

**UNIVERSITE DE NANTES**

**FACULTE DE MEDECINE**

Année 2014

N° 092

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de MEDECINE GENERALE

Par

Aurore Deloor Demay

née le 17 mars 1982 à Saint Michel D'Entraygues

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2014

Bases pharmacodynamiques et efficacité de la vitamine D en prévention primaire et secondaire de pathologies rencontrées en médecine générale. Une revue de la littérature.

Président : Monsieur le Professeur Bernard Planchon

Directeur de thèse : Pierre Pottier

## REMERCIEMENTS

A mon président de Jury,

**Monsieur le professeur Bernard Planchon.**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce Jury.  
Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail.  
Veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect.

A mon directeur de thèse,

**Monsieur le professeur Pierre Pottier.**

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de diriger cette thèse.  
Vos conseils et votre disponibilité m'ont été précieux pour son élaboration.  
Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Aux autres membres du Jury,

**Madame le professeur Jacqueline Lacaille**

**Et Monsieur le professeur Lionel Goronflot.**

Je suis très honorée de votre présence dans ce Jury.  
Soyez assurés de ma sincère reconnaissance.

**A mes parents Bernard et Brigitte**, qui m'ont permis de réaliser un de mes rêves, devenir médecin.

Merci à toi Papa, parti trop tôt le 1<sup>er</sup> juillet 2013, d'avoir été là. « Notre étoile ».

Merci à toi Maman pour ton oreille attentive.

**A mon mari Guillaume,**

Je t'aime. Je te remercie d'être là, du soutien et de l'aide que tu m'as apportés lors de la réalisation de cette thèse.

**A mes enfants Prudence et Nikopol,**

Mes rayons de soleil, mes petits amours. Maman vous aime très fort.

**A mon frère Xavier,**

Merci de ta présence.

**A mes grands parents,**

**A ma meilleure amie Caroline,**

Merci d'être toujours là après ces nombreuses années.

**A mes amies de faculté,**

Elodie, Hélène, pour tous ces bons moments passés et à venir.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais que je n'oublie pas, merci...

## TABLE DES MATIERES

Introduction .....	8
I. Généralités	
1) Historique de la vitamine D.....	10
2) Synthèse de la vitamine D et physiologie	
A- Synthèse.....	12
B- Physiologie	
a- Action génomique.....	15
b- Action non génomique.....	19
1) Physiopathologie.....	20
2) Sources alimentaires de vitamine D.....	22
3) Toxicité de la vitamine D.....	23
I. Méthodologie.....	24
II. Revue de la littérature	
1) Pathologies cardiovasculaires	
a- Athérosclérose et artériosclérose.....	25
b- Dyslipidémie.....	28
c- Hypertension artérielle.....	30

1) Diabète	de	type	
2.....			32
2) Maladies auto-immunes			
a- Polyarthrite			
Rhumatoïde.....			37
b- Diabète	de	type	
1.....			40
c- Sclérose		en	
plaques.....			43
d- Maladie		de	
Crohn.....			48
1) Cancers.....			
.. 50			
a- Cancer		du	
sein.....			55
b- Cancer	de	la	
prostate.....			58
c- Cancer			
colorectal.....			60
1) Pathologies respiratoires virales et bactériennes,			
asthme.....			62
2) Douleurs musculosquelettiques		et	
céphalées.....			64
3) Dépression.....			
... 67			
I. Analyse.....			
.... 70			
Conclusion.....			74
Résumé.....			75
Fiche informative .....			76
Bibliographie.....			77

## LISTE DES ABREVIATIONS

25(OH)D : calcidiol

1,25(OH)<sub>2</sub> : calcitriol

ACE: enzyme de conversion

ADN: acide désoxyribonucléique

AMP: adénosine monophosphate

ARN: acide ribonucléique

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

CMV: cytomégalovirus

CYP24A1: 24- hydroxylase

CYP251: 25-hydroxylase

CYP27B1: 25-hydroxy-1 alpha- hydroxylase

DBD: domaine de liaison à ADN

EVA: échelle visuelle analogique

HAS: Haute Autorité de santé

HTA: hypertension artérielle

HDL: high density lipoprotein

IC: indice de confiance

Ig: immunoglobuline

IL: interleukine

INF: interféron

IRM: imagerie par résonance magnétique

LBD: domaine de liaison du ligand

LDL: low density lipoprotein

OMS: organisation mondiale de la santé

OR: odd ratio

PR: polyarthrite rhumatoïde

PSA: antigène prostatique spécifique

PTH: parathormone

RR: risqué relatif

RXR: récepteur du rétinoïde X

SEP: sclérose en plaque

SNC: système nerveux central

UI: unité internationale

UV: ultraviolet

VDR: récepteur à la vitamine D

VDRE: élément de réponse à la vitamine D

## INTRODUCTION

La vitamine D est un sujet d'actualité, les publications sur ce thème se sont multipliées depuis ces 10 dernières années et suscitent un intérêt grandissant en médecine. On sait maintenant qu'un grand nombre de personnes sont en déficit voire en carence vitaminique. Le déficit en vitamine D ne constitue pas une maladie en soi mais une situation clinique qui pourrait exposer à un risque accru de différentes pathologies. Le dépistage et le traitement des insuffisances en vitamine D ont été définis comme un enjeu de santé publique : la réduction de 25% de la prévalence des déficits en vitamine D est l'un des 9 objectifs prioritaires du Plan National Nutrition Santé mis en place en France depuis 2001.

Il s'agit d'un sujet de médecine générale au titre de la prévention qui interroge sur la politique de santé publique menée en France, où bien souvent le curatif l'emporte sur le préventif. La vitamine D en supplémentation a l'avantage d'être facilement absorbable sous forme d'ampoule buvable, d'être peu onéreuse et d'entraîner peu d'effets secondaires avec un très faible risque de surdosage utilisée de façon prudente.

Il paraît licite d'envisager une approche préventive dans la prescription de la supplémentation de la vitamine D chez l'adulte dont la probabilité d'un déficit est élevée alors que le risque de surdosage est quasi nul. En France, l'étude SUVIMAX réalisée entre novembre et avril 1997 dans 20 villes réparties sur tout le territoire, auprès de 1569 sujets représentatifs de la population urbaine adulte française, retrouve un taux de 25(OH)D inférieur à 12 ng/mL (30 nmol/l) dans 14% des cas avec un gradient N-S. Plus récemment, l'Etude Nationale Nutrition santé de 2006-2007 réalisée en France portant sur 3115 adultes âgés de 18 à 74 ans, dont les résultats ont été publiés dans le bulletin épidémiologique d'avril 2012 montre que l'insuffisance en vitamine D concernait 80,1% des adultes, dont 42,5% présentant un déficit modéré à sévère (entre 10 et 20 ng/ml) et 4,8% un déficit sévère (<10ng/ml). Le nombre de personnes dans le monde ayant une insuffisance en vitamine D (25(OH)D inférieure à 30 ng/mL ou 75 nmol/L) est estimé à un milliard selon Holick en 2007.

En octobre 2013, la Haute Autorité de Santé a statué sur la question de l'indication d'un dosage préalable de la supplémentation en vitamine D ; elle a en effet évalué l'utilité de réaliser un examen biologique recherchant la quantité de vitamine D dans le sang dans différentes situations cliniques (mortalité, chute, performance fonctionnelle, cancer colorectal, cancer du sein, cancer de la prostate, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, allergie, maladies auto-immunes, diabète de type II, maladie rénale chronique, grossesse, maladies infectieuses, performances cognitives, profil lipidique, mucoviscidose) pour prévenir, suivre ou traiter des pathologies éventuellement associées. La HAS précise que ce travail n'a pas porté sur l'intérêt d'un traitement par vitamine D, ni sur les doses à utiliser. Les données recueillies lors de cette évaluation fondée sur l'analyse de la littérature et la position des experts d'un groupe de travail ne permettent pas de déterminer une utilité clinique du dosage de vitamine D. La HAS recommande de réserver le dosage sanguin de vitamine D au diagnostic de rachitisme et d'ostéomalacie, aux mentions des

AMM\*\* des médicaments de l'ostéoporose et à certaines situations particulières telles que les personnes âgées faisant des chutes répétées, le suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation et le traitement chirurgical de l'obésité chez l'adulte.

Les médecins généralistes sont confrontés à des situations pour lesquelles on pourrait soupçonner un déficit en vitamine D, comme lors d'une fatigue sans cause organique décelable, des polyalgies par exemple. Récemment encore dans des formations médicales continues, il était conseillé de doser et de supplémenter en vitamine D. Or maintenant, les autorités de santé ont statué et ne souhaitent plus de dosage de la vitamine en dehors des indications citées plus haut. Par contre, les patients continuent pour certains à demander ce dosage, et cela paraît cohérent car s'il existe une carence il faut savoir de combien et comment la supplémenter en conséquence. Par contre il n'existe aucune véritable recommandation sur cette supplémentation et de nombreux médecins peuvent se poser la question sur le réel intérêt de la vitamine D : sujet à la mode ou vitamine médicament ?

Ce travail consistera en une synthèse des effets physiologiques de la vitamine D pour mieux comprendre le rôle physiopathologique de sa carence et l'efficacité de la supplémentation dans certaines maladies, et une revue de la littérature sur le rôle préventif de la vitamine D dans différentes pathologies rencontrées en médecine générale dans une population adulte en bonne santé ou ayant une maladie stable ou guérie.

Le lecteur trouvera d'abord un chapitre généralités avec un rappel historique sur la découverte de la vitamine D, sa physiologie et sa physiopathologie.

Les moyens de recherches des données scientifiques ainsi que le but recherché seront présentés dans une seconde partie. Ainsi, les résultats de cette revue pourront être classés par grand groupe nosologique et servir de base à une analyse pratique, nonobstant la parution d'études en cours.

## I. Généralités

### 1) Historique de la vitamine D

En 1782, en Angleterre, le docteur Dale Perceval a l'idée de faire absorber de l'huile de foie de morue à des enfants atteints de rachitisme. En 1827, en France, le docteur Bretonneau a lui aussi cette idée.

En 1865, le médecin Armand Trousseau recommande dans son manuel de médecine clinique la consommation d'huile de foie de morue pour traiter les méfaits du rachitisme ; il est également l'un des premiers après le russe Sniadecki à observer que l'exposition au soleil protégerait les enfants du rachitisme.

En 1890, un médecin missionnaire anglais le Docteur Palm, après une étude épidémiologique, conclut que le seul dénominateur commun pour expliquer le rachitisme est le manque d'exposition solaire. Durant la révolution industrielle (XIX<sup>ème</sup> siècle), une épidémie de rachitisme a frappé la ville de Londres. En 1918, Sir Edward Mellanby démontrait que la maladie était attribuable à une carence nutritionnelle. En 1919, le pédiatre Kurt Huldshinsky découvre qu'il est possible de guérir les enfants atteints de rachitisme en les plaçant sous une lampe UVB.

Au cours des années 1920, on découvre que l'huile de foie de morue pouvait contrer le rachitisme. En 1922, le Docteur Elmer McCollum observe que l'huile de foie de morue conserve ses vertus antirachitiques même après totale destruction de la vitamine A ; il en déduit alors qu'il existe un deuxième facteur liposoluble et isole le calciférol qu'on nommera plus tard vitamine D. Mais ce ne fut qu'en 1924 que des chercheurs de deux universités américaines les docteurs Harry Steenbock et Hess découvrent simultanément que la lumière du soleil était une source de vitamine D. Aujourd'hui, on attribue cette épidémie de rachitisme au smog dense qui recouvrait Londres à cette époque, privant ses habitants des rayons ultraviolets du soleil.

