismes du VDR (Taq 1 et Fok 1) et ont évalué leur association avec le risque de mélanome cutané. Ils ont constaté qu'une diminution significative du risque a été associée aux génotypes VDR-Taq 1 Tt et Tt + tt, par rapport au génotype VDR-Taq 1 TT. Par contre, un risque accru a été associé aux génotypes VDR-Fok 1 Ff et Ff + ff, par rapport au génotype VDR- Fok 1 FF.

En conclusion, les variantes génétiques (Taq I, t allèle de protection et de Fok I, f allèle de risque) du VDR peuvent modifier le risque de mélanome cutané (Chunying Li et al. 2007).

- Le polymorphisme Bsm 1 serait significativement associé au risque de développer un mélanome

Les personnes avec une variante du gène du VDR, connue sous le nom de Bsm 1, aurait 30% de risque en plus de développer un mélanome que les personnes qui ont la variante la plus commune du gène, selon Simone Mocellin de l'Université de Padoue, en Italie.

Cette méta-analyse a examiné 7 études qui recensent 2 152 cas et 2 410 contrôles, et elle a révélé que seulement Bsm 1 était significativement associée au risque de développer un mélanome. Les autres polymorphismes du gène du VDR qui ont été étudiés : Fok 1, Taq 1, Eco RV et Cdx2, ne l'étaient pas (Mocellin et Nitti 2008).

Leurs résultats soutiennent l'hypothèse que l'exposition au soleil pourrait avoir un effet anti-mélanome par l'activation du système de vitamine D, mais une enquête plus approfondie sur le sujet est nécessaire.

#### **II.E.4.l. La controverse**

D'un côté il y a le risque de cancer de la peau : l'abus de soleil participe à la survenue des cancers de la peau non mélanocytaires et le coup de soleil favorise la survenue du mélanome. En effet, les UV sont responsables de 90% des carcinomes épithéliaux et de 65 à 90% des mélanomes (Armstrong et Krickler 2001).

De l'autre côté, il y a tous les effets positifs de la vitamine D par l'intermédiaire des UVB, incluant notamment la prévention des cancers : il n'est pas raisonnable de fuir le soleil car il existe assez de preuves sur les effets protecteurs d'une **exposition raisonnable** au soleil.

#### **II.E.4.m. Vitamine D et prévention du cancer**

Les cellules cancéreuses doivent avoir un VDR opérationnel afin que la vitamine D puisse agir, par ailleurs, si le manque de soleil (donc de vitamine D) dure trop longtemps, les VDR se mettent au repos et n'assurent plus leur rôle d'élimination des cellules cancéreuses. Ils auront besoin d'une exposition au soleil ou d'une supplémentation en vitamine D pour les remettre en marche et les maintenir en activité.

Dans ce contexte, la société canadienne de cancérologie a proposé en 2009, de supplémenter avec 1 000 UI de vitamine D par jour pendant l'hiver, voire toute l'année, ceux qui ne voient jamais le soleil (comme les personnes âgées) (Cedric F. Garland et al. 2009).

#### **II.E.5. Les autres effets bénéfiques de la vitamine D**

##### **II.E.5.a. Sur le risque cardiovasculaire**

Le VDR est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les cardiomyocytes. De plus la vitamine D inhibe la prolifération excessive des muscles lisses des vaisseaux sanguins, s'oppose à la calcification de ces vaisseaux, abaisse la production des cytokines pro-inflammatoires, augmente celle des cytokines anti-inflammatoires et contribue à réguler la tension artérielle.

On observe une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire chez les personnes vivant à de hautes latitudes (Zittermann 2006) : la carence en vitamine D est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (TJ Wang et al. 2008) (Zittermann et al. 2003).

L'étude des chercheurs de l'institut cardiologique au centre médical d'Intermountain à Salt Lake City, suggère que des niveaux bas de vitamine D contribuent de manière significative à l'augmentation du risque d'affection cardiaque et de décès même si les personnes n'ont pas d'antécédents de maladie cardiaque. Les chercheurs ont suivi pendant plus d'une année 27 686 patients âgés de 50 ans ou plus et n'ayant pas de maladie cardio-vasculaire. Ils ont examiné les taux sanguins de vitamine D chez ces patients et les ont divisé en trois groupes selon le niveau de la vitamine D : normal (plus de 30 ng/ml), bas (15 à 30 ng/ml) ou très bas (moins de 15 ng/ml). Ils ont constaté que les patients ayant des taux très bas de vitamine D furent à 77% plus à risque de décès, à 45 % de développer une maladie des artères coronaires et à 78% d'avoir un accident vasculaire cérébral, que les patients ayant des taux normaux en vitamine D. Les patients ayant des taux très faibles de vitamine D étaient également deux fois plus à risque de développer un arrêt cardiaque fatal, que les personnes ayant des taux normaux de vitamine D.

Selon le Dr. Muhlestein, cette étude ne fut qu'observationnelle : les liens définitifs entre la déficience en vitamine D et la maladie cardiaque ne peuvent être affirmés, mais ces résultats donnent une impulsion pour que l'on conduise davantage d'études à ce sujet. En effet ces résultats sont suffisamment importants pour justifier des épreuves randomisées thérapeutiques pour déterminer à coup sûr si cette vitamine peut réduire le risque de maladie cardiaque.

Les chercheurs de ce même institut ont aussi constaté que les patients qui ont augmenté leurs niveaux de la vitamine D à au moins 43 ng/ml ont réduit leur fréquence de diabète, de crise cardiaque, d'arrêt cardiaque, d'hypertension et de maladie cardiaque. Le taux de décès a été également réduit au cours de la période d'étude. Selon les chercheurs, un niveau de 30 ng/ml de vitamine D est considéré comme normal.

- L'hypertension artérielle ou HTA

Le système rénine-angiotensine joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle. Récemment, des modèles expérimentaux ont mis en évidence que la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  interfère avec le système rénine-angiotensine en diminuant l'expression du gène codant pour la rénine. Ce mécanisme est indépendant du métabolisme phosphocalcique : il agit par le VDR. Par ailleurs il a été montré in vitro que la  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  bloquerai la prolifération des cellules musculaires lisses ce qui ralentirai le processus de formation d'une thrombose artérielle (Forman, Edward Giovannucci, Holmes, Heike A Bischoff-Ferrari, et al. 2007) (YC Li et al. 2002).

Plusieurs études épidémiologiques rapportent une relation inverse entre la concentration sérique de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  et la pression artérielle. Ainsi, une faible exposition de la peau au soleil est associée à une plus grande prévalence de l'HTA et inversement, une exposition aux UVB diminue la pression artérielle (C Bell et Rostand 1998) (Krause et al. 1998).

Deux études prospectives récentes ont étudié l'association inverse entre la concentration plasmatique de  $25(\text{OH}) \text{D}$  et le risque d'HTA chez 613 hommes et 1198 femmes non hypertendus pendant quatre à huit ans (Forman, Edward Giovannucci, Holmes, Heike A Bischoff-Ferrari, et al. 2007). Pendant les quatre années de suivi, le risque relatif de l'incidence de l'HTA parmi les hommes avec un taux sérique de vitamine D insuffisant (15 ng/ml) comparé à ceux avec un taux de 30 ng/ml était de 6,13 et chez les femmes de 2,67. Cette association ne signifie pas pour autant un lien de cause à effet entre les deux paramètres.

Dans une étude randomisée contrôlée de 148 femmes (d'âge moyen : 74 ans), la combinaison de 1 600 UI/j de vitamine D avec 800 mg/j de calcium pendant huit semaines diminuait significativement la pression artérielle systolique par rapport à la prise de calcium seul ; mais la prescription de vitamine D seule à 400 UI/j ou d'une dose unique de 100 000 UI ne réduisait pas la pression artérielle (Michael Pfeifer et al. 2001).

Par contre, trois grandes études de cohorte n'ont pas montré de diminution de l'incidence de l'HTA mais ces études présentaient un certain nombre de limitations. Les principaux problèmes relevés sont le suivi par une méthode d'automesure de pression artérielle par les patients et l'absence de régime strict permettant un contrôle de l'apport alimentaire en vitamine D (Forman et al. 2005).

- Le diabète de type II

Lorsque le poids, la tension artérielle et le cholestérol augmentent : le métabolisme est perturbé (c'est le syndrome métabolique) et les cellules deviennent au fur et à mesure résistantes à l'insuline. Cette situation peut mener, à plus ou moins long terme, à un diabète.

La carence en vitamine D diminue la production d'insuline et augmente la résistance à l'insuline. En 2004, des chercheurs américains ont testé la sensibilité à l'insuline et ont évalué la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas par une épreuve de charge en glucose chez 126 volontaires sains. Plus le taux de vitamine D dans l'organisme est élevé, plus il est sensible à l'insuline et plus ce taux en vitamine D est bas, moins l'organisme sécrète d'insuline (Chiu et al. 2004).

En 2006, les résultats d'une cohorte américaine : Nurses' Health Study ont été publiés, cette cohorte comprend 83 779 femmes qui ont été suivies entre 1980 et 2000, sur cette période, 4 843 cas de diabète de type II ont été diagnostiqués. L'association d'un apport en vitamine D supérieur à 800 UI/jour et en calcium supérieur à 1 200 mg/jour a montré un risque relatif de développer un diabète de type II diminué de 33% par rapport à des apports en vitamine D inférieurs à 400 UI/jour et en calcium inférieurs à 600 mg/jour. Cette étude est intéressante du point de vue du large échantillon mais le protocole reste observationnel (on ne peut donc pas affirmer un lien de causalité) et le statut en vitamine D n'a été évalué que par l'alimentation (pas d'évaluation par l'exposition solaire, qui est la source majeure de vitamine D) (Pittas et al. 2006).

Toujours en 2006, dans *Diabetes Care*, les résultats d'une cohorte britannique ont été publiés : cette étude sur 7 198 sujets britanniques de race blanche (ils ont été étudiés depuis la naissance) a débuté en 1958 et aura duré 45 ans. Les taux les plus bas en vitamine D étaient associés aux plus forts pourcentages en hémoglobine glycosylée ou HbA1c (Elina Hyppönen et Power 2006). L'HbA1c est une valeur biologique permettant de déterminer la glycémie sur 3 mois : elle constitue le paramètre de référence dans la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques. Sa valeur normale se situe entre 4 à 6% de l'hémoglobine totale et elle augmente lorsque les périodes d'hyperglycémie ont été fréquentes dans les 120 jours précédant le dosage et diminue lorsque la glycémie a été correctement équilibrée.

En 2008, une étude cas-témoin prospective utilisant deux cohortes finlandaises de 19 518 et 8 000 sujets, a également trouvé une diminution du risque relatif de développer un diabète de type II si le taux de vitamine D est élevé, mais uniquement chez les hommes. Le suivi a été fait pendant 22 ans et dans cette étude, le statut en vitamine D a été évalué par la mesure de 25(OH) D sanguine (Knekt et al. 2008).

Enfin, l'équipe de Pamela Von Hurst à l'Université de Massey en Nouvelle-Zélande (von Hurst, Stonehouse, et Coad 2010) a étudié l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur la résistance à l'insuline. Pour cela, les chercheurs ont administré 100 µg par jour de vitamine D pendant 6 mois à 42 femmes et un placebo à 39 autres. Ces femmes étaient d'origine asiatique, âgées de 23 à 68 ans et insulino-résistantes (aucune d'elles ne suivait de traitement pour un éventuel diabète). Les résultats montrent une diminution significative de l'insulino-résistance chez les femmes supplémentées, avec, en parallèle une augmentation de leur sensibilité à cette même insuline. Par contre la quantité d'insuline sécrétée par le pancréas est restée inchangée.

Ces études prouvent bien qu'il existe une relation statistique entre une carence en vitamine D et le diabète de type II mais pour confirmer ce lien, des essais randomisés contre placebo seront à mettre en place.

- Le surpoids et l'obésité

Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé. Ils sont estimés par l'IMC ou indice de masse corporelle qui correspond au poids divisé par la taille au carré. L'IMC doit toutefois être considéré comme une indication approximative car il ne correspond pas nécessairement à la même masse grasseuse selon les individus. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit le surpoids comme un IMC égal ou supérieur à 25 et l'obésité comme un IMC égal ou supérieur à 30 : ces seuils servent de repères pour une évaluation individuelle.

Petit rappel : plus l'IMC est élevé, plus on aura une concentration en 25(OH) D faible ce qui s'explique par le fait que l'hyperplasie des cellules adipeuses rencontrée chez un obèse va engendrer une séquestration de la vitamine D dans ces cellules et diminue sa biodisponibilité.

Une équipe du département de Médecine du CUSM, associée à des collègues de l'Université de Californie, a étudié chez 90 femmes de 16 à 22 ans, le taux de 25(OH) D, comparé au rapport masse grasse/masse musculaire et aux infiltrats de graisse dans les muscles. Toutes ces femmes vivaient en Californie et pourtant chez 59% d'entre elles, un taux en vitamine D inférieur à 30 ng/ml a été détecté et 25% étaient même carencées avec un taux inférieur à 20ng/ml. Les auteurs ont également noté une relation très significative entre insuffisance en vitamine D et augmentation des infiltrats graisseux dans le muscle. Chez les femmes dont le taux de vitamine D était normal en revanche, la quantité de graisse dans les muscles était inférieure (Gilsanz et al. 2010).

- Le syndrome métabolique

Ce syndrome se définit par l'association d'au moins trois anomalies parmi : le surpoids, l'hypertension artérielle, une glycémie élevée et une baisse des HDL (ou bon cholestérol).

Une étude menée en 2007 par David Martins (Martins et al. 2007) s'est intéressée à 15 000 volontaires de plus de 20 ans faisant partie de la cohorte NAHNES III (National Health and Nutrition Examination Survey) : 33 994 personnes ont été suivies entre 1988 et 1994 et y ont subi une multitude d'exams de santé (hypertension artérielle, cholestérol, obésité, tabagisme, maladies pulmonaires, ostéoporose). Les chercheurs ont noté que ce sont les femmes et les personnes âgées qui présentent les taux de vitamine D les plus faibles. Les 15000 personnes de l'étude ont été séparés en 4 groupes selon leur taux de vitamine D : les chercheurs ont découvert que ceux qui avaient les taux les plus bas (moins de 21 mg/ml) avaient un risque d'hypertension multiplié par 1,3, un risque de diabète multiplié par 2, un risque d'obésité multiplié par 2,3 et un risque d'hypertriglycémie multiplié par 1,47.

Un essai a été réalisé en Chine par des chercheurs associés à des Britanniques et publié dans *Diabetes Care*. L'étude a porté sur 3 262 sujets âgés de 50 à 70 ans et habitant Pékin ou Shanghai et on leur a mesuré la 25(OH) D. Les chercheurs ont constaté que les personnes dont les taux sont les plus bas présentaient une augmentation des troubles médicaux favorisant la survenue de maladies cardio-vasculaires (hypertension, hypercholestérolémie, mais aussi le diabète et d'autres pathologies : ce qui correspond au syndrome métabolique) (L Lu et al. 2009).

#### **II.E.5.b. Sur la peau et les yeux**

- Les cheveux

La vitamine D stimule la prolifération cellulaire chez la souris : donc plus il y a de vitamine D, plus les cellules prolifèrent. Elle semble alors avoir un rôle significatif dans la régulation de la croissance du cheveu (Gniadecki et Serup 1995).

De plus, les cellules du follicule pileux expriment de manière importante le VDR lors de la phase de croissance (Reichrath et al. 2006) et par ailleurs, chez l'homme, une mutation du VDR est associée à la calvitie et la perte des cheveux (Takeda et al. 1987).

Chez le rat enfin, les alopecies induites par la chimiothérapie peuvent être prévenues par l'administration topique de vitamine D (Jimenez et Yunis 1992).

- Le psoriasis

Dans cette maladie, on retrouve une anomalie des VDR dans les cellules cutanées par rapport à celles d'une peau saine et cela va entraîner un excès de prolifération des cellules (B-S Park et al. 1999).

- L'eczéma

- L'eczéma atopique

C'est une maladie chronique de peau qui touche 10 à 20% des enfants et 1 à 3% des adultes. Elle est caractérisée par des zones de démangeaison sévère, une rougeur et une desquamation : elle favorise le risque d'infections de la peau par *Staphylococcus aureus*, le virus de l'herpès et la variole.

Les chercheurs (Schauber et Gallo 2008) (Hata et al. 2008) ont étudié un petit nombre de patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère : il avait précédemment été démontré que les défauts dans le système immunitaire interfèrent avec la capacité de la peau pour produire un peptide appelé la cathélicidine qui protège contre l'invasion microbienne.

Les participants à l'étude (14 atteints de dermatite atopique et 14 sans) ont tous reçu 4 000 UI de vitamine D3 par voie orale par jour pendant 21 jours. Les lésions cutanées ont été biopsiées avant et après ces 21 jours.

Les résultats suggèrent que la supplémentation en vitamine D par voie orale induit de façon spectaculaire la production de cathélicidine dans la peau de patients atteints de dermatite atopique.

Cependant ce fut qu'une petite étude et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les effets à long terme de suppléments de vitamine D, et de déterminer si cela peut être un moyen adéquat pour prévenir les infections chez les patients atteints de dermatite atopique.

## - L'eczéma hyperkératosique palmoplantaire

Le traitement de l'eczéma hyperkératosique palmoplantaire est difficile : un grand nombre de patients ne sont pas ou que partiellement répondeurs aux traitements actuels tels que les corticostéroïdes topiques, les kératolytiques topiques, ou la PUVAthérapie.

Dans cette étude (Egawa 2005), les chercheurs ont traité cinq patients avec du calcipotriol en topique : les lésions ont presque disparu après 2 à 8 semaines de traitement chez quatre patients et ont été très améliorées avec un traitement de sept semaines chez un patient.

Aucun effet indésirable n'a été observé pendant ou après le traitement.

Bien que l'étude soit préliminaire, les résultats suggèrent que la vitamine D offre une alternative efficace au traitement de l'eczéma palmoplantaire hyperkératosique récalcitrant.

### **II.E.5.c. Les yeux**

- Vitamine D et la dégénérescence maculaire ou DMLA

C'est une maladie évolutive de l'œil qui provoque la destruction de la macula, la partie de l'œil responsable de la vision centrale. C'est la principale cause de perte de vision chez les personnes de plus de 60 ans : après 75 ans, environ 10% des personnes en sont atteintes. Les dégâts faits au niveau de la macula provoquent une vision floue ou une tache aveugle au centre du champ visuel.

Cette étude (NHANES III) a examiné la relation entre les taux sanguins de vitamine D et le risque de DMLA. Elle a répertorié 7752 personnes (dont 11% étaient atteints de DMLA) qui ont donné des informations sur leur utilisation de compléments vitaminiques et leur régime alimentaire, mais l'exposition au soleil (source importante de vitamine D) n'a pas été estimée (Parekh et al. 2007).

Les personnes ayant les plus hauts niveaux sanguins de vitamine D étaient 36% moins susceptibles de développer une DMLA précoce, que les personnes ayant les taux les plus faibles. Le statut en vitamine D n'a pas été associé avec le risque de conséquences plus graves de la dégénérescence maculaire. De plus, les gens qui boivent du lait (enrichi en vitamine D) avaient les plus hauts niveaux de vitamine D et le plus faible risque de DMLA. Et parmi les personnes qui ont peu bu de lait mais qui ont pris une supplémentation en vitamine D, ont également eu un risque plus faible.

Cette étude apporte la preuve que la vitamine D peut protéger contre la DMLA.

Certains chercheurs pensent que l'inflammation peut être responsable de la DMLA et ils pensent que la vitamine D pourrait réduire le risque de DMLA par ses propriétés anti-inflammatoires.

Il n'y a pas encore assez de preuves de la relation entre les niveaux de vitamine D et la DMLA pour faire des recommandations concernant les niveaux sanguins de vitamine D optimal ou l'ingestion de lait ou de poisson pour se protéger contre la dégénérescence maculaire. Les résultats justifient une enquête plus approfondie.

- Vitamine D et myopie

Arthur Alexander Knapp a commencé dans les années 1930 à communiquer sur l'impact de la vitamine D sur les yeux, avec des animaux et les humains.

En 1946, il a publié un document dans lequel il a détaillé ses observations sur le personnel de la marine dans le Pacifique Sud. Il a ainsi découvert qu'une forme sévère de la myopie a répondu au traitement à la vitamine D et au calcium. Chez plus de 50% de ses patients, la supplémentation en vitamine D et en calcium a arrêté ou fortement retardé la progression de la myopie et plus de 30% ont eu des améliorations de leur vision. Dans cette étude, Knapp a très souvent prescrits plus de 50 000 UI de vitamine D par jour à ses patients, ce qui est bien supérieur aux recommandations actuelles (Knapp 1946).

#### **II.E.5.d. Sur la fertilité et la grossesse**

- La pré-éclampsie

##### - Définition

C'est une complication rénale survenant pendant la grossesse : elle est caractérisée par l'association d'une hypertension artérielle, d'une protéinurie et d'une prise de poids avec œdèmes. C'est une complication très fréquente, cela concerne 1 grossesse sur 20 et cela peut aboutir à la mort du fœtus et de la mère.

##### - Le mécanisme de la vitamine D dans cette pathologie

La vitamine D inhibe la sécrétion par le placenta d'une substance inflammatoire responsable de la pré-éclampsie, d'avortements spontanés et de contractions avant le terme.

