



- Origines, métabolisme et fonctions • Effets sur la santé
- Abord diagnostique • Stratégies de prévention et aspects thérapeutiques

Professions
santé

Pharmacie

La vitamine D

Jean-Claude Guillard

Lavoisier
Médecine
SCIENCES

Chez le même éditeur

Collection Professions Santé

Rééducation en gériatrie, par J. Cohen et F. Mourey

Les anomalies de la vision chez l'enfant et l'adolescent, 2^e édition,
par C. Kovarski

Tec & Doc

Encyclopédie des vitamines. Du nutriment au médicament, par J.-C. Guillard
et B. Lequeu

Prévention nutritionnelle de l'ostéoporose, par V. Coxam et M.-N. Horcajada

Les vitamines dans les industries agroalimentaires, par C. Bourgeois

Principes de nutrition pour le pharmacien, par M.-P. Vasson et A. Jardel

Le préparateur en pharmacie, 2^e édition, par J.-M. Gazengel et
A.-M. Orecchioni

Médecine Sciences

Atlas de poche de nutrition, par H. K. Biesalski et P. Grimm

La **vitamine D**

Jean-Claude Guillard

Nutritionniste et praticien hospitalier
Centre hospitalier universitaire de Dijon

Direction éditoriale : Fabienne Roulleaux

Édition : Élodie Lecoquerre

Fabrication : Estelle Perez

Couverture : Isabelle Godenèche

Composition : Patrick Leleux PAO (14)

Impression : Lego (Italie)

© 2015, Lavoisier, Paris

ISBN : 978-2-257-20614-5

Sommaire

Abréviations et acronymes	XV
Introduction	1

Partie I Origines, métabolisme et fonctions

Chapitre 1. Historique	7
Traitement empirique du rachitisme	7
Découverte, isolement, élucidation de la structure et synthèse de la vitamine D	8
Établissement du métabolisme et des fonctions biochimiques	9
Reconnaissance des rôles de la vitamine D au-delà de la prévention et du traitement du rachitisme et de l'ostéomalacie	10
Chapitre 2. Structure, propriétés physico-chimiques, origines et métabolisme	13
Structure	13
Propriétés physico-chimiques	15
Unités	15
Origines	16
<i>Sources alimentaires</i>	16
<i>Synthèse cutanée du cholécalciférol</i>	19

Absorption intestinale et biodisponibilité	21
Transport	22
Activation	24
Stockage	27
Dégradation	28
Contrôle du métabolisme de la vitamine D	29
<i>Contrôle de la synthèse de 25(OH)D et de 1,25(OH)₂D</i>	29
<i>Contrôle du catabolisme</i>	31
Chapitre 3. Fonctions et mécanismes d'action	33
Mécanismes d'action	33
<i>Actions génomiques</i>	34
Structure du récepteur de la vitamine D	34
Mécanismes mis en jeu	35
Polymorphismes de VDR	36
Modèles murins transgéniques	38
<i>Actions non génomiques</i>	38
Rôles classiques : homéostasie phosphocalcique et métabolisme osseux	39
<i>Absorption intestinale du calcium</i>	39
<i>Excrétion rénale du calcium</i>	41
<i>Sécrétion de la parathormone</i>	41
<i>Métabolisme osseux</i>	42
Relation entre statut vitaminique D et défauts de minéralisation osseuse – Données expérimentales	42
Rôle central de l'absorption intestinale du calcium	43
Effets directs de la vitamine D sur les ostéoclastes	44
Effets directs de la vitamine D sur les ostéoblastes	46
Relation entre les concentrations circulantes de 25(OH)D et les défauts de minéralisation osseuse	47
Un nouveau paradigme : la production locale de 1,25(OH) ₂ D par les ostéoblastes est essentielle dans la régulation du remodelage osseux par la vitamine D	49
Mécanismes impliqués dans les interactions entre calcium et vitamine D	50
Effets de la vitamine D sur le cartilage et les fractures	50
Rôles non classiques	52
<i>Prolifération et différenciation cellulaires</i>	52

<i>Apoptose</i>	54
<i>Défenses immunitaires</i>	54
Immunité innée	55
Présentation de l'antigène et immunité adaptative	58
<i>Métabolisme du glucose – sécrétion d'insuline</i>	61
<i>Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)</i>	62
<i>Fonction musculaire</i>	62
<i>Système cardiovasculaire</i>	63
<i>Système nerveux central</i>	64
<i>Effets hormonaux</i>	64