En 1932, les cristaux de vitamine D2 pure sont isolés et en 1936, les cristaux de vitamine D3 pure sont isolés à partir d'huile de foie de thon en Allemagne par Windaus, prix Nobel de chimie en 1928.

La première synthèse de cette vitamine a été réalisée à Harvard, en 1952, par R.B. Woodward, un scientifique qui reçut un prix Nobel en 1965.

En 1964, aux Etats unis, le docteur Anthony Norman détecte l'existence de 3 métabolites de la vitamine D et découvre l'existence du VRD, récepteur à la vitamine D. En 1971, il établit la structure du calcitriol.

Depuis les années 80, des récepteurs des dérivés de la vitamine D ont été découverts dans les cellules de nombreux organes, ce qui explique que la recherche actuelle s'oriente vers les nouvelles propriétés de la vitamine D. Depuis le milieu des années 1970, des chercheurs américains, au vu des études épidémiologiques troublantes, suggèrent l'importance probable de la vitamine D dans la prévention des cancers du côlon et du sein. Par la suite les études épidémiologiques s'accroissent et l'on s'aperçoit que plus l'on s'éloigne de l'équateur et plus la fréquence de certaines maladies augmente.

Dans les années 1980, des équipes mettent en évidence le rôle de la vitamine D dans la modulation du système immunitaire, ainsi que dans la prolifération cellulaire notamment au niveau de la peau.

## 2) Physiologie de la vitamine D

### A- Synthèse de la vitamine D

Il existe deux origines possibles à la réalisation des stocks de vitamine D : la première exogène par l'alimentation, l'ergocalciférol D2 d'origine végétale et le cholécalciférol D3 d'origine animale ; et la seconde par la synthèse cutanée à partir d'un précurseur, la provitamine D cutanée également appelée le 7-déhydrocholestérol.

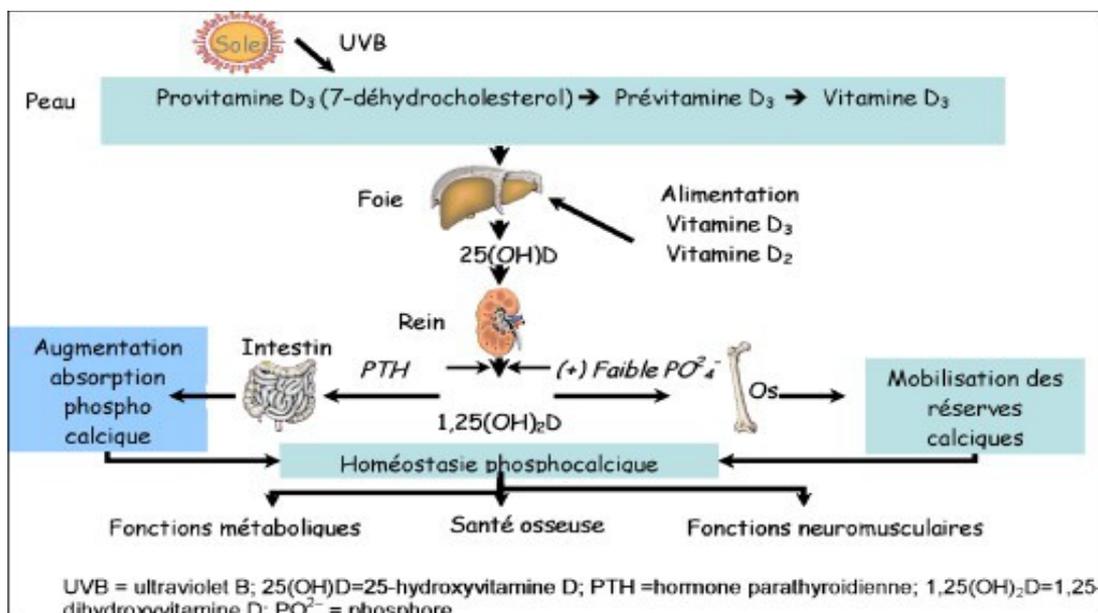


Figure 1 : Schéma de synthèse de la vitamine D (adapté de Holick MF et al)

Le métabolisme endogène de la vitamine D commence par une synthèse à partir du 7-déhydrocholestérol présent normalement dans les couches profondes de la peau par l'action des ultraviolets B (dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 315 nm) de la provitamine D. Il s'isomérisé en pré vitamine D3 qui est intrinsèquement instable et qui va subir rapidement un réarrangement de ses doubles liaisons pour former le cholécalficérol ou vitamine D3. L'excès de pré vitamine D3 formée en cas d'exposition solaire intense est transformé en composé inactif, ce qui évite l'intoxication à la vitamine D secondaire à une exposition solaire massive.

L'absorption intestinale de la vitamine D2 d'origine alimentaire se fait de façon passive dans l'intestin grêle ; elle va rejoindre par la suite la circulation générale par voie lymphatique, incorporée aux chylomicrons.

Une fois au niveau sanguin, les vitamines D3 et D2, liposolubles, sont transportées par une protéine porteuse, la « vitamine D Binding Protein » ou DBP, jusqu'au foie où elles sont hydroxylées sur le carbone 25 par la 25-hydroxylase (CYP2R1) pour que l'on puisse obtenir le 25-hydroxy-cholécalficérol ou calcidiol. Ce n'est pas encore la forme active de la vitamine D mais la forme de stockage avec une demi-vie de 2 à 3 semaines ; elle est stockée dans le tissu adipeux et les muscles.

Au niveau du tubule rénal proximal, aura lieu une nouvelle hydroxylation sur le carbone 1 par la 25(OH) D1-alpha hydroxylase (CYP27B1) mitochondriale, nécessaire pour obtenir enfin la forme active, le 1,25 di hydroxy-cholécalficérol ou calcitriol. Le calcitriol a une demi-vie courte d'environ 4 heures. Cette nouvelle hydroxylation au niveau rénal est régulée et stimulée de façon étroite par la PTH, l'hypophosphorémie et l'hypocalcémie ainsi que

certaines facteurs de croissance. La 1-25 OH vitamine D va être dégradée par la 24-hydroxylase (CYP24A1) en acide calcitroïque inactif hydrosoluble.

La 25(OH)D peut avoir une action au niveau cellulaire, bien que beaucoup plus faible que la 1,25(OH)D. De nombreux tissus autres que le rein possèdent la 1,25-hydroxylase et peuvent donc transformer la 25-OHD en forme active localement.

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.

#### Régulation du métabolisme de la vitamine D

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)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, est très étroitement régulée : tout d'abord la parathormone libérée par les glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie exerce un contrôle négatif. A l'inverse, une hypercalcémie, une hyperphosphatémie et ou une augmentation de la concentration plasmatique de 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> inhibent la libération de la parathormone.

De même, les phosphates, le calcium, la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. (Miller et Portale 2000, Martin Hewison et al. 2007)

## B- Physiologie

Une fois synthétisée, la vitamine D va diffuser dans l'organisme et va agir sur les organes cibles via un récepteur le VDR exprimé de façon presque ubiquitaire dans l'organisme ; 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 endothéliales, les neurones, les cellules coliques, les lymphocytes T de la peau normale, les cellules du système immunitaire cutané...

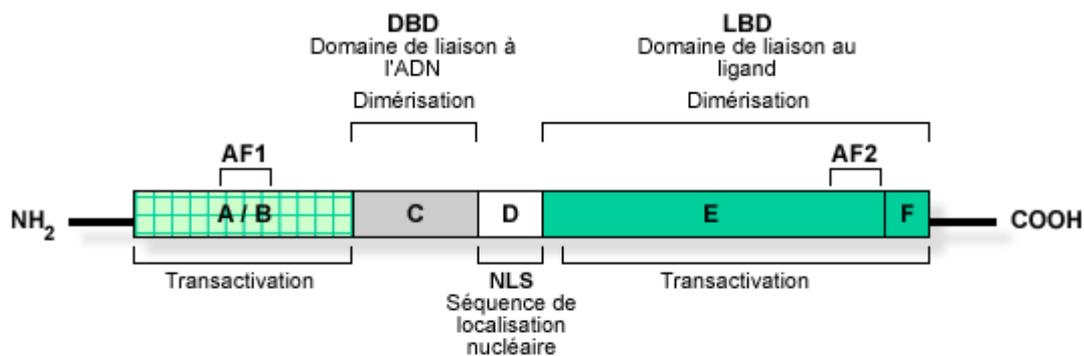
### a- L'action « génomique »

C'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 le calcidiol.

Ce récepteur fait partie de la famille des récepteurs nucléaires qui sont des récepteurs intracellulaires formant une large famille composée de plus de 150 protéines différentes. Ils sont présents dans de nombreuses espèces, y compris chez les invertébrés. Les ligands des récepteurs nucléaires comprennent les hormones stéroïdiennes, les hormones thyroïdiennes, l'acide rétinoïque, la vitamine D, les acides gras et les prostaglandines.

Les récepteurs nucléaires présentent la même structure générale, comprenant différents domaines fonctionnels notés de A à F représentés sur ce schéma. La région N-terminale (domaine A / B) est la plus variable en termes de taille et de séquence protéique. Il existe une forte homologie de séquence dans les domaines de liaison à l'ADN ("DNA Binding Domain" ou DBD) et de liaison au ligand ("Ligand Binding Domain" ou LBD). Les domaines AF1 en N-terminal et AF2 en C-terminal interviennent dans l'activation de la transcription (transactivation). Des séquences d'acides aminés permettant la dimérisation des récepteurs, indispensable à l'activité transcriptionnelle, sont localisées dans les domaines C et E / F. La séquence NLS permet au récepteur de rester localisé dans le compartiment nucléaire.



(D'après Aranda A and Pascual A (2001) *Physio Rev* 81: 1269-1304.)

Figure 2 : schéma d'un récepteur nucléaire.

Le domaine de liaison à l'ADN des récepteurs nucléaires (DBD) est la région où l'homologie de séquence est la plus importante entre les différents récepteurs nucléaires. Il est composé de 66 à 68 acides aminés dont 9 résidus cystéine parfaitement conservés. Ce domaine contient 2 séquences riches en acides aminés cystéine, lysine et arginine, formant une structure en forme de doigt contenant un ion zinc. Ce motif retrouvé dans d'autres facteurs de transcription, permet au récepteur de se fixer sur la double hélice d'ADN. La séquence d'acides aminés de la "P-box" (acides aminés cerclés de noir sur le schéma) détermine la spécificité de reconnaissance de la séquence d'ADN (ici est représenté le récepteur aux glucocorticoïdes). Les acides aminés entourés d'un carré sont impliqués dans la dimérisation du récepteur.