##### - Taux en 25(OH) D et risque de pré-éclampsie

Une étude de l'Université de Pittsburgh a analysé des extraits sanguins de 1 198 futures mères avant 22 semaines de grossesse et à la fin de la grossesse ainsi que le sang du cordon ombilical pour connaître le taux fœtal en vitamine D à la naissance (Bodnar et al. 2007).

Les résultats indiquent que le déficit en vitamine D en début de grossesse est un facteur de risque de pré-éclampsie : avec un faible taux en vitamine D, le risque est multiplié par 5. De plus, la croissance du risque est quasi linéaire et les chercheurs ont pu montrer qu'un taux de 25(OH) D en dessous de 50 nmol/l doublait le risque de pré-éclampsie.

Il faut également signaler qu'en France notamment, la supplémentation en vitamine D est conseillée à la fin de la grossesse car la carence en vitamine D, fréquente en fin de grossesse, favorise les hypocalcémies néonatales. Or ici c'est dès le début de la grossesse qu'il faut agir : la stratégie de supplémentation française en vitamine D pendant la grossesse est donc à revoir.

## - Supplémentation en vitamine D et risque réduit de pré-éclampsie chez les nullipares

Une étude récente a montré que les femmes nullipares qui développent une pré-éclampsie avaient de faibles concentrations de 25(OH) D. L'objectif de cette étude était d'estimer l'association entre l'apport de vitamine D pendant la grossesse et le risque de pré-éclampsie chez les nullipares : 23 423 femmes enceintes ont pris part à cette cohorte norvégienne (Haugen et al. 2009).

Ces femmes ont répondu à des questionnaires à la 15<sup>e</sup> semaine de gestation (questionnaire de santé générale), à la 22<sup>e</sup> semaine (questionnaire de fréquence alimentaire), et à la 30<sup>e</sup> semaine (questionnaire de santé générale). Ainsi, l'apport des éléments nutritifs a été calculé à partir d'aliments et de suppléments alimentaires.

Considérant seulement l'apport de vitamine D par les suppléments, les chercheurs ont trouvé une réduction de 27% du risque de pré-éclampsie pour les femmes qui prennent 10 à 15 µg/j de vitamine D par rapport à celles qui ne prennent aucun supplément. Par contre, aucune association n'a été trouvée entre l'apport de vitamine D par l'alimentation seule et la survenue de la prééclampsie.

Ces résultats sont cohérents avec d'autres rapports d'un effet protecteur de la vitamine D sur le développement de la pré-éclampsie. Toutefois, vu que la vitamine D est fortement liée avec l'apport en oméga 3 de l'alimentation norvégienne, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour distinguer les effets individuels de ces nutriments.

- La fertilité

Un certain nombre d'études ont montré que la vitamine D aurait un impact direct sur les organes reproducteurs des hommes et des femmes : le VDR est présent dans les ovaires et les testicules (Stumpf 1995). Chez les hommes, elle aiderait à produire plus de testostérone, l'hormone responsable de la fabrication du sperme. Et chez les femmes, elle agirait directement sur les ovaires pour aider à régler comment les œstrogènes vont être utilisées pour aider les follicules à murir et à grandir (Kinuta et al. 2000).

La vitamine D semble également jouer un rôle dans l'action qu'auront à avoir les œstrogènes dans l'utérus, en particulier en ce qui concerne le développement de la muqueuse. En fait, lorsque les niveaux de vitamine D sont bas, l'utérus peut ne pas développer une muqueuse pas assez épaisse pour contenir l'embryon, ce qui va conduire fréquemment à une fausse couche à un stade précoce.

La vitamine D est maintenant considérée comme un élément nutritif important de la fécondité, un groupe de chercheurs de Yale a consacré toute une étude à savoir ce qui se passe lorsque les niveaux de vitamine D sont trop faibles. Ils ont étudié 67 femmes qui avaient des difficultés à avoir un enfant et ont constaté que 93% d'entre elles avaient un faible taux en vitamine D (R Smith 2008).

Dans une autre étude, les femmes qui ont perdu leur cycle menstruel et qui étaient considérées comme stériles à cause de syndrome des ovaires polykystiques ont repris leurs règles et sont tombées enceintes lorsque leurs niveaux de vitamine D ont augmentés (Thys-Jacobs et al. 1999).

Dans les études menées par l'Université du Massachusetts (Bertone-Johnson et al. 2005), les chercheurs ont appris que lorsque l'apport de calcium et de vitamine D est élevé, le risque du syndrome prémenstruel est fortement réduit, ce qui permet d'assurer l'équilibre hormonal nécessaire à une grossesse rapide et facile.

Enfin, les dernières recherches montrent qu'une carence en vitamine D peut être liée à un taux plus élevé de vaginose bactérienne, une infection très commune liée à l'infertilité (Bodnar, Krohn, et Simhan 2009). En effet, non seulement cette infection peut créer un environnement hostile qui peut nuire au sperme, si elle n'est pas traitée, elle peut rapidement se transformer en maladie inflammatoire pelvienne. Cette infection peut se propager facilement dans les trompes de Fallope, les ovaires et l'utérus ce qui aura des répercussions sur la capacité à tomber enceinte. Mais elle pourra également créer du tissu cicatriciel qui continuera à nuire après que l'infection ait disparu : augmentation du risque de fausse couche et mener à un accouchement prématuré avec un bébé de faible poids à la naissance.

### **II.E.5.e. Sur le cerveau et les troubles de l'humeur**

Les VDR sont présents un peu partout au sein du système nerveux, donc on peut penser que la vitamine D peut être impliquée dans la genèse de pathologies neurologiques ou neuro-psychiatriques.

- L'autisme
  - Définition

Cette maladie est caractérisée par un développement exagéré de la vie intérieure associé à une perte de tout contact avec la réalité.

- Mécanisme

L'une des causes possibles de l'autisme, est selon les chercheurs, l'intoxication des cellules par des métaux lourds tels que l'aluminium des vaccins ou le mercure des amalgames dentaires et sûrement d'autres polluants (DA Geier et al. 2009).

Or, les données accumulées ont apporté la preuve que la vitamine D est impliquée dans le fonctionnement du cerveau, en inhibant la synthèse d'une enzyme, la *nitric oxide synthétase* et en augmentant les taux de glutathion. Elle joue ainsi un rôle dans la détoxification du cerveau et elle contribue à éliminer le mercure de notre corps en toute sécurité en augmentant de façon substantielle la quantité de glutathion intracellulaire (Garcion et al. 2002).

### - Les facteurs de risque

Dans un article publié en 2008, le docteur Cannell soulignait le fait que la consommation de poissons riches en vitamine D durant la grossesse réduirait le risque d'autisme chez l'enfant. Il faisait aussi remarquer que l'autisme était plus fréquent dans les régions où le rayonnement UVB était plus faible (les villes, les zones avec une pollution atmosphérique importante...). Enfin il a noté que les cas d'autismes étaient plus souvent rencontrés dans les populations noires et c'est aussi dans ces populations que les femmes enceintes présentent le plus fréquemment une carence en vitamine D pendant la grossesse. Il estime donc qu'une carence en vitamine D de la mère pendant la grossesse est à l'origine de l'autisme chez l'enfant (Cannell 2008).

### - Vitamine D chez les femmes immigrantes d'origine somalienne et naissance d'enfants autistes

Des chercheurs suédois ont publiée en mars 2010 une étude portant sur le lien entre taux maternel en vitamine D et autisme. Pour rappel, en Suède, les enfants d'origine somalienne sont 3 à 4 fois plus touchés par l'autisme que les enfants d'origine suédoise.

Le docteur Fernell et ses collègues de différentes institutions en Suède ont mesuré les niveaux de vitamine D chez des femmes immigrantes d'origine somalienne qui ont donné naissance à un enfant autiste. Les mères somaliennes avaient de très bas niveaux de vitamine D et celles qui avaient un enfant autiste avaient tendance à avoir des niveaux plus bas (inférieur à 10 ng/ml) (Fernell et al. 2010).

### - Taux en vitamine D chez des patients atteints de troubles psychiatriques

Une autre étude publiée en avril 2010 par une autre équipe de chercheurs suédois de l'Institut Karolinska montre que les patients atteints d'autisme sont également carencés en vitamine D. Les chercheurs ont mesuré les taux de vitamine D chez 117 patients atteints de troubles psychiatriques (incluant ceux ayant des diagnostics de schizophrénie et de dépression). Parmi eux, 10 adultes souffrant d'autisme avaient les taux de vitamine D les plus bas, en moyenne 12 ng/ml (Humble, Gustafsson, et Bejerot 2010).

## - Supplémentation en vitamine D

Par contre, il manque des études qui étudieraient la supplémentation en vitamine D pour améliorer les symptômes de l'autisme. John Cannell rapporte l'exemple d'un petit garçon de 12 ans atteint d'un trouble autistique, dont l'état s'est considérablement amélioré grâce à un supplément de 5 000 UI de vitamine D par jour. Ce petit garçon était roux, à la peau claire, ce qui fait qu'il a toujours été protégé du soleil. Les parents du petit garçon rapportent une amélioration nette dès le premier mois de supplémentation : « *Son comportement s'est nettement amélioré à la maison comme à l'école* ».

- La schizophrénie

- Définition

La schizophrénie est une psychose grave survenant chez l'adulte jeune, habituellement chronique, cliniquement caractérisée par des signes de dissociation mentale, de discordance affective et d'activité délirante incohérente, entraînant généralement une rupture de contact avec le monde extérieur et parfois un repli autistique.

- Taux de vitamine D et diminution du risque

Certains travaux suggèrent que la vitamine D se trouve vraisemblablement impliquée dans le déterminisme de la schizophrénie : un faible taux (prénatal et néonatal) de cette vitamine semble en effet associé à un risque accru de la maladie.

Cette conviction s'appuie notamment sur plusieurs indices épidémiologiques : association entre la fréquence de la schizophrénie et le mois de naissance (les sujets nés en hiver et au printemps sont faiblement mais significativement plus sensibles), effet probable de l'ensoleillement sur cette association et de la couleur de la peau (les sujets avec une peau sombre comme les migrants africains se montrent plus vulnérables), parallèle entre la saison de naissance et le profil clinique (les sujets nés en été ont un syndrome déficitaire plus marqué)

En 2001, Grath a montré que des faibles taux en vitamine D chez la mère pouvaient être associés à une élévation du risque de schizophrénie. Il a repris cette étude en 2003, en y associant d'autres facteurs comme la race, le sexe et la date d'accouchement et il en a conclu qu'il existait un risque significatif de développer la maladie pour le groupe des personnes à la peau mate (J McGrath et al. 2003).

Une étude menée en coopération entre des chercheurs danois et australiens sur 424 patients schizophrènes et 424 témoins, a étudié l'association entre le métabolisme précoce de la vitamine D et un risque ultérieur de schizophrénie. La carence en vitamine D est définie par un taux de 25(OH) D3 inférieur à 75 nmol/l. Comme ils s'y attendaient, les auteurs confirment cette incidence d'un faible taux de vitamine D sur la probabilité de schizophrénie (multiplication du risque par 2) (John J McGrath et al. 2010).

#### - Supplémentation en vitamine D et diminution du risque

Une étude finlandaise menée en 1966 s'est intéressée à 9 114 naissances : pendant la première année, il a été noté la fréquence et la dose de la supplémentation en vitamine D. Puis, à 31 ans, les chercheurs ont étudié le profil psychologique de ces hommes et femmes. Les résultats ont montré qu'il existait une réduction du risque de schizophrénie chez les hommes lorsqu'une supplémentation régulière en vitamine D avait été faite par rapport à une absence de supplémentation. Mais il n'a été montré aucune réduction de risque chez les femmes (J McGrath et al. 2004).

#### - Polymorphismes du VDR

Des chercheurs ont noté que de faibles taux de vitamine D durant le développement cérébral pouvaient altérer la susceptibilité de certains gènes avec des modifications de leur expression à l'âge adulte, ce qui pourrait expliquer la possibilité d'apparition de syndromes schizophréniques (Mackay-Sim et al. 2004).

De plus, Yan et al ont retrouvé chez des patients psychotiques (schizophrénie, autisme...) différents polymorphismes du VDR sans pouvoir se prononcer sur leur responsabilité dans l'apparition de cette psychose (Yan et al. 2005). Ce polymorphisme a été aussi étudié par Handako et al sans apporter de réelles réponses (Handoko et al. 2006).

- Etudes qui ne relèvent pas de relation entre la vitamine D et la schizophrénie

En 2002, Kendell a étudié 22 000 personnes nées en Ecosse et n'a pas retrouvé de relation nette entre vitamine D et schizophrénie, Ozer est arrivé à cette même conclusion (Ozer et al. 2004).

- Conclusion

Si la relation entre la vitamine D et la schizophrénie reste encore aujourd'hui débattue, il semble certain qu'un déficit en vitamine D entraîne des altérations cérébrales plus ou moins importantes.

- La dépression

- Définition

La dépression se caractérise par une grande tristesse, un sentiment de désespoir, une perte de motivation et l'impression de ne pas avoir de valeur en tant qu'individu.

La dépression saisonnière est une dépression liée au manque de lumière naturelle qui survient au même moment chaque année, en automne ou en hiver, pendant au moins 2 années consécutives, et qui dure jusqu'au printemps suivant. Durant cette période, les journées sont courtes et la luminosité moins intense.

On estime que de 3 à 6% de la population adulte nordique, dont une majorité de femmes, est touchée par la dépression saisonnière. Celle-ci serait principalement attribuable à une carence en vitamine D.

## - L'influence du taux en vitamine D

Dans une étude, le taux de 25(OH) D était significativement plus bas chez 89 femmes préménopausées atteintes de dépression, en comparaison avec 44 personnes en bonne santé (Eskandari et al. 2007).

Dans une étude italienne (Milaneschi et al. 2010), les chercheurs ont suivi 531 femmes et 423 hommes, sur 6 ans. Leur taux en 25(OH) D a été dosé au début de l'étude et les signes d'une dépression, dépistée à 3 ans et 6 ans. Les femmes qui avaient un taux de 25(OH) D inférieur à 50 nmol/l avaient un risque accru de dépression et ce risque était encore plus élevé chez les hommes ayant un taux de vitamine D inférieur à 50 nmol/l.

A la fin de l'étude, 42% des femmes et 18% des hommes présentaient les signes cliniques d'une dépression, alors que 75% des femmes et 50% des hommes avaient un taux de vitamine D inférieur à 50 nmol/l. Au total, 72% des dépressifs avait un taux de vitamine D en dessous de la normale contre 60% de ceux qui n'étaient pas dépressifs. De plus, les femmes ayant un taux de vitamine D déjà bas au début de l'étude avaient 2 fois plus de risque de devenir dépressives que celle ayant un taux de vitamine D normale au début de l'étude. Le rapport était moins significatif pour les hommes.

Vijay Ganji de la *Georgia State University* et al ont analysé les données concernant 7 970 personnes âgées de 15 à 39 ans. La probabilité de souffrir de dépression était augmenté de 85% chez les personnes ayant des taux de 25(OH) D inférieurs à 50 nmol/L comparativement à celles ayant des taux supérieurs à 75 nmol/L (Ganji et al. 2010).

## - Vitamine D, hormone parathyroïde et dépression

Lorsque l'organisme manque de vitamine D, la parathyroïde produit trop d'hormone parathyroïde. Une suractivité des glandes parathyroïdes s'accompagne souvent de symptômes dépressifs : des experts ont alors suggéré qu'une déficience en vitamine D pourrait contribuer à la dépression.

Une équipe de scientifiques a recherché des symptômes de dépression chez 1 282 adultes âgés de 65 à 95 ans et a effectué des tests sanguins pour mesurer leurs niveaux de vitamine D et d'hormone parathyroïde. Le diagnostic psychiatrique a révélé que 26 participants à l'étude avaient des symptômes de dépression majeure et 169 de dépression mineure.

Les analyses ont montré qu'un tiers des hommes et plus de la moitié des femmes étaient déficients en vitamine D. Les niveaux de cette vitamine étaient 14% plus faibles chez les sujets dépressifs que chez ceux qui ne l'étaient pas. Les sujets dépressifs avaient également des niveaux plus élevés d'hormone parathyroïde. Ils étaient environ 5% plus élevés chez les sujets avec une dépression mineure et 33% plus élevés chez ceux ayant une dépression majeure (Hoogendijk et al. 2008).

#### - Supplémentation en vitamine D et dépression saisonnière

Des chercheurs de l'université de Toronto ont tenté de savoir de quelle façon la vitamine D agissait pour atténuer les symptômes de la dépression saisonnière. Dans le cadre d'une étude, ils ont étudié 97 personnes qui présentaient un faible taux de vitamine D dans le sang, tout en étant fortement susceptibles de souffrir de dépression. Pendant trois mois, on leur a administré un supplément de vitamine D<sub>3</sub>. Les participants du premier groupe ont pris l'équivalent de 600 unités UI par jour de vitamine D et eux du deuxième groupe prenaient une dose de 4 000 UI par jour. À l'issue de l'expérience, à l'hiver 2003, les chercheurs ont constaté une amélioration du bien-être psychologique chez tous les participants. Cette amélioration était significativement plus grande chez ceux ayant pris les plus fortes doses de vitamine D. Selon ces résultats, les chercheurs soutiennent qu'une dose de 4 000 UI de vitamine D est bien tolérée sur le plan physique et s'avère tout à fait sécuritaire (Vieth et al. 2004).

Les données de cette étude semblent corroborer celles d'un essai clinique mené également au Canada et dont les résultats avaient été publiés en 1998. Avec ses 44 participants, l'expérience avait démontré, qu'une supplémentation quotidienne de 400 UI ou de 800 UI en vitamine D avait considérablement réduit les symptômes de la dépression saisonnière et ce, sur une période de seulement cinq jours (Lansdowne et Provost 1998).

Enfin, chez des personnes atteintes de dépression saisonnière, une étude a montré que prendre 100 000 UI de vitamine D était plus efficace que de suivre une lumbinothérapie, un traitement reconnu dans cette forme de dépression. Alors pourquoi ne pas associer les deux (Gloth, Alam, et B Hollis 1999).

#### - Supplémentation en vitamine D et dépression

Une étude clinique vient soutenir l'idée d'un lien de causalité entre le statut en vitamine D et la dépression (Bertone-Johnson 2009). Dans cette étude sur 441 participants des deux sexes âgés de 21 à 70 ans et en surpoids, les chercheurs ont comparé 3 traitements administrés pendant un an : 40 000 UI par semaine, 20 000 UI de vitamine D3 ou un placebo par semaine. Les taux de vitamine D ont été mesurés tous les 3 mois.

L'évolution des taux de 25(OH) D au cours de l'étude n'est pas associée au score dépressif mais lorsqu'on divise les participants en deux groupes, ceux dont le niveau de vitamine D est suffisant et ceux dont il est insuffisant ( $<40$  ou  $\geq 40$  nmol/L), on voit que le niveau de dépression est plus élevé chez les patients manquant de vitamine D. Et après un an de supplémentation, l'humeur est modérément améliorée chez les 334 patients qui ont participé à l'étude jusqu'au bout mais elle ne change pas chez celles et ceux qui ont reçu un placebo.

Cette étude ouvre des perspectives intéressantes, mais il faut rappeler que les doses administrées étaient élevées (5 714 UI par jour dans le premier groupe et 2 857 dans le second groupe) et malgré ces doses, l'amélioration est restée modeste.

- Alzheimer

#### - Définition

C'est une maladie dégénérative qui engendre un déclin progressif des facultés cognitives et de la mémoire. Peu à peu, une destruction des cellules nerveuses se produit dans les régions du cerveau liées à la mémoire et au langage. Avec le temps, la personne atteinte a de plus en plus de difficulté à mémoriser les événements, à reconnaître les objets et les visages, à se rappeler la signification des mots et à exercer son jugement.

La maladie d'Alzheimer est associée à des dommages oxydatifs et à une inflammation. Elle est également caractérisée par une accumulation de protéines bêta-amyloïdes et par leur agrégation sous la forme de « plaques amyloïdes ».

#### - Les performances cognitives

Przybelski de l'Université du Wisconsin indique que la vitamine D active et désactive des enzymes dans le cerveau et dans le liquide céphalo-rachidien qui sont impliqués dans la synthèse des neurotransmetteurs et la croissance des nerfs (Przybelski et Binkley 2007).

Une étude conduite par l'épidémiologiste Katherine Tucker affirme que des voies métaboliques pour la vitamine D ont été trouvées dans les régions de l'hippocampe et du cervelet impliquées dans la planification, le traitement et la formation de nouvelles mémoires. L'étude a impliqué 1 010 participants âgés de 65 à 99 ans et les chercheurs ont évalué les associations entre les taux en 25(OH) D et les tests neuro psychologiques. Ces personnes ont été regroupées selon leur taux en 25(OH) D qui fut répertorié comme déficient, insuffisant ou suffisant. Seuls 35% avaient des taux suffisants en vitamine D : ce sont eux qui avaient les meilleures performances cognitives, par rapport aux personnes déficientes ou insuffisantes, particulièrement dans la flexibilité cognitive, la complexité perceptuelle, et le raisonnement (Buell et al. 2009).

