



Pandémie du déficit en vitamine D et effets extra-osseux

Vitamin D deficiency pandemic and extra bone effects

Selma Abdellaoui, Bilal Bengana, Abdenour Boukabous, Salima Lefkir-Tafiani

Service de Rhumatologie. CHU
Beni Messous, Alger - Algérie

Correspondance à :

Selma ABDELLAOUI
sante76@hotmail.fr

DOI : <https://doi.org/10.48087/BMSra.2020.7217>

Historique de l'article :

Reçu le 3 Juin 2020

Accepté le 15 Septembre 2020

Publié le 09 novembre 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

Pour citer l'article :

Abdellaoui S. Pandémie du déficit en vitamine D et effets extra-osseux. *Batna J Med Sci* 2020;7(2):142-7. <https://doi.org/10.48087/BMSra.2020.7217>

RÉSUMÉ

Le phénomène de déficit en vitamine D a pris une grande ampleur aujourd'hui, ce déficit connaît un effet de « pandémie » mondiale, il n'épargne aucune frontière ni catégorie d'âge. Les connaissances de la physiologie de cette vitamine ont progressé de manière considérable, faisant passer sa conception d'une hormone purement osseuse à une hormone ayant un rôle sur la santé globale. En effet, son double rôle d'immunomodulateur et de contrôle de la prolifération cellulaire est possible grâce à son métabolite actif sécrété de façon autocrine par certains tissus, et la répartition ubiquitaire de ses récepteurs. En plus de cette description d'effets pléiotropes à la fois dans des modèles cellulaires, expérimentales et cliniques, de plus en plus d'études épidémiologiques ont montré l'importance de la carence en vitamine D dans la population générale, adulte, comme pédiatrique. Sur le plan diagnostique, la mesure du taux de la 25-hydroxy-vitamine D (25-OHD) est une méthode très fiable pour évaluer les réserves. D'autre part, beaucoup de facteurs de risque ont été mis en évidence et des populations à risque ont été identifiées. En ce qui concerne la supplémentation, il a été récemment suggéré que la stabilité de la concentration de la 25-OHD ne peut être obtenue lors de la supplémentation intermittente que si l'espace entre les prises est inférieur à 3 mois (de l'ordre de 1 mois). Quelques travaux récents montrent, que l'utilisation de doses journalières modérées de vitamine D plutôt que de fortes doses administrées de manière intermittente serait à privilégier.

Mots clés : Déficit en vitamine D, Effet extra-osseux, supplémentation en vitamine D.

ABSTRACT

The phenomenon of vitamin D deficiency has become widespread today, this deficit is experiencing a global "pandemic" effect, it spares no border or age category. Knowledge of the physiology of this vitamin has advanced considerably, shifting its conception from a purely bone hormone to one that has a role in overall health. Indeed, its dual role of immunomodulator and control of cell proliferation is possible thanks to its active metabolite secreted in an autocrine way by certain tissues, and the ubiquitous distribution of its receptors.

In addition to this description of pleiotropic effects in both cellular, experimental and clinical models, more and more epidemiological studies have shown the importance of vitamin D deficiency in the general adult population as well as in pediatrics. From a diagnostic standpoint, measuring the level of 25-hydroxy-vitamin D (25-OHD) is a very reliable method for evaluating reserves. On the other hand, many risk factors have been identified and at risk populations have been identified. With regard to supplementation, it has recently been suggested that the stability of the concentration of 25-OHD can only be obtained during intermittent supplementation if the spacing between doses is less than 3 months (of the order 1 month). Some recent studies show that the use of moderate daily doses of vitamin D rather than large doses administered intermittently should be preferred.

Keywords: Vitamin D deficiency, , extra bone effect of vitamin D, vitamin D supplementation.

INTRODUCTION

Longtemps considérée comme une hormone essentiellement utile pour réguler le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse, la vitamine D suscite depuis vingt ans, un intérêt grandissant. Dans un contexte de « pandémie » de déficit en vitamine D dans la population générale [1],

La progression des connaissances fondamentales et cliniques sur l'influence pluritissulaire de ce stéroïde est vertigineuse et tous les grands secteurs de la médecine sont concernés : le tissu osseux et le risque de fracture, le muscle et le risque de chute, le système nerveux central (SNC) et les fonctions cognitives. Le psychisme, l'immunité et l'auto-immunité, le risque de cancer mais aussi celui

d'infection et d'accident cardiovasculaire [2].