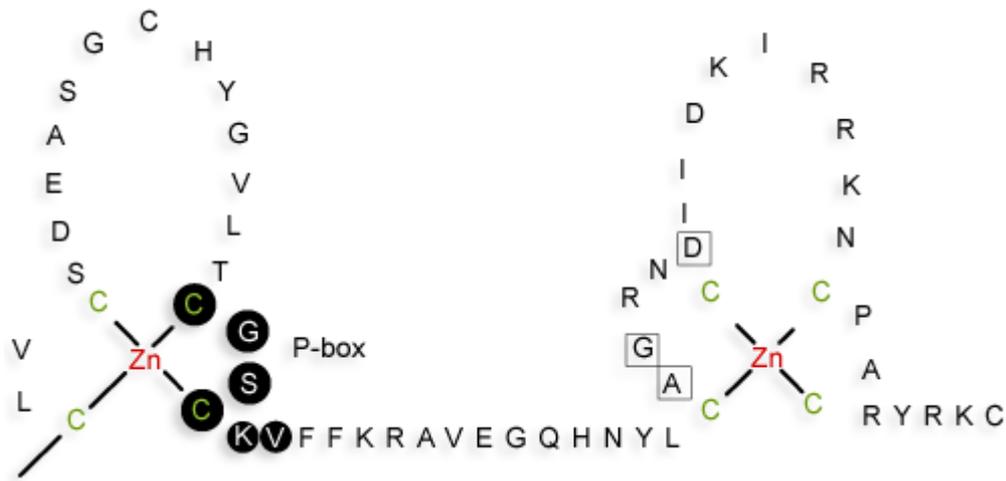


Figure 3: schéma du domaine de liaison à l'ADN des récepteurs nucléaires d'après Pettersson and Gustafsson, 2001, Annu. Rev. Physiol. 63:165-192.

### Le récepteur de la vitamine D (VDR)

Le récepteur à la vitamine D est un récepteur cytosolique avec un poids de 100 kDa et mesure 10 nm.

Le 18 janvier 2012, un article publié dans la revue *EMBO Journal* explique qu'une équipe de chercheurs de l'Institut de génétique et biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC, Université de Strasbourg/CNRS/INSERM) a obtenu une image 3D de ce récepteur leur permettant de comprendre comment il fonctionne. L'image obtenue par cryo-microscopie électronique montre que le récepteur à la vitamine avec son partenaire le RXR (récepteur du rétinoïde X, un dérivé de la vitamine A) forment une architecture ouverte avec le domaine de liaison de la vitamine D orienté perpendiculairement au domaine de liaison de l'ADN. Cela suggère une coopération des 2 domaines qui agiraient ensemble pour induire une régulation très fine de l'expression des gènes cibles.

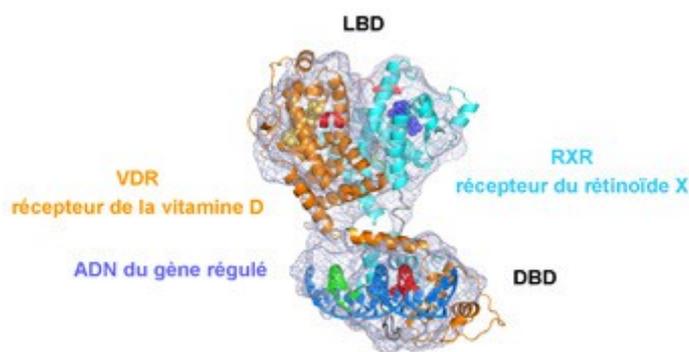


Figure 4 : Aperçu 3D de l'architecture de 2 récepteurs le VDR et son partenaire le RXR (LBD : domaine de liaison du ligand, DBD : domaine de liaison de l'ADN)

## Complexe VDR- calcitriol

Le couple VDR-calcitriol forme un hétérodimère avec le récepteur X aux rétinoïdes, il est à l'origine des effets génomiques de la vitamine ; il va passer la membrane nucléaire et se fixer sur les séquences promotrices de l'ADN de gènes cibles (VDRE) et régule ainsi la transcription de leur ARN messager, aidé par le jeu de corépresseurs et de co-activateurs. Il s'ensuit une activation de la transcription des gènes, dont quelques dizaines chargés de réguler la prolifération des cellules, leur différenciation, l'apoptose et l'angiogénèse.

## Sites d'action de la vitamine D

Des scientifiques ont voulu évaluer tous les sites de liaison entre la vitamine D et l'ADN humain. Les résultats publiés dans la revue *Genome Research* montrent que sur l'ensemble du génome humain, il existe 2 776 sites de fixation de la vitamine D. Un nombre important de ces sites de fixations ont été retrouvés sur les gènes impliqués dans la sclérose en plaque, la maladie de Crohn, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, ainsi que la leucémie ou le cancer du côlon.

Il a ensuite été démontré que la vitamine D possède un effet sur 229 gènes. Cette étude de Ramagopalan et Cole dans *Genome Research* en 2010 démontre l'importance de la vitamine D sur la régulation du génome humain et évoque de surcroît, les conséquences pathologiques d'une carence prolongée en vitamine D.

## Polymorphisme du gène du VDR

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 D (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).

#### b- L'action « non génomique »

La vitamine D 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 lié 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 du calcitriol 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.

## 1) Physiopathologie de la vitamine D

Au niveau du tissu osseux, l'élévation de la calcémie et de la phosphatémie jouent 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 et mener à l'ostéoporose.

En cas d'hypocalcémie, la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> va activer de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes (Tissandré et al. 2006)

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

Au niveau intestinal, la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> est une hormone hypercalcémisante. Elle permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement des phosphates. On connaît pour le moment deux sites d'action : sur la bordure des cellules intestinales, la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> augmente la synthèse du transporteur du calcium (CaT1) ; c'est le mode d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium et 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 entraînera la diffusion passive des ions phosphates (Tissandré et al. 2006).

Au niveau du pancréas, l'action de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> 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 d'une 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(OH)<sub>2</sub> 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, les monocytes-macrophages et les cellules dendritiques peuvent exprimer le VDR à l'état basal, alors que les lymphocytes T et B l'expriment essentiellement à l'état activé. Les macrophages ainsi que certaines cellules dendritiques ont l'équipement enzymatique permettant l'hydroxylation de la vitamine D native, les

lymphocytes B et les lymphocytes T activés expriment seulement la 1 alpha-hydroxylase. Contrairement à l'enzyme rénale, la 1 alpha-hydroxylase des cellules du système immunitaire est régulée par des stimuli immunologiques tels l'interféron gamma, et non pas par les paramètres du métabolisme phosphocalcique.

La vitamine D agit aussi bien sur les acteurs de l'immunité innée que ceux de l'immunité adaptative. La 1,25(OH)<sub>2</sub> D est un puissant immunomodulateur *in vitro* (Arnson, Amital, et Shoenfeld 2007) : les lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques expriment le VDR. Ainsi, elle inhibe la prolifération des lymphocytes T (diminution de la synthèse de l'IL-12 et de l'IL-23 d'où un blocage de la différenciation en lymphocytes Th1 et Th17), des lymphocytes CD4 et modifie la sécrétion des cytokines: en diminuant l'IL2 (ou interleukine 2), l'IL7 et l'INF gamma et en augmentant l'IL4, l'IL5 et l'IL10.

De plus, elle inhibe la prolifération d'IL6 (qui a un rôle dans les réactions auto-immunes), régule la sécrétion des anticorps par les lymphocytes B (inhibition de la sécrétion IgG et IgM et diminution de la production IgE), favorise la différenciation des macrophages et bloque la différenciation des cellules dendritiques (diminution de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et des molécules de costimulation ; anergie et induction de l'apoptose des lymphocytes T autoréactifs).

## 2) Sources alimentaires de vitamine D

L'alimentation moyenne en France n'apporte que 80 à 160 UI par jour alors que les besoins quotidiens des adultes sont estimés à 400 UI par jour. Par contre, les recommandations actuelles paraissent insuffisantes, ainsi l'Académie de médecine souhaiterait une révision des apports conseillés.

On a vu dans le précédent chapitre qu'il existait 2 sources de vitamine D : l'alimentation et la synthèse par voie cutanée à partir d'un dérivé du cholestérol présent dans la peau. L'intensité du rayonnement ultraviolet doit être supérieure à 18 mJ/cm<sup>2</sup> pour être efficace et cette intensité n'est atteinte qu'entre le mois de juin et octobre aux latitudes de 40°- 50° Nord ou sud, comme en France, d'où une fluctuation saisonnière importante. Mais avec notre mode de vie et les recommandations actuelles concernant la prévention des cancers de la peau, nous ne synthétisons pas assez de vitamine D ; par contre une étude en 2011 avec des modèles expérimentaux a montré qu'avec des durées courtes d'exposition sans protection solaire au printemps et été dans l'hémisphère nord, et ce de façon régulière voire quotidienne à l'heure du déjeuner, augmentaient le taux de vitamine D circulant (>20 ng/ml) chez une population caucasienne (Webb, Photochem Photobiol, 2011).

La solution restante est donc une supplémentation, surtout en période hivernale ; par contre à quel rythme ? Journalier ou espacé de 1 à 3 mois ? Cela reste encore très discuté.

### 3) Toxicité de la vitamine D

La vitamine D est potentiellement toxique mais l'intoxication est extrêmement rare ; on considère qu'elle devient toxique lorsqu'il y a à la fois élévation du taux sérique au-delà de 150 ng/ml et apparition d'une hypercalcémie confirmée par dosage sanguin. Dans le cadre de ses recherches sur la vitamine, le Professeur Mickael Holick a administré à des volontaires 50000 UI deux fois par mois durant 6 ans sans observer d'effets indésirables et encore moins d'hypercalcémie (cet apport correspondait à 3300 UI par jour). En 2007, une méta-analyse réalisée à partir de 23 études a conclu qu'il n'y avait pas de risque de toxicité en dessous de 200 ng/ml ni en dessous de 30000 UI par jour (Hathcock, Am J Nutr, 2007).

Il n'existe également aucun risque de toxicité liée à une trop forte exposition au soleil, car l'excès de pré-vitamine D3 synthétisée par la peau est transformé en composé inactif. Une étude a montré que les concentrations sanguines de vitamine D des populations légèrement vêtues vivant dans des contrées ensoleillées ne dépassaient pas 90 ng/ml (Hollis, J Nutr, 2005).

Il faut quand même signaler qu'il peut exister des cas d'hypersensibilité à la vitamine D chez des patients ayant des maladies granulomateuses (sarcoïdose, tuberculose), des infections fongiques chroniques ou un lymphome, en raison d'une production excessive de calcitriol dérivé actif de la vitamine D par un certain type de macrophage.

## II. Méthodologie

Le but de ce travail était de réaliser une synthèse qualitative des données issues des études publiées portant sur le potentiel rôle de la vitamine D dans certaines pathologies en abordant le sujet de la prévention.

La recherche a été menée sur Pubmed, Embase et Cochrane, avec une restriction de la recherche aux études écrites en anglais ou en français car le risque de mauvaise retranscription du fait d'une traduction faussée était important. Volontairement cette revue concerne des études menées depuis les années 2000 car non seulement les études y sont plus nombreuses mais en plus la connaissance des processus physiologiques y est plus pertinente du fait de l'utilisation de moyens scientifiques plus performants.

Les mots clés sont les suivants : vitamine D, effets extra-osseux, supplémentation, prévention et médecine générale.

La sélection des études a été réalisée en 3 étapes : une présélection fondée sur le titre et le résumé de l'article, la lecture de celui-ci et la sélection définitive en appliquant les critères d'inclusion définis. Ces critères sont les suivants :

- Types d'études : ont été incluses des études évaluant le rôle de la vitamine dans certaines pathologies dans le cadre de la prévention primaire et/ou secondaire sur les effets extra-osseux.
- Population : patients âgés de moins de 65 ans avec ou sans facteur de risque, atteints ou indemnes de maladie. Comme le statut vitaminique varie avec la latitude, les études du monde entier ont été évaluées.
- L'intervention : supplémentation versus placebo sur les effets extra-osseux.