Le docteur Llewellyn, de l'université d'Exeter au Royaume-Uni, a étudié les liens de corrélation entre taux de vitamine D dans le sang et la perte des capacités cognitives chez 858 individus âgés de plus de 65 ans. L'évolution de leurs performances psychiques a été contrôlée pendant six ans grâce à différents tests dont le MMS (Mini mental state, fortement utilisé dans le dépistage d'Alzheimer), évaluant la mémoire, l'apprentissage, l'orientation... L'équipe de chercheurs a conclu que les personnes ayant un taux de 25(OH) D inférieur à 25 nmol/l, présentent une probabilité multipliée par 1,6 de voir leurs résultats au MMS décliner, par rapport aux personnes dont le taux était jugé normal (c'est-à-dire supérieur à 75 nmol/l) (Llewellyn et al. 2010).

Une autre étude menée par Llewellyn a évalué les taux de vitamine D chez 1 766 hommes et femmes en Angleterre, âgés de plus de 65 ans. Ils ont été divisés en 4 groupes selon leurs niveaux en 25(OH) D: gravement déficient, déficient, à la limite et optimal. Plus les niveaux de vitamine D étaient faibles, plus les performances à une batterie de tests mentaux étaient affectées négativement. Comparativement à ceux qui avaient le niveau optimal, ceux qui étaient dans le quartile le plus bas étaient deux fois plus susceptibles de développer des troubles cognitifs (Llewellyn, Langa, et Lang 2009).

Une étude menée par des chercheurs de l'Université de Manchester (DM Lee et al. 2009) a examiné les niveaux de vitamine D et la performance cognitive chez 3 133 hommes âgés de 40 à 79 ans dans 8 différents pays d'Europe. Les données montrent que les participants ayant les plus faibles taux de vitamine D traitaient l'information plus lentement et cela était particulièrement marqué chez les hommes âgés de plus de 60 ans.

Parce que la déficience cognitive est souvent un précurseur de la démence et de la maladie d'Alzheimer, la vitamine D est un sujet de grand intérêt.

#### - La vitamine D et la curcumine

La curcumine possède des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires : elle bloque l'accumulation et l'agrégation des protéines amyloïdes, elle corrige les dégâts causés par l'inflammation et elle bloque la peroxydation des lipides qui accélère normalement la disparition des connections neuronales (Begum et al. 2008).

Une équipe de chercheurs de l'université de Californie à Los Angeles et de l'université de Californie à Riverside ont découvert que la combinaison des deux substances stimule le système immunitaire contre la propagation des plaques amyloïdes dans le cerveau, dont on pense qu'elles provoquent la démence chez les malades d'Alzheimer (Masoumi et al. 2009).

- Etude cas-témoins sur le taux en vitamine D chez des patients souffrants de la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer

Une étude cas-témoins menée par Evatt de l'Université Emory aux Etats-Unis, a étudié 300 personnes, qui ont été réparties en trois groupes de 100 personnes (100 témoins, 100 parkinsoniens et 100 Alzheimer).

Elle a montré que 55% des personnes souffrant de la maladie de Parkinson et 41% des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer n'avaient pas des niveaux suffisants de vitamine D (taux en 25(OH) D inférieur à 75 nmol/l), comparativement à 36% des personnes en bonne santé (Evatt et al. 2008).

- Parkinson

- Définition

C'est une maladie dégénérative qui résulte de la mort lente et progressive de neurones du cerveau et vu que la zone du cerveau atteinte par la maladie joue un rôle important dans le contrôle de nos mouvements, les personnes atteintes font peu à peu des gestes rigides, saccadés et incontrôlables.

La vitamine D protégerait les cellules nerveuses qui sont graduellement perdues dans la maladie. Des études précédentes ont montré que la partie du cerveau la plus affectée par la maladie (la substance nigra) a des niveaux élevés de récepteurs de la vitamine D, ce qui suggère que la vitamine peut jouer un rôle important dans le fonctionnement normal des cellules nerveuses de cette région (HL Newmark et J Newmark 2007).

Des auteurs finlandais ont publié en 2010 une vaste étude d'observation sur les relations entre niveau de vitamine D et maladie de Parkinson. Dans leur pays où l'exposition au soleil est réduite, et les déficits en vitamine D fréquents, le Docteur Knekt et son équipe ont recruté entre 1978 et 1980, 3 173 personnes âgées de 50 à 79 ans (non parkinsoniens). La cohorte a ensuite été suivie pendant 29 ans. Au final, indépendamment des autres facteurs, le nombre de patients ayant déclaré un Parkinson était trois fois plus élevé dans le groupe avec les taux sanguins les plus bas de vitamine D que dans celui avec le taux le plus élevé (Knekt et al. 2010).

### **III. Comment atteindre un taux « santé » de vitamine D ?**

#### **III.A. Le taux « santé » recommandé**

Le taux de vitamine D ne doit pas être inférieur à 75 nmol/l et le taux « santé » se situe entre 100 et 150 nmol/l.

#### **III.B. L'alimentation (cf II.c.1.a)**

Comme nous l'avons vu, l'alimentation est une des sources de vitamine D. Mais il faudrait consommer tous les jours de trop grandes quantités d'aliments riches en vitamine D pour couvrir les besoins journaliers : 2 cuillères à café d'huile de foie de morue ou une portion de 150 g de saumon ou 20 sardines à l'huile ou 1 kg de champignons... par jour.

#### **III.C. L'exposition solaire**

##### **III.C.1. Les peaux à risque de mélanome**

###### **III.C.1.a. Les différents types de peau**

| Type de peau | Caractéristiques principales                                 | Susceptibilité aux coups de soleil | Capacité de bronzage | Risque de cancer de la peau |
|--------------|--|------------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| I            | Peau très blanche, cheveux blonds ou roux, yeux bleus/verts  | Elevée                             | Aucune               | Elevé                       |
| II           | Peau claire, cheveux blonds roux à châtain, yeux verts/bruns | Elevée                             | Faible               | Elevé                       |
| III          | Peau moyenne, cheveux châtain à bruns, yeux bruns            | Modérée                            | Bonne                | Faible                      |
| IV           | Peau mate, cheveux et yeux bruns/noirs                       | Faible                             | Très bonne           | Faible                      |
| V            | Peau très mate, cheveux et yeux noirs                        | Très faible                        | Excellente           | Très faible                 |
| VI           | Peau noire, cheveux et yeux noirs                            | Très faible                        | Excellente           | Très faible                 |

### **III.C.1.b. Phénotypes et risque de mélanome**

Le principal risque de mélanome c'est d'avoir une peau qui prédispose à ce cancer, c'est-à-dire une peau très claire, mais aussi des cheveux et des yeux clairs et de nombreuses taches de rousseur. Ces phénotypes et la capacité de bronzer sont liés au métabolisme des mélanines : c'est pourquoi ils interviennent comme facteurs de risque.

Plus le nombre de naevus (grains de beauté) sur un adulte est élevé, plus le risque de mélanome est important. Ce peut être un risque statistique car plus on a de cellules naeviques, plus leur probabilité de transformation maligne est élevée.

De plus, le nombre de coups de soleil est un facteur important de risque de cancer de la peau, bien plus qu'une exposition solaire modérée et régulière. Ceci est surtout vrai pour les peaux claires, mais de toute façon, le coup de soleil doit être évité pour toutes les peaux.

### **III.C.1.c. Epidémiologie des mélanomes selon les phénotypes**

L'incidence des mélanomes en Australie est très démonstrative des phénotypes à risque comme les types de peau. On observe un taux de mélanomes énorme chez les populations migrantes de race blanche qui allaient vivre dans un endroit particulièrement ensoleillé, comparativement à ce qui est observé sur les populations autochtones.

Dans nos régions, en France, en Italie, en Ecosse, les taux de mélanomes sont nettement plus bas mais leur tendance est une augmentation continue à l'heure actuelle, avec une petite prépondérance des mélanomes chez la femme. Les études montrent en France que nous ne sommes pas tous égaux devant le risque de mélanome et que la mortalité par mélanome frappe plus certaines régions comme la Bretagne, avec un phénotype particulier à prédominance rousse qui existe aussi en Angleterre et en Irlande, rattaché au caractère celtique. Ce phénotype est particulièrement à risque de mélanome.

### **III.C.2. Les recommandations d'éviction solaire**

Elles ont débuté à la fin des années 70 à cause de la flambée des cancers de la peau due aux comportements inconscients face au soleil et à la mode du bronzage. Ces messages d'éviction solaire ont été alors largement relayés par les fabricants de crèmes solaires.

#### **III.C.2.a. Leur influence sur la synthèse de vitamine D**

Quand on prend conscience de l'importance de la vitamine D pour notre organisme, cela amène à reconsidérer ces recommandations. Il faut donc trouver un juste milieu entre l'exposition solaire intensive (l'été sur les plages par exemple) et l'éviction solaire : donner un indicateur individuel d'exposition solaire abusive par le biais de la rougeur cutanée, serait une bonne idée. Lorsque cette rougeur apparaît, il est néfaste pour la peau de rester plus longtemps exposé et pour la synthèse de vitamine D, c'est inutile.

L'exposition solaire n'a pas besoin d'être intense pour la synthèse de vitamine D. En effet, il n'y a pas de relation directe entre la quantité de soleil et la quantité de vitamine D produite, de plus, à un certain seuil d'exposition, la fabrication de vitamine D s'arrête.

#### **III.C.2.b. Les recommandations de l'association canadienne de dermatologie**

Les recommandations de l'association canadienne de dermatologie sont de réduire l'exposition entre 10 et 16 heures, de rester à l'ombre, de porter des vêtements couvrants, un chapeau et des lunettes de soleil et de s'enduire d'un écran solaire dont le FPS (facteur de protection solaire) est de minimum 15 (offrant une protection contre les UVB et les UVA). De telles recommandations vont dans le sens d'une supplémentation orale en vitamine D puisque la filtration des UV par l'écran solaire ne permet pas d'en fabriquer assez.

### **III.C.2.c. Leur influence sur l'augmentation du nombre de décès**

Robyn Lucas, épidémiologiste à l'Université nationale d'Australie, a conduit une étude parue en février 2008 et selon elle, les décès dus aux maladies par manque de soleil sont plus nombreux que ceux dus à l'excès de soleil (Lucas et al. 2008). De plus, elle pense que les mises en garde contre les risques du soleil vont trop loin : l'éviction au soleil et la protection solaire par les crèmes et les vêtements, peut conduire à des risques pour la santé en coupant la population d'une source majeure de vitamine D. Rappelons que le rachitisme est réapparu en Australie, pays qui ne manque pourtant pas de soleil.

William B. Grant évalue à 45 000, le nombre d'américains qui meurent chaque année, par manque d'exposition solaire, d'un cancer autre que celui de la peau (W Grant 2004). Conséquence d'un excès d'éviction solaire, le déficit en vitamine D favorise la survenue de cancer.

### **III.C.2.d. Les recommandations de l'Institut National Du Cancer**

L'Institut National Du Cancer ou l'INCa est le référent en France, en matière de pathologies cancéreuses au sein des entités publiques de l'Etat ou relevant de l'Etat. Il doit donc apporter son expertise en cancérologie tant aux administrations de l'Etat, aux caisses d'assurance maladie, qu'aux autres agences ou aux établissements publics à caractère scientifique et technologique.

Les études épidémiologiques montrent que les cas de mélanomes sont de plus en plus fréquents, en 2000 on en comptait 7 200 nouveaux cas par an, contre 2 300 en 1980 : le nombre de mélanome a en effet triplé en 20 ans. Le mélanome est une des tumeurs dont l'incidence a le plus augmenté : entre 1978 et 2000 en France, elle a progressé chaque année en moyenne de 5,9% chez l'homme et de 4,3% chez la femme. Enfin, la mortalité due au mélanome a aussi régulièrement augmenté mais à un moindre degré : elle a doublé en 20 ans, plus de 1 400 personnes meurent chaque année d'un mélanome en France.

Suite à ces mauvais chiffres, l'INCa a poursuivi sa mobilisation pour la prévention des cancers de la peau et a lancé en juin 2007 un programme de communication qui a été déployé pendant toute la période estivale. Dans la continuité des actions menées en 2006, ce programme avait été centré sur l'appropriation du « mode d'emploi du soleil » et la lutte contre la « toast attitude ».



Figure 21 : le programme de prévention du mélanome de l'été 2007, par l'INCa

Le code visuel appelé « soleil : mode d'emploi » est composé de cinq pictogrammes qui illustrent chacun une précaution à adopter pour bien se protéger du soleil. Il vise à rappeler que la crème solaire ne suffit pas à se protéger du soleil et que seule la combinaison d'un ensemble de précautions garantit une protection efficace.

Selon l'INCa, le soleil est un plaisir, il stimule le moral et favorise la fabrication de vitamine D. Mais quelques minutes par jour suffisent à profiter de ses bienfaits. Cela va dans le sens des spécialistes de la vitamine D : de conseiller de s'exposer quelques minutes au soleil tous les jours, sans protection solaire et sans que la peau ne rougisse. Ce conseil fait donc appel à la responsabilité individuelle.

### **III.C.3. Les crèmes solaires**

#### **III.C.3.a. Définition**

Un écran solaire est une crème, une lotion ou un lait, dont le but est de protéger la peau de certains effets néfastes des rayonnements UV. Leur efficacité repose sur des filtres ultraviolets qui peuvent être chimiques (impact négatif sur l'environnement démontré par plusieurs études) ou minéraux (sans impact signalé sur l'environnement).

#### **III.C.3.b. Le spectre d'action**

Pendant des années, ces crèmes solaires n'ont protégé que du rayonnement UVB : la protection contre les UVA a longtemps été négligée car ce sont des rayons qui ne génèrent pas de réaction visible immédiate comme les UVB (qui provoquent les coups de soleil). Leur nocivité n'a été que très récemment prouvée : les UVA pénètrent au cœur des cellules de la peau et provoquent des lésions du matériel génétique que l'organisme a du mal à réparer. De plus, ils induisent le vieillissement cutané et peuvent aussi engendrer la cancérisation des cellules. De plus, contrairement aux UVB qui varient selon les heures de la journée, les UVA sont, eux, constants qu'elle que soit l'heure de la journée et le mois de l'année.

Actuellement, les crèmes solaires filtrent plus largement les UV (UVA + UVB), ce qui représente une protection contre environ 5% du rayonnement solaire. Certaines crèmes protègent aussi un peu des IR, par contre, il n'est pas mentionné pour le moment de protection par rapport au rayonnement de la lumière visible, pourtant, celle-ci occasionne au moins 50% des lésions des cellules de la peau soumises au rayonnement solaire.

Pour résumé : les crèmes solaires protègent très bien des UVB et de mieux en mieux des UVA. D'ailleurs, le terme « écran total » est interdit suite aux travaux de la commission européenne en partenariat avec l'industrie cosmétique, de 2006, car les produits solaires affichaient des allégations qui ont été jugées confuses et parfois même trompeuses. Ce travail a abouti à des recommandations, comme la présence sur les crèmes solaires d'un étiquetage indiquant aussi la protection contre les UVA.

### **III.C.3.c. La crème solaire, une fausse sécurité ?**

En effet elles empêchent la survenue de coup de soleil par la filtration des UVB, qui est un bon indicateur de l'état de la peau vis-à-vis du rayonnement solaire. Ainsi, sans l'apparition de coup de soleil, les utilisateurs de crème solaire vont passer plus de temps exposés et les rayonnements non filtrés vont abîmer les cellules de leur peau.

Actuellement les messages de santé publique conseillent beaucoup plus l'ombre ou le port de vêtements couvrants que l'application de crèmes solaires.

### **III.C.3.d. Synthèse de vitamine D**

Les crèmes solaires bloquent en moyenne 99,9% des UVB, ce qui fait qu'aucune fabrication de vitamine D n'est possible.

### **III.C.3.e. Les autres inconvénients**

Elles renferment des produits toxiques et polluent la nature : les crèmes solaires, notamment les filtres chimiques anti-UV qu'elles contiennent, représentent une menace pour l'environnement du fait de leur potentiel endocrinien en contribuant à la féminisation des poissons (Langford et Thomas 2008).

Une équipe de chercheurs italiens a récemment révélé un autre phénomène : les crèmes solaires pourraient accélérer le blanchiment des coraux (Danovaro et al. 2008). L'étude a été réalisée sur des zones coralliennes : les chercheurs ont prélevé des échantillons de corail puis les ont placés dans des sacs remplis d'eau contenant des concentrations variables d'ingrédients de crèmes solaires.

Le corail dur a blanchit en moins de 96 heures. Pour expliquer ce phénomène, les auteurs pensent que les filtres réactivent des infections virales latentes affectant la *zooxanthellae*, l'algue symbiotique du corail. D'autres études ont décrit un mécanisme similaire impliquant des pesticides, des hydrocarbures ou d'autres polluants aboutissant aussi au blanchiment du corail (l'augmentation de la température de l'eau demeurant un facteur d'influence reconnu).

D'après cette étude, 10% des récifs de corail seraient menacés par ce phénomène qui pourrait s'aggraver avec l'exploitation croissante des écosystèmes tropicaux pour le tourisme. Pour la protection des récifs de corail, les scientifiques recommandent donc l'usage de produits solaires à base d'écrans minéraux.

#### **III.C.3.f. Leur influence sur le mélanome**

Les crèmes solaires ont montré leur efficacité dans la prévention des cancers de la peau mais il semble que les facteurs génétiques soient plus importants : couleur de la peau, des yeux, des cheveux...

#### **III.C.4. Comment bien utiliser le soleil ?**

Une simple exposition (sans écran solaire) des mains, des avant-bras et du visage pendant 10 à 15 minutes (à la latitude de Marseille) entre 11 et 14 h, à raison de 2 ou 3 fois par semaine, suffirait à assurer un apport adéquat à un adulte en bonne santé, d'avril à octobre environ (TC Chen et al. 2007). De cette façon, d'avril à octobre, l'organisme pourrait synthétiser et stocker assez de vitamine D pour l'hiver.

La durée d'exposition varie selon la latitude où l'on se trouve, prenons l'exemple de l'Amérique du Nord : elle est de seulement 2 à 3 minutes en Floride, mais de 5 à 15 minutes à Boston et de 10 à 20 minutes à Toronto.

Une exposition au soleil jusqu'à ce que la peau soit rosée le lendemain (en évitant absolument les coups de soleil) équivaut en effet à 15 000 à 20 000 UI de vitamine D.

Les personnes à la peau foncée, celles qui s'exposent avant 11 h ou après 14 h, celles qui utilisent systématiquement de la crème solaire et celles qui habitent sous des latitudes plus nordiques doivent s'exposer plus longtemps pour obtenir un apport adéquat en vitamine D.

Par contre, l'exposition prolongée aux rayons solaires peut entraîner le cancer de la peau, les experts recommandent alors l'emploi d'écrans solaires avec un indice de protection solaire d'au moins 15 dès que l'on s'expose durant plus de 15 minutes.

L'hiver en France, les rayons du soleil ne permettent pas la synthèse de vitamine D, surtout au nord. De plus, les températures ne permettent pas d'exposer autre chose que le visage. La supplémentation représente alors la meilleure solution l'hiver, pour les peaux très claires, les personnes allergiques au soleil ou prenant des médicaments contre-indiqués en cas d'exposition solaire.

### **III.C.5. Les lampes de bronzage**

Elles ne sont pas équivalentes au soleil : toutes utilisent une émission d'UVA pour le bronzage et certaines une émission d'UVB en plus petite proportion. De plus, leur innocuité n'est pas prouvée.

### **III.D. La supplémentation en vitamine D**

La supplémentation orale peut compenser le manque de soleil, mais la vitamine D que le corps synthétise est la plus naturelle et les recherches en cours risquent de démontrer que cette vitamine naturellement synthétisée a des actions que la vitamine D synthétique n'aura jamais car elle rentre dans le processus de fabrication de la vitamine D en cours de route.

Le seul moyen d'évaluer un déficit en vitamine D et d'adapter la supplémentation est de la doser régulièrement dans le sang.

#### **III.D.1. Quelles sont les doses de vitamine D nécessaires pour atteindre un taux santé ?**

##### **III.D.1.a. Les recommandations au Canada**

- Société canadienne du Cancer

La recommandation est de 1 000 UI par jour les mois d'automne et d'hiver pour tous les adultes canadiens et de 1 000 UI par jour, pour tous les jours de l'année, pour les personnes âgées, à la pigmentation foncée et celles qui portent des vêtements recouvrant la majeure partie de leur corps (La société canadienne du cancer 2007).

- Ostéoporose Canada

La recommandation pour les personnes de moins de 50 ans et ne souffrant pas d'ostéoporose est un apport quotidien de 400 à 1 000 UI par jour de vitamine D, et pour les personnes de plus de 50 ans, ce sera un apport quotidien en vitamine D de 800 à 2 000 UI (Osteoporosis Canada 2010).

- Santé Canada
  - Apports nutritionnels en vitamine D

Ils seront de 400 UI par jour de 0 à 1 an, 600 UI par jour de 1 à 70 ans, ainsi que pour les femmes enceintes ou allaitantes et de 800 UI par jour pour les plus de 70 ans.

## - Supplémentation

Elle sera de 400 UI tous les jours de l'année pour tous les nourrissons allaités au sein, nés à terme et en bonne santé. L'administration du supplément devrait commencer dès la naissance et se poursuivre jusqu'à ce que le nourrisson atteigne l'âge d'un an. Pour leur part, les enfants nourris de préparation commerciale pour nourrissons reçoivent un apport suffisant en vitamine D (Gouvernement du Canada).