Sur le plan diagnostique biologique, la plupart des experts internationaux s'accordent pour définir des seuils minimaux de concentration sérique limite de 25-OHD à 20ng/mL (50nmol/L) pour définir le déficit en vitamine D et une limite de 30ng/mL(75nmol/L) pour définir l'insuffisance en vitamines D chez l'adulte [3]. Chez l'enfant, les consensus sont moins clairs, mais on considère qu'une concentration sérique minimale de 20ng/mL est nécessaire [4].

Vitamine D et physiologie osseuse

La biosynthèse de cette hormone liposoluble commence au niveau cutané sous l'effet du rayonnement ultraviolet UVB (290 à 315nm) [5],

continue au niveau hépatique par l'hydroxylation en 25 et se termine au niveau rénal par l'hydroxylation en 1. La vitamine D existe sous deux formes principales : la forme de stockage (25-OHD ou calcidiol) et la forme active (1-25-OH₂D ou calcitriol). La 1-25-OH₂D est une hormone stéroïde, elle agit au niveau cellulaire avec une liaison initiale cytoplasmique au récepteur de la vitamine D (VDR) qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, et qui va ensuite se transloquer dans la cellule et se fixer au VDRE (vitamin D responsive element) et ainsi déclencher l'expression ou la répression des gènes cibles contrôlés par la vitamine D [6]. De ce fait, la découverte de dérivés de la vitamine D, dont le 1,25OHD qui constitue sa forme active agissant sur l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux et, surtout, la découverte de VDR, a donné à la vitamine D un statut de pro-hormone. Le rôle de la vitamine D dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique est bien connu.

une minéralisation osseuse optimale est assurée par le maintien d'un état de normocalcémie suite à l'absorption intestinal du calcium et du phosphore. Au niveau intestinal, la vitamine D stimule l'absorption de calcium et phosphore, permettant ainsi de maintenir un état de normocalcémie nécessaire pour une minéralisation osseuse adéquate. Au niveau rénal, elle stimule la réabsorption tubulaire du calcium et inhibe la synthèse de la parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant et phosphaturiant. À l'inverse, la PTH stimule l'expression de 1 α -hydroxylase, pour stimuler la conversion de 25-OH en 1-25-OH₂D. De son côté le FGF 23 (fibroblast growth factor 23), une hormone phosphaturiant, qui inhibe la synthèse de 1 α -hydroxylase (induisant une diminution de la 1-25-OH₂D) avec un rétrocontrôle positif de la 1-25-OH₂D sur la synthèse du FGF23 par l'ostéocyte [7].

Au niveau osseux, la 1-25-OH₂D n'a pas d'effet direct sur la minéralisation, mais elle agit via le maintien d'une calcémie et phosphorémie efficaces [8]. Elle a une action sur les ostéoclastes en stimulant les précurseurs myélomonocytaires en lignée ostéoclastique, et une action sur les ostéoblastes en stimulant la sécrétion de protéines sériques telles que l'ostéocalcine, l'ostéoprotégérine et le RANK-ligand (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). En effet, l'état du squelette à l'âge adulte est déterminé par la qualité de la croissance et de la minéralisation osseuse pendant l'enfance : C'est au cours des 20 premières années de vie que se constitue 90% de la masse osseuse définitive. De plus, 25% du capital osseux final est acquis pendant les 2 ans de l'adolescence, c'est dire l'importance de l'optimisation des facteurs de l'environnement (nutrition, activité physique, facteurs hormonaux) durant cette phase critique d'acquisition de la masse osseuse. Au niveau ostéoblastique, elle stimule la sécrétion de nombreuses protéines spécifiques (par exemple l'ostéocalcine, l'ostéoprotégérine et RANK-ligand [receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand]), alors qu'au niveau ostéoclastique elle stimule la différenciation des précurseurs myélomonocytaires en lignées ostéoclastiques. La qualité de la croissance et de la minéralisation osseuses pendant l'enfance joue un rôle important sur l'état squelettique à l'âge adulte ; en effet, 90 % de la masse osseuse définitive se constitue au cours des 20 premières années de vie. De nombreux facteurs, notamment génétiques et environnementaux (par exemple la nutrition, l'activité physique et les facteurs hormonaux), sont impliqués dans la constitution du capital osseux, mais une des phases critiques de l'acquisition de la masse osseuse est représentée par l'adolescence, 25 % du capital osseux final étant en effet acquis sur deux ans, c'est dire l'importance de l'optimisation des facteurs environnementaux lors de cette période [9]. Par ailleurs, durant la période périnatale divers facteurs joueraient un rôle capital comme les facteurs maternels (tabagisme, déficit en vitamine D) ou fœtaux (retard de