Lors de la synthèse, les éléments suivants ont été retranscrits : la population admise, les interventions étudiées, et les résultats avec leurs puissances statistiques (p).

### III. Revue de la littérature

Nous aborderons tout d'abord les pathologies cardiovasculaires, puis le diabète de type 2, les maladies auto-immunes, les cancers, les pathologies respiratoires aiguës, l'asthme, les douleurs musculosquelettiques et la dépression.

#### 1) Pathologies cardiovasculaires

##### a- Athérosclérose et artériosclérose

D'après l'OMS, « l'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la média. » (OMS, 1954)

L'artériosclérose est définie comme l'épaississement de l'intima artérielle avec amincissement fibreux de la media, alors que l'athérosclérose ne touche que la media. De plus, l'artériosclérose touche aussi les artères de petit calibre et les artérioles.

L'infarctus du myocarde est sa complication la plus fréquente. Les facteurs favorisant de cette maladie sont le tabagisme, l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie, l'obésité, la sédentarité et le stress chronique. Aujourd'hui, cette maladie est considérée comme une maladie inflammatoire chronique des artères de gros et moyen calibre, plus précisément de l'intima ; l'agent d'agression le plus probable à l'origine de cette inflammation est le LDL-cholestérol sous sa forme oxydée.

Les études observationnelles chez l'homme ont constaté que les taux de 25(OH)D et 1,25(OH)<sub>2</sub> sont inversement proportionnels aux calcifications des artères coronaires (1,2) et sont plus faibles chez les patients présentant un infarctus du myocarde (3).

Une étude in vitro a suggéré que de faibles taux de 25(OH)D influencent l'activité/l'expression de macrophages et de lymphocytes dans les plaques d'athérosclérose, ce qui favorise l'inflammation chronique dans la paroi artérielle. En outre, la 1,25(OH)<sub>2</sub> inhibe la formation des cellules spumeuses et favorise l'angiogenèse dans des cellules formant des colonies endothéliales in vitro, probablement en raison d'une augmentation de l'expression du facteur de croissance endothéliale vasculaire et l'activité de la métalloprotéinase-2 (4,5).

Les effets à court terme d'une supplémentation en vitamine D sur les niveaux de cytokines inflammatoires après un syndrome coronarien aigu ont été évalués. Les patients qui arrivaient à l'hôpital avec un infarctus aigu du myocarde étaient recrutés. Tous les patients ont reçu un traitement médical optimal et ont subi un cathétérisme coronaire. La moitié des patients ont été randomisés pour recevoir une supplémentation quotidienne de 4000 UI de vitamine D pendant 5 jours. Ce traitement de courte durée avec de la vitamine D a efficacement diminué l'augmentation des taux circulants de cytokines inflammatoires après un accident coronarien aigu : les patients du groupe témoin avaient une augmentation de la concentration sériques en cytokines et molécules d'adhérence cellulaire après 5 jours, tandis

que le groupe traité par la vitamine D a eu une élévation atténuée ou une diminution de ces paramètres (6).

Ces résultats fournissent une preuve supplémentaire des effets anti-inflammatoires de la vitamine D sur le système cardiovasculaire et suggèrent des mécanismes qui interviennent dans certaines de ses propriétés cardioprotectrices (4,6).

En outre, de faibles concentrations de 25(OH)D se traduisent par une élévation du taux de PTH, pouvant induire une résistance à l'insuline et une augmentation significative des taux sériques de nombreuses protéines de la phase aiguë de l'inflammation (3).

Wang et al ont recruté 1739 participants pour la Framingham Offspring Study (âge moyen 59 ans; 55% de femmes; tous de race blanche) sans antécédents cardiovasculaires. Pendant un suivi moyen de 5 ans, 120 personnes ont connu un premier événement cardiovasculaire. Les personnes ayant des taux de 25(OH)D inférieur à 15 ng/ml avaient un risque multivarié ajusté de 1,62 pour les incidents cardiovasculaires par rapport à ceux avec des niveaux de 25(OH)D de 15 ng/ml ou plus. Cet effet était évident chez les participants souffrant d'hypertension (HR, 2,13; IC 95%, 1,30 à 3,48), mais pas chez ceux sans hypertension (7).

Le groupe d'étude Intermountain Heart Collaborative a analysé prospectivement une grande base de données de dossiers médicaux électroniques qui contenait 41 504 dossiers de patients. Les taux sériques de 25(OH)D inférieurs à 30 ng/ml (ce taux concernait 2/3 des patients) ont été associés à une augmentation très significative de la prévalence du diabète, de l'hypertension, de la dyslipidémie, et de la maladie vasculaire périphérique (artérite), la maladie coronarienne et l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, l'accident vasculaire cérébral et l'arrêt cardiaque (8).

Dans une étude menée chez des enfants noirs normo-tendus qui recevaient soit 2000 UI/j de vitamine D3 soit 400 UI/j pendant 16 semaines, on constatait que les adolescents qui avaient reçu 400 UI / j de vitamine D3 avaient augmenté leur concentration plasmatique moyenne de 25(OH)D de  $13,6 \pm 4,2$  à  $23,9 \pm 7,2$  ng/mL mais aucune diminution de la rigidité de la paroi artérielle n'était retrouvée. En revanche, les adolescents qui avaient reçu 2000 UI/j de vitamine D3 avaient augmenté leur concentration moyenne plasmatique de 25(OH)D de  $13,2 \pm 3,4$  à  $34,2 \pm 12,1$  ng/ml et avaient fortement réduit leur rigidité de paroi artérielle (9).

Cette conclusion est étayée par l'observation que le taux de 25(OH)D inférieur à 30 ng/mL était fortement associé à l'hypertension, l'hyperglycémie, et le syndrome métabolique chez les adolescents. Les enfants avec une carence en vitamine D ou une insuffisance avaient un risque 2 fois et demi supérieur d'avoir une hyperglycémie, un risque 2,4 fois supérieur d'avoir une HTA, et un risque quatre fois supérieure d'avoir un syndrome métabolique (facteur de risque de développement de diabète de type 2) (10).

L'étude prospective MIDSPAN menée dans l'Ouest de l'Ecosse ayant recruté 1040 hommes et 1298 femmes en 1996 et avec un suivi de 14 ans en moyenne montrent que les taux plasmatiques de 25(OH)D inférieurs à 15 ng/ml n'ont pas été associées à un haut risque de troubles cardiovasculaires. Le taux plasmatique moyen de 25(OH)D était de 18,6 ng/ml, et

l'apport médian de vitamine D était de 3,2 mg/j soit 128 UI/j. Cependant, il y avait quelques preuves qu'un taux inférieur à 15 ng/ml était associé à toutes causes de mortalité (11).

De même, Wang et al et Pittas et al ont conclu dans leur méta-analyse que de peu de données suggèrent que les supplémentations en vitamine D à des doses modérées à élevées peuvent réduire le risque de maladies cardio-vasculaires (12,13).

#### b- Dyslipidémie

Une étude transversale qui avait pour but d'évaluer les relations entre la concentration sérique de 25(OH)D et les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires, conclut que des taux inférieurs de vitamine D étaient associés au syndrome métabolique et à certains facteurs de risque du syndrome métabolique, en particulier la concentration du HDL-

cholestérol. Chaque palier de 10 ng/ml de vitamine D était associé à une augmentation du HDL-cholestérol de 3,80 à 4,20 mg/dl soit de 0,10 à 0,11 mmol/L. Les auteurs soulignent que si elle est confirmée, cette découverte pourrait avoir des implications importantes en ce qui concerne les maladies coronariennes en sachant que des études avaient précédemment montré qu'une augmentation de 0,02 mmol/L de HDL-cholestérol était corrélée à une diminution de 4 à 6 % du risque cardiovasculaire (14).

Les études d'observation ont montré que de faibles niveaux sériques de vitamine D ont été associés à un profil lipidique athérogène. Cependant, les études d'intervention ont donné des résultats divergents. Ainsi en 2012 une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés ayant évalué les effets de la supplémentation en vitamine D sur les lipides sanguins a été menée. Au total 12 essais cliniques, comprenant 1346 participants, ont été inclus dans l'analyse. On notait alors un effet statistiquement significatif de la supplémentation en vitamine D sur le LDL-cholestérol (taux moyen 3,23 mg/dl ; intervalle de confiance de 95%, 0,55 à 5,90 mg/dl). Il n'a pas été observé d'effet statistiquement significatif pour le cholestérol total, le HDL-cholestérol et les TG (15).

Une étude transversale et une étude de cohorte rétrospective ont été menées entre septembre 2009 et février 2011 pour déterminer les associations entre le taux de vitamine D sérique et les concentrations lipidiques ainsi que l'influence de la vitamine D sur les changements des concentrations lipidiques. Après exclusion, 108 711 patients ont été choisis pour l'analyse transversale. Ceux dont les niveaux étaient optimaux (>30 ng/ml) avaient un cholestérol total moyen inférieur (-1,9 mg/dl [IC à 95% (-1,2, -2,7 mg / dl)],  $p < 0,0001$ ), un LDL-cholestérol réduit (-5,2 mg/dl [IC à 95% (-4,5, -5,8 mg/dl)],  $p < 0,0001$ ), un HDL-cholestérol plus élevé (4,8 mg/dl [IC de 95% (4,5, 5,0 mg/dl)],  $p < 0,0001$ ), et des triglycérides diminués (-7,5 mg/dl [IC à 95% (-6,2, -8,7 mg / dl)],  $p < 0,0001$ ). Pour l'analyse de cohorte rétrospective, des taux supérieurs à 20 ng/ml ont été associés à une augmentation moyenne du cholestérol total de 0,77 mg/dl (IC à 95% = 0,18 - 1,36 mg/dl avec  $p = 0,01$ ), une augmentation moyenne du HDL-cholestérol de 0,42 mg/dl (IC à 95% = 0,08 - 0,76 mg/dl avec  $p = 0,02$ ) mais aucun changement significatif pour le LDL-cholestérol (0,32 mg / dl avec IC à 95% = 0,01 - 0,66 mg / dl et  $p = 0,06$ ) et les triglycérides (0,04 mg / dl avec IC à 95% = -2,16 - 2,23 mg / dl et  $p = 0,97$ ) (16).

Un essai randomisé contrôlé par placebo a été réalisé pour déterminer les effets à court terme de la vitamine D sur la réplétion du profil lipidique. 151 adultes déficients en vitamine D ayant un risque élevé de maladie cardiovasculaire ont été recrutés pour recevoir soit 50 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 8 semaines soit un placebo. La vitamine D n'a pas amélioré le profil lipidique concernant le LDL-cholestérol (IC 95% = 80-116 nmol/l,  $p = 0,63$ ), le cholestérol total (IC à 95% = 1,4 à 13,0 mg/dL,  $p = 0,14$ ), le HDL (IC à 95% = 1,6 à 2,6 mg/dL,  $p = 0,71$ ) et des triglycérides (IC à 95% = 6,5 à 22,3 mg/dL) (17).

c- L'hypertension artérielle

Le système rénine-angiotensine joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle. La rénine est une enzyme qui catalyse le clivage d'un petit peptide l'angiotensine I à partir d'une protéine plus grande l'angiotensinogène produite dans le foie. L'enzyme de conversion (ACE) catalyse le clivage de l'angiotensine I pour former l'angiotensine II, un peptide qui peut augmenter la tension artérielle en induisant la constriction des petites artères et en augmentant le sodium et la rétention d'eau. Le taux de synthèse de l'angiotensine II est dépendant de la rénine. La recherche chez les souris dépourvues du gène codant pour le VDR indique que la  $1,25(\text{OH})_2$  diminue l'expression du gène codant pour la rénine par son interaction avec le VDR (18).