- Société canadienne de Pédiatrie

Les recommandations sont de 2 000 UI tous les jours de l'année pour les femmes enceintes ou qui allaitent, en vérifiant par un dosage que cette supplémentation est suffisante.

Elles sont de 200 UI/kg/jour de vitamine D, jusqu'à un maximum de 400 UI/ kg/jour chez les prématurés, toutes sources confondues. Cette dose de vitamine D devrait correspondre à 400 UI/jour pour tous les nourrissons pendant leur première année de vie, avec une augmentation à 800 UI/jour, entre octobre et avril ou s'il y a d'autres risques de carence comme une peau foncée ou noire (Canadian Paediatric Society 2007).

La Société canadienne de Pédiatrie conseille aussi d'exposer les nourrissons et les enfants au soleil pendant de courtes périodes : une quinzaine de minutes.

### **III.D.1.b. Les recommandations de Bruce Hollis pour les femmes enceintes ou allaitantes**

Bruce Hollis, professeur de pédiatrie, de biochimie et de biologie moléculaire aux Etats-Unis, a réalisé de début 2004 à fin 2007 une étude sur 600 femmes enceintes : il les a divisées en 3 groupes et leur a administré 400, 2 000 ou 4 000 UI de vitamine D par jour. Chez les femmes prenant 4 000 UI, celles-ci ont réussi à atteindre 100 nmol/l et divers effets positifs sur la santé ont été constatés comme la diminution des naissances prématurées, un meilleur poids à la naissance, moins de risque d'infection chez la mère et l'enfant (BW Hollis 2007)...

Bruce Hollis s'est associé à Carol Wagner pour étudier la supplémentation en vitamine D chez les femmes allaitantes avec 2 000, 4 000 et 6 400 UI/j et c'est seulement avec 6 400 UI/jour de vitamine D que les femmes réussirent à maintenir à la fois leur propre niveau de 25(OH) D et celui de leur bébé au-dessus de 125 nmol/l. De plus, à 6400 UI/jour, l'activité en vitamine D du lait maternel est passé d'environ 80 UI (au départ de l'étude), pour atteindre 800 UI/L (SN Taylor, CL Wagner, et BW Hollis 2008).

Bruce Hollis pense que la recommandation de 2 000 UI/j de vitamine D, comme le préconise la Société canadienne de Pédiatrie, est une bonne avancée, mais pas suffisante : vu les résultats de ses études, il recommande 4 000 UI/j chez les femmes enceintes et 6 400 UI/j pour les femmes allaitantes (ces supplémentations n'ont occasionné aucun effet indésirable).

#### **III.D.1.c. Quelle dose de vitamine D permet d'atteindre le taux de 75 nmol/l ?**

Pour répondre à cette question, en 2008, John Aloia, endocrinologue aux Etats-Unis, a recruté 138 participants qui ont été supplémentés ou non pendant 6 mois. Tous les 2 mois, la dose de vitamine D a été réajustée si nécessaire : presque toutes les personnes supplémentées de l'étude ont pu obtenir le taux de vitamine D souhaité. Aloia a ainsi réalisé, avec toutes ces données, une simulation informatique pour obtenir la dose en vitamine D nécessaire permettant à la plupart des personnes d'obtenir un taux de 75 à 120 nmol/l : elle est de 4 600 UI/j. Il faudra donner 3 800 UI/j si le taux initial est supérieur à 55 nmol/l et 5 000 UI/j si le taux initial est inférieur à 55 nmol/l (Aloia et al. 2008).

#### **III.D.1.d. Les recommandations de protection contre le cancer**

Betty Ingraham a mené une recherche bibliographique en septembre 2007 : la plupart des experts dans le domaine pensent que donner des apports de 1 000 à 4 000 UI conduira à un niveau plus sain de 25 (OH) D (75 nmol / l), qui offrira une protection importante contre les effets des cancers du sein, du côlon, de la prostate, des ovaires, des poumons et du pancréas (Ingraham, Bragdon, et Nohe 2008).

**III.D.1.e. Protocole de prévention des chutes et des fractures par  
supplémentation et correction des déficits en vitamine D (Centre  
Hospitalier de Sancerre)**

- Supplémentation systématique en vitamine D

Elle sera mise en œuvre par le praticien hospitalier en Unités de Soins de Longue Durée (USLD) et par le médecin traitant en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD).

Elle consiste en une prise d'UVEDOSE® tous les deux mois, dispensée par l'infirmière à domicile (IDE) qui s'assure de la prise effective : le deuxième mercredi de tous les mois impairs (février, avril, juin...).

Tous les patients et résidents hébergés sont concernés, à l'exception de ceux qui bénéficient d'un traitement par UN-ALPHA® dans le cadre d'une insuffisance rénale. Par contre, il ne faudra pas délivrer d'autres formes de vitamine D que l'UVEDOSE® aux patients : il a été ainsi supprimé du livret du médicament de l'établissement toutes les autres formes de vitamine D, en particulier les associations calcium-vitamine D ou bisphosphonates-vitamine D.

- Correction d'éventuelles insuffisances et carences en vitamine D

Le dosage de la vitamine D est fait en cas d'hypocalcémie, lors des bilans d'ostéoporose (en particulier en cas de fracture) ou lors de douleurs diffuses non ou mal étiquetées.

Cette correction se fera en fonction du dosage, selon le « protocole de Souberbielle » validé récemment en France par l'étude SPIRIT (Rouillon et al) et construit à partir des propositions de Holick (Michael F Holick 2007).

En pratique :

| Dosage de la 25(OH) D  | Nombre d'ampoules d'UVEDOSE® | Dates de prise    |
|--|------------------------------|-------------------|
| Carence<br><10 ng/ml (25 nmol/l)                               | 4                            | J0, J14, J28, J42 |
| Insuffisance sévère<br>Entre 10 et 20 ng/ml (25 et 50 nmol/l)  | 3                            | J0, J14, J28      |
| Insuffisance modérée<br>Entre 20 et 30 ng/ml (50 et 75 nmol/l) | 2                            | J0, J14           |

Il y aura contrôle systématique de la 25(OH) D et de la calcémie 1 mois après la dernière ampoule. Si le dosage de vitamine D revient dans la norme (supérieur à 30 ng/ml ou 75 nmol/l), on pourra repasser au protocole de supplémentation systématique (1 ampoule tous les 2 mois) et si le dosage n'est pas normalisé, il faudra à nouveau utiliser le protocole de correction d'après la valeur du dosage.

### **III.D.2. Dose journalière ou mensuelle ?**

La supplémentation journalière entraîne généralement un problème d'assiduité : il semble qu'une dose plus importante à des intervalles espacés soit une supplémentation mieux suivie au long cours qu'une journalière.

De plus, si on compare une supplémentation de 1 500 UI par jour, 10 500 UI par semaine et 45 000 UI par mois, cela permet d'atteindre des taux comparables au bout de 2 mois.

C'est donc l'adhésion à une supplémentation au long cours qui doit guider le choix de la fréquence de supplémentation.

**III.D.3. Liste des spécialités contenant de la Vitamine D (l'AFSSAPS le 30/04/09)**

**III.D.3.a. Vitamine D2 ou ergocalciférol**

| Nom de spécialité                         | Forme galénique                    |
|---|------------------------------------|
| STEROXYL 15 « A » 600 000 UI/1,5 ml       | solution buvable en ampoule        |
| STEROXYL 15 « H » 600 000 UI/1,5 ml       | solution injectable IM en ampoule  |
| STEROXYL 2 000 000 UI/100 ml              | solution buvable en gouttes        |
| UVESTEROL D 1500 UI/ml                    | solution buvable                   |
| FRUBIOSE VITAMINE D 1000 UI               | solution buvable en ampoule        |
| HYDROSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPPEMENT | solution buvable                   |
| UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C                | solution buvable                   |
| VITALIPEDE ADULTES ou ENFANTS             | émulsion injectable pour perfusion |

**III.D.3.b. Vitamine D3 ou cholécalférol**

| Nom de spécialité                         | Forme galénique                              |
|---|--|
| UVEDOSE 100 00 UI                         | solution buvable en ampoule                  |
| VITAMINE D3 BON 200 000 UI/1 ml           | solution injectable IM en ampoule            |
| ZYMAD 10 000 UI/ml                        | solution buvable en gouttes                  |
| ZYMAD 200 000 UI                          | solution buvable en ampoule                  |
| ZYMAD 20 000 UI                           | solution buvable en ampoule                  |
| ACTONELCOMBI 35 mg + 1 000 mg/880 UI      | comprimé pelliculé et granulés effervescents |
| ADROVANCE 70 mg/2 800 UI                  | comprimé                                     |
| ADROVANCE 70 mg/5 600 UI                  | comprimé                                     |
| CALTRATE VITAMINE D3 600 mg/400 UI        | comprimé pelliculé                           |
| CERNEVIT                                  | poudre pour solution injectable              |
| FOSAVANCE 70 mg/2 800 UI                  | comprimé                                     |
| FOSAVANCE 72 mg/5 600 UI                  | comprimé                                     |
| HYDROL POLYVITAMINE B.O.N.                | solution injectable                          |
| PROTOVIT ENFANTS                          | comprimé à croquer                           |
| VIVAMYNE MULTI                            | comprimé enrobé                              |
| ZYMADUO 150 UI                            | solution buvable en gouttes                  |
| ZYMADUO 300 UI                            | solution buvable en gouttes                  |
| CACIT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI          | granulés effervescents pour solution buvable |
| CACIT VITAMINE D3 500 mg/440 UI           | comprimé à sucer ou à croquer                |
| CALCIDOSE VITAMINE D                      | poudre orale en sachet dose                  |
| CALCIFORTE VITAMINE D3                    | comprimé à croquer, à sucer ou dispersible   |
| CALCIPRAT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI      | comprimé à sucer                             |
| CALCIPRAT VITAMINE D3 500 mg/400 UI       | comprimé à sucer                             |
| CALCIUM VITAMINE D3 GNR 500 mg/400 UI     | comprimé à croquer ou à sucer                |
| CALCIUM VITAMINE D3 RANBAXY 500 mg/400 UI | comprimé à croquer ou à sucer                |

|  |   |
|--|---|
| CALCIUM VITAMINE D3 BIOGARAN 500 mg/400 UI   | comprimé à sucer                              |
| CALCIUM VITAMINE D3 EG 500 mg/400 UI         | comprimé à croquer ou à sucer                 |
| CALCIUM VITAMINE D3 MYLAN 500 mg/400 UI      | comprimé à sucer ou à croquer                 |
| CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/400 UI | comprimé à sucer ou à croquer                 |
| CALCIUM VITAMINE D3 SANDOZ 500 mg/400 UI     | comprimé à sucer ou à croquer                 |
| CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI       | comprimé à sucer ou à croquer                 |
| CALCOS VITAMINE D3                           | comprimé à sucer ou à croquer                 |
| CALPEROS D3                                  | comprimé à sucer                              |
| CALTRATE VITAMINE D3 500 mg/400 UI           | comprimé à sucer                              |
| DENSICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI           | comprimé à sucer ou à croquer                 |
| ELEVIT VITAMINE B9                           | comprimé pelliculé                            |
| EPTAVIT 1000 mg/880 U.I                      | comprimé effervescent                         |
| FIXICAL VITAMINE D3 1 000 mg/800 U.I         | comprimé à sucer                              |
| FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI            | comprimé à croquer ou à sucer                 |
| FLUOSTEROL 0,25 mg/800 U.I./dose             | solution buvable                              |
| FORCICAL VITAMINE D3                         | comprimé à croquer, à sucer ou dispersible    |
| IDEOS 500 mg/400 UI                          | comprimé à sucer ou à croquer                 |
| METOCALCIUM 600 mg/400 UI                    | comprimé à croquer                            |
| OROCAL VITAMINE D3 1 200 mg/800 UI           | poudre pour suspension buvable en sachet-dose |
| OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 UI             | comprimé à sucer                              |
| OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI             | comprimé à sucer                              |
| OSSEANS VITAMINE D3 500 MG/400 UI            | comprimé à sucer ou à croquer                 |
| OSTEOCAL D3 500 mg/400 UI                    | comprimé à sucer                              |

### **III.D.3.c. La vitamine D2 et la vitamine D3 sont-elles équivalentes?**

La vitamine D<sub>3</sub> est environ deux fois plus efficace que la vitamine D<sub>2</sub>. Si on prend 4 000 UI par jour de vitamine D<sub>2</sub> ou de vitamine D<sub>3</sub> pendant deux semaines, l'augmentation du taux de vitamine D sera 1,7 fois plus importante pour la vitamine D<sub>3</sub> par rapport à la vitamine D<sub>2</sub> (Vieth et al. 2004).

La vitamine D<sub>2</sub> a moins d'affinité que la vitamine D<sub>3</sub> pour le système de transport de la vitamine D, elle est détruite plus vite, et au niveau du foie, la vitamine D<sub>3</sub> est cinq fois mieux transformée. La vitamine D<sub>3</sub> est celle que nous fabriquons et celle que l'on peut le mieux stocker.

On peut remarquer que l'utilisation dans les études scientifiques de la vitamine D<sub>2</sub> ou de la vitamine D<sub>3</sub> va compliquer les choses car la vitamine D<sub>3</sub> est presque deux fois plus efficace que la vitamine D<sub>2</sub>. En effet, seules les recherches utilisant la vitamine D<sub>3</sub> à une dose de 400 UI par jour ont montré un maintien de la densité osseuse chez les personnes âgées et de même, seule une dose de vitamine D<sub>3</sub> de 800 UI par jour a montré une réduction des fractures.

### **III.D.4. UVEDOSE® : la monographie au Vidal® 2010**

#### **III.D.4.a. Forme et présentation**

Solution buvable à 100 000 UI : Ampoule de 2 ml en boîte unitaire.

#### **III.D.4.b. Composition**

Colécalciférol (DCI) ou vitamine D<sub>3</sub> : 2.5mg ou 100 000 UI par ampoule.

#### **III.D.4.c. Indications**

Traitement et/ou prophylaxie de la carence en vitamine D.

#### **III.D.4.d. Posologie**

- Rachitisme vitaminoprive

Prophylaxie : sa mise en œuvre est impérative chez tous les nourrissons et les jeunes enfants, dans les conditions actuelles de vie (circulaires ministérielles du 21 février 1963 et du 6 janvier 1971) en raison de l'exposition insuffisante au soleil et la faible teneur des aliments en vitamine D.

Une ampoule tous les 3 mois jusqu'à la 5e année. Cette dose peut être doublée si l'enfant est peu exposé au soleil ou si sa peau est très pigmentée. Ne pas dépasser 4 à 6 ampoules par an.

- Carence vitaminique
  - Chez le grand enfant et l'adolescent

Prophylaxie : 1 ampoule tous les 3 mois en période de faible ensoleillement.

- Chez la femme enceinte

Prophylaxie : 1 ampoule en prise unique vers le 6<sup>e</sup> mois de la grossesse.

- Chez l'adulte et le sujet âgé

Prophylaxie : 1 ampoule tous les 3 mois.

Traitement : 1 à 2 ampoules par mois selon l'intensité de la carence jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie pour éviter un surdosage, puis traitement prophylactique selon le schéma ci-dessus.

#### **III.D.4.e. Mode d'administration**

Le contenu de l'ampoule peut être administré dans un peu d'eau ou le lait d'un biberon.

#### **III.D.4.f. Contre-indications**

Une hypersensibilité connue à la vitamine D, une hypercalcémie, une hypercalciurie ou une lithiase calcique.

#### **III.D.4.g. Grossesse et allaitement**

- Grossesse

Il n'y a pas d'étude de tératogénèse disponible chez l'animal. En clinique, un recul important semble exclure un effet malformatif ou foetotoxique de la vitamine D. En conséquence, la vitamine D, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrite pendant la grossesse.

- Allaitement

En cas de besoin, la vitamine D peut être prescrite pendant l'allaitement. Toutefois, cette supplémentation ne remplace pas l'administration de vitamine D chez le nouveau-né.

#### **III.D.4.h. Surdosage**

- Signes cliniques

Céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance, nausées, vomissements, polyurie, polydipsie, déshydratation, hypertension artérielle, lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires, insuffisance rénale.

- Signes biologiques

Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

- Conduite à tenir

Cesser l'administration de vitamine D, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boissons abondantes.

#### **III.D.4.i. Prescription, Délivrance et Prise en charge**

LISTE II, 1.80 euros par ampoule remboursé à 65% par la sécurité sociale.

### **III.D.5. Au comptoir : les réponses aux interrogations des patients**

- « **La vitamine D fait-elle grossir ?** » : non, la vitamine D ne fait pas grossir mais elle permet au calcium de mieux pénétrer dans votre corps pour rendre vos os plus solides.

- « **C'est gras, or, j'ai du cholestérol et des triglycérides, est-ce un problème ?** » : non, la dose que vous allez prendre est là pour combler une carence, et entre autre, la vitamine D aide à baisser le cholestérol et les triglycérides.

- « **Avec quelle boisson je dois prendre la vitamine D ?** » : avec de l'eau ou du jus d'orange ou encore pure : l'absorption est la même.

- « **Est-ce que je peux la mettre dans le biberon ?** » : oui mais le liquide ne devra pas être trop chaud car la vitamine D se dégrade à la chaleur.

- « **Est-ce que ça énerve ?** » : non au contraire, elle aurait un effet régulateur de l'humeur selon certaines études.

- « **A quel moment de la journée dois-je la prendre ?** » : cela n'a pas d'importance.

- « **Y-t-il des médicaments qui peuvent interagir avec ?** » : elle peut être prise avec tous les médicaments mais certains médicaments comme les antiépileptiques peuvent perturber la synthèse de vitamine D.

- « **Comment dois-je la conserver ?** » : à l'abri de la lumière et de la chaleur.

- « **Quelle quantité dois-je prendre ?** » : respectez la posologie donnée par le médecin.

### **III.D.6. La tolérance des spécialités à base de vitamine D**

L'effet indésirable majeur de la vitamine D est l'hypercalcémie : cela entraîne des douleurs, une fièvre avec soif et un manque d'appétit accompagné de nausées et de vomissements entraînant une perte de poids. Cette hypercalcémie est en général, provoquée par des taux de vitamine D supérieurs à 600 nmol/l.

Chez l'homme, les accidents d'intoxication restent exceptionnels, ils ne concernent que de très hautes doses : 50 000 à 150 000 UI/j sur une longue période.

De plus, il est à rappeler que notre corps peut synthétiser en toute sécurité jusqu'à 10 000 UI de vitamine D en cas d'exposition solaire de 30 minutes du corps entier.

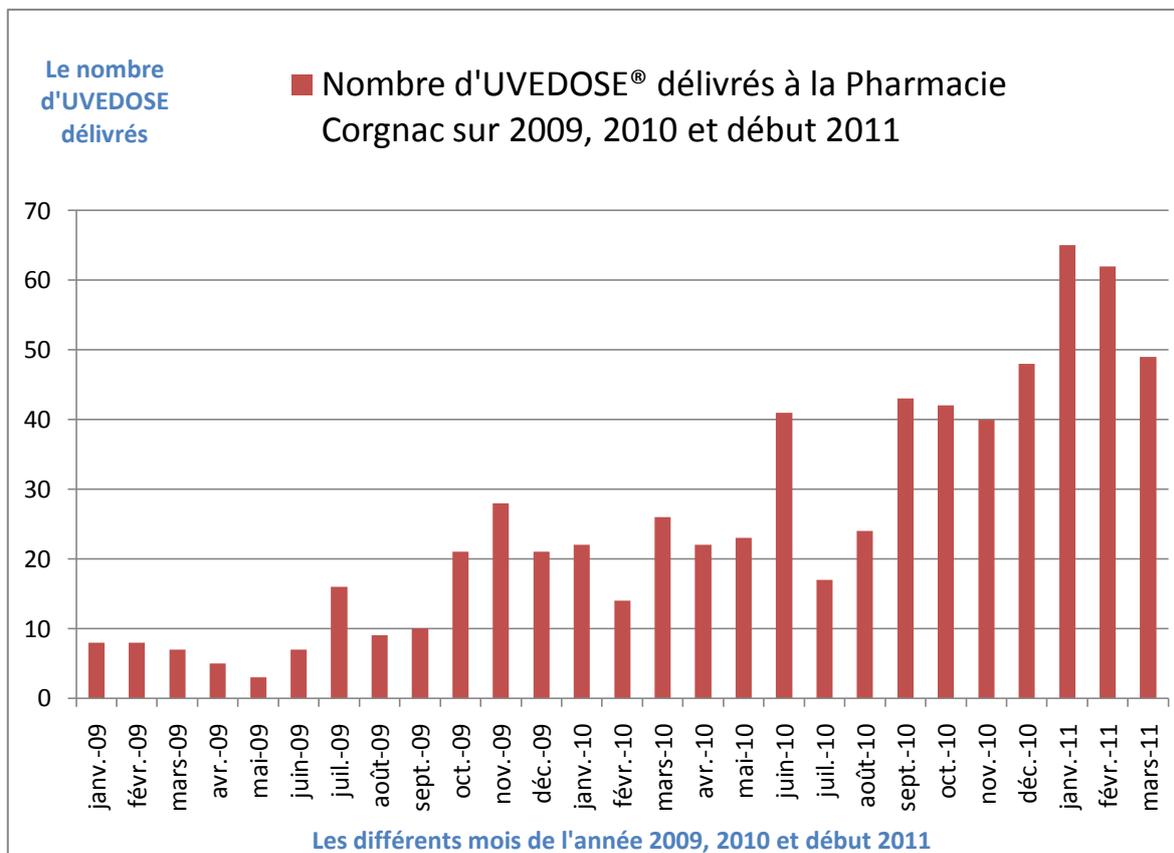
En 2004, une étude qui a servi de référence pour fixer le taux maximum de supplémentation en Europe, montre que 4 000 UI/j de vitamine D pendant au moins 6 mois, ne permettent pas d'augmenter son taux à plus de 126 nmol/l et n'entraînent aucune modification de la calcémie (Vieth et al. 2004).