croissance) Ainsi, la minéralisation osseuse semblerait être « programmée » pendant cette période.

Vitamine D et pédiatrie

De nombreux travaux ont rapporté le déficit en vitamine D dans la population pédiatrique.

Une étude lyonnaise monocentrique prospective en néphrologie pédiatrique avait montré qu'une grande majorité d'enfants étaient carencés en vitamine D, indépendamment de la fonction rénale [10]. Une étude québécoise a montré que plus de 90 % des enfants et des adolescents sains avaient des concentrations circulantes en vitamine D suboptimales et les déficits sévères en vitamine D étaient plus fréquents chez les adolescents les plus âgés [11]. Enfin, une étude européenne, dans neuf pays différents, a retrouvé des concentrations suboptimales chez 81 % des adolescents avec une augmentation de la vitamine D avec l'âge et une diminution de cette hormone avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle [12].

Effets extra-osseux de la vitamine D

La vitamine D, qui n'est pas stricto sensu une vitamine, puisque sa synthèse est possible à partir du déhydrocholestérol [13,14]. De plus, son rôle extra-osseux, indépendant du métabolisme calcique serait suggéré par l'action de la vitamine D sur 500 gènes ainsi que par l'expression de son récepteur spécifique dans de nombreux cas [15].

Chez l'enfant

Lors de la grossesse, le rôle de la vitamine D a été mis en évidence, avec des études cliniques montrant une association entre déficit en 25-OH vitamine D chez la femme enceinte et augmentation de l'incidence des complications maternelles (prééclampsie sévère, cholestase gravidique, diabète gestationnel par exemple), fœtales (petit poids de naissance, prématurité) et néonatales (infections pulmonaires au cours des premiers mois de vie notamment) [16]. De plus, des nourrissons par ailleurs en bonne santé ont plus de risques d'avoir une bronchiolite à VRS (virus respiratoire syncytial) au cours de la première année de vie s'ils étaient déficitaires en 25-OHD au cordon [17].

Les nouveau-nés prématurés de faible poids de naissance sont des sujets particulièrement à risque de carence en vitamine D et de rachitisme du prématuré. Il existe une relation directe entre la concentration de 25-OH vitamine D au cordon et le statut vitaminiq ue maternel [18]. Il a été suggéré dans l'étude nord-américaine Nurses' Health Study II qu'une supplémentation en vitamine D pendant l'adolescence pourrait limiter le risque de développer des tumeurs bénignes du sein à l'âge adulte [19] ; en Ontario, le temps passé à l'extérieur pendant l'adolescence était significativement associé à une diminution du risque de cancer du sein à l'âge adulte dans une étude cas témoins de 6571 femmes, sans pour autant que le lien entre exposition solaire et vitamine D ne puisse être formellement démontré [20]. En ce qui concerne la dysimmunité, Banwell et al. ont montré, d'une manière semblable à ce qui est observé chez les adultes, qu'un déficit en vitamine D est un facteur de risque de survenue de sclérose en plaques dans la population pédiatrique canadienne [21]. Une analyse secondaire de la Third National Health and Nutrition Examination Survey a montré une association inverse entre concentrations circulantes de 25-OH vitamine D et survenue récente d'une infection des voies aériennes supérieures [22].