L'activation inappropriée du système rénine-angiotensine pourrait jouer un rôle dans certaines formes d'hypertension humaine, ainsi des niveaux de vitamine D adéquats pourraient être importants pour diminuer le risque d'hypertension artérielle. Des études observationnelles ont indiqué que le taux sérique de  $25(\text{OH})$  inférieur à 30 ng/mL était fortement associé à l'HTA et au syndrome métabolique (8). Cet effet est vraisemblablement médié au moins en partie par la régulation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (19).

Une étude longitudinale a fourni les résultats du suivi d'un groupe de 559 femmes avec une première mesure de la tension artérielle et du taux sérique de vitamine D en 1992, puis nouvelles mesures en 2007. Les participantes étaient âgées de 24 à 44 ans lors de premiers examens. De l'analyse des données, il est ressorti que le risque d'hypertension systolique était trois fois plus important chez les femmes déjà déficientes en vitamine D (IC 95% = 1,01 ; 8,7) (20).

Une étude transversale a été menée du 1 Janvier 2004 jusqu'au 31 Décembre 2006 chez des patients âgés de 18 ans et plus au sein d'une grande population multiethnique. 2722 personnes répondaient aux critères d'inclusion de l'étude ; la prévalence globale de l'hypertension dans la population de l'étude était de 24%. Le pourcentage d'hypertension était de 52% pour les sujets avec un taux sérique de vitamine D < 15 ng/mL, 41% chez ceux avec taux compris entre 15 et 29 ng/ml, 27% chez ceux avec taux compris entre 30 à 39 ng/mL et 20% chez ceux avec un taux  $\geq$  40 ng / mL ( $p < 0,001$ ) (21).

Le rôle de la vitamine D pour aider à diminuer la pression artérielle chez les personnes qui n'ont pas d'hypertension a été également examiné. Une grande étude a révélé que les personnes ayant des niveaux plus élevés de vitamine D avaient une pression artérielle plus basse et un risque plus faible de développer une hypertension (22).

Quelques protocoles ont examiné l'effet de la vitamine D sur la pression artérielle chez les personnes souffrant d'hypertension. Une revue de ces études a révélé que de prendre une supplémentation en vitamine D réduisait la pression artérielle systolique, mais pas la diastolique (23).

Une étude réalisée en 2013 regroupant de nombreuses études impliquant des personnes souffrant d'hypertension a montré que pour chaque 10 ng/ml d'augmentation du taux de

vitamine D, il y avait un risque diminué de 12% de développer une hypertension artérielle. Les personnes ayant les niveaux de vitamine D les plus élevés avaient un risque 30% plus faible de développer une hypertension par rapport aux personnes ayant des niveaux plus bas. Cette étude de grande ampleur fut réalisée aux Etats Unis, il n'est donc pas certain que ses résultats puissent être extrapolés dans d'autres populations (24).

Une expérience en 2013 a examiné les effets d'une supplémentation en vitamine D sur le risque de l'hypertension chez les Afro-Américains qui avaient une pression artérielle normale. Les chercheurs ont recruté 250 personnes pour recevoir soit 1 000 UI par jour, 2 000 UI par jour, 4000 UI par jour, ou un placebo pendant 3 mois. Les chercheurs ont constaté que pour chaque augmentation de dose de vitamine D et du taux sérique de vitamine D, la pression artérielle systolique diminuait. La pression artérielle diastolique n'a pas changé quel que soit le groupe. Par contre certains des participants à l'étude prenaient des médicaments anti-hypertenseurs, de sorte qu'il n'est pas possible de savoir avec certitude si la vitamine D était réellement à l'origine des résultats (25).

Une expérience en 2012 au Danemark a examiné les effets d'une supplémentation de vitamine D sur la pression artérielle chez les personnes souffrant d'hypertension. Pendant 20 semaines, les patients inclus ont pris soit 3000 UI par jour de vitamine D soit une pilule placebo. Les chercheurs ont constaté que les personnes prenant de la vitamine D réduisaient leur pression artérielle plus que les personnes prenant le placebo. Dans le groupe vitamine D, les patients qui avaient de faibles niveaux de vitamine D au début de l'étude avaient une plus grande réduction de leur pression artérielle. La vitamine D est peut être plus efficace pour diminuer la pression artérielle chez les personnes qui ont de faibles niveaux de vitamine D. Cependant, tous les patients de l'étude avaient un traitement anti-hypertenseur, donc on ne peut pas conclure avec certitude que les résultats sont dus à la vitamine D (26).

Une étude menée en 2013 en Italie a examiné le rôle d'une supplémentation en vitamine D sur la régulation de la pression sanguine. Un petit groupe de personnes souffrant d'hypertension a pris 25 000 UI par semaine pendant 8 semaines. Les chercheurs ont constaté que les niveaux de vitamine D ont augmenté tout au long de l'étude, le système de la pression artérielle a été considérablement réduit. Depuis un système de pression artérielle hyperactive peut conduire à une tension artérielle élevée, la vitamine D peut aider à réduire le risque d'HTA (27).

## 1) Diabète de type 2

Les cellules  $\beta$  du pancréas humain expriment la  $1\alpha$ -hydroxylase (*Bland R, J Steroid Biochem Mol Biol, 2004*) ainsi que le VDR (*Maestro B., J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2003*). Le VDRE

est exprimé dans le promoteur du gène humain de l'insuline (*Johnson J.A., Am. J. Physiol, 1994*), de plus le calcitriol active la transcription du gène humain de l'insuline (*Maestro B., Cell Biochem Funct, 2002*). La sécrétion d'insuline est dépendante du calcium (*Milner RD, Diabetologia, 1967*) avec une modulation selon plusieurs mécanismes :

- Modifications du flux de calcium extra/intra cellulaire → altération de la sécrétion d'insuline.
- Apports insuffisants en calcium ou insuffisance en vitamine D → modification de la balance calcique extra/intra cellulaire dans les cellules  $\beta$ .
- Les effets indirects de la vitamine D pourraient être dus à son rôle dans la régulation de la calcémie extra cellulaire et du flux calcique à travers les cellules  $\beta$ .

Chez la souris avec un VDR non fonctionnel, il a été constaté une altération de la tolérance au glucose ainsi qu'une diminution de la capacité maximale de sécrétion d'insuline, indépendamment des modifications de calcémie (*Zeititz U, FASEB J, 2003*). Chez le rat déficient en vitamine D, on constate une altération de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose par les cellules  $\beta$  *in vitro* (*Norman AW, Science, 1980; Bourlon PM, J Endocrinol, 1999*) et *in vivo* (*Cade C, Endocrinology, 1986*). L'apport de vitamine D restaure la sécrétion d'insuline chez le rat déficient en vitamine D (*Zeititz U, FASEB J, 2003*).

La vitamine D stimule l'expression du récepteur à l'insuline et le transport de glucose en réponse à l'insuline *in vitro* (*Maestro B, Endocr J, 2000*).

La vitamine D active directement le PPAR $\delta$  (peroxisome proliferator activator receptor  $\delta$ , facteur de transcription impliqué dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles et le tissu adipeux) (*Dunlop TW, J Mol Biol, 2005*). La vitamine D permet un maintien de l'homéostasie calcique qui est essentielle pour les processus intra cellulaires de réponse à l'insuline dans le muscle squelettique et le tissu adipeux ; des modifications de la concentration intra cellulaire du calcium entraîne une altération de l'action de l'insuline dans ces tissus (*Draznin B, J Biol Chem, 1987*).

La question est de savoir si l'augmentation de la vitamine D sérique au maximum chez les personnes en bonne santé, permettrait de réduire le risque de diabète, sa gravité ou ses complications, comme les maladies cardiovasculaires. Si les études en cours confirment cette causalité, le maintien d'un statut vitaminique D adéquat dans la population générale serait une mesure rentable susceptible de réduire le coût du diabète pour les patients et pour les services de santé.

Les premières observations du lien entre la vitamine D et le diabète de type 2 chez les humains provenaient d'études montrant que les sujets sains et diabétiques avaient une variation saisonnière du contrôle glycémique. Actuellement, il existe des preuves soutenant que le statut en vitamine D est important pour réguler certaines voies liées au développement du diabète de type 2. Etant donné que l'activation des voies inflammatoires interfère avec le métabolisme normal et perturbe la signalisation de l'insuline, il a été émis l'hypothèse que la vitamine D pouvait influencer l'homéostasie du glucose en modulant la

réponse inflammatoire. Les études humaines portant sur l'effet de la supplémentation en vitamine D sur les biomarqueurs inflammatoires des sujets diabétiques ou à risque élevé de développer le diabète de type 2 sont rares et ont généré des résultats contradictoires.

Basés sur des données cliniques et épidémiologiques disponibles, les effets positifs de la vitamine D semblent être principalement liés à son action sur la sécrétion d'insuline et la sensibilité secondaire à son action sur l'inflammation. Des études conçues spécifiquement pour étudier le rôle de la vitamine D sur le diabète de type 2 en utilisant l'inflammation comme le principal résultat sont nécessaires afin de fournir un lien plus solide entre la vitamine D, l'inflammation et le diabète de type 2 (selon Carlos Eduardo Andrade Chagas et son équipe dans l'article « Focus on Vitamin D, Inflammation and Type 2 Diabetes » publié dans *Nutrients* en 2012, 4, 52-67).

Une méta-analyse réalisée en 2012 de 11 études prospectives portant sur 3612 cas et 55 713 cas témoin sur l'association entre le taux circulant de 25(OH)D et le diabète de type 2 a suggéré une forte association inverse entre le taux sérique de 25(OH)D et l'incidence du diabète de type 2. Le risque relatif combiné de 0,59 suggère que le risque de diabète futur peut être réduit de 41% (IC 95%, 33% -48%) en ayant un taux sérique de 25(OH)D supérieure à 32 ng/mL par rapport à un taux de 25(OH)D inférieure à 19,5 ng/mL (28).

Une autre méta-analyse de 2012 mettait en avant une association entre les niveaux de 25(OH)D et l'incidence du diabète de type 2, mais il n'y avait aucune preuve d'un effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine D sur le diabète de type 2. Cette méta-analyse de 15 essais n'a pas trouvé de preuves suffisantes pour recommander la supplémentation en vitamine D pour améliorer la glycémie ou la résistance à l'insuline chez les patients diabétiques, la glycémie à jeun normale, ou l'intolérance au glucose (29).

Dans une troisième méta-analyse de 2012, 21 études prospectives évaluant l'association entre les taux sériques de 25(OH)D et le risque de diabète de type 2 portant sur 76 220 participants et 4996 cas de diabète de type 2 ont été incluses. Le risque relatif pour le diabète de type 2 était de 0,62 (IC 95% de 0,54 à 0,70). Des taux plus élevés de 25(OH)D ont été associés à un risque de diabète inférieur. Cette association inverse ne diffère pas selon le sexe, la durée du suivi, la taille de l'échantillon de l'étude, les critères de diagnostic de diabète, ou de la méthode de dosage de la vitamine D. Une analyse de tendance linéaire a montré que chaque 10 nmol/L supplémentaire de 25(OH)D était associée à une diminution de 4% du risque de diabète de type 2 (IC à 95% 3-6; p pour la tendance linéaire <0,0001). Cette méta-analyse a montré une relation inverse et significative entre le taux circulant de 25(OH)D et le risque de diabète de type 2 chez diverses populations (30).