### **III.D.7. Délivrance d'UVEDOSE® à la pharmacie**

#### **III.D.7.a. Pharmacie Cognac de Monsieur Bernard DURAND**

Lors de mon stage de 6<sup>e</sup> année officine, à la pharmacie Cognac (87000 Limoges), j'ai remarqué que de nombreuses ordonnances comportaient de la vitamine D.

Cette vitamine D est surtout prescrite sous forme d'UVEDOSE® chez les adultes, donc je me suis intéressée à la délivrance de cette spécialité : les quantités délivrées selon les mois de l'année, les prescripteurs, la posologie et selon l'âge et le sexe des patients.



**Figure 22 : nombre d'UVEDOSE® délivrés selon les mois de l'année 2009,2010 et début 2011 à la Pharmacie Cognac à Limoges**

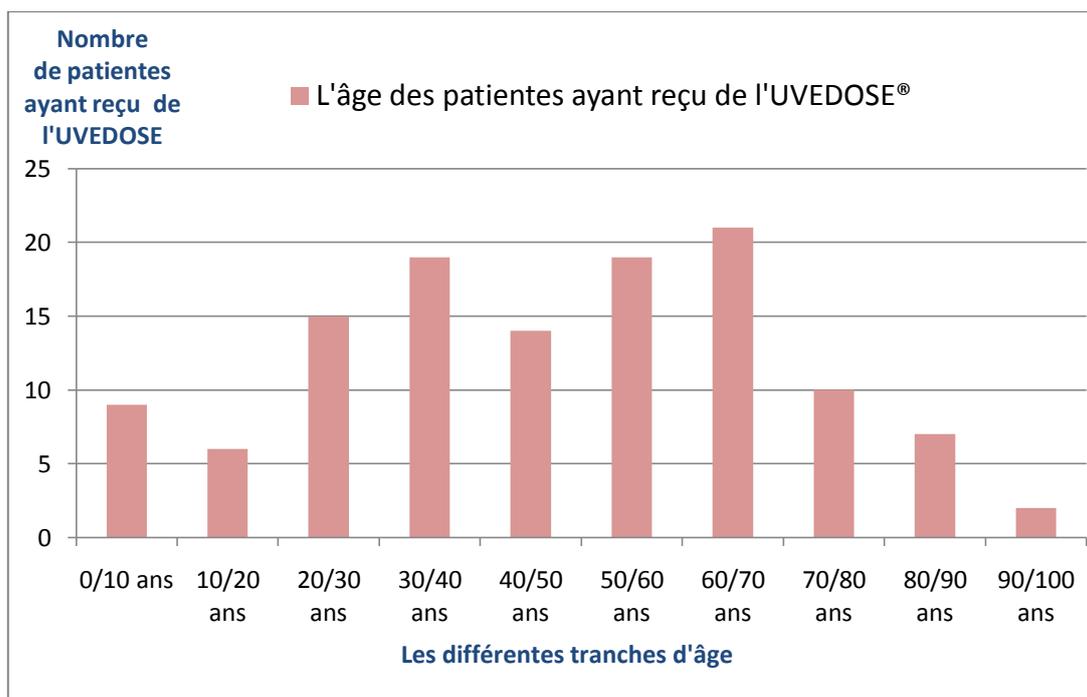
La délivrance d'UVEDOSE® a doublé de 2009 à 2010 et a explosé en janvier et février 2011 (plus de 60 UVEDOSE® délivrés sur ces deux mois).

Après avoir fait cette observation, je me suis alors intéressée plus particulièrement à la période de septembre 2010 à mars 2011 où il y a eu une forte délivrance d'UVEDOSE®.

Sur cette période, on dénombre 50 différents prescripteurs d'UVEDOSE® dont 65% de généralistes et 15% de gynécologues, mais aussi des endocrinologues, des pédiatres, des neurologues, ainsi qu'un rhumatologue et un ophtalmologue.

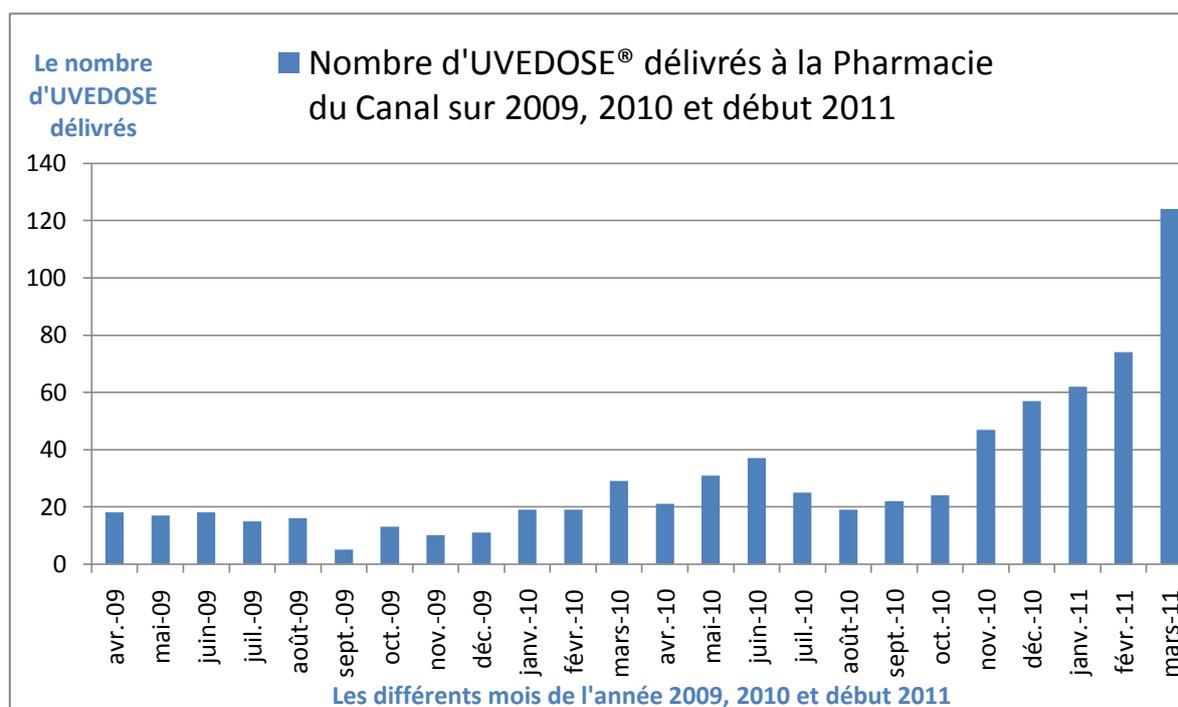
On remarque que 40% des prescriptions d'UVEDOSE® sont des prescriptions ne comportant rien d'autre. Et la posologie est en général d'une ampoule tous les 15 jours sur un mois puis d'une par mois (qsp 3 mois) ou d'une ampoule par mois (qsp 3 mois) ou encore d'une ampoule à prendre ponctuellement. Les patients, une fois sur deux n'ont pas subi de dosage de la vitamine D, selon leurs dires.

Ensuite, le profil des patients recevant de l'UVEDOSE® sur cette même période a été étudié : 78% sont des femmes de 2 à 94 ans et 22% sont des hommes avec 50% d'enfants de moins de 10 ans et 30% de 50 à 80 ans. Les patients les plus supplémentés en vitamine D avec l'UVEDOSE® sont donc les femmes dont 80% d'entre elles sont âgées de 20 à 80 ans.



**Figure 23 : les patientes ayant reçu de l'UVEDOSE® de septembre 2010 à mars 2011, réparties en fonction de leur âge (à la Pharmacie Cognac)**

### III.D.7.b. Pharmacie du Canal de Madame Nathalie VATAN



**Figure 24 : nombre d'UVEDOSE® délivrés selon les mois de l'année 2009,2010 et début 2011 à la Pharmacie du canal à Saint Satur**

Une deuxième étude menée à la Pharmacie du Canal (18300 Saint Satur) confirme cet intérêt récent des médecins pour la vitamine D.

En effet, comme dans le cas de la Pharmacie Cognac, on observe une augmentation du nombre d'UVEDOSE® délivrés en 2010 par rapport à 2009, et de façon plus nette à partir de novembre 2010.

Nous avons vu que la population française est très carencée en vitamine D. Mais il semble que les médecins depuis 2010 (par l'étude de l'UVEDOSE® dans ces 2 pharmacies), se sentent concernés par ce problème de santé publique, en prescrivant plus de vitamine D aux enfants ainsi qu'aux adultes et aux personnes âgées, par rapport aux années précédentes.

Il faudra ensuite voir dans les années à venir, si les médecins continuent à prescrire de la vitamine D (UVEDOSE®, ZYMAD®, STEROGYL®...) et si cette supplémentation orale suffit à atteindre des taux « santé ». Enfin, si on arrive à diminuer significativement le nombre de personnes carencées en vitamine D, on pourra alors vérifier à grande échelle les effets bénéfiques de la vitamine D sur la santé.

## **Conclusion**

Les connaissances sur la vitamine D ont beaucoup progressé lors des dernières années et il est désormais établi qu'elle agit comme une hormone, *via* son récepteur, en activant la transcription d'environ 500 gènes.

La vitamine D ne peut plus être considérée comme étant uniquement nécessaire à la prévention du rachitisme puisque de très nombreuses données épidémiologiques et expérimentales sont en faveur de son rôle protecteur vis-à-vis de nombreuses affections extra-osseuses (cancers, diabète, maladies auto-immunes...)

Malgré les effets positifs de la vitamine D sur la santé, les populations européennes (y compris la France) et américaines restent largement carencées (75% environ), ce qui retarde la recherche clinique et la compréhension de son utilité dans la prévention des maladies.

Idéalement il faudrait que l'ensemble de la population atteigne un taux de vitamine D de 75 nmol/l : ce serait un pas de géant. Pour obtenir ce taux, le régime alimentaire ne suffit pas, il faut du soleil ou une supplémentation orale (supérieure aux recommandations actuelles).

## Les références bibliographiques

- A Robin Poole. 2009. Collagen II turnover in joint diseases. Other. juillet 8. <http://informahealthcare.com>.
- Abbas, Sascha, Jenny Chang-Claude, et Jakob Linseisen. 2009. « Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study ». *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 124 (1): 250-255.
- Abbas, Sascha, Alexandra Nieters, Jakob Linseisen, Tracy Slinger, Silke Kropp, Elke Jonny Mutschelknauss, Dieter Flesch-Janys, et Jenny Chang-Claude. 2008. « Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes and postmenopausal breast cancer risk ». *Breast Cancer Research: BCR* 10 (2): R31.
- Ahonen, M H, L Tenkanen, L Teppo, M Hakama, et P Tuohimaa. 2000. « Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland) ». *Cancer Causes & Control: CCC* 11 (9) (octobre): 847-852.
- Ahonen, M H, YH Zhuang, R Aine, T Ylikomi, et P Tuohimaa. 2000. « Androgen receptor and vitamin D receptor in human ovarian cancer: growth stimulation and inhibition by ligands ». *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 86 (1) (avril 1): 40-46.
- Al Faraj, Saud, et Khalaf Al Mutairi. 2003. « Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia ». *Spine* 28 (2): 177-179.
- Al-Atawi, Ms, Ia Al-Alwan, An Al-Mutair, Hm Tamim, et Na Al-Jurayyan. 2009. « Epidemiology of nutritional rickets in children ». *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*.
- Aloia, John F, M Patel, Rhett DiMaano, Melissa Li-Ng, Sonia A Talwar, Mageda Mikhail, Simcha Pollack, et JK Yeh. 2008. « Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 87 (6) (juin 1): 1952 -1958.
- Anon. 1999. « Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group ». *Diabetologia* 42 (1): 51-54.
- Canadian Paediatric Society. 2007. « Les suppléments de vitamine D : Recommandations pour les mères et leur nourrisson au Canada ». *Paediatrics & Child Health* 12 (7) (septembre): 591-598.
- Armstrong, Bruce K., et Anne Kricker. 2001. « The epidemiology of UV induced skin cancer ». *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 63 (1-3) (octobre): 8-18.

- Aranson, Yoav, Howard Amital, et Yehuda Shoenfeld. 2007. « Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 66 (9): 1137 -1142.
- Arunabh, Sonia, Simcha Pollack, J Yeh, et John F. Aloia. 2003. « Body Fat Content and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Women ». *J Clin Endocrinol Metab* 88 (1): 157-161.
- Avenell, Alison, WJ Gillespie, LD Gillespie, et Dianne O'Connell. 2009. « Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis ». *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* (2): CD000227.
- BOUILLON, Roger, William H. OKAMURA, et Anthony W. NORMAN. 1995. « Structure-Function Relationships in the Vitamin D Endocrine System ». *Endocr Rev* 16 (2) (avril 1): 200-257.
- Bédane, C, et R Roelandts. 2007. « Rayonnement ultraviolet: effets biologiques ». *Annales de dermatologie et vénéréologie* (134) (mai 5).
- Bérubé, Sylvie, Caroline Diorio, Benoît Mâsse, Nicole Hébert-Croteau, Celia Byrne, Gary Côté, Michael Pollak, Martin Yaffe, et Jacques Brisson. 2005. « Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 14 (7) (juillet): 1653-1659.
- Begum, Aynun N., MR Jones, Giselle P. Lim, Takashi Morihara, P Kim, Dennis D. Heath, Cheryl L. Rock, et al. 2008. « Curcumin Structure-Function, Bioavailability, and Efficacy in Models of Neuroinflammation and Alzheimer's Disease ». *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 326 (1) (juillet 1): 196 -208.
- Bell, C, et Stephen G. Rostand. 1998. « Ultraviolet Light May Contribute to Geographic and Racial Blood Pressure Differences Response ». *Hypertension* 31 (2) (février 1): 719.
- Bergink, Arjan P, André G Uitterlinden, Johannes P T M Van Leeuwen, Cok J Buurman, Albert Hofman, Jan A N Verhaar, et Huibert A P Pols. 2009. « Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study ». *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases* 15 (5) (août): 230-237.
- Bertone-Johnson, Elizabeth R. 2009. « Vitamin D and the Occurrence of Depression: Causal Association or Circumstantial Evidence? ». *Nutrition reviews* 67 (8) (août): 481-492.
- Bertone-Johnson, Elizabeth R., Susan E. Hankinson, Adrienne Bendich, SR Johnson, Walter C. Willett, et Joann E. Manson. 2005. « Calcium and Vitamin D Intake and Risk of Incident Premenstrual Syndrome ». *Arch Intern Med* 165 (11) (juin 13): 1246-1252.

- Berwick, Marianne, Bruce K. Armstrong, Leah Ben-Porat, Judith Fine, Anne Krickler, Carey Eberle, et Raymond Barnhill. 2005. « Sun Exposure and Mortality From Melanoma ». *Journal of the National Cancer Institute* 97 (3) (février 2): 195 -199.
- Bischoff-Ferrari, H A, M Borchers, F Gudat, U Dürmüller, H B Stähelin, et W Dick. 2004. « Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age ». *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 19 (2) (février): 265-269.
- Bischoff-Ferrari, H A, M Conzelmann, H B Stähelin, W Dick, M G Carpenter, A L Adkin, R Theiler, M Pfeifer, et J H J Allum. 2006. « Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? » *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 17 (5): 656-663.
- Bischoff-Ferrari, Heike A, Bess Dawson-Hughes, Walter C Willett, Hannes B Staehelin, Marlet G Bazemore, Robert Y Zee, et John B Wong. 2004. « Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 291 (16) (avril 28): 1999-2006.
- Bischoff-Ferrari, Heike A, Thomas Dietrich, E John Orav, FB Hu, Y Zhang, Elisabeth W Karlson, et Bess Dawson-Hughes. 2004. « Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 80 (3): 752 -758.
- Bischoff-Ferrari, Heike A., Walter C. Willett, John B. Wong, Edward Giovannucci, Thomas Dietrich, et Bess Dawson-Hughes. 2005. « Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 293 (18) (mai 11): 2257 -2264.
- Bodiwala, Dhaval, Christopher J Luscombe, Samson Liu, M Saxby, M French, Peter W Jones, Anthony A Fryer, et Richard C Strange. 2003. « Prostate cancer risk and exposure to ultraviolet radiation: further support for the protective effect of sunlight ». *Cancer Letters* 192 (2) (mars 31): 145-149.
- Bodnar, Lisa M, Marijane A Krohn, et Hyagriv N Simhan. 2009. « Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy ». *The Journal of Nutrition* 139 (6) (juin): 1157-1161.
- Bodnar, Lisa M., Janet M. Catov, Hyagriv N. Simhan, Michael F. Holick, Robert W. Powers, et James M. Roberts. 2007. « Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia ». *J Clin Endocrinol Metab* 92 (9) (septembre 1): 3517-3522.
- Boniol, Mathieu, Bruce K. Armstrong, et Jean-François Doré. 2006. « Variation in Incidence and Fatality of Melanoma by Season of Diagnosis in New South Wales, Australia ». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 15 (3) (mars 1): 524 -526.

- Boonen, Steven, Paul Lips, Roger Bouillon, Heike A Bischoff-Ferrari, Dirk Vanderschueren, et Patrick Haentjens. 2007a. « Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92 (4) (avril): 1415-1423.
- Boonen, Steven, Paul Lips, Roger Bouillon, Heike A. Bischoff-Ferrari, Dirk Vanderschueren, et Patrick Haentjens. 2007b. « Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials ». *J Clin Endocrinol Metab* 92 (4) (avril 1): 1415-1423.
- Borderi, M, F Vescini, A Cozzi-Lepri, A Di Caro, et M Re. 2010. *Prevalence of hypovitaminosis D among HIV+ patients enrolled in a large italian cohort*. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco CA, février.
- Broe, Kerry E, TC Chen, Janice Weinberg, Heike A Bischoff-Ferrari, Michael F Holick, et Douglas P Kiel. 2007. « A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study ». *Journal of the American Geriatrics Society* 55 (2) (février): 234-239.
- Brouwer, D A, J van Beek, H Ferwerda, A M Brugman, F R van der Klis, H J van der Heiden, et F A Muskiet. 1998. « Rat adipose tissue rapidly accumulates and slowly releases an orally-administered high vitamin D dose ». *The British Journal of Nutrition* 79 (6) (juin): 527-532.
- Bruyere, O, O Malaise, A Neuprez, J Collette, et J Reginster. 2006. « Prévalence élevée de la carence en vitamine D chez la femme ménopausée en Europe et principalement en France: analyse d'une cohorte de 8532 sujets ». *Revue du Rhumatisme* 73 (10-11): 1052-1052.
- Buell, J. S., TM Scott, B. Dawson-Hughes, G. E. Dallal, IH Rosenberg, M. F. Folstein, et K. L. Tucker. 2009. « Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services ». *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 64A (8): 888-895.
- Burge, Russel, Bess Dawson-Hughes, Daniel H Solomon, John B Wong, Alison King, et Anna Tosteson. 2006. « Incidence and Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the United States, 2005-2025 ». *Journal of Bone and Mineral Research* 22 (3): 465-475.
- C. Jézéquel. 1999. Rachitisme. Cours. avril. <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatric/rachitisme.htm>.
- Camacho, Pauline, et Thomas Cascino. 2010. Vitamin D Deficiency Linked to Lung Transplant Rejection. octobre.
- Cannell, John Jacob. 2008. « Autism and vitamin D ». *Medical Hypotheses* 70 (4): 750-759.