Partie II

Effets sur la santé

Chapitre 4. Maladies osseuses	69
Rachitisme	69
<i>Historique</i>	70
<i>Épidémiologie</i>	70
<i>Signes biologiques et cliniques</i>	71
<i>Physiopathologie</i>	73
Ostéomalacies	74
Ostéoporose	75
<i>Définition – Évolution de la masse osseuse au cours de la vie</i> ..	75
<i>Relation entre statut en vitamine D et masse osseuse</i>	77
<i>Prise en charge d'un sujet souffrant d'ostéoporose</i>	80
<i>Conclusion</i>	80
Chapitre 5. Fonction musculaire	83
Douleurs musculo-squelettiques	83
Effets directs ou indirects de la vitamine D sur la fonction musculaire ?	84
Conclusion	85
Chapitre 6. Performances fonctionnelles et qualité de vie ..	87
Performances fonctionnelles	87
Douleurs musculo-squelettiques	88
Conclusion	89

Chapitre 7. Chutes	91
Études épidémiologiques	91
Essais randomisés	92
Méta-analyses	93
Conclusion	94
Chapitre 8. Fractures et arthrose	95
Fractures	95
<i>Résultats contradictoires des essais randomisés</i>	95
<i>Méta-analyses qui sous-tendent les recommandations actuelles</i> ..	97
Arthrose	100
Conclusion	101
Chapitre 9. Dermatologie	103
Prolifération, différenciation et fonction barrière de la peau	104
Dermatoses inflammatoires et auto-immunes	105
Cancers cutanés	106
Chapitre 10. Cancers	109
Données biologiques	110
Données écologiques et épidémiologiques	111
Cancer colorectal	112
Cancer de la prostate	115
Cancer du sein	118
<i>Données expérimentales</i>	118
<i>Études d'association</i>	118
<i>Essai randomisé</i>	119
<i>Conséquences du déficit en vitamine D sur le pronostic</i> <i>et les effets indésirables de la chimiothérapie</i>	120
<i>Conclusion</i>	121
Cancer du poumon	122
Leucémies	123
Conclusions	123
Chapitre 11. Maladies cardiovasculaires	125
Données expérimentales et cliniques	125

Études observationnelles	126
Études d'intervention	128
Conclusion	129
Chapitre 12. Poumons	131
Association entre le statut en vitamine D et le risque d'asthme et d'allergie	131
Bénéfices d'une supplémentation en vitamine D	132
Chapitre 13. Maladies auto-immunes	135
Sclérose en plaques	137
Diabète de type I	137
Lupus érythémateux	139
Polyarthrite rhumatoïde	140
Autres maladies auto-immunes	141
Conclusion	142
Chapitre 14. Diabète de type II, syndrome métabolique et obésité	143
Données fondamentales	143
Études observationnelles	144
Essais randomisés	146
Chirurgie de l'obésité	148
Conclusion	150
Chapitre 15. Maladie rénale chronique	153
Déficit en vitamine D	153
Troubles du métabolisme minéral et osseux (TMO)	155
<i>Ostéite fibreuse</i>	156
<i>Ostéopathie adynamique</i>	157
<i>Ostéomalacie</i>	157
Effets néphroprotecteurs	157
Autres effets protecteurs potentiels de la vitamine D chez les patients insuffisants rénaux	160
Néphroprotection après transplantation rénale	162

Prise en charge des patients souffrant d'insuffisance rénale . .	162
Conclusion	163
Chapitre 16. Grossesse	165
Particularités du métabolisme de la vitamine D	165
Développement du placenta, programmation fœtale et modifications épigénétiques	167
<i>Développement du placenta</i>	167
<i>Programmation fœtale</i>	167
<i>Modifications épigénétiques</i>	168
Statut vitaminique	169
Complications de la grossesse	170
<i>Pré-éclampsie</i>	171
<i>Accouchement sous césarienne ou prématuré</i>	171
<i>Diabète gestationnel</i>	172
Conclusion	172
Chapitre 17. Pédiatrie	175
Déficit en vitamine D et risque d'hypocalcémie néonatale . .	175
Rachitisme carentiel	176
Conséquences d'un déficit en vitamine D	177
Prévalence des déficits en vitamine D chez les enfants et les adolescents	178
Besoin en vitamine D et prévention du déficit et de la carence en vitamine D	179
Chapitre 18. Personnes âgées	183
Prévalence des déficiences en vitamine D	183
Facteurs responsables de l'hypovitaminose D	184
Hyperparathyroïdie secondaire	185
Intérêt d'une supplémentation	187
Chapitre 19. Maladies infectieuses	189
Infections aiguës	189
<i>Infections respiratoires hautes</i>	189
<i>Tuberculose pulmonaire</i>	191
Infections chroniques	192