Un essai randomisé contrôlé contre placebo a examiné l'effet de 4000 UI/jour de vitamine D3, sur la glycémie et d'autres paramètres comme la sécrétion d'insuline, la sensibilité à l'insuline pendant plus de 12 semaines chez 89 Afro-Américains en surpoids ou obèses pré diabétiques ou avec un diabète débutant. Le taux plasmatique moyen de 25(OH)D était d'environ 40 nmol/l au départ dans les groupes placebo et vitamine D, et a augmenté à 81 nmol/l avec la supplémentation. La sensibilité à l'insuline a diminué de 4% dans le groupe vitamine

D par rapport à une augmentation de 12% dans le groupe placebo ( $p = 0,034$ ). La sécrétion d'insuline a augmenté de 12% dans le groupe supplémenté par rapport à une augmentation de 2% dans le groupe placebo ( $p = 0,024$ ). La supplémentation avec 4000 UI/jour de vitamine D3 a corrigée avec succès l'insuffisance en vitamine D et a eu des effets divergents. Dans cette étude, la supplémentation en vitamine D pendant 3 mois n'a pas changé la physiopathologie du prédiabète chez les Afro-Américains en surpoids ou obèses (31).

Une étude randomisée en double aveugle a été réalisée chez des sujets atteints de prédiabète et en hypovitaminose D suivis pour savoir si des doses élevées de vitamine D pendant 1 an pouvaient influencer la sécrétion d'insuline, la sensibilité à l'insuline, et le développement du diabète. 1551 sujets âgés de 40 ans en moyenne ont été inclus. Les niveaux de HbA1c allaient de 5,8 à 6,9% et les sujets ont subi un test de tolérance au glucose par voie orale (HGPO). Les sujets atteints de prédiabète avec un taux sérique de 25(OH)D <30 ng/ml ont été randomisés pour recevoir un placebo hebdomadaire ( $N = 53$ ) ou de la vitamine D ( $n = 56$ ) avec des doses en fonction du poids corporel et du niveau initial de 25(OH) D. Les contrôles ont été effectués à 3, 6, 9, et 12 mois plus tard. Les niveaux de 25(OH)D ont augmenté rapidement, passant de 22 à près de 70 ng/ml après supplémentation en vitamine D avec une dose hebdomadaire moyenne de 88 865 UI. Il n'y avait pas de différences entre les groupes placebo et vitamine D en ce qui concerne la glycémie à jeun, la sécrétion de l'insuline et la sensibilité ou la capacité de développer un diabète. Aucun sujet n'a augmenté sa calciurie ni sa calcémie. À 12 mois, les niveaux de HbA1c étaient significativement légèrement plus faible (0,2%) dans le groupe de la vitamine D (32).

Une étude a cherché à savoir si les concentrations sériques de 25(OH)D pourraient prédire l'évolution du prédiabète (glycémie à jeun, une intolérance au glucose ou les deux combinés) et le diabète de type 2, soit de leur propre chef ou lorsqu'il est combiné avec des concentrations sériques de l'IGF-1 ou IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), qui peut interagir avec la 25(OH)D. Les participants étaient âgés de 35 à 56 ans (980 femmes et 1 398 hommes) sans diabète de type 2 connu avec un suivi pendant 8 à 10 ans. Un taux sérique élevé de 25(OH)D permettait une réduction du risque de diabète de type 2 chez les personnes atteintes de prédiabète (environ 25% par 10 nmol/l d'augmentation de 25(OH)D). Il n'y avait aucune interaction significative entre 25(OH)D et IGFBP-1 ou IGF-1 en terme de risque de diabète. Ces données suggèrent que la supplémentation en vitamine D doit être évaluée pour la prévention du diabète de type 2 chez les personnes prédiabétiques (33).

Dans une étude prospective menée en Australie, des patients non diabétiques ont été suivis pendant 5 ans : 199 cas de diabète ont été diagnostiqués. Ceux qui avaient développé un diabète, avaient un calcitriol sérique diminué (moyenne 58 vs 65 nmol/L,  $p < 0,001$ ) et un apport faible en calcium (moyenne 881 vs 923 mg / jour,  $p = 0,03$ ). Chaque augmentation de 25 nmol/L de 25OHD sérique a été associée à un risque réduit de 24% de diabète (odds ratio 0,76 IC 95% 0,63 à 0,92). Un apport alimentaire en calcium n'a pas été associé à un risque réduit de diabète (34).

Dans une étude prospective de cohorte, l'hypothèse que la faible concentration plasmatique de 25(OH)D était associée à un risque accru de diabète de type 2 a été testée dans la population générale. 9841 participants ont été inclus et 810 ont développé un diabète de type 2 au cours des 29 ans de suivi. Une faible concentration sérique de calcitriol a été associée à une incidence cumulative supérieure du diabète de type 2. Enfin, dans une méta-analyse de 16 études, le risque relatif pour le diabète de type 2 était de 1,50 (1,33 à 1,70) pour des concentrations sériques faibles en dessous de 20 ng/ml (35).

Les chercheurs se sont intéressés au rôle de la vitamine D dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et dans l'augmentation de la sécrétion d'insuline. Des études ont révélé un lien entre un faible taux de vitamine D et une diminution de la sensibilité à l'insuline (36,37).

Une revue de 2011 a examiné les études où était examinée la relation entre le taux sérique de vitamine D et le risque de développer un diabète de type 2 plus tard dans la vie. Ils ont constaté que les personnes ayant les taux les plus élevés de vitamine D dans le sang (> 25 ng/ml) avaient une diminution du risque de voir apparaître un diabète de type 2 par rapport à ceux avec les niveaux les plus bas (<14 ng/ml) (38).

Dans une revue de 2012, les chercheurs ont constaté que les personnes qui avaient un taux sérique de vitamine D plus élevé avaient une diminution de 19% du risque de développer un diabète de type 2 (39).

Dans une étude de 2013, les chercheurs ont constaté que chaque 4 ng/ml d'augmentation du taux de vitamine D était associé à un risque inférieur de 4% de développer un diabète de type 2 plus tard (40).

Un essai en 2011 réalisé sur des adultes à haut risque de diabète de type 2 a permis de constater une amélioration de la fonction des cellules pancréatiques  $\beta$  chez le groupe ayant reçu une supplémentation de 2000 UI de vitamine D + 400 mg de calcium et un meilleur contrôle glycémique (41).

Cependant, une étude de 2012 a montré qu'une supplémentation en vitamine D chez les personnes atteintes de pré-diabète n'avait pas d'effet sur la réduction du risque de développer un diabète (42).

Chez des adolescents obèses non diabétiques ayant reçu une supplémentation en vitamine D de 4000 UI/jour, on a constaté une amélioration de la sensibilité à l'insuline (43).

Dans une autre étude, des personnes atteintes de diabète de type 2 qui mangeaient des yaourts enrichis en vitamine D (1000 UI/jour) et en calcium (600 mg/jour) avaient des

glycémies significativement plus basses, moins d'inflammation, et une régulation accrue du glucose (44).

Les effets de la vitamine D dans le cadre du diabète de type 2 sont maintenant mieux connus et un taux sérique supérieur à 30 ng/ml permettrait une réduction du risque de diabète mais selon les populations cibles, les résultats peuvent diverger. Les effets de la supplémentation restent encore à confirmer car toutes les études n'ont pas le même résultat. Par contre selon le Docteur Cavalier, médecin belge ayant publié une étude concernant la vitamine D et le diabète de type 2 dans le journal *Diabetes Metabolism* en 2011, il existe assez de preuves à l'heure actuelle pour suggérer la nécessité de maintenir chez les patients diabétiques un taux sérique autour de 30 ng/ml tout au long de l'année.

## 2) Maladies auto-immunes

La vitamine D a été définie comme un immuno-modulateur naturel. Plusieurs études indiquent un rôle potentiel de la vitamine D dans la pathogenèse de certaines maladies auto-immunes, telles que le diabète de type 1, la sclérose en plaque, la polyarthrite rhumatoïde, et la maladie de Crohn. Les effets de la vitamine D sur l'immunité innée sont médiés de façon prédominante par l'action sur les récepteurs de type Toll. Ces récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires sont des protéines transmembranaires de type 1 comportant un domaine extracellulaire récepteur du signal, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire permettant la traduction du signal d'activation. Les effets immunologiques de la vitamine D se font également par l'intermédiaire de l'immunité

adaptative grâce à la différenciation des cellules T, en particulier les cellules T auxiliaires (TH) de type 17 (45).

La vitamine D inhibe les réactions immunitaires en général, mais elle améliore la transcription d'antibiotiques endogènes, tels que les défensines et cathélicidine (peptides antimicrobiens) (46,47).

#### a- Polyarthrite rhumatoïde

C'est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent avec une prévalence de 1%. La PR frappe 3 fois plus les femmes que les hommes avec un pic d'apparition entre la 4ème et la 5ème décennie.

La PR est une maladie auto-immune systémique et multifactorielle au cours de laquelle un antigène inconnu déclenche chez des sujets génétiquement prédisposés une stimulation immunitaire qui se manifeste au niveau des membranes synoviales. Cette réponse immunitaire comprend une grande variété de mécanismes effecteurs immunitaires et inflammatoires qui vont conduire à la destruction de l'articulation :

- des facteurs génétiques : rôle de certains allèles DR4 et DR1 du CMH II et identification d'un épitope en position 70-74 sur la chaîne DRβ1\*01, 04 qui pourrait présenter un peptide particulier (antigène infectieux ?)
- des facteurs environnementaux tels que des antigènes infectieux bactériens (protéines de choc thermique de mycobactéries) ou viraux (EBV, parvovirus, rétrovirus)
- des facteurs auto-immuns à l'origine de la synovite rhumatoïde : l'inflammation de la membrane synoviale est caractérisée par un infiltrat de cellules de type macrophagique, de lymphocytes T autoréactifs (CD4+ essentiellement, et de phénotypes Th1), et de plasmocytes. Ces cellules expriment des marqueurs d'activation (HLA classe II, molécules d'adhésion, récepteurs de cytokines). On note également une hyperplasie des synoviocytes et des fibroblastes, une activation endothéliale avec hyperangiogenèse. Il se forme un pannus synovial.

Les mécanismes convergent vers une production intense de cytokines pro-inflammatoires : TNFα, IL-1, IL-6 qui induisent la production de prostaglandines, collagénases, RANKL à l'origine des lésions ostéo-cartilagineuses. Le liquide synovial augmente considérablement

en volume ; sa viscosité est diminuée (rôle de la hyaluronidase) et les polynucléaires peuvent représenter jusqu'à 90 % des cellules.