Majak et al. ont montré chez l'enfant et l'adolescent asthmatiques qu'une supplémentation en vitamine D native peut permettre de diminuer la fréquence des exacerbations

d'asthme [23]. Une étude de 3182 adolescents issus de la cohorte britannique ALSPAC que la vitamine D pourrait être un facteur protecteur contre le développement des psychoses [24], sachant que d'autres études ont aussi établi un lien entre concentrations basses en 25-OH vitamine D et dépression [25]. Chez l'adulte, un déficit en vitamine D est un facteur de risque de survenue de diabète de type 1 [26] et du fait que la vitamine D participe à la régulation du système immunitaire, il a été postulé qu'elle pouvait être utilisée dans la prévention et le traitement du diabète de type 1 (mais les essais de supplémentation se sont avérés inefficaces), de cancer [27], de maladies inflammatoires ou dysimmunitaires (sclérose en plaques [28], psoriasis [29], polyarthrite rhumatoïde [30], lupus érythémateux [31]) et d'infection (tuberculose, épisodes oto-rhino-laryngologiques hivernaux) [32].

Chez l'adulte :

Peu importe le domaine considéré, il est clair que la concentration sérique de vitamine D constitue un puissant biomarqueur de l'état de santé d'un patient de plus de 50ans. Les concentrations basses de la 25-OHD sont associées avec un excès de mortalité et de nombreuses pathologies en particulier le syndrome métabolique, l'obésité, les cancers, le risque d'infection, le risque de maladie auto-immune, le risque de chute et de fracture et peut être une part du déclin cognitif des sujets âgés. Certes dépendante de l'ethnie et de l'âge, cette concentration sérique en vitamine D est aussi le reflet de l'Indice de masse corporelle (IMC), de l'activité physique et du mode de vie en général. Il est donc possible que la haute prévalence de l'insuffisance en vitamine D, observée dans tous les pays, soit en partie expliquée par un mode de vie, urbain, suralimenté et sédentaire, mode de vie qui en lui-même favorise la survenue de ces pathologies. Les infections grippales [33], les autres infections virales des voies aériennes supérieures ou les infections bactériennes (notamment *Mycobacterium tuberculosis*) pourraient être favorisées par une insuffisance en vitamine D [34-36]. Une étude finlandaise a montré que la supplémentation en vitamine D au cours de la première année de vie était associée à une diminution du risque de 78% de développement du diabète de type 1 [37].

Dans le modèle murin de lupus érythémateux systémique, l'administration de 1-25-OH₂D prévient le développement des lésions cutanées et réduit la protéinurie [38]. Les données humaines sont plus contradictoires dans cette maladie notamment en raison de multiples facteurs confondants (glucocorticoïdes, tabagisme, IMC, photosensibilité, écran solaire). Dans une autre étude de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), les patients avec les critères de PR avaient un taux de 25-OHD et de 1-25-OH₂D plus bas que les témoins. Ce taux était corrélé à la sévérité de la PR (DAS28, CRP, HAQ) et est prédictif du HAQ (Health assessment questionnaire) à un an et une augmentation de 10 ng/mL était associée à une diminution du score DAS28 de 0,30 et de 25% du taux de la CRP (C-reactive protein) [39]. Le risque de cancer colorectal était diminué de 50% chez les patients avec une concentration sérique de 25-OHD supérieure à 82,5nmol/L par rapport aux patients avec une concentration inférieure à 30nmol/L [40]. Une autre étude a montré que le risque de cancer du sein serait réduit de 50% chez les patientes dont la concentration de 25-OHD était supérieure à 130nmol/L [41] par contre le risque de cancer de prostate n'était pas influencé par le taux de vitamine D [42]. Au cours de l'étude WHI [43], l'apport quotidien de 500UI de vitamine D a été réalisée pendant sept ans, un effet sur la taille du cancer du sein a été observé mais sans impact sur l'incidence. Lappe et al. [44] ont publié des