- Chaganti, R. K., N. Parimi, P. Cawthon, TL Dam, M. C. Nevitt, et NE Lane. 2010. « Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: The osteoporotic fractures in men study ». *Arthritis & Rheumatism* 62 (2): 511-514.
- Chaigne, B, M Barrault-Anstett, C Pop, F Bouibede, H Bens, et P Arzac. 2010. « Prévalence de l'hypovitaminose D chez 94 patients porteurs du VIH ». *La Revue de Médecine Interne* 31 (S1) (juin).
- Chapuy, MC, M E Arlot, F Duboeuf, J Brun, B Crouzet, S Arnaud, P D Delmas, et P J Meunier. 1992. « Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women ». *The New England Journal of Medicine* 327 (23) (décembre 3): 1637-1642.
- Chapuy, M-C, P. Preziosi, M. Maamer, S. Arnaud, P. Galan, S. Hercberg, et P.J. Meunier. 1997. « Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population ». *Osteoporosis International* 7 (5): 439-443.
- Chen, TC, Farhad Chimeh, Z Lu, Jeffrey Mathieu, Kelly S Person, A Zhang, Nathan Kohn, Stephen Martinello, Roger Berkowitz, et Michael F Holick. 2007. « Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D ». *Archives of Biochemistry and Biophysics* 460 (2) (avril 15): 213-217.
- Cheteri, Mahesh B Keitheri, Janet L Stanford, Danielle M Friedrichsen, Mette A Peters, Lori Iwasaki, Mariela C Langlois, Z Feng, et Elaine A Ostrander. 2004. « Vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk ». *The Prostate* 59 (4) (juin 1): 409-418.
- Chiu, Ken C, Audrey Chu, Vay Liang W Go, et Mohammed F Saad. 2004. « Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 79 (5) (mai): 820-825.
- Chung, Ivy, G Han, Mukund Seshadri, Bryan M Gillard, W-dong Yu, Barbara A Foster, Donald L Trump, et CS Johnson. 2009. « Role of vitamin D receptor in the antiproliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo ». *Cancer Research* 69 (3) (février 1): 967-975.
- Clifford, Rachel L, et Alan J Knox. 2009. « Vitamin D - a new treatment for airway remodelling in asthma? ». *British Journal of Pharmacology* 158 (6) (novembre): 1426-1428.
- Correa-Cerro, L, P Berthon, J Häussler, S Bochum, E Drelon, P Mangin, G Fournier, T Paiss, O Cussenot, et W Vogel. 1999. « Vitamin D receptor polymorphisms as markers in prostate cancer ». *Human Genetics* 105 (3) (septembre): 281-287.
- Cranney, Ann, Tanya Horsley, Siobhan O'Donnell, Hope Weiler, Lorri Puil, Daylily Ooi, Stephanie Atkinson, et al. 2007. « Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health ». *Evidence Report/Technology Assessment* (158) (août): 1-235.
- Cummings, Steven R, et L Joseph Melton. 2002. « Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures ». *The Lancet* 359 (9319) (mai 18): 1761-1767.

- Curran, J E, T Vaughan, R A Lea, S R Weinstein, N A Morrison, et L R Griffiths. 1999. « Association of A vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development ». *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 83 (6) (décembre 10): 723-726.
- Cutolo, M, K Otsa, K Laas, M Yprus, R Lehtme, M E Secchi, A Sulli, S Paolino, et B Serio. 2006. « Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe ». *Clinical and Experimental Rheumatology* 24 (6) (décembre): 702-704.
- Danovaro, Roberto, Lucia Bongiorno, Cinzia Corinaldesi, Donato Giovannelli, Elisabetta Damiani, Paola Astolfi, Lucedio Greci, et Antonio Pusceddu. 2008. « Sunscreens cause coral bleaching by promoting viral infections ». *Environmental Health Perspectives* 116 (4) (avril): 441-447.
- Dao, C, P Patel, S Pals, T Bush, F Rahme, E Kojic, et K Wood. 2010. *Assessment of Vitamin D Levels Among HIV-infected Persons in the Study To Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Therapy (SUN Study)*. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco CA, février.
- Dawson-Hughes, Bess, Robert P Heaney, Michael F Holick, Paul Lips, Pierre J Meunier, et Reinhold Vieth. 2005. « Estimates of optimal vitamin D status ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 16 (7) (juillet): 713-716.
- De Cock, Caroline, Olivier Bruyere, Julien Collette, et Jean-Yves Reginster. 2008. « Vitamin D inadequacy in French osteoporotic and osteopenic women ». *Joint Bone Spine* 75 (5) (octobre): 567-572.
- Dennis, Leslie K, Laura E Beane Freeman, et Marta J VanBeek. 2003. « Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review ». *Annals of Internal Medicine* 139 (12) (décembre 16): 966-978.
- Dhesi, Jugdeep K., SHD Jackson, Lindsay M. Bearne, Caje Moniz, Michael V. Hurley, Cameron G. Swift, et Theresa J. Allain. 2004. « Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall ». *Age and Ageing* 33 (6) (novembre 1): 589 -595.
- Dietrich, Thomas, Kaumudi J Joshipura, Bess Dawson-Hughes, et Heike A Bischoff-Ferrari. 2004. « Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 80 (1) (juillet 1): 108 -113.
- Dimitri, Paul, et N Bishop. 2007. « Rickets ». *Paediatrics and Child Health* 17 (7) (juillet): 279-287.

- Ding, Changhai, Flavia Cicuttini, Venkat Parameswaran, John Burgess, Steve Quinn, et G Jones. 2009. « Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: The Tasmanian older adult cohort study ». *Arthritis & Rheumatism* 60 (5): 1381-1389.
- Egawa, Kiyofumi. 2005. « Topical vitamin D3 derivatives in treating hyperkeratotic palmoplantar eczema: a report of five patients ». *The Journal of Dermatology* 32 (5) (mai): 381-386.
- Elstner, E, M Linker-Israeli, T Umiel, J Le, I Grillier, J Said, I P Shintaku, et al. 1996. « Combination of a potent 20-epi-vitamin D3 analogue (KH 1060) with 9-cis-retinoic acid irreversibly inhibits clonal growth, decreases bcl-2 expression, and induces apoptosis in HL-60 leukemic cells ». *Cancer Research* 56 (15) (août 1): 3570-3576.
- Engel, Pierre, Guy Fagherazzi, Anne Boutten, Thierry Dupré, Sylvie Mesrine, Marie-Christine Boutron-Ruault, et Françoise Clavel-Chapelon. 2010. « Serum 25(OH) Vitamin D and Risk of Breast Cancer: A Nested Case-Control Study from the French E3N Cohort ». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 19 (9): 2341 -2350.
- Eskandari, Farideh, Pedro E Martinez, Sara Torvik, TM Phillips, Esther M Sternberg, Sejal Mistry, Donna Ronsaville, et al. 2007. « Low bone mass in premenopausal women with depression ». *Archives of Internal Medicine* 167 (21) (novembre 26): 2329-2336.
- Evatt, Marian L., Mahlon R. DeLong, Natasha Khazai, Ami Rosen, Shirley Triche, et Vin Tangpricha. 2008. « Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Patients With Parkinson Disease and Alzheimer Disease ». *Arch Neurol* 65 (10) (octobre 1): 1348-1352.
- Ferlay, J., D.M. Parkin, et E. Steliarova-Foucher. 2010. « Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 ». *European Journal of Cancer* 46 (4): 765-781.
- Fernell, Elisabeth, Martina Barnevik-Olsson, Gunnel Bågenholm, Christopher Gillberg, Sven Gustafsson, et Maria Sääf. 2010. « Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali origin who have children with and without autism ». *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 99 (5) (mai): 743-747.
- Feskanich, Diane, Jing Ma, Charles S Fuchs, Gregory J Kirkner, Susan E Hankinson, BW Hollis, et EL Giovannucci. 2004a. « Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 13 (9) (septembre): 1502-1508.
- Forman, John P, Edward Giovannucci, Michelle D Holmes, Heike A Bischoff-Ferrari, Shelley S Tworoger, Walter C Willett, et Gary C Curhan. 2007. « Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension ». *Hypertension* 49 (5) (mai): 1063-1069.
- Forman, John P., Heike A. Bischoff-Ferrari, Walter C. Willett, Meir J. Stampfer, et Gary C. Curhan. 2005. « Vitamin D Intake and Risk of Incident Hypertension: Results From Three Large Prospective Cohort Studies ». *Hypertension* 46 (4) (octobre 1): 676-682.

- Forman, John P., Edward Giovannucci, Michelle D. Holmes, Heike A. Bischoff-Ferrari, Shelley S. Tworoger, Walter C. Willett, et Gary C. Curhan. 2007. « Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension ». *Hypertension* 49 (5) (mai 1): 1063-1069.
- Furuya, Y, K Akakura, M Masai, et H Ito. 1999. « Vitamin D receptor gene polymorphism in Japanese patients with prostate cancer ». *Endocrine Journal* 46 (3) (juin): 467-470.
- Gallagher, J. C., S. E. Fowler, J. R. Detter, et S. S. Sherman. 2001. « Combination Treatment with Estrogen and Calcitriol in the Prevention of Age-Related Bone Loss ». *J Clin Endocrinol Metab* 86 (8) (août 1): 3618-3628.
- Ganji, Vijay, Cristiana Milone, Mildred M Cody, Frances McCarty, et YT Wang. 2010. « Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey ». *International Archives of Medicine* 3: 29.
- Garcion, Emmanuel, Nelly Wion-Barbot, Claudia N. Montero-Menei, François Berger, et Didier Wion. 2002. « New clues about vitamin D functions in the nervous system ». *Trends in Endocrinology and Metabolism* 13 (3) (avril 1): 100-105.
- Garland, C F, G W Comstock, F C Garland, K J Helsing, EK Shaw, et E D Gorham. 1989. « Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study ». *Lancet* 2 (8673) (novembre 18): 1176-1178.
- Garland, C F, et F C Garland. 1980. « Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? ». *International Journal of Epidemiology* 9 (3) (septembre): 227-231.
- Garland, C, R B Shekelle, E Barrett-Connor, M H Criqui, A H Rossof, et O Paul. 1985. « Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men ». *Lancet* 1 (8424) (février 9): 307-309.
- Garland, Cedric F, Edward D Gorham, Sharif B Mohr, William B Grant, EL Giovannucci, Martin Lipkin, H Newmark, Michael F Holick, et Frank C Garland. 2007. « Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 103 (3-5) (mars): 708-711.
- Garland, Cedric F, Sharif B Mohr, Edward D Gorham, William B Grant, et Frank C Garland. 2006. « Role of ultraviolet B irradiance and vitamin D in prevention of ovarian cancer ». *American Journal of Preventive Medicine* 31 (6) (décembre): 512-514.
- Garland, Cedric F., Edward D. Gorham, Sharif B. Mohr, et Frank C. Garland. 2009. « Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective ». *Annals of Epidemiology* 19 (7) (juillet): 468-483.
- Garland, F C, C F Garland, E D Gorham, et J F Young. 1990. « Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation ». *Preventive Medicine* 19 (6) (novembre): 614-622.

- Garland, F C, MR White, C F Garland, E Shaw, et E D Gorham. 1990. « Occupational sunlight exposure and melanoma in the U.S. Navy ». *Archives of Environmental Health* 45 (5) (octobre): 261-267.
- Geier, DA, Janet K Kern, Carolyn R Garver, JB Adams, Tapan Audhya, Robert Nataf, et MR Geier. 2009. « Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism ». *Journal of the Neurological Sciences* 280 (1-2) (mai 15): 101-108.
- Gennari, C. 2001. « Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly ». *Public Health Nutrition* 4 (2B) (avril): 547-559.
- Gerdhem, P, K A M Ringsberg, K J Obrant, et K Akesson. 2005. « Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 16 (11) (novembre): 1425-1431.
- Gilsanz, Vicente, A Kremer, Ashley O. Mo, Tishya A. L. Wren, et R Kremer. 2010. « Vitamin D Status and Its Relation to Muscle Mass and Muscle Fat in Young Women ». *J Clin Endocrinol Metab* 95 (4) (avril 1): 1595-1601.
- Ginde, Adit A, Jonathan M Mansbach, et Carlos A Camargo. 2009. « Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey ». *Archives of Internal Medicine* 169 (4) (février 23): 384-390.
- Giovannucci, Edward, Y Liu, Eric B Rimm, BW Hollis, Charles S Fuchs, Meir J Stampfer, et Walter C Willett. 2006b. « Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men ». *Journal of the National Cancer Institute* 98 (7) (avril 5): 451-459.
- Glerup, H., K. Mikkelsen, L. Poulsen, E. Hass, S. Overbeck, J. Thomsen, P. Charles, et E. F. Eriksen. 2000. « Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited ». *Journal of Internal Medicine* 247 (2): 260-268.
- Gloth, Fm, W Alam, et B Hollis. 1999. « Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. » *The journal of nutrition, health & aging* 3 (1): 5-7.
- Gniadecki, R, et J Serup. 1995. « Stimulation of epidermal proliferation in mice with 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and receptor-active 20-EPI analogues of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 ». *Biochemical Pharmacology* 49 (5) (mars 1): 621-624.
- Gombart, Adrian F. 2009. « The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection ». *Future Microbiology* 4 (novembre): 1151-1165.

- Goodwin, P.J, M Ennis, K.I Pritchard, J Koo, et N Hood. 2008. « Frequency of vitamin D deficiency at breast cancer diagnosis and association with risk of distant recurrence and death in a prospective cohort study of T1–3, N0–1, M0 B ». *Journal of Clinical Oncology, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings*, mai, American Society of Clinical Oncology édition.
- Gorham, Edward D, Cedric F Garland, Frank C Garland, William B Grant, Sharif B Mohr, Martin Lipkin, HL Newmark, Edward Giovannucci, Melissa Wei, et Michael F Holick. 2005. « Vitamin D and prevention of colorectal cancer ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 97 (1-2) (octobre): 179-194.
- . 2007. « Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis ». *American Journal of Preventive Medicine* 32 (3) (mars): 210-216.
- Gorham, Edward D., Sharif B. Mohr, Frank C. Garland, et Cedric F. Garland. 2009. « Vitamin D for Cancer Prevention and Survival ». *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 7 (2): 159-175.
- Gouvernement du Canada, Santé Canada. La vitamine D et le calcium : Révision des apports nutritionnels de référence. Document d'information. <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/vitamin/vita-d-fra.php>.
- Grant, A, A Avenell, et Mk Campbell. 2005. « Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial ». *The Lancet* 365 (9471) (mai 7): 1621-1628.
- Grant, W. 2004. « Insufficient sunlight may kill 45,000 Americans each year from internal cancer ». *Journal of Cosmetic Dermatology* 3 (3) (juillet): 176-178.
- Grant, William B. 2002. « An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation ». *Cancer* 94 (6) (mars 15): 1867-1875.
- Green, A, et C C Patterson. 2001. « Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998 ». *Diabetologia* 44 Suppl 3 (octobre): B3-8.
- Gross, C, T Stamey, S Hancock, et D Feldman. 1998. « Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) ». *The Journal of Urology* 159 (6) (juin): 2035-2039; discussion 2039-2040.
- HESS, Alfred F., et Lester J. UNGER. 1921. « THE CURE OF INFANTILE RICKETS BY SUNLIGHT: PRELIMINARY NOTE ». *J Am Med Assoc* 77 (1) (juillet 2): 39.
- Habuchi, T, T Suzuki, R Sasaki, L Wang, K Sato, S Satoh, T Akao, et al. 2000. « Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population ». *Cancer Research* 60 (2): 305-308.
- Hammond, SR, D. R. English, et J. G. McLeod. 2000. « The age-range of risk of developing multiple sclerosis ». *Brain* 123 (5) (mai 1): 968 -974.

- Hanchette, C L, et G G Schwartz. 1992. « Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation ». *Cancer* 70 (12) (décembre 15): 2861-2869.
- Handoko, H Y, D J Nancarrow, BJ Mowry, et J J McGrath. 2006. « Polymorphisms in the vitamin D receptor and their associations with risk of schizophrenia and selected anthropometric measures ». *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council* 18 (3) (juin): 415-417.
- Hata, Tissa R., Paul Kotol, M Jackson, Meggie Nguyen, Aimee Paik, Don Udall, Kimi Kanada, Kenshi Yamasaki, Doru Alexandrescu, et Richard L. Gallo. 2008. « Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals ». *The Journal of allergy and clinical immunology* 122 (4) (octobre): 829-831.
- Haugen, Margaretha, Anne Lise Brantsaeter, Lill Trogstad, Jan Alexander, C Roth, Per Magnus, et Helle Margrete Meltzer. 2009. « Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 20 (5) (septembre): 720-726.
- Haussler, M R, G K Whitfield, CA Haussler, J C Hsieh, P D Thompson, S H Selznick, C E Dominguez, et P W Jurutka. 1998. « The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed ». *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 13 (3) (mars): 325-349.
- Heikinheimo, R J, J A Inkovaara, E J Harju, M V Haavisto, R H Kaarela, J M Kataja, A M Kokko, L A Kolho, et S A Rajala. 1992. « Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones ». *Calcified Tissue International* 51 (2) (août): 105-110.
- Hess, Alfred F., et Mildred Weinstock. 1924. « ANTIRACHITIC PROPERTIES IMPARTED TO INERT FLUIDS AND TO GREEN VEGETABLES BY ULTRA-VIOLET IRRADIATION ». *Journal of Biological Chemistry* 62 (2) (décembre 1): 301 -313.
- Hewison, M, D Zehnder, R Bland, et Pm Stewart. 2000. « 1alpha-Hydroxylase and the action of vitamin D ». *J Mol Endocrinol* 25 (2) (octobre 1): 141-148.
- Hewison, Martin, Fiona Burke, KN Evans, David A. Lammas, David M. Sansom, P Liu, Robert L. Modlin, et JS Adams. 2007. « Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1[alpha]-hydroxylase in human health and disease ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 103 (3-5) (mars): 316-321.
- Holick, Michael F. 2007. « Vitamin D Deficiency ». *The new England Journal of Medecine*, juillet 19.
- Holick, Michael F, et TC Chen. 2008. « Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences ». *Am J Clin Nutr* 87 (4) (avril 1): 1080S-1086.
- Holick, Michael F. 1999. *Vitamin D: molecular biology, physiology, and clinical applications*. Humana Press.

- . 2005. « The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences ». *J. Nutr.* 135 (11) (novembre 1): 2739S-2748.
- Hollis, BW. 2007. « Vitamin D requirement during pregnancy and lactation ». *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 22 Suppl 2 (décembre): V39-44.
- Holt, Peter R, Robert S Bresalier, CK Ma, K-F Liu, Martin Lipkin, James C Byrd, et K Yang. 2006. « Calcium plus vitamin D alters preneoplastic features of colorectal adenomas and rectal mucosa ». *Cancer* 106 (2): 287-296.
- Hoogendijk, Witte J G, Paul Lips, Miranda G Dik, Dorly J H Deeg, Aartjan T F Beekman, et Brenda W J H Penninx. 2008. « Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults ». *Archives of General Psychiatry* 65 (5) (mai): 508-512.
- Houssin, Brigitte. 2010. « Soleil, mensonges et propagande ».
- Hughes, Ann Maree, Bruce K Armstrong, Claire M Vajdic, J Turner, Andrew E Grulich, Lin Fritschi, Sam Milliken, John Kaldor, Geza Benke, et Anne Krickler. 2004. « Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case-control study ». *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 112 (5) (décembre 10): 865-871.
- Huhtakangas, Johanna A., Christopher J. Olivera, JE Bishop, Laura P. Zanello, et Anthony W. Norman. 2004. « The Vitamin D Receptor Is Present in Caveolae-Enriched Plasma Membranes and Binds 1{alpha},25(OH)2-Vitamin D3 in Vivo and in Vitro ». *Mol Endocrinol* 18 (11) (novembre 1): 2660-2671.
- Huldschinsky, K. 1928. « The ultra-violet light treatment of rickets ». *Alpine Press*.
- Humble, Mats B, Sven Gustafsson, et Susanne Bejerot. 2010. « Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 121 (1-2) (juillet): 467-470.
- von Hurst, Pamela R, Welma Stonehouse, et Jane Coad. 2010. « Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial ». *The British Journal of Nutrition* 103 (4) (février): 549-555.
- Hutchinson, Peter E., Joy E. Osborne, John T. Lear, AG Smith, P. William Bowers, PN Morris, Peter W. Jones, Christopher York, Richard C. Strange, et Anthony A. Fryer. 2000. « Vitamin D Receptor Polymorphisms Are Associated with Altered Prognosis in Patients with Malignant Melanoma ». *Clinical Cancer Research* 6 (2) (février 1): 498-504.
- Hyppönen, E, E Läärä, A Reunanen, MR Järvelin, et S M Virtanen. 2001. « Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study ». *Lancet* 358 (9292) (novembre 3): 1500-1503.

- Hyppönen, Elina, et Chris Power. 2006. « Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity ». *Diabetes Care* 29 (10) (octobre): 2244-2246.
- Ingles, S A, G A Coetzee, RK Ross, B E Henderson, L N Kolonel, L Crocitto, W Wang, et R W Haile. 1998. « Association of prostate cancer with vitamin D receptor haplotypes in African-Americans ». *Cancer Research* 58 (8) (avril 15): 1620-1623.
- Ingles, S A, RK Ross, MC Yu, R A Irvine, G La Pera, R W Haile, et G A Coetzee. 1997. « Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor ». *Journal of the National Cancer Institute* 89 (2): 166-170.
- Ingles, S A, J Wang, G A Coetzee, ER Lee, H D Frankl, et R W Haile. 2001. « Vitamin D receptor polymorphisms and risk of colorectal adenomas (United States) ». *Cancer Causes & Control: CCC* 12 (7) (septembre): 607-614.
- Ingraham, Betty A, Beth Bragdon, et Anja Nohe. 2008. « Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer ». *Current Medical Research and Opinion* 24 (1): 139-149.
- Islam, Talat, W. James Gauderman, Wendy Cozen, et Thomas M. Mack. 2007. « Childhood sun exposure influences risk of multiple sclerosis in monozygotic twins ». *Neurology* 69 (4) (juillet 24): 381 -388.
- Jackson, RD, Andrea Z LaCroix, Margery Gass, Robert B Wallace, John Robbins, Cora E Lewis, Tamsen Bassford, et al. 2006. « Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures ». *The New England Journal of Medicine* 354 (7) (février 16): 669-683.
- Jean, Guillaume, Marie-Hélène Lafage-Proust, Ziad A. Massy, et Tilman B. Drüeke. 2009. « La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique ». *Néphrologie & Thérapeutique* 5 (6) (novembre): 520-532.
- Jenab, Mazda, H Bas Bueno-de-Mesquita, Pietro Ferrari, Franzel J B van Duijnhoven, Teresa Norat, Tobias Pischon, Eugène H J M Jansen, et al. 2010. « Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations:a nested case-control study ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 340: b5500.
- Jiang, Feng, Junying Bao, P Li, Santo V. Nicosia, et Wenlong Bai. 2004. « Induction of Ovarian Cancer Cell Apoptosis by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 through the Down-regulation of Telomerase ». *Journal of Biological Chemistry* 279 (51) (décembre 17): 53213 -53221.
- Jiang, Feng, P Li, Albert J Fornace, Santo V Nicosia, et Wenlong Bai. 2003. « G2/M arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in ovarian cancer cells mediated through the induction of GADD45 via an exonic enhancer ». *The Journal of Biological Chemistry* 278 (48) (novembre 28): 48030-48040.