<i>VIH</i>	192
Prévalence de la déficience en vitamine D et conséquences cliniques	193
Exploration du statut vitaminique et impact d'une supplémentation par la vitamine D	195
<i>Virus de l'hépatite C</i>	196
Chapitre 20. Maldigestions, malabsorptions intestinales et maladies hépatiques	197
Maldigestions et malabsorptions intestinales	197
<i>Mucoviscidose</i>	198
Fréquence élevée du déficit en vitamine D chez les malades atteints de mucoviscidose	198
Synthèse endogène du cholécalciférol	199
Absorption intestinale de la vitamine D	200
Métabolisme hépatique de la vitamine D	202
Métabolisme rénal de la vitamine D	202
Excrétion rénale de la vitamine D	202
Effets biologiques de la vitamine D	203
Importance de la vitamine D chez les malades atteints de mucoviscidose	204
Conclusion	206
<i>Maladie de Crohn</i>	207
<i>Maladie cœliaque</i>	209
Maladies hépatiques	211
<i>Hépatites virales</i>	212
<i>Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)</i>	212
<i>Fibrose et cirrhose hépatiques</i>	213
<i>Carcinome hépatocellulaire (CHC)</i>	213
<i>Maladies auto-immunes hépatiques</i>	214
Chapitre 21. Neurologie	217
Développement du cerveau, troubles cognitifs (maladie d'Alzheimer) et dépression	217
<i>Développement du cerveau</i>	217
<i>Performances cognitives</i>	218
<i>Troubles comportementaux</i>	219
<i>Maladie d'Alzheimer</i>	219
<i>Troubles du langage, dépression et schizophrénie</i>	221

Sclérose en plaques	222
<i>La déficience en vitamine D, un facteur de risque ?</i>	222
<i>Études épidémiologiques</i>	223
<i>Bénéfices au plan clinique de la supplémentation en vitamine D ?</i>	224
<i>Liens entre vitamine D et sclérose en plaques.</i>	226
<i>Conclusion.</i>	226
Maladie de Parkinson	227
Accident vasculaire cérébral	228
Chapitre 22. Mortalité	231
Études de cohortes	231
Essais randomisés	233

Partie III Abord diagnostique

Chapitre 23. Statut en vitamine D	239
Exploration du statut vitaminique D	239
<i>Paramètres accessibles à l'analyse.</i>	239
<i>Facteurs déterminant la concentration circulante de 25(OH)D.</i>	241
<i>Définition des valeurs de référence de 25(OH)D</i>	242
<i>Problèmes posés par le dosage de 25(OH)D</i>	245
Méthodes de dosage	245
Problèmes de standardisation	246
Problèmes de spécificité	246
Contrôles qualité	247
<i>Indications du dosage de 25(OH)D</i>	248
<i>Indications du dosage de 1,25(OH)₂D₃</i>	249
Origine de la 1,25(OH) ₂ D plasmatique	249
Facteurs physiologiques de variation de la concentration de 1,25(OH) ₂ D	249
Diminution de la concentration de 1,25(OH) ₂ D	252
Augmentation de la concentration de 1,25(OH) ₂ D	253
<i>Interprétations du dosage de 25(OH)D et de 1,25(OH)₂D</i>	256
Statut vitaminique D en France	258
Chapitre 24. Stratégie diagnostique	261
États de carence	261