résultats très favorables à la vitamine D (réduction de 60% du risque de cancer à quatre ans), avec des doses plus adaptées (1000UI/j). Goldner et al., ont rapporté que chez des sujets obèses, la fréquence des carences est de 61% et celle des insuffisances de 90% contre respectivement 12 et 32% chez des témoins appariés pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'exposition solaire [45] et en définissant l'hyperparathyroïdie par un taux de PTH supérieure à 70ng/L, 49% des sujets obèses étaient en hyperparathyroïdie, contre 2% pour les sujets témoins. De plus, après by-pass gastrique (BPG) l'absorption orale de vitamine D serait diminuée de 42% [46]. La perte de poids serait en cause au même titre que la carence en vitamine D [47]. De nombreuses études ont également retrouvé un lien entre la carence en vitamine D et le risque de survenue d'un diabète et d'un accident cardiovasculaire [48]. Il est donc possible que les concentrations basses de vitamine D, soit témoin d'un mode de vie très sédentaire. Chez les séniors, la prévalence d'hypovitaminose D a été estimée entre 40 et 50% chez les sujets âgés de plus de 65ans non-chuteurs, mais atteint plus de 70% chez les chuteurs [49,50]. Il a également été observé, dans une population de sujets âgés institutionnalisés, que les chuteurs avaient des concentrations sériques de vitamine D significativement plus basses que les non-chuteurs [51]. Une observation a fait suggérer que l'effet positif de la vitamine D sur la puissance musculaire pourrait ne pas être lié à la force musculaire, mais à la vitesse de contraction musculaire [52]. Enfin, on connaît l'implication du stress oxydatif et des phénomènes inflammatoires, dégénératifs et vasculaire au cours de l'histoire naturelle des pathologies démentielles de la personne âgée [53], des études sont en faveur d'un lien entre vitamine D et cognition chez la personne âgée [54].

Supplémentation en vitamine D

En regard des effets de la vitamine D, des conséquences de l'insuffisance ou de la carence, des mesures préventives, sans qu'il y ait de consensus quant aux modalités de cette prévention ont été prises aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte [55-58].

Un taux sérique de 25OHD compris entre 20 et 60 ng/mL chez la population générale et entre 30 et 60ng/mL au cours d'une ostéoporose, d'une insuffisance rénale chronique ou d'une malabsorption constitue l'objectif principal d'une supplémentation optimale.

Chez l'enfant

Le Comité de nutrition de la société française de pédiatrie a publié en 2012 des recommandations de supplémentation chez l'enfant et l'adolescent en fonction de l'âge, de la présence ou non de certains facteurs de risque bien identifiés (Tableau 1) [59]. La prescription de vitamine D reste une prescription médicamenteuse, et il existe des situations où la vitamine D est contre-indiquée, notamment dans certaines pathologies génétiques empêchant la dégradation de la vitamine D active (mutation de la 24-hydroxylase). Il convient donc de vérifier avant toute prescription de vitamine D l'absence de contre-indications, et notamment un antécédent d'hypercalcémie, de lithiase ou de néphrocalcinose, ce qui nécessiterait un bilan complémentaire.

Chez l'adulte :

Des travaux récents suggèrent que l'utilisation de doses journalières modérées de vitamine D plutôt que de fortes doses administrées de manière intermittente serait à privilégier chez les sujets chuteurs [60-62].

La prescription d'une prise quotidienne de vitamine D est

par ailleurs plus difficile, sans forme galénique bien adaptée du moins en Algérie où la seule forme galénique disponible est la 200000UI. Par ailleurs, l'administration journalière ou intermittente de vitamine D semble, à doses équivalentes, induire la même réduction de la sécrétion de PTH, ce qui est important pour l'efficacité osseuse de la vitamine D. De ce fait, le Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose GRIO [63] recommande de garder une dose intermittente tout en choisissant les posologies les moins élevées parmi celles disponibles et les intervalles les plus courts possibles. Ainsi, si l'on vise une concentration > 30 ng/mL, on pourra proposer 50 000 UI par semaine pendant 8 semaines chez ceux dont la concentration initiale de 25-OHD est < 20 ng/mL, ou 50 000 UI par semaine pendant 4 semaines chez ceux dont la concentration de 25-OHD est entre 20 et 30 ng/mL. Ce traitement d'attaque sera suivi par un traitement d'entretien de 50 000 UI/mois, la 25-OHD sera dosée à 6 mois afin d'ajuster la posologie (en sachant que l'élévation de la concentration n'est pas identique entre les individus) [64]. En Algérie, afin de tenter de rester en adéquation avec les recommandations du GRIO, la dose de 200000UI/mois pendant 3 mois puis relais 200000UI à 3 mois paraît raisonnable. Dans l'éventualité d'une disposition future de formes pharmaceutiques de vitamine D adaptées à une administration journalière (1000 à 1500 UI/j), il serait possible, chez les patients observants, de prescrire 3000 à 5000 UI/j pendant 3 mois chez ceux ayant une concentration < 20 ng/mL suivies par un traitement au long cours par 1000 à 3000 UI/j.