- Jimenez, Joaquin J., et Adel A. Yunis. 1992. « Protection from Chemotherapy-induced Alopecia by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 ». *Cancer Research* 52 (18): 5123 -5125.
- John, Esther M, Gary G Schwartz, Jocelyn Koo, David Van Den Berg, et Sue A Ingles. 2005. « Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of advanced prostate cancer ». *Cancer Research* 65 (12) (juin 15): 5470-5479.
- Johnell, Olof, et John Kanis. 2004. « Epidemiology of osteoporotic fractures ». *Osteoporosis International* 16 (S02): S3-S7.
- Kato, S, K Takeyama, S Kitanaka, A Murayama, K Sekine, et T Yoshizawa. 1999. « In vivo function of VDR in gene expression-VDR knock-out mice ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 69 (1-6) (juin): 247-251.
- Kawa, S, T Nikaido, Y Aoki, Y Zhai, T Kumagai, K Furihata, S Fujii, et K Kiyosawa. 1997. « Vitamin D analogues up-regulate p21 and p27 during growth inhibition of pancreatic cancer cell lines ». *British Journal of Cancer* 76 (7): 884-889.
- Kennedy, Cornelis, Chris D Bajdik, Rein Willemze, Frank R De Gruijl, et Jan N Bouwes Bavinck. 2003a. « The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer ». *The Journal of Investigative Dermatology* 120 (6) (juin): 1087-1093.
- . 2003b. « The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer ». *The Journal of Investigative Dermatology* 120 (6) (juin): 1087-1093.
- Kinuta, Keiko, Hiroyuki Tanaka, Tadashi Moriwake, Kunihiko Aya, Shigeaki Kato, et Yoshiki Seino. 2000. « Vitamin D Is an Important Factor in Estrogen Biosynthesis of Both Female and Male Gonads ». *Endocrinology* 141 (4) (avril 1): 1317-1324.
- Knapp, Arthur Alexander. 1946. « The Eye as a Guide to Latent Nutritional Deficiency Diseases ». *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 22 (4) (avril): 217-222.
- Knekt, Paul, Annamari Kilkinen, Harri Rissanen, Jukka Marniemi, Katri Saaksjarvi, et Markku Heliövaara. 2010. « Serum Vitamin D and the Risk of Parkinson Disease ». *Arch Neurol* 67 (7) (juillet 1): 808-811.
- Knekt, Paul, Maarit Laaksonen, C Mattila, Tommi Härkänen, Jukka Marniemi, Markku Heliövaara, Harri Rissanen, Jukka Montonen, et Antti Reunanen. 2008. « Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes ». *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 19 (5) (septembre): 666-671.
- Knight, Julia A, Maia Lesosky, Heidi Barnett, Janet M Raboud, et Reinhold Vieth. 2007. « Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16 (3) (mars): 422-429.

- Krause, R, M Bühring, W Hopfenmüller, M F Holick, et AM Sharma. 1998. « Ultraviolet B and blood pressure ». *Lancet* 352 (9129) (août 29): 709-710.
- La société canadienne du cancer. 2007. La Société canadienne du cancer annonce ses recommandations concernant la vitamine D. juin.
- Lambert, P W, P H Stern, R C Avioli, N C Brackett, RT Turner, A Greene, I Y Fu, et NH Bell. 1982. « Evidence for extrarenal production of 1 alpha ,25-dihydroxyvitamin D in man. » *Journal of Clinical Investigation* 69 (3): 722-725.
- Landis, S H, T Murray, S Bolden, et P A Wingo. 1998. « Cancer statistics, 1998 ». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 48 (1) (février): 6-29.
- Lane, NE, L R Gore, S R Cummings, M C Hochberg, JC Scott, EN Williams, et M C Nevitt. 1999. « Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group ». *Arthritis and Rheumatism* 42 (5) (mai): 854-860.
- Langford, K H, et K V Thomas. 2008. « Inputs of chemicals from recreational activities into the Norwegian coastal zone ». *Journal of Environmental Monitoring: JEM* 10 (7) (juillet): 894-898.
- Lansdowne, A T, et S C Provost. 1998. « Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter ». *Psychopharmacology* 135 (4) (février): 319-323.
- Lappe, Joan M, Dianne Travers-Gustafson, KM Davies, Robert R Recker, et Robert P Heaney. 2007. « Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial ». *Am J Clin Nutr* 85 (6) (juin 1): 1586-1591.
- Lee, DM, Abdelouahid Tajar, Aslan Ulubaev, Neil Pendleton, Terence W O'Neill, Daryl B O'Connor, Gyorgy Bartfai, et al. 2009. « Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 80 (7) (juillet): 722-729.
- Li, Chunying, Z Liu, Z Zhang, Sara S Strom, Jeffrey E Gershenwald, Victor G Prieto, JE Lee, et al. 2007. « Genetic variants of the vitamin D receptor gene alter risk of cutaneous melanoma ». *The Journal of Investigative Dermatology* 127 (2) (février): 276-280.
- Li, P, Chunrong Li, Xiuhua Zhao, X Zhang, Santo V. Nicosia, et Wenlong Bai. 2004. « p27Kip1 Stabilization and G1 Arrest by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in Ovarian Cancer Cells Mediated through Down-regulation of Cyclin E/Cyclin-dependent Kinase 2 and Skp1-Cullin-F-box Protein/Skp2 Ubiquitin Ligase ». *Journal of Biological Chemistry* 279 (24) (juin 11): 25260 -25267.
- Li, YC, Juan Kong, Minjie Wei, Z-F Chen, SQ Liu, et Li-Ping Cao. 2002. « 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system ». *The Journal of Clinical Investigation* 110 (2) (juillet): 229-238.

- Lieberman, David A, Sheila Prindiville, DG Weiss, et W Willett. 2003. « Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 290 (22) (décembre 10): 2959-2967.
- Lips, P., D. Hosking, K. Lippuner, J. M. Norquist, L. Wehren, G. Maalouf, S. Ragi-Eis, et J. Chandler. 2006. « The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation ». *Journal of Internal Medicine* 260 (3): 245-254.
- Litonjua, Augusto A, et ST Weiss. 2007. « Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120 (5) (novembre): 1031-1035.
- Liu, Philip T, Steffen Stenger, Huiying Li, Linda Wenzel, Belinda H Tan, Stephan R Krutzik, Maria Teresa Ochoa, et al. 2006c. « Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response ». *Science (New York, N.Y.)* 311 (5768) (mars 24): 1770-1773.
- Llewellyn, David J., Iain A. Lang, Kenneth M. Langa, Graciela Muniz-Terrera, CL Phillips, Antonio Cherubini, Luigi Ferrucci, et David Melzer. 2010. « Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons ». *Arch Intern Med* 170 (13) (juillet 12): 1135-1141.
- Llewellyn, David J., Kenneth M. Langa, et Iain A. Lang. 2009. « Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Cognitive Impairment ». *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 22 (3): 188 -195.
- Lokeshwar, B L, G G Schwartz, M G Selzer, K L Burnstein, SH Zhuang, N L Block, et L Binderup. 1999. « Inhibition of prostate cancer metastasis in vivo: a comparison of 1,23-dihydroxyvitamin D (calcitriol) and EB1089 ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 8 (3) (mars): 241-248.
- Looker, Anne C, Christine M Pfeiffer, David A Lacher, Rosemary L Schleicher, Mary Frances Picciano, et Elizabeth A Yetley. 2008. « Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004 ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 88 (6) (décembre 1): 1519 -1527.
- Lu, L, Z Yu, A Pan, FB Hu, Oscar H Franco, Huaixing Li, X Li, X Yang, Y Chen, et Xu Lin. 2009. « Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals ». *Diabetes Care* 32 (7) (juillet): 1278-1283.
- Lucas, Robyn M, Anthony J McMichael, Bruce K Armstrong, et WT Smith. 2008. « Estimating the global disease burden due to ultraviolet radiation exposure ». *International Journal of Epidemiology* 37 (3) (juin 1): 654 -667.

- Lucotte, G, G Mercier, et A Burckel. 1999. « Fok I polymorphism at the human vitamin D receptor gene locus in Europeans and Africans ». *Clinical Genetics* 55 (4) (avril): 281-282.
- Lundin, A C, P Söderkvist, B Eriksson, M Bergman-Jungeström, et S Wingren. 1999. « Association of breast cancer progression with a vitamin D receptor gene polymorphism. South-East Sweden Breast Cancer Group ». *Cancer Research* 59 (10) (mai 15): 2332-2334.
- Luscombe, C J, A A Fryer, ME French, S Liu, MF Saxby, P W Jones, et R C Strange. 2001. « Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer ». *Lancet* 358 (9282) (août 25): 641-642.
- Ma, J, M J Stampfer, P H Gann, H L Hough, E Giovannucci, K T Kelsey, C H Hennekens, et D J Hunter. 1998. « Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States physicians ». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 7 (5) (mai): 385-390.
- MacLaughlin, J, et M F Holick. 1985. « Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. » *Journal of Clinical Investigation* 76 (4) (octobre): 1536-1538.
- Mackay-Sim, Alan, François Féron, D Eyles, T Burne, et J McGrath. 2004. « Schizophrenia, vitamin D, and brain development ». *International Review of Neurobiology* 59: 351-380.
- Makishima, Makoto, TT Lu, Wen Xie, G. Kerr Whitfield, Hideharu Domoto, RM Evans, Mark R. Haussler, et David J. Mangelsdorf. 2002. « Vitamin D Receptor As an Intestinal Bile Acid Sensor ». *Science* 296 (5571) (mai 17): 1313 -1316.
- Mallet, E., J. Gaudelus, P. Reinert, B. Le Luyer, C. Lecointre, J. Léger, C. Loirat, et al. 2004. « Le rachitisme symptomatique de l'adolescent ». *Archives de Pédiatrie* 11 (7) (juillet): 871-878.
- Manus, Jean-Marie. 2010. « Inécalcitol, analogue de la vitamine D et cancer de la prostate ». *Revue francophone des laboratoires* 40 (418): 16.
- Margolis, K L, K E Ensrud, P J Schreiner, et H K Tabor. 2000. « Body size and risk for clinical fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group ». *Annals of Internal Medicine* 133 (2) (juillet 18): 123-127.
- Martins, David, Myles Wolf, D Pan, Ashraf Zadshir, Naureen Tareen, Ravi Thadhani, Arnold Felsenfeld, Barton Levine, Rajnish Mehrotra, et Keith Norris. 2007. « Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey ». *Archives of Internal Medicine* 167 (11) (juin 11): 1159-1165.

- Masoumi, Ava, Ben Goldenson, Senait Ghirmai, Hripsime Avagyan, Justin Zaghi, Ken Abel, Xueying Zheng, et al. 2009. «  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Interacts with Curcuminoids to Stimulate Amyloid- $\beta$  Clearance by Macrophages of Alzheimer's Disease Patients ». *Journal of Alzheimer's Disease* 17 (3): 703-717.
- Mawer, E B, et M Davies. 2001. « Vitamin D nutrition and bone disease in adults ». *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2 (2) (avril): 153-164.
- McAlindon, Timothy E., David T. Felson, Y Zhang, Marian T. Hannan, Piran Aliabadi, Barbara Weissman, David Rush, Peter W.F. Wilson, et P Jacques. 1996. « Relation of Dietary Intake and Serum Levels of Vitamin D to Progression of Osteoarthritis of the Knee among Participants in the Framingham Study ». *Annals of Internal Medicine* 125 (5): 353 -359.
- McGrath, John J, DW Eyles, CB Pedersen, C Anderson, Pauline Ko, TH Burne, Bent Norgaard-Pedersen, David M Hougaard, et Preben B Mortensen. 2010. « Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study ». *Archives of General Psychiatry* 67 (9) (septembre): 889-894.
- McGrath, J, D Eyles, B Mowry, Robert Yolken, et Stephen Buka. 2003. « Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera ». *Schizophrenia Research* 63 (1-2) (septembre 1): 73-78.
- McGrath, J, Kaisa Saari, Helinä Hakko, Jari Jokelainen, P Jones, M-R Järvelin, David Chant, et Matti Isohanni. 2004. « Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study ». *Schizophrenia Research* 67 (2-3) (avril 1): 237-245.
- McNally, J Dayre, Karen Leis, Loren A Matheson, Chandima Karuananyake, Koravangattu Sankaran, et AM Rosenberg. 2009. « Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection ». *Pediatric Pulmonology* 44 (10) (octobre): 981-988.
- Mehta, Saurabh, David J Hunter, Ferdinand M Mugusi, Donna Spiegelman, Karim P Manji, EL Giovannucci, Ellen Hertzmark, Gernard I Msamanga, et Wafaie W Fawzi. 2009. « Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania ». *The Journal of Infectious Diseases* 200 (7) (octobre 1): 1022-1030.
- van der Mei, IA, AL Ponsonby, L Blizzard, et T Dwyer. 2001. « Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation ». *Neuroepidemiology* 20 (3) (août): 168-174.
- Mei, IAF, A-L Ponsonby, T. Dwyer, L. Blizzard, BV Taylor, T. Kilpatrick, H. Butzkueven, et A. J. McMichael. 2007d. « Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia ». *Journal of Neurology* 254 (5): 581-590.

- Miettinen, Susanna, Merja H Ahonen, Yan-Ru Lou, Tommi Manninen, Pentti Tuohimaa, Heimo Syväälä, et Timo Ylikomi. 2004. « Role of 24-hydroxylase in vitamin D3 growth response of OVCAR-3 ovarian cancer cells ». *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 108 (3): 367-373.
- Milaneschi, Yuri, Michelle Shardell, Anna Maria Corsi, Rosamaria Vazzana, Stefania Bandinelli, Jack M. Guralnik, et Luigi Ferrucci. 2010. « Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in Older Women and Men ». *J Clin Endocrinol Metab* (mai 5): jc.2010-0347.
- Miller, Walter L., et Anthony A. Portale. 2000. « Vitamin D 1[alpha]-Hydroxylase ». *Trends in Endocrinology and Metabolism* 11 (8) (octobre 1): 315-319.
- Moan, Johan, Alina Porojnicu, Zoya Lagunova, JP Berg, et Arne Dahlback. 2007. « Colon cancer: prognosis for different latitudes, age groups and seasons in Norway ». *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology* 89 (2-3) (décembre 14): 148-155.
- Mocellin, Simone, et Donato Nitti. 2008. « Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis ». *Cancer* 113 (9) (novembre 1): 2398-2407.
- Mohr, S B, C F Garland, E D Gorham, W B Grant, et F C Garland. 2008. « Could ultraviolet B irradiance and vitamin D be associated with lower incidence rates of lung cancer? » *Journal of Epidemiology and Community Health* 62 (1): 69 -74.
- Moon, Samuel J, Anthony A Fryer, et Richard C Strange. 2005. « Ultraviolet radiation, vitamin D and risk of prostate cancer and other diseases ». *Photochemistry and Photobiology* 81 (6) (décembre): 1252-1260.
- Mora, J Rodrigo, Makoto Iwata, et Ulrich H von Andrian. 2008. « Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage ». *Nature Reviews. Immunology* 8 (9) (septembre): 685-698.
- Mouyis, M., A. J. K. Ostor, A. J. Crisp, A. Ginawi, D. J. Halsall, N. Shenker, et K. E. S. Poole. 2008. « Hypovitaminosis D among rheumatology outpatients in clinical practice ». *Rheumatology* 47 (9): 1348 -1351.
- Munger, K L, SM Zhang, E O'Reilly, M A Hernán, M J Olek, W C Willett, et A Ascherio. 2004. « Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis ». *Neurology* 62 (1): 60-65.
- Munger, Kassandra L., Lynn I. Levin, BW Hollis, NS Howard, et Alberto Ascherio. 2006e. « Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 296 (23) (décembre 20): 2832 -2838.
- Nagaoka, Hideaki, Yoshiyuki Mochida, Phimon Atsawasuwon, Masaru Kaku, Toshiro Kondoh, et Mitsuo Yamauchi. 2008. « 1,25(OH)2D3 regulates collagen quality in an osteoblastic cell culture system ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 377 (2) (décembre 12): 674-678.

- Need, Allan G, Michael Horowitz, HA Morris, Robert Moore, et Christopher Nordin. 2007. « Seasonal Change in Osteoid Thickness and Mineralization Lag Time in Ambulant Patients ». *Journal of Bone and Mineral Research* 22 (5): 757-761.
- Nejentsev, Sergey, Jason D Cooper, Lisa Godfrey, Joanna M M Howson, Helen Rance, Sarah Nutland, Neil M Walker, et al. 2004. « Analysis of the vitamin D receptor gene sequence variants in type 1 diabetes ». *Diabetes* 53 (10) (octobre): 2709-2712.
- Newmark, HL, et J Newmark. 2007. « Vitamin D and Parkinson's disease-a hypothesis ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 (4) (mars 15): 461-468.
- Nnoaham, Kelechi E, et Aileen Clarke. 2008. « Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis ». *International Journal of Epidemiology* 37 (1) (février): 113-119.
- Norman, Anthony W., William H. Okamura, MW Hammond, JE Bishop, Murray C. Dormanen, Roger Bouillon, Hugo van Baelen, et al. 1997. « Comparison of 6-s-cis- and 6-s-trans-Locked Analogs of 1{alpha},25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Indicates That the 6-s-cis Conformation Is Preferred for Rapid Nongenomic Biological Responses and That Neither 6-s-cis- nor 6-s-trans-Locked Analogs Are Preferred for Genomic Biological Responses ». *Mol Endocrinol* 11 (10) (septembre 1): 1518-1531.
- Nykjaer, Anders, Duska Dragun, Diego Walther, Henrik Vorum, Christian Jacobsen, Joachim Herz, Flemming Melsen, EI Christensen, et Thomas E Willnow. 1999. « An Endocytic Pathway Essential for Renal Uptake and Activation of the Steroid 25-(OH) Vitamin D<sub>3</sub> ». *Cell* 96 (4) (février 19): 507-515.
- Osborn, J L, G G Schwartz, DC Smith, R Bahnson, R Day, et D L Trump. 1995. « Phase II trial of oral 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) in hormone refractory prostate cancer ». *Urologic Oncology* 1 (5) (octobre): 195-198.
- Osteoporosis Canada. 2010. La vitamine D : un élément clé pour une bonne absorption du calcium.
- Ozer, Suzan, Aylin Uluşahin, Semra Ulusoy, Hamza Okur, Turgay Coşkun, Timur Tuncali, Ahmet Göğüş, et A Nurten Akarsu. 2004. « Is vitamin D hypothesis for schizophrenia valid? Independent segregation of psychosis in a family with vitamin-D-dependent rickets type IIA ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 28 (2) (mars): 255-266.
- Parekh, Niyati, Richard J. Chappell, Amy E. Millen, Daniel M. Albert, et Julie A. Mares. 2007. « Association Between Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 Through 1994 ». *Arch Ophthalmol* 125 (5) (mai 1): 661-669.
- Park, B-S, J-S Park, D-Y Lee, Jai-Il Youn, et I-G Kim. 1999. « Vitamin D Receptor Polymorphism is Associated with Psoriasis » 112 (1): 113-116.

- Payne, J. B., R. A. Reinhardt, P. V. Nummikoski, et K. D. Patil. 1999. « Longitudinal Alveolar Bone Loss in Postmenopausal Osteoporotic/Osteopenic Women ». *Osteoporosis International* 10 (1): 34-40.
- Peyrefitte, G. 1997. *Biologie de la peau*. SIMEP.
- Pfeifer, GP, Young-Hyun You, et Ahmad Besaratinia. 2005. « Mutations induced by ultraviolet light ». *Mutation Research* 571 (1-2) (avril 1): 19-31.
- Pfeifer, M, B Begerow, H W Minne, K Suppan, A Fahrleitner-Pammer, et H Dobnig. 2009. « Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals ». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 20 (2) (février): 315-322.
- Pfeifer, Michael, Bettina Begerow, Helmut W. Minne, Detlef Nachtigall, et C Hansen. 2001. « Effects of a Short-Term Vitamin D3 and Calcium Supplementation on Blood Pressure and Parathyroid Hormone Levels in Elderly Women ». *J Clin Endocrinol Metab* 86 (4) (avril 1): 1633-1637.
- Pittas, Anastassios G., Bess Dawson-Hughes, T Li, Rob M. Van Dam, Walter C. Willett, Joann E. Manson, et FB Hu. 2006. « Vitamin D and Calcium Intake in Relation to Type 2 Diabetes in Women ». *Diabetes Care* 29 (3) (mars): 650 -656.
- Przybelski, Robert J., et Neil C. Binkley. 2007. « Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function ». *Archives of Biochemistry and Biophysics* 460 (2) (avril 15): 202-205. doi:10.1016/j.abb.2006.12.018.
- Rebiere, Catherine. 1987. La vitamine D: Aspects de son métabolisme et de sa physiologie; Applications thérapeutiques. Limoges, juin 29.
- Reichrath, J., M. Schilli, A. Kerber, F.A. Bahmer, B.M. Czarnetzki, et R. Paus. 2006. « Hair follicle expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors during the murine hair cycle ». *British Journal of Dermatology* 155 (4): 477-482.
- Richy, F, E Schacht, O Bruyere, O Ethgen, M Gourlay, et J-Y Reginster. 2005. « Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis ». *Calcified Tissue International* 76 (3) (mars): 176-186.
- Roth, DE, R Shah, RE Black, et A H Baqui. 2010. « Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh ». *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 99 (3) (mars): 389-393.
- Rouillon, V, G Baron, G Dubourg, J-B Gauvain, J Glémarec, et P Guillot. SPIRIT: Souberbielle Supplementation Program of Vit D Insufficiency : Rapid Intake doses evaluated by a french Team.