Étiologie des déficits en vitamine D	261
Trouble héréditaire de la production de 1,25(OH) ₂ D ₃	264
Résistance à 1,25(OH) ₂ D ₃ par altération de son récepteur	265
Troubles du métabolisme phosphocalcique liés à une altération du métabolisme de la vitamine D	266
Manifestations cliniques	266
Chez qui évaluer le statut vitaminique D ?	267
États de surcharge	269
Chapitre 25. Apports nutritionnels conseillés (ANC)	271
Définition	271
Calcul théorique des ANC	271
Estimation des ANC en pratique	273
Nourrissons et jeunes enfants	275
Femmes enceintes	276
Femmes qui allaitent	277
Personnes âgées	277
Évolution de la valeur des ANC et variations selon le comité d'experts	277
Chapitre 26. Toxicité	283
Mécanismes de la toxicité de la vitamine D	283
Toxicité aiguë	285
Tératogénéicité	286
Toxicité chronique	287
Définition d'une limite de sécurité	287
Chez l'adulte	287
Chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent	293
Les groupes à risque d'hypervitaminose D	294

Partie IV

Stratégies de prévention du déficit en vitamine D et aspects thérapeutiques

Chapitre 27. Stratégies de prévention du déficit en vitamine D, formes et indications	297
--	------------

Prévention	297
Formes et indications	298
<i>Formes et indications</i>	298
Vitamines naturelles	300
Formes hydroxylées	300
<i>Correction médicamenteuse du déficit en vitamine D</i>	302
Bio-équivalence vitamine D ₂ /vitamine D ₃	302
Rachitisme	305
Ostéomalacie	306
Traitement des rachitismes vitamino-résistants	306
Prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ou sénile	308
Insuffisance rénale chronique (IRC)	309
Autres situations	309
Proposition de protocole de traitement curatif	310
Analogues	312
Conclusion	317
Bibliographie	321

Abréviations et acronymes

ADNc :	ADN complémentaire, constitué d'un seul brin car synthétisé à partir d'un ARNm (il ne comporte pas d'introns de ce fait)
AHRQ :	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AJR :	Apport journalier recommandé
AMPc :	Adénosine monophosphate cyclique, intermédiaire essentiel de cascades de voies de transduction intracellulaires
ANC :	Apport nutritionnel conseillé
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ARNm :	ARN messager, copie d'un gène destinée à être lue par les ribosomes pour permettre la synthèse d'une protéine
ATBC (essai randomisé) :	<i>Alpha-Tocopherol and Beta-Carotene</i> . Essai randomisé conduit en Finlande, dont les résultats ont montré que le bêta-carotène augmentait le risque de cancer du poumon chez les fumeurs ou les anciens fumeurs
ATR :	Acidose tubulaire rénale
AUDC :	Acide ursodésoxycholique
AVC :	Accident vasculaire cérébral

BAK :	Protéine pro-apoptotique
BCL2 :	Protéine anti-apoptotique
BMI :	<i>Body Mass Index</i>
BNM :	Besoin nutritionnel moyen
BNP :	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CBC :	Carcinome basocellulaire
C-FMS :	<i>Colony Stimulating Factor-1 Receptor</i>
C-Fos :	Proto-oncogène
CHC :	Carcinome hépatocellulaire
CLHP :	Chromatographie liquide haute performance
CMH-1 :	Complexe majeur d'histocompatibilité, appelé HLA chez l'homme
C-myc :	Proto-oncogène surexprimé dans certains cancers
CNAMTS :	Caisse nationale d'assurance-maladie des travailleurs salariés
CSC :	Carcinome spino-cellulaire
CYP :	Cytochrome P450
DAG :	Diacylglycérol
DAMV :	Diabète associé à la mucoviscidose
DFG :	Débit de filtration glomérulaire
7-DHC :	7-Déhydrocholestérol
DID :	Diabète insulino-dépendant
DBP :	<i>Vitamin D Binding Protein</i>
DMO :	Densité minérale osseuse
E3N (étude) :	Étude de cohorte concernant 100 000 femmes affiliées à la MGEN – et leurs enfants – chez lesquelles est notamment surveillée la survenue du cancer du sein et du cancer colorectal
EACS :	Société européenne de recherche clinique sur le sida
EAE :	Encéphalite allergique expérimentale
ECR :	Essai contrôlé randomisé
EDSS (échelle) :	Outil de cotation clinique pour évaluer l'évolution d'un patient
EFSA :	<i>European Food Safety Authority</i>
EGF :	<i>Epidermal Growth Factor</i>
ELISA :	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ENNS :	Étude nationale nutrition santé
EPIC (étude) :	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
ESF :	Extrémité supérieure du fémur