Une étude publiée en 2013 comparait les niveaux de vitamine D avec l'activité de la PR. Ils ont mesuré les taux sériques de 25(OH)D chez 176 patients atteints de PR en ambulatoire dans deux centres différents. Le niveau de vitamine D moyen était de 39,42 nmol/l ( $\pm$  1.55). Il n'y avait pas de corrélation significative entre le taux de vitamine D et les scores DAS 28 avec ou sans l'inclusion de l'échelle visuelle analogique. Cependant, il y avait une relation inverse significative entre le taux sérique de vitamine D et les EVA (coefficient = 0,249 ;  $p = 0,013$ ). Le score moyen DAS 28 était plus important chez les patients déficients en vitamine D et cela a été expliqué par leurs scores d'EVA plus élevés (48).

Le calcitriol diminue la production des cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1b, l'interleukine 6, et le TNF- $\alpha$ ) par les macrophages activés de manière significative en diminuant l'activité de l'aromatase, en particulier dans un milieu oestrogénique, tel que dans le tissu synovial dans le cadre de la PR (49).

Deux études de cohortes longitudinales prospectives ont examiné l'incidence de la PR par rapport à l'apport en vitamine D. Dans l'étude de la santé des femmes de l'Iowa, 158 cas de PR ont été signalés parmi les 29 386 femmes âgées de 55 à 69 ans sans antécédents de PR qui ont été suivies prospectivement pendant 11 ans. Cette étude montre une association inverse entre l'apport en vitamine D et la PR; il y avait une réduction de 34 % du risque de développement d'une PR avec les apports les plus importants. Les femmes utilisant une supplémentation multi-vitaminique avec 400 UI de vitamine D réduisent leur risque de développer une PR de 40 % (50). En revanche, dans une grande cohorte de 186 389 femmes suivies dans la *Nurses Health Study* I et NHS II, il n'y avait pas de corrélation entre l'apport en vitamine D et l'incidence de la PR (51).

Malheureusement, peu d'études ont mesuré les effets de la supplémentation en vitamine D sur l'activité de la PR dans un mode prospectif. Dans une étude ouverte, 19 patients atteints de PR traités par méthotrexate ont été supplémentés avec 2 mg/jour de alfalcidol [1 (OH) D3] pendant une période de 3 mois. L'activité de la maladie a été contrôlée par ESR et l'indice de Ritchie articulaire. Après 3 mois de traitement, 89% des patients avaient une amélioration des symptômes de la maladie, avec 45% (9/19) ayant une rémission (52).

Des taux très faible de vitamine D (<6 ng/ml) sont associés à un pourcentage élevé de patients avec une maladie ayant une activité très élevée, et un pourcentage élevé de patients nécessitant un traitement par au moins trois médicaments antirhumatismaux (53).

#### b- Diabète de type 1

En France, le diabète de type 1 touche 0,38 % de la population totale et environ 10 % des diabétiques. L'incidence est de 7,8 pour 100 000 habitants par an ; elle est très faible avant l'âge de 1 an, maximale entre 4 et 10 ans, elle subit ensuite une décroissance, puis reste stable après 20 ans. Le diabète de type 1 peut donc apparaître à tout âge, même si dans la majorité des cas il débute avant l'âge de 35 ans. On observe depuis plusieurs années une tendance à l'abaissement de l'âge de début du diabète chez les enfants.

Il n'y a pas de différence significative de la prévalence du diabète de type 1 entre les 2 sexes, par contre elle varie d'un pays à un autre, notamment, elle est plus fréquente en Europe du Nord qu'en Europe du Sud (gradient Nord-Sud).

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune correspondant à la destruction progressive des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, qui normalement synthétisent l'insuline, aboutis-

sant à une carence absolue en insuline. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'environ 90 % des cellules  $\beta$  ont été détruites.

La survenue d'un diabète de type 1 nécessite :

- des facteurs génétiques prédisposants: la région génétique de plus forte susceptibilité (appelée IDDM1) est située sur le bras court du chromosome 6, dans le CMH qui comprend les gènes HLA. Elle intervient pour 40% de l'ensemble du risque génétique. La région promotrice du gène de l'insuline (IDDM2) contribue pour 10% à ce risque. En ce qui concerne le système HLA, 90 à 95% des sujets caucasiens qui développent un diabète de type 1 dès l'enfance ou l'adolescence sont porteurs des allèles DR3 et/ou DR4, DQB1 \* 0302. Les sujets hétérozygotes DR3/DR4 ont 50 fois plus de risques de développer un diabète que la population générale.
- des facteurs déclenchants : nombreux sont évoqués, aucun n'est absolument prouvé : infection virale (virus de la rubéole, CMV, virus ourlien, coxsackie), facteurs diététiques (introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation du nouveau-né), facteurs toxiques.
- le développement du processus auto-immun : il a pour cible les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, où se développe une insulite avec infiltration lymphoplasmocytaire et réaction inflammatoire. L'immunité cellulaire joue un rôle prépondérant, notamment par l'activation des lymphocytes T4, responsables de l'initiation de la réponse immunitaire, et par l'effet destructeur sur les cellules  $\beta$  des lymphocytes T8 cytotoxiques. Le rôle des auto-anticorps dans la destruction des cellules  $\beta$  semble être secondaire ; au moins un des auto-anticorps circulants suivants est détectable dans 85 % des cas :
  - les auto-anticorps anti-cellules des îlots = ICA, très spécifiques du diabète de type I, détectables chez les sujets jeunes.
  - les auto-anticorps anti-insuline: présents avant tout traitement par insuline, à distinguer de ceux qui apparaissent sous insulinothérapie. On les retrouve en particulier chez l'enfant et notamment chez les sujets HLA DR4.
  - les auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique : anti-GAD présents dans 85% des cas de diabète de découverte récente.
  - les auto-anticorps anti-IA2 : témoins de l'imminence de la maladie clinique.

Il y a un grand nombre de preuves reliant un manque de vitamine D très tôt dans la vie et le développement de diabète de type 1. (54)

La supplémentation en vitamine D pendant la petite enfance permet de conférer une protection partielle contre l'auto-immunité envers les cellules  $\beta$  (55).

Il y a des preuves concordantes provenant d'études observationnelles sur les potentiels effets à long terme de la supplémentation en vitamine D sur les maladies immunologiques, comme le diabète de type 1.

Dans une étude, a été retrouvée une diminution de 63% du risque d'anticorps anti-cellules des îlots dans l'enfance avec une augmentation de l'apport en vitamine D par modification du régime alimentaire de la mère pendant la grossesse (56). L'apport au cours de la grossesse de vitamine D sous forme d'huile de foie de morue a été associée à une diminution du risque de diabète de type 1 chez les descendants et l'exposition du fœtus à la carence en vitamine D était liée à un risque métabolique et cardiovasculaire augmenté à l'âge adulte (57).

Une étude finlandaise (10 366 enfants) a constaté que les enfants qui avaient pris régulièrement la dose de 2000 UI / jour de vitamine D avaient un risque plus faible de développer un diabète de type 1 par rapport aux enfants recevant une dose plus faible (OR de 0,22 avec IC à 95%, de 0,05 à 0,89) (58).

Dans le modèle animal et in vitro, le calcitriol permettrait d'améliorer la production d'insuline, de moduler l'activité des cellules T et des cellules  $\beta$ , d'améliorer l'activité de destruction phagocytaire, d'améliorer la résistance du muscle lisse vasculaire et de réduire le risque de maladies auto-immunes (9,59).

En 2012, une revue de la littérature sur la possibilité pour la vitamine D de prévenir ou améliorer l'évolution d'une maladie auto-immune permettait de conclure que parmi les études expérimentales sur l'homme, seulement celles sur le diabète de type 1 prouvaient que les risques étaient considérablement réduits chez les nourrissons traités avec de la vitamine D après le 7ème mois (OR 0,71, IC 95%: 0,60 à 0,84) et qu'un effet dose-réponse existait (60).

Une étude prospective cas-témoins parmi le service actif des militaires américains de la Défense, a identifié 310 cas de diabète de type 1 diagnostiqués entre 1997 et 2009, avec au moins 2 échantillons de sérum prélevés avant l'apparition de la maladie et 613 témoins appariés aux cas sur l'âge, le sexe, la race / l'origine ethnique, la branche du service militaire, et dates de collecte de sérum. Chez les Blancs non hispaniques, ceux qui avaient une

concentration sérique en 25(OH)D  $\geq$  100 nmol/L avaient un risque plus faible de 44% de développer un diabète de type 1 par rapport à ceux avec une moyenne de 25(OH)D  $<$ 75 nmol / L (OR = 0,56, IC à 95% : 0,35, 0,90, p = 0,03) au cours d'un suivi moyen de 5,4 ans. Il n'y avait pas d'association entre les concentrations sériques de la 25(OH)D et le risque de diabète de type 1 chez les Noirs ou les Hispaniques (61).

Une étude cas-témoins nichée dans une cohorte menée entre 2002 et 2008 concluait que les personnes avec des concentrations sériques inférieures de 25(OH)D avaient un risque plus élevé de diabète insulino-requérant que ceux avec des concentrations sériques plus élevées (p  $<$ 0,001). Un risque 3,5 fois plus faible a été associée à un taux de 25(OH)D supérieur à 60 nmol/l (62).

### c- Sclérose en plaque

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune du système nerveux central caractérisée par une démyélinisation des gaines des nerfs qui peut entraîner différents niveaux d'incapacité. Les causes de cette maladie sont encore inconnues mais il est évoqué des causes multifactorielles : génétiques, environnementales. La physiopathologie précise de la SEP reste inconnue. Elle fait intervenir un mécanisme immunopathologique au sein du SNC ciblant des antigènes de la myéline. L'existence dans les plaques de cellules immunocompétentes, de cytokines, d'immunoglobulines, de complément en sont l'illustration. Durant l'enfance, certains clones lymphocytaires semblent pouvoir se «préarmer » pour attaquer plus tard la myéline du SNC en rencontrant un ou des agents infectieux (virus...) partageant des antigènes avec la myéline. Puis, à l'âge adulte, ces clones lymphocytaires sont réactivés dans le sang circulant leur permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique pour rentrer dans le SNC. La réaction immunitaire peut alors avoir lieu aboutissant à une attaque de la myéline.

Entre [1960](#) à [1993](#), plusieurs études de la répartition géographique des cas de sclérose en plaques à l'échelle mondiale ont suggéré, puis confirmé une relation directe entre durée

globale d'ensoleillement et apparition de la maladie : plus on s'éloigne de l'équateur, plus les cas de sclérose en plaques sont nombreux. Pour donner un sens à cette observation, les chercheurs ont étudié différents processus physiologiques associés à l'exposition solaire. La transformation du cholestérol en vitamine D<sub>3</sub> sous l'action des rayons UV fut intégrée dès 1974 dans la liste des pistes à explorer.

On constate d'ailleurs un gradient nord-sud, ce qui se rapproche de la répartition de la déficience en vitamine D. On considère parfois que l'incidence et la progression de la maladie sont associées à de faibles concentrations sériques de vitamine D.

Des études in vitro ont démontré que la 1,25(OH)<sub>2</sub> pouvait moduler la réponse immune (63), en inhibant la production des cytokines Th1 pro-inflammatoires tout en stimulant les cellules T-helper 2 (Th2) et l'activité des cellules T régulatrices ( Treg ) (64). Dans le SNC, la 1,25(OH)<sub>2</sub> bloque la production de cytokines pro-inflammatoires et de l'oxyde nitrique par la microglie (65). De plus, 1,25(OH)<sub>2</sub> est nécessaire pour la fonction neuronale des neurotransmetteurs (66). Récemment, il a été montré que la 1,25(OH)<sub>2</sub> pouvait modérer la démyélinisation et potentialiser la remyélinisation, mettre un terme à l'apoptose des oligodendrocytes, et stimuler la différenciation des précurseurs d'oligodendrocytes en cellules matures (67).