Tableau 1. Recommandations 2012 de supplémentation en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent selon le Comité de la nutrition de la Société française de pédiatrie [59].

	Pas de facteurs de risque	Avec facteurs de risque
Femme enceinte	Dose de charge unique de 80000 à 100000UI au début du 7 ^{ème} mois de grossesse	
Nourrisson allaité Enfant <18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D	1000 à 1200 UI/j 600 à 800 UI/j	
Enfant <18 mois recevant un lait non enrichi en vitamine D	1000 à 1200UI/j	
Enfant de 18 mois à 5ans	2 doses de charges de 80000 à 100000 UI en hiver (novembre et février)	Dose de charge trimestrielle
Enfant de 5 à 10ans	Pas de supplémentation	2 doses de charges de 80000 à 100000 UI en hiver (novembre et février)
Adolescent de 10 à 15 ans	2 doses de charges de 80000 à 100000 UI en hiver (novembre et février)	Dose de charge trimestrielle

CONCLUSION

Du fait des changements d'habitudes de vie (obésité, vie à l'intérieur, photoprotection), le déficit en vitamine D native est de plus en plus fréquent dans la population générale alors que la vitamine D a des effets bénéfiques squelettiques

et phosphocalciques (stimulation de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore notamment) et extra osseux (effets anti-infectieux, anti-inflammatoires, antihypertenseurs, etc.). Afin d'optimiser le pic de masse osseuse, il faudrait appliquer les recommandations de supplémentation en vitamine D des enfants de 0 à 18 ans, et savoir identifier les situations à risque de carence en vitamine D et/ou en calcium, tout en promouvant une activité physique adéquate. À ce titre, les apports calciques chez l'enfant nécessitent d'être régulièrement stimulés car une proportion non négligeable d'enfants et d'adolescents n'est pas dans les cibles d'apports calciques recommandés. Puis ces recommandations seront poursuivies à l'âge adulte. Ainsi, étant donné que la forme galénique journalière n'est pas disponible, l'administration intermittente est à encourager selon les recommandations du GRIO de 2011. Autrement dit, l'idéal serait de préconiser la dose la plus faible parmi les posologies disponibles, séparée par des intervalles d'administration courts. De nouveaux essais thérapeutiques randomisés de grande ampleur et prenant en compte la concentration initiale de vitamine D, les cofacteurs classiques sont indispensables afin de mieux évaluer l'impact extra-osseux d'un traitement par la vitamine D impliqué dans diverses pathologies.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Sempos CT, Durazo- Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Yetley EA, Looker AC, Schleicher RL. Is there a reverse J-shaped association between 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality? Results from the U.S. nationally representative NHANES. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3001-9.
2. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471-8.
3. Priemel M, von Demarsh C, Klatté TO, Kessler S, Schlie J, Meier. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25:305–12.
4. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett- Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson wilkins Petritric Endocrine Society Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008 ; 122:398-417.
5. Garabédian M. La vitamine D. *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris: Médecine Sciences Flammarion;2008.p.89-105.
6. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P. Vitamine D : un acteur majeur en santé? *Arch Pediatr* 2010;17:1687-95.
7. Bacchetta J, Cocha P, Salusky I B. FGF 23 et Klotho: Les nouveaux incontournables du métabolisme phosphocalcique. *Arch Pediatr* 2011; 18:686-95.
8. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, Van Looveren R, Schrooten J, Baatsen P. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest* 2012;122:1803-15.
9. Bacchetta J, Vitamine D en pédiatrie. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2019 ; 6 : 310-2. Doi : 10.1016/j.jpp.2019.09.004
10. Bacchetta J, Dubourg L, Harambat J, Ranchin B, Abou-Jaoude P, Arnaud S. The influence of glomerular filtration rate and age on fibroblast growth factor 23 serum levels in pediatric chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1741-8.
11. Mark S. Vitamin D status and recommendations to improve vitamin D status in Canadian youth. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010;35:718.