FGF-23 :	<i>Fibroblast Growth Factor-23</i> , facteur phosphaturique
FNB :	<i>Food and Nutrition Board</i>
GRIQ :	Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose
HAS :	Haute autorité de santé
HCV :	Hépatite virale C
HOMA :	<i>Homoeostasis Model Assessment</i> , évalue la fonction des cellules bêta pancréatiques et la sensibilité à l'insuline
HR :	<i>Hazard ratio</i> , rapport des risques instantanés d'événements entre le bras expérimental et le bras contrôle ; dans un essai randomisé, c'est le rapport des incidences d'un événement clinique
hs-CRP :	<i>High-Sensitivity C-Reactive Protein</i> . Test ultrasensible utilisé pour déterminer les personnes à risque de maladie cardiaque
HTA :	Hypertension artérielle
IEC :	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFN-gamma :	Interféron gamma
IGF-1 :	<i>Insulin Growth Factor-1</i>
Ig-G :	Immunoglobuline-G
IL :	Interleukine
IMC :	Indice de masse corporelle
IOM :	<i>Institute of Medicine</i>
IP3 :	Inositol triphosphate
IRC :	Insuffisance rénale chronique
Kd :	Constante de dissociation
KDIGO :	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDOQI :	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KO (souris) :	<i>Knock-out</i> , animal chez lequel un gène spécifique a été invalidé (inactivé)
LBD :	<i>Ligand Binding Domain</i>
LC :	<i>Liquid Chromatography</i>
LOAEL :	<i>Lowest Observable Adverse Effect Level</i>
MAP-kinase :	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i> , catalyse la phosphorylation des protéines MAP qui gouvernent la transcription de nombreux gènes
MCP-1 :	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i> , régule la migration et l'infiltration des monocytes/macrophages
M-CSF :	<i>Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>

MICI :	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MS :	Spectrométrie de masse
NCEH :	<i>National Center of Environmental Health</i>
NGF :	<i>Nerve Growth Factor</i>
NHANES (étude) :	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIH :	<i>National Institute of Health</i>
NIST :	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
NOAEL :	<i>No Observable Adverse Effect</i> – à l'aide d'expérimentations animales ou de données obtenues chez l'homme, on détermine la « dose maximale sans effet toxique observable » (ou NOAEL). Quand une NOAEL n'a pas été identifiée, le niveau le plus bas correspondant à l'effet défavorable le plus faible peut être utilisé ; c'est la LOAEL. Quand il existe des raisons de penser qu'elle n'est pas très différente de la NOAEL, ou si des corrections adéquates sont réalisées, la limite de sécurité (LS) ou le <i>Tolerable Level Intake</i> sont calculés comme suit : $LS = NOAEL : \text{facteur de sécurité (variant de 1 à 10 selon le nutriment)}$
NOD (souris) :	<i>Non-Obese Diabetic Mice</i>
NT-3 :	Neurotrophine-3
NT 4/5 :	Neurotrophine 4/5
6-OHDA :	6-Hydroxydopamine, neurotoxique utilisé pour provoquer la maladie de Parkinson chez les animaux de laboratoire
OMS :	Organisation mondiale de la Santé
OPG :	Ostéoprotégérine, exprimée par les ostéoblastes, inhibe la résorption osseuse
OR :	<i>Odds ratio</i> , dans une enquête cas-témoins, c'est le rapport de la cote de l'événement (le rapport entre le nombre de sujets malades et le nombre de sujets non malades) chez les cas (les malades) sur la cote de l'événement chez les témoins (les sujets sains) ; permet d'évaluer la liaison entre l'exposition à un facteur de risque et la maladie ; si $OR = 1$, pas de relation entre la maladie et l'exposition au facteur étudié ; si $OR > 1$, le facteur étudié est un facteur de risque et, inversement, si $OR < 1$, le facteur étudié est un facteur protecteur
PAMPs :	<i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PKA :	Protéine kinase A dont l'activité dépend de la concentration de l'AMPc dans la cellule

PKC :	Protéine kinase C, enzyme activée par le DAG ou le calcium
PLC :	Phospholipase C, enzyme membranaire qui agit sur les phospholipides (elle transforme le phosphatidyl inositol-4,5 diphosphate en DAG et IP3)
PPAR-gamma :	Récepteur activé par les proliférateurs de peroxy-some, cible spécifique des thiazolidinediones
PSA :	Antigène spécifique de la prostate
PTH :	Parathormone
PTH-rP :	<i>PTH-Related Peptide</i>
PXR :	<i>Pregnane X Receptor</i>
RANK-L :	<i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand</i>
RAP :	<i>Receptor Associated Protein</i>
RIA :	<i>Radio-Immuno Assay</i>
RSCa :	Récepteur sensible au calcium
RR :	Risque relatif, rapport entre l'incidence d'un événement clinique dans le groupe expérimental et l'incidence de cet événement clinique dans le groupe contrôle. Utilisé pour mettre en évidence une association entre une maladie et un facteur de risque. Si $RR = 1$, pas d'association entre l'exposition au facteur étudié et la maladie ; si $RR > 1$, le facteur peut être considéré comme un facteur de risque ; si $RR < 1$, le facteur peut être considéré comme un facteur protecteur
RXR :	<i>Retinoid X Receptor</i>
SCF :	<i>Scientific Committee on food</i>
SENECA :	<i>Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action Study</i>
SEP :	Sclérose en plaques
SIDA :	Syndrome d'immunodéficience acquise
SNC :	Système nerveux central
SRAA :	Système rénine-angiotensine-aldostérone
SU.VI.MAX.	
(essai randomisé) :	Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants
TEM :	Transition épithélio-mésenchymateuse
TGF-beta :	<i>Transforming Growth Factor-beta</i>
TLR :	Récepteur « Toll-Like »
TNF-alpha :	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i> ou cachectine
TMO :	Troubles du métabolisme minéral et osseux

T-score :	Mesure statistique calculée à partir de la DMO, est un indicateur d'ostéoporose
Uncam :	Union nationale des caisses d'assurance-maladie
UCP-2 :	<i>Uncoupling Protein-2</i>
UI :	Unité internationale
UL :	<i>Upper Limit</i> (équivalent à limite de sécurité)
UV :	Ultraviolets
VDR :	<i>Vitamin D Receptor</i>
VDRE :	Élément de réponse à la vitamine D
VEGF :	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VHC :	Virus de l'hépatite C
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
VITAL (étude) :	<i>Vitamin D and omega-3 Trial</i> (essai randomisé conduit aux États-Unis)
WHI (étude) :	<i>Women's Health Initiative</i>

Introduction

Depuis plusieurs années, les différents médias, tant médicaux que populaires, vantent les mérites de la vitamine D et lui prêtent des propriétés protectrices nouvelles. Plusieurs experts affirment que la consommation quotidienne de doses de vitamine D, supérieures à celle nécessaire pour prévenir les pathologies osseuses associées à sa carence, pourrait diminuer l'incidence de la plupart des maladies, dont les cancers et les maladies cardiovasculaires, actuellement responsables du plus grand nombre de décès dans les sociétés occidentales. En conséquence, le montant des ventes de suppléments contenant de la vitamine D a décuplé aux États-Unis pour passer de 40 millions de dollars en 2001 à 425 millions de dollars en 2009, et le nombre de publications portant sur la vitamine D n'a cessé de croître au cours de la dernière décennie (Figure 1). Enfin, si l'on se réfère aux données Biolam qui comptabilisent les actes de biologie médicale remboursés par le régime général d'assurance-maladie en France métropolitaine, hors sections locales mutualistes, au cours des années 2007-2011, il apparaît que le nombre de prescriptions de dosages vitaminiques D a augmenté de manière exponentielle au cours de ces années. C'est ainsi que le nombre de dosages de la 25-hydroxyvitamine D (le marqueur biologique du statut vitaminique D) et le montant des remboursements de cet acte ont été multipliés par 10 entre 2007 et 2011 (Tableau I). Une telle inflation a été favorisée par la « démocratisation » de ce dosage du fait de la mise sur le marché d'automates, qui permettent aux laboratoires de