Si les personnes atteintes d'une sclérose en plaques présentaient effectivement des déficits en vitamine D, il restait difficile de démontrer que cette carence n'était pas simplement une conséquence de la maladie - ou simplement corrélée à un autre facteur physiologique associé à l'exposition solaire. Des études examinant une supplémentation en vitamine D chez des patients atteints de SEP ont rapporté un rôle protecteur de la vitamine D dans le risque et la progression de la SEP ainsi qu'une amélioration notable de l'évolution de la maladie.

En 2004, une étude américaine avec plus de 187 000 femmes suivies pendant 10 à 20 ans a rapporté des résultats prometteurs chez les femmes prenant au moins 400 UI de vitamine D par jour en supplémentation (sous la forme de multivitamines). Le risque de SEP a été diminué de 40%. On pouvait émettre l'hypothèse d'un rôle protecteur de la vitamine D sur le risque de développer une SEP. Les auteurs se demandaient en outre si la supplémentation en vitamine D pouvait également ralentir la progression de la SEP mais pour cela il fallait faire des études prospectives (68).

En 2006, [une étude](#) basée sur la comparaison des échantillons sanguins de militaires américains (US Army et Navy) ayant développé la pathologie avec des prélèvements réalisés

à leur enrôlement. Chez les personnes à peau blanche (148 cas, 296 témoins), les taux de vitamine D plusieurs années avant l'apparition de la maladie se sont avérés très faibles (particulièrement pour les niveaux de 25(OH)D mesurés avant l'âge de 20 ans). Parmi les Noirs et les Hispaniques (109 cas, 218 témoins), qui avaient des niveaux inférieurs de 25(OH)D par rapport aux personnes à peau blanche, aucune association significative entre la vitamine D et le risque de sclérose en plaques n'a été trouvée (69).

En 2007, une étude a utilisé des doses élevées de vitamine D3 (jusqu'à 280 000 UI / semaine pendant 6 semaines) en toute sécurité chez les patients atteints de SEP. Le niveau sanguin de 25(OH)D est passé en moyenne à 154 ng/mL sans causer d'hypercalcémie. La progression de l'activité de la SEP n'a pas été diminuée dans cette étude, mais le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium lors des IRM était réduit de manière significative (70).

En 2008, une revue de la littérature sur la vitamine D et la SEP permettait de conclure qu'il y avait des preuves pour soutenir le rôle de la vitamine D comme un agent immuno-modulateur. Un effet inhibiteur sur les cellules Th1 et un effet bénéfique sur les cellules Th2 et T régulateurs ont été décrits in vitro (71).

En 2010, une équipe a consulté le registre des essais du groupe Cochrane sur la sclérose en plaques et a mené une revue de la littérature avec comme critère des essais contrôlés randomisés et quasi-randomisés comparant de la vitamine D à un placebo ou à n'importe quel autre traitement dans la prise en charge de la sclérose en plaques; ils n'ont pu inclure qu'un seul essai (49 participants) d'une durée de 52 semaines, qui comparait 25 patients recevant des doses croissantes de vitamine D à un groupe témoin (24 patients). Cette étude rapportait des effets potentiellement bénéfiques mais elle présentait un biais et une puissance statistique faible ce qui ne permettait pas d'affirmer un rôle bénéfique d'une supplémentation en vitamine D chez les patients atteints de SEP (72).

Depuis des études ont montré que des taux élevés de 25(OH)D au moment d'un premier cas de démyélinisation prédisent un risque plus faible de SEP et une diminution du risque de SEP dans la descendance dont les mères avaient un taux élevé de 25(OH)D (73).

En 2011, dans un essai utilisant des doses croissantes allant jusqu'à 40 000 UI/jour de vitamine D3 pendant 28 semaines, suivies par 10.000 UI/jour pendant 12 semaines, aucun évènement indésirable important n'était observé et il semblait y avoir une progression significativement moindre du handicap dans le groupe supplémenté (74).

Dans un autre essai utilisant de fortes doses de vitamine D2 pour atteindre une concentration sérique de 52-78 ng/mL n'a pas réduit les lésions visibles en IRM dans les SEP à forme rémittente (75).

En 2012, une étude épigénétique sur des lignées de cellules lymphoblastiques a montré comment la vitamine D pouvait influencer le système immunitaire et le risque de SEP par l'intermédiaire d'interactions avec le VDR et l'état de la chromatine à l'intérieur des régions génomiques. Des taux élevés de 25(OH)D étaient associés à une diminution du risque de l'exacerbation dans les formes rémittentes de SEP (76). Une autre étude en 2012 étudiant le rôle régulateur de la vitamine D dans la réactivité des cellules T contre les peptides de la myéline dans la sclérose en plaques en forme rémittente, a conclu que la vitamine D est un modulateur du système immunitaire; mais ses effets cliniques dans la SEP restent incertain (77).

En 2012, une revue de la littérature concernant la vitamine D comme traitement adjuvant de la SEP fut menée ; bien que plusieurs paramètres cliniques et radiologiques aient été évalués, les résultats positifs s'avèrent jusqu'à présent modestes ou absents. Plusieurs explications peuvent être avancées comme un manque de puissance liée au nombre de patients inclus, une durée de suivi insuffisante ou l'absence d'obtention d'une supplémentation correcte chez tous les patients. En outre, certaines études ont utilisé différentes formulations de vitamine D, ce qui rend difficile de tirer des conclusions. Plusieurs questions restent sans réponse, comme le dosage correct, la forme et la durée de la supplémentation nécessaire, ainsi que la population cible idéale des patients atteints de SEP. En outre, les stratégies de prévention pendant l'enfance et de l'adolescence pour les populations à haut risque (comme les enfants de parents atteints de SEP) n'ont pas encore été évalué.

Cependant, la littérature est souvent limitée par des études de petites tailles avec une hétérogénéité des doses, de la forme de vitamine D testée et le résultat clinique mesuré. Si les effets immunomodulateurs de la vitamine D3 peuvent être traduits en avantages cliniques chez les patients atteints de SEP, cette question est toujours débattue.

Plusieurs études cliniques d'envergure ([SOLAR](#), [CHOLINE](#)) tâchent désormais de déterminer si l'adjonction de vitamine D au traitement des malades par interféron peut présenter un avantage thérapeutique. Bénéficiant d'un important financement alloué dans le cadre du

Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRCN), une équipe nîmoise menée par le Docteur Eric Thouvenot explore une autre voie. *"Nous craignons que, lors du traitement de la maladie, l'effet de l'interféron masque celui de la vitamine D. Grâce au financement du PHRCN, nous allons étudier si la vitamine D, administrée lorsque des symptômes sont déclarés mais que la maladie n'est pas confirmée, peut réduire les risques de conversion en sclérose en plaques."* Ainsi, une névrite constitue très fréquemment la première manifestation de la maladie. Il faut cependant attendre la survenue de nombreux symptômes, et réaliser plusieurs IRM de suivi pour confirmer le diagnostic. L'essai clinique du Dr Thouvenot, mené dans 30 centres répartis sur le territoire français, a débuté en septembre 2013, et se poursuivra sur quatre ans (deux années de recrutement, deux années de suivi). Les résultats de l'étude seront vraisemblablement connus au printemps 2018.

L'analyse des données relatives à une étude initiée en 2002-2003 (BENEFIT) publiée le 20 janvier 2014 dans le JAMA Neurology suggère un intérêt réel de la supplémentation en vitamine D en traitement adjuvant à l'interféron dans le traitement de la SEP.

#### d- Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une affection inflammatoire chronique de cause inconnue qui peut atteindre tous les segments du tube digestif, mais le plus souvent l'iléon et le côlon (atteinte iléo-caecale), et à un moindre degré la région de l'anus. La maladie de Crohn touche environ un habitant sur 1 000 en France, un peu plus les femmes que les hommes, avec 5 à 10 nouveaux cas diagnostiqués par an pour 100 000 habitants. La maladie peut survenir à tout âge, mais le pic de fréquence est observé chez les adultes jeunes entre 20 et 30 ans ; 15 % des cas concernent des enfants. Sa fréquence varie considérablement d'un pays à l'autre mais les taux les plus importants sont retrouvés dans les pays industrialisés et notamment en Europe du Nord-Ouest et aux Etats-Unis. Cette maladie évolue par poussées inflammatoires de durée et de fréquence extrêmement variables en fonction des patients, alternant avec des phases de rémission. Le fait de fumer et/ou d'être porteur de mutations de gènes de susceptibilité de la maladie (essentiellement *Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2* sur le chromosome 16) accroît faiblement le risque de développer la maladie. La maladie n'a pas de cause unique identifiée et semble multifactorielle (susceptibilité génétique, flore intestinale particulière, dysfonctionnement du système immunitaire). Source : collège des enseignants de gastroentérologie.

Immunologiquement, la maladie de Crohn semble être médiée par les lymphocytes Th1 avec une augmentation de cytokines comme le *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF-  $\alpha$ ) et de l'IL-12.

Une étude portant sur le polymorphisme du récepteur à la vitamine D émettait 2 hypothèses quant à un mécanisme dysimmunitaire de la maladie de Crohn ; la première par l'action inhibitrice de la 1,25(OH)<sub>2</sub> sur la production d'interleukine IL-12, la cytokine centrale impliquée dans la réaction immunitaire des lésions de la maladie de Crohn. Et la deuxième par le fait que la 1,25-(OH)<sub>2</sub> inhibe la sécrétion d'anticorps, ainsi si le polymorphisme du gène du VDR s'exprime, il peut exister une action accrue de la vitamine D soit une

suppression de l'immunité de l'intestin et donc une sensibilité accrue à des agents pathogènes pouvant induire les lésions (78).

En 2002, une étude menée à Philadelphie relatait que, dans une population d'enfants, adolescents et adultes jeunes âgés de 5 à 22 ans et atteints de maladie de Crohn avec un suivi pendant 12 mois (112 sujets avec une moyenne d'âge de  $16,2 \pm 4,1$  ans dont 44 filles), l'hypovitaminose D était présente chez 18 sujets soit 16% et était plus marquée en hiver malgré l'apport recommandé en vitamine D soit  $5 \mu\text{mol}$  ou 200 UI par jour. Se posait alors la question de la supplémentation en vitamine D pour les patients atteints de la maladie de Crohn (79).

En 2010, une étude sur le gène *Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2* ou NOD2, impliqué dans la génétique de la maladie de Crohn (il est situé sur le chromosome 16), permettait de répondre à une question longtemps débattue : est-ce que la carence en vitamine D a un rôle causal dans la maladie de Crohn ou est-ce simplement une conséquence d'une malabsorption intestinale. Cependant, NOD2 est seulement l'un des nombreux loci impliqués dans la sensibilité à la maladie de Crohn et les mutations de NOD2 sont absentes dans certains groupes ethniques atteints de la maladie de Crohn. Les résultats suggèrent que la régulation de l'expression du gène NOD2 par la  $1,25(\text{OH})_2$  et ses effets marqués sur l'amplitude de la production d'AMP en aval contribue sensiblement à des réponses innées antibactériennes médiées par la  $1,25(\text{OH})_2$  et fournit une base moléculaire forte de la contribution de la carence en vitamine D à la pathogenèse de la maladie de Crohn