12. González-Gross M, Valtuena J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr* 2012;107:755-64.
13. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JLL. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127:e1513-20.
14. Briot K, Audran M, Cortet B, et al. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. *Presse Med* 2009;38(1):43-54.
15. Schlinger J.L, Monnier. L. The history of vitaminD, a hundred-year-old hormone looming less large than initially and transiently expected. *Med of metab dis* 2019;13(4): 375-83.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
17. Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:422-6.
18. Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, Tabatabai P, Litonjua AA, Weiss ST. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr Res* 2014;75:75-80.
19. Su X, Colditz GA, Collins LC, Baer HJ, Sampson LA, Willett WC. Adolescent intakes of vitamin D and calcium and incidence of proliferative benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:78391.
20. Anderson LN, Cotterchio M, Kirsh VA, Knight JA. Ultraviolet sun-light exposure during adolescence and adulthood and breast cancer risk: a population-based case-control study among Ontario women. *Am J Epidemiol* 2011;174:293-304.
21. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011;10:436-45.
22. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009;169:384-90.
23. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1294-6.
24. Tolppanen A-M, Sayers A, Fraser WD, Lewis G, Zammit S, McGrath J. Serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 and non-clinical psychotic experiences in childhood. *PLoS One* 2012;7:e41575.
25. Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CEA, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2012;201:360-8.
26. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
27. Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2009;29:3687-98
28. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000;59:531-5.
29. Nancy A-L, Yehuda S. Prediction and prevention of autoimmune skin disorders. *Arch Dermatol Res* 2009;301:57-64.
30. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, SaagKG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.
31. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:532-7.
32. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
33. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. Pandemic influenza A(H1N1): mandatory vitamin D supplementation? *Med Hypotheses* 2010;74:756.
34. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM et al. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009;15:438-49.
35. Wejse C, Gomes VF, Rabna P et al. Vitamin D a supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:843-50.
36. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol* 2010;124:465-9.
37. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
38. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/lmice. *Autoimmunity* 1992;12:143-8.
39. Patel S, Farragher T, Berry J, et al. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2143-9.
40. Gorham ED, Garland CF, Garland FC et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-6.
41. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-11.
42. IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
43. Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1581-91.
44. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
45. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg* 2008;18:145-50.
46. Flores L, Osaba MJ, Andreu A et al. Calcium and vitamin D supplementation after gastric by pass should be individualized to improve or avoid hyperparathyroidism. *Obes Surg* 2010; 20:738-43.
47. Balsa JA, Botella-Carretero JI, Peromingo R et al. Chronic increase of bone turnover markers after biliopancreatic diversion is related to secondary hyperparathyroidism and weight loss. Relation with bone mineral density. *Obes Surg* 2010;20:468-73.
48. Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225-36.
49. Gloth MF, Tobin JD. Vitamin D deficiency in older people. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:822-8.
50. Thomas MK, Lloyd-Jones MD, Thadhadi RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
51. Stein MS, Wark JD, Scherer SC et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1195-201.
52. Annweiler C, Bridenbaugh S, Schott AM et al. Vitamin D and muscle function: new prospects? *Biofactors* 2009;35:3-4.
53. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, et al. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology* 2010 ; 62(3) 139-50.
54. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, et al. Vitamine D et cognition, du soleil pour le crépuscule de l'esprit. *Ann Gerontol* 2009;2:239-42.

55. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266–81.
56. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxy-vitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18–28.
57. Tang BM, Eslick GD, Nowson C et al. 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. *Lancet* 2007;370(9588):657–66.
58. Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2008;88(6):1535–42.
59. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P. Vitamin D still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics. *Arch Petriatr* 2012 ; 19:316–28.
60. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *J.A.M.A* 2010;303:1815–22.
61. Smith H, Anderson F, Raphael P, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—A population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* 2007;46:1852–7.
62. Välimäki VV, Löyttyniemi E, Pekkarinen T et al. How well are the optimal serum 25OHD concentrations reached in high-dose intermittent vitamin D therapy? A placebo-controlled study on comparison between 100 000 IU and 200 000 IU of oral D3 every 3 months in elderly women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:837–44.
63. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011; 40:673–82.
64. Autier P, Gandini S, Mullie P. A Systematic Review: Influence of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2606–13.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net