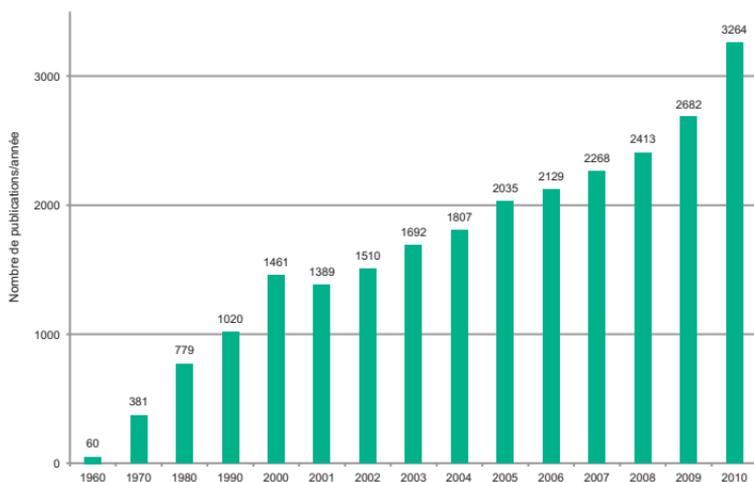


Figure 1 Nombre croissant de publications scientifiques sur la vitamine D présentes sur le site Pubmed au cours des 50 dernières années.

Tableau I Évolution au cours des années 2007-2011 du nombre de dosages de 25(OH)D et de 1,25(OH)₂D remboursés par le régime général d'assurance-maladie en France métropolitaine^a.

Paramètres		2007	2008	2009	2010	2011
25(OH)D	Nombre	442 000	868 000	1 550 000	2 900 000	4 540 000
	Δ (%)		+ 96,5	+ 76,6	+ 89,1	+ 56,5
	Base (€) ^b	9 318 584	23 447 808	38 141 072	63 744 203	92 696 405
1,25(OH) ₂ D	Nombre	29 460	42 600	72 700	107 000	136 300
	Δ (%)		+ 44,6	+ 70,6	+ 47,2	+ 27,4
	Base (€) ^b	874 962	1 265 423	1 815 150	2 602 511	3 222 602

^a Ces données correspondent aux actes de biologie réalisés en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation dans un établissement de santé privé à but lucratif. Le champ de ces données ne couvre pas les actes réalisés dans les établissements publics de santé d'intérêt collectif, que ce soit en hospitalisation ou en consultations externes.

^b Montant facturé par les laboratoires.

biologie médicale de doser la 25-hydroxyvitamine D à une cadence élevée. Cette inflation spectaculaire a d'ailleurs conduit l'Union nationale des caisses d'assurance-maladie (Uncam) à modifier la nomenclature des actes de biologie médicale dans le sens d'une

diminution du tarif applicable au dosage de ce paramètre (acte codé 1139) passant successivement de B 100 en 2007 à B 90 en 2009, B 80 en 2010, B 75 en 2011, B 65 en 2012 et B 45 en 2013, et à saisir la Haute autorité de santé (HAS) pour avis sur le bon usage de la prescription des examens de biologie explorant le statut vitaminiq ue D [1]. De même, le Professeur Mornex de l'Académie nationale de Médecine s'est interrogé sur la pertinence des stratégies médicales, et en particulier, dans le domaine de la biologie médicale, sur celle du dosage de la 25-hydroxyvitamine D [2].

Il n'y a pas si longtemps, quelques décennies à peine, la vitamine D n'était administrée que pour prévenir ou traiter le rachitisme ou l'ostéomalacie, deux pathologies causées par une carence en vitamine D. Le rachitisme, forme la plus grave de carence en vitamine D, touche principalement les enfants en bas âge et cause notamment des déformations osseuses ainsi qu'un retard de croissance. À ce jour, il a été presque totalement éradiqué dans l'ensemble des pays occidentaux du fait de l'efficacité des mesures de prévention mises en place. L'ostéomalacie, forme moins grave, affecte surtout les adultes et est principalement responsable de douleurs osseuses et de fatigue musculaire.

En fait, depuis vingt-cinq ans, l'identification dans des cellules non impliquées dans le métabolisme phosphocalcique, des enzymes indispensables à l'activation de la vitamine D et de son récepteur spécifique (*Vitamin D Receptor* ou VDR), l'approche moléculaire et génétique de VDR et la synthèse chimique d'analogues ont permis d'élargir considérablement le champ des fonctions possibles de cette vitamine dans l'organisme. Le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et de la minéralisation du squelette fut alors considéré comme la fonction essentielle mais non exclusive de la vitamine D. Un argument fut apporté par l'observation d'effets *in vitro* de la vitamine D sur la différenciation et la prolifération cellulaires. Enfin, des observations *in vivo* chez l'animal confirmèrent la plupart des actions extrasquelettiques de la vitamine D suggérées *in vitro*, telles que la différenciation des cellules de l'épiderme, la différenciation et la prolifération des cellules tumorales et la modulation des défenses immunitaires. Ces actions nouvellement identifiées ont ouvert la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques dans les troubles de la prolifération et de la différenciation de l'épiderme, tels que le psoriasis. De plus, les études en cours suggèrent que la vitamine D pourrait être un élément déterminant

de l'arsenal thérapeutique dans plusieurs domaines. L'hypothèse que la vitamine D joue un rôle essentiel dans la physiopathogenèse de plusieurs maladies a été renforcée lorsque des chercheurs rapportèrent une association inverse entre la concentration circulante de la 25-hydroxyvitamine D, le marqueur du statut vitaminiq ue D, et l'incidence de l'ostéoporose, des maladies cardiovasculaires, du diabète de type II, de la sclérose en plaques et des cancers (cancer du sein, cancer de la prostate et cancer colorectal), ainsi que la mortalité cardiovasculaire ou de la mortalité toutes causes confondues. Bien que de telles associations ne permettaient pas de conclure quant à la réalité d'une relation de cause à effet entre le statut vitaminiq ue D et l'incidence de ces maladies, plusieurs membres de la communauté médicale et scientifique nationale et internationale ont considéré que pour favoriser un état de santé optimal, le besoin en vitamine D était très supérieur à celui permettant de prévenir le rachitisme ou l'ostéomalacie. Pour ces derniers la situation était grave : la majorité de la population mondiale présenterait une insuffisance en vitamine D ! En France, au printemps 2010, le Dr Servan-Schreiber et 39 scientifiques ont de ce fait recommandé une supplémentation en vitamine D ou une exposition modérée au soleil qui permette de maintenir un statut vitaminiq ue D optimal chez la plupart des personnes souffrant d'un cancer, d'une maladie cardiovasculaire, d'ostéoporose, d'une insuffisance rénale, ou d'une autre maladie associée au déficit en vitamine D. Une telle recommandation a interrogé une partie des professionnels de santé, qui a considéré que l'insuffisance en vitamine D est une maladie inventée, et que si un déficit en vitamine D peut favoriser le développement des cancers et des maladies cardiovasculaires, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour affirmer que la vitamine D a un effet protecteur vis-à-vis de ces maladies [3].

L'objectif de cet ouvrage est d'apporter aux professionnels de santé les éléments qui leur permettront de fonder leur opinion sur ce sujet d'actualité et qui seront utiles à leur pratique quotidienne. À cette fin, nous avons réalisé une revue de la littérature qui ne se veut et ne peut être exhaustive au vu de l'abondance des données publiées. Les différents chapitres aborderont, outre le métabolisme de la vitamine D, l'épidémiologie et le traitement du déficit en vitamine D, les associations, voire le lien de causalité, existant entre le statut en vitamine D et différentes pathologies osseuses et extra-osseuses.

La vitamine D

Pour la première fois en langue française, cet ouvrage propose une synthèse complète des connaissances et des travaux actuels relatifs à la vitamine D en abordant :

- **ses origines, son métabolisme et son mode d'action**, en particulier sur les cellules osseuses, l'intestin, le rein et les parathyroïdes, mais aussi ses effets sur la différenciation et la prolifération cellulaires, le système immunitaire, le système cardiovasculaire, le système nerveux et la fonction musculaire ;
- **ses effets sur la santé**, en étudiant notamment les relations entre le statut vitaminique D et l'incidence ou l'évolution défavorable de certaines maladies telles les maladies cardiovasculaires et métaboliques, le diabète de type II, les maladies auto-immunes ou à composante auto-immune, le cancer, les néphropathies, les maladies neurodégénératives, certaines infections, les complications de la grossesse, etc. ;
- **son utilisation à des fins préventives et curatives** sous forme de supplémentation médicamenteuse ou de recommandations nutritionnelles.

L'objectif de cet ouvrage est d'apporter aux professionnels de santé (pharmaciens, médecins généralistes, nutritionnistes et diététiciens...) tous les savoirs et outils utiles à leur pratique quotidienne.

Jean-Claude Guillard, nutritionniste, a été maître de conférences de physiologie à la faculté de médecine de Dijon et praticien hospitalier au centre hospitalier universitaire de Dijon.



Pharmacie