- Ruohola, Juha-Petri, Ilkka Laaksi, Timo Ylikomi, Riina Haataja, VM Mattila, Timo Sahi, Pentti Tuohimaa, et Harri Pihlajamäki. 2006. « Association between serum 25(OH)D concentrations and bone stress fractures in Finnish young men ». *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 21 (9) (septembre): 1483-1488.
- Sabetta, James R., Paolo DePetrillo, Ralph J. Cipriani, Joanne Smardin, Lillian A. Burns, et Marie L. Landry. 2010. « Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Incidence of Acute Viral Respiratory Tract Infections in Healthy Adults ». *PLoS ONE* 5 (6) (juin 14): e11088.
- Sancho-Garnier, Hélène. 2003. « Sun, cutaneous phenotypes and melanoma ». *Médecine Nucl eaire- Imagerie fonctionnelle et métabolique* 27 (1).
- Sandhu, Manbir S, et Thomas B Casale. 2010. « The role of vitamin D in asthma ». *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 105 (3) (septembre): 191-199; quiz 200-202, 217.
- Sato, Y, Jun Iwamoto, Tomohiro Kanoko, et K Satoh. 2005. « Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial ». *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 20 (8) (août): 1327-1333.
- Saunders, D E, C Christensen, JR Williams, N L Wappler, W D Lawrence, J M Malone, V K Malviya, et G Deppe. 1995. « Inhibition of breast and ovarian carcinoma cell growth by 1,25-dihydroxyvitamin D3 combined with retinoic acid or dexamethasone ». *Anti-Cancer Drugs* 6 (4) (août): 562-569.
- Schauber, Jürgen, et Richard L. Gallo. 2008. « Antimicrobial peptides and the skin immune defense system ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 122 (2) (août): 261-266.
- Schroth, Robert, Christopher Lavelle, et Michael Moffatt. 2005. « A review of vitamin D deficiency during pregnancy: Who is affected? » *International Journal of Circumpolar Health*.
- Scotti, A, C Bianchini, G Abbiati, et A Marzo. 2001. « Absorption of calcium administered alone or in fixed combination with vitamin D to healthy volunteers ». *Arzneimittel-Forschung* 51 (6): 493-500.
- Sita-Lumsden, A, G Laphorn, R Swaminathan, et H J Milburn. 2007. « Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight ». *Thorax* 62 (11) (novembre 1): 1003 -1007.
- Smedby, Karin Ekström, Henrik Hjalgrim, Mads Melbye, Anna Torr ang, Klaus Rostgaard, Lars Munksgaard, J Adami, et al. 2005. « Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas ». *Journal of the National Cancer Institute* 97 (3) (février 2): 199-209.

- Smith, R. 2008. « Vitamin D can aid fertility ». *Telegraph.co.uk*, novembre. [http://www.telegraph.co.uk/health/women\\_shealth/3434420/Vitamin-D-can-aid-fertility.html](http://www.telegraph.co.uk/health/women_shealth/3434420/Vitamin-D-can-aid-fertility.html).
- Snijder, Marieke B., RM van Dam, Marjolein Visser, Dorly J. H. Deeg, Jacqueline M. Dekker, Lex M. Bouter, Jaap C. Seidell, et Paul Lips. 2005. « Adiposity in Relation to Vitamin D Status and Parathyroid Hormone Levels: A Population-Based Study in Older Men and Women ». *J Clin Endocrinol Metab* 90 (7) (juillet 1): 4119-4123.
- Souberbielle, Jc, D Prié, M Courbebaisse, G Friedlander, et P Houiller. 2008. « Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status ». *Ann Endocrinol*.
- Srinivas, Sandy, et David Feldman. 2009. « A phase II trial of calcitriol and naproxen in recurrent prostate cancer ». *Anticancer Research* 29 (9) (septembre): 3605-3610.
- Steenbock, H. 1924. « The induction of growth-prompting and calcifying properties in a ration exposed to light ». *Science*.
- Stene, L C, J Ulriksen, P Magnus, et G Joner. 2000. « Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring ». *Diabetologia* 43 (9) (septembre): 1093-1098.
- Stumpf, W E. 1995. « Vitamin D sites and mechanisms of action: a histochemical perspective. Reflections on the utility of autoradiography and cytopharmacology for drug targeting ». *Histochemistry and Cell Biology* 104 (6) (décembre): 417-427.
- Sutherland, E. Rand, Elena Goleva, LP Jackson, Allen D. Stevens, et Donald Y.M. Leung. 2010. « Vitamin D Levels, Lung Function and Steroid Response in Adult Asthma ». *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 200911-1710OC.
- Takeda, E, Y Kuroda, T Saijo, E Naito, H Kobashi, I Yokota, et M Miyao. 1987. « 1 alpha-hydroxyvitamin D3 treatment of three patients with 1,25-dihydroxyvitamin D-receptor-defect rickets and alopecia ». *Pediatrics* 80 (1) (juillet): 97-101.
- Tanaci, N, H Karakose, N Guvener, N B Tutuncu, T Colak, et M Haberal. 2003. « Influence of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as an immunomodulator in renal transplant recipients: a retrospective cohort study ». *Transplantation Proceedings* 35 (8) (décembre): 2885-2887.
- Tang, BM, Guy D Eslick, Caryl Nowson, C Smith, et Alan Bensoussan. 2007. « Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis ». *The Lancet* 370 (9588) (août 25): 657-666.
- Tang, C, N Chen, M Wu, Hua Yuan, et Yifei Du. 2009. « Fok1 polymorphism of vitamin D receptor gene contributes to breast cancer susceptibility: a meta-analysis ». *Breast Cancer Research and Treatment* 117 (2) (septembre): 391-399.

- Taylor, JA, Ari Hirvonen, Mary Watson, Gary Pittman, James L. Mohler, et DA Bell. 1996. « Association of Prostate Cancer with Vitamin D Receptor Gene Polymorphism ». *Cancer Research* 56 (18): 4108 -4110.
- Taylor, SN, CL Wagner, et BW Hollis. 2008. « Vitamin D Supplementation during Lactation to Support Infant and Mother ». *J Am Coll Nutr* 27 (6) (décembre 1): 690-701.
- Teller, Charles H., et Soumya Alva. 2008. La lutte contre la malnutrition infantile en Afrique subsaharienne : des progrès mitigés selon les enquêtes. *Population Reference Bureau*. octobre. <http://www.prb.org>.
- Thys-Jacobs, Susan, Daniel Donovan, Anatasio Papadopoulos, Philip Sarrel, et John P. Bilezikian. 1999. « Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome ». *Steroids* 64 (6) (juin): 430-435.
- Tissandié, Emilie, Yann Guéguen, Jean-Marc Lobaccaro, Jocelyne Aigueperce, et Paâmar Saouidi. 2006. « Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées ». *MEDECINE/SCIENCES* 22 (décembre).
- Trivedi, Daksha P, Richard Doll, et KT Khaw. 2003. « Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial ». *BMJ* 326 (7387) (mars 1): 469.
- Tworoger, Shelley S., I-M Lee, Julie E. Buring, Bernard Rosner, BW Hollis, et Susan E. Hankinson. 2007f. « Plasma 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D and Risk of Incident Ovarian Cancer ». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 16 (4) (avril 1): 783 -788.
- Uitterlinden, André G, Y Fang, Joyce B J Van Meurs, Huibert A P Pols, et Johannes P T M Van Leeuwen. 2004. « Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms ». *Gene* 338 (2) (septembre 1): 143-156.
- Urashima, Mitsuyoshi, Takaaki Segawa, Minoru Okazaki, Mana Kurihara, Yasuyuki Wada, et Hiroyuki Ida. 2010. « Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren ». *The American Journal of Clinical Nutrition* (mai 1). <http://www.ajcn.org/content/early/2010/03/10/ajcn.2009.29094.abstract>.
- VanAmerongen, B M, C D Dijkstra, P Lips, et C H Polman. 2004. « Multiple sclerosis and vitamin D: an update ». *Eur J Clin Nutr* 58 (8) (mars 31): 1095-1109.
- Vieth, Reinhold, H Bischoff-Ferrari, Barbara J Boucher, Bess Dawson-Hughes, Cedric F Garland, Robert P Heaney, Michael F Holick, et al. 2007g. « The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 85 (3) (mars 1): 649 -650.
- Vieth, Reinhold, Samantha Kimball, A Hu, et Paul G Walfish. 2004. « Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients ». *Nutrition Journal* 3 (juillet 19): 8.

- Vind, A.B, H.E Andersen, et P Schwartz. 2007. « The prevalence of osteoporosis and vitamin D deficiency/insufficiency among elderly people with falls in Denmark ».
- Wactawski-Wende, Jean, Jane Morley Kotchen, GL Anderson, Annlouise R Assaf, Robert L Brunner, Mary Jo O'Sullivan, Karen L Margolis, et al. 2006. « Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer ». *The New England Journal of Medicine* 354 (7) (février 16): 684-696.
- Wang, TJ, Michael J. Pencina, Sarah L. Booth, PF Jacques, Erik Ingelsson, Katherine Lanier, Emelia J. Benjamin, Ralph B. D'Agostino, Myles Wolf, et Ramachandran S. Vasan. 2008. « Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease ». *Circulation: CIRCULATIONAHA.107.706127*.
- Wang, T-T, Basel Dabbas, David Laperriere, AJ Bitton, Hafid Soualhine, Luz E Tavera-Mendoza, Serge Dionne, et al. 2010. « Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease ». *The Journal of Biological Chemistry* 285 (4): 2227-2231.
- Watanabe, M, K Fukutome, M Murata, H Uemura, Y Kubota, J Kawamura, et R Yatani. 1999. « Significance of vitamin D receptor gene polymorphism for prostate cancer risk in Japanese ». *Anticancer Research* 19 (5C) (octobre): 4511-4514.
- Webb, Ann R. 2006. « Who, what, where and when--influences on cutaneous vitamin D synthesis ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 92 (1) (septembre): 17-25.
- Van der Wielen, R. P. J., L. C. P. G. M. de Groot, W. A. van Staveren, M. R. H. Löwik, H van den Berg, J. Haller, et O. Moreiras. 1995. « Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe ». *The Lancet* 346 (8969) (juillet 22): 207-210.
- Wolpowitz, Deon, et Barbara A Gilchrist. 2006. « The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? » *Journal of the American Academy of Dermatology* 54 (2) (février): 301-317.
- Woo, Tony Choon Seng, Richard Choo, Mary Jamieson, Sarat Chander, et Reinhold Vieth. 2005. « Pilot study: potential role of vitamin D (Cholecalciferol) in patients with PSA relapse after definitive therapy ». *Nutrition and Cancer* 51 (1): 32-36.
- Yan, Jin, J Feng, Nick Craddock, IR Jones, Edwin H Cook, David Goldman, Leonard L Heston, et al. 2005. « Vitamin D receptor variants in 192 patients with schizophrenia and other psychiatric diseases ». *Neuroscience Letters* 380 (1-2) (mai 20): 37-41.
- Zhou, Wei, Rebecca Suk, G Liu, S Park, Donna S. Neuberg, John C. Wain, Thomas J. Lynch, Edward Giovannucci, et David C. Christiani. 2005. « Vitamin D Is Associated with Improved Survival in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients ». *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 14 (10) (octobre 1): 2303 -2309.
- Zittermann, Armin. 2006. « Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease ». *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 92 (1) (septembre): 39-48.

Zittermann, Armin, Stefanie Schulze Schleithoff, Gero Tenderich, Heiner K. Berthold, Reiner Korfer, et Peter Stehle. 2003. « Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? » *J Am Coll Cardiol* 41 (1): 105-112.

# **Table des matières**

|  |    |
|--|----|
| Liste du corps enseignant de la faculté de Limoges ..... | 4  |
| Les remerciements .....                                  | 6  |
| Sommaire .....   | 9  |
| Abréviations utilisées.....                              | 12 |
| Introduction.....  | 14 |
| I. Rappels .....   | 16 |
| I.A. La structure de la peau .....                       | 16 |
| I.A.1. L'épiderme.....                                   | 16 |
| I.A.2. Le film cutané de surface.....                    | 17 |
| I.A.3. Le derme.....                                     | 17 |
| I.A.4. L'hypoderme.....                                  | 17 |
| I.B. Le rayonnement solaire, sa composition .....        | 18 |
| I.B.1. Les rayons ultraviolets ou UV.....                | 18 |
| I.B.2. La lumière de visible (400 à 800 nm) .....        | 22 |
| I.B.3. Les rayons infrarouges (au delà de 800 nm) .....  | 23 |
| II. La vitamine D .....                                  | 24 |
| II.A. Historique .....                                   | 24 |
| II.B. Nature chimique et besoins.....                    | 26 |
| II.B.1. La structure chimique .....                      | 26 |

|  |     |
|--|-----|
| II.B.2. Les besoins en vitamine D.....                                     | 26  |
| II.C. Aspects biochimiques .....   | 29  |
| II.C.1. Le métabolisme.....  | 29  |
| II.C.2. Les actions physiologiques de la vitamine D .....                  | 37  |
| II.C.3. Le mécanisme d'action cellulaire de la vitamine D .....            | 39  |
| II.C.4. La régulation du métabolisme de la vitamine D.....                 | 41  |
| II.C.5. Le dosage de la vitamine D .....                                   | 42  |
| II.D. Epidémiologie.....   | 43  |
| II.D.1. En France .....  | 43  |
| II.D.2. Dans le monde.....   | 45  |
| II.D.3. Les facteurs de risque de carence.....                             | 47  |
| II.E. Vitamine D et santé .....  | 51  |
| II.E.1. Vitamine D et ses effets osseux.....                               | 51  |
| II.E.2. Vitamine et douleurs musculaires.....                              | 73  |
| II.E.3. Rôle de la vitamine D et prédisposition à certaines maladies ..... | 76  |
| II.E.4. Rôle de la vitamine D et prédisposition aux cancers .....          | 93  |
| II.E.5. Les autres effets bénéfiques de la vitamine D.....                 | 126 |
| III. Comment atteindre un taux « santé » de vitamine D ? .....             | 151 |
| III.A. Le taux « santé » recommandé.....                                   | 151 |
| III.B. L'alimentation (cf II.c.1.a) .....                                  | 151 |
| III.C. L'exposition solaire .....  | 151 |

|  |     |
|--|-----|
| III.C.1. Les peaux à risque de mélanome .....  | 151 |
| III.C.2. Les recommandations d'éviction solaire.....   | 153 |
| III.C.3. Les crèmes solaires .....   | 156 |
| III.C.4. Comment bien utiliser le soleil ?.....  | 158 |
| III.C.5. Les lampes de bronzage .....  | 159 |
| III.D. La supplémentation en vitamine D.....   | 160 |
| III.D.1. Quelles sont les doses de vitamine D nécessaires pour atteindre un taux santé ?...160 |     |
| III.D.2. Dose journalière ou mensuelle ? .....   | 164 |
| III.D.3. Liste des spécialités contenant de la Vitamine D (l'AFSSAPS le 30/04/09) .....        | 165 |
| III.D.4. UVEDOSE® : la monographie au Vidal® 2010.....   | 167 |
| III.D.5. Au comptoir : les réponses aux interrogations des patients.....                       | 170 |
| III.D.6. La tolérance des spécialités à base de vitamine D .....                               | 171 |
| III.D.7. Délivrance d'UVEDOSE® à la pharmacie .....  | 171 |
| Conclusion .....   | 176 |
| Les références bibliographiques .....  | 177 |
| Table des matières.....  | 203 |
| Table des figures.....   | 206 |
| SERMENT DE GALIEN .....  | 208 |

## **Table des figures**

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : la structure de la peau (Peyrefitte 1997) .....  | 16 |
| Figure 2 : les radiations émises par le soleil (Houssin 2010) .....   | 18 |
| Figure 3 : pénétration du rayonnement solaire dans la peau (Peyrefitte 1997).....   | 19 |
| Figure 4 : le squelette de base des stéroïdes (perhydrocyclopentanophénatrène) .....  | 26 |
| Figure 5 : structure chimique des vitamines D2 et D3 .....  | 29 |
| Figure 6 : métabolisme de la vitamine D (Jean et al. 2009) .....  | 32 |
| Figure 7 : les étapes de la formation du 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> .....   | 33 |
| Figure 8 : le gène du VDR avec la mise en évidence des polymorphismes étudiés<br>(Moon, Anthony A Fryer, et Richard C Strange 2005).....  | 40 |
| Figure 9 : la régulation du métabolisme du calcitriol (Jean et al. 2009).....   | 41 |
| Figure 10 : niveaux moyens de vitamine D par pays (Edward D. Gorham et al. 2009) .....  | 45 |
| Figure 11 : un enfant souffrant de rachitisme (Michael F. Holick 2005) .....  | 53 |
| Figure 12 : les os du fémur et du tibia observés dans le rachitisme une fois que l'enfant marche<br>(Dimitri et N Bishop 2007) .....  | 54 |
| Figure 13 : niveaux et tendances du rachitisme infantile en Afrique subsaharienne<br>(Teller et Alva 2008).....   | 58 |
| Figure 14 : ensoleillement et fractures en Australie (Need et al. 2007).....  | 65 |
| Figure 15 : vitamine D et réduction du risque de chutes (Broe et al. 2007) .....  | 75 |
| Figure 16 : incidence du DT1 de l'enfant en Europe selon Eurodiab (Green et Patterson 2001) ...   | 88 |
| Figure 17 : taux standardisés de mortalité par cancer à l'échelle départementale en France<br>métropolitaine. Atlas de la mortalité par cancer en France métropolitaine (Evolution 1970-2004).<br>Institut National du Cancer, décembre 2008..... | 97 |

|  |     |
|--|-----|
| Figure 18 : les taux de mortalité du cancer du colon, selon les régions, et selon l'exposition solaire annuelle moyenne (en calories / cm <sup>2</sup> ) aux Etats-Unis entre 1970 et 1994 (sources : National Cancer Institute et National Oceanic and Atmospheric) ..... | 104 |
| Figure 19 : estimation de l'incidence pour le mélanome chez les femmes et les hommes en 2008 ; Taux standardisé sur l'âge, par 100 000 habitants (Ferlay, Parkin, et Steliarova-Foucher 2010) .....  | 122 |
| Figure 20 : estimation de la mortalité pour le mélanome chez les femmes et les hommes en 2008 ; Taux standardisé sur l'âge, par 100 000 habitants (Ferlay, Parkin, et Steliarova-Foucher 2010) .....   | 122 |
| Figure 21 : le programme de prévention du mélanome de l'été 2007, par l'INCa .....   | 155 |
| Figure 22 : nombre d'UVEDOSE® délivrés selon les mois de l'année 2009,2010 et début 2011 à la Pharmacie Cognac à Limoges .....   | 172 |
| Figure 23 : les patientes ayant reçu de l'UVEDOSE® de septembre 2010 à mars 2011, réparties en fonction de leur âge (à la Pharmacie Cognac).....   | 173 |
| Figure 24 : nombre d'UVEDOSE® délivrés selon les mois de l'année 2009,2010 et début 2011 à la Pharmacie du canal à Saint Satur .....   | 174 |

## **SERMENT DE GALIEN**

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 vitamine D : ses propriétés et son utilisation en médecine humaine**

---

### **Résumé :**

La vitamine D a été mise à l'honneur récemment et son intérêt grandit surtout depuis qu'on évoque des effets bénéfiques dans la prévention du cancer.

La première partie de cet ouvrage correspond à un rappel sur la peau et le rayonnement solaire.

La deuxième partie est la description des différentes origines de la vitamine D, sa synthèse à partir des rayons ultraviolets B et son mode d'action.

La troisième partie est une présentation des effets bénéfiques de la vitamine D sur la santé. Au niveau osseux tout d'abord: rachitisme, ostéoporose, fracture... et ensuite extra-osseux : cancer, diabète de type I, sclérose en plaque, hypertension artérielle, dépression, capacités intellectuelles...

Enfin, la dernière partie est une présentation des différentes façons d'atteindre un taux « santé » de vitamine D : l'alimentation, l'exposition solaire et la supplémentation orale, et l'analyse de l'augmentation de la prescription de l'UVEDOSE®.

---

## **Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie**

---

### **Mots clés :**

Vitamine D – Calcitriol – Rayonnement Ultraviolet B – Soleil – Peau – Calcium – Récepteur de la Vitamine D – Rachitisme – Cancer

---

**Unité de Formation et de Recherche de Pharmacie de Limoges**

**2 rue du Docteur Marcland – 87025 LIMOGES CEDEX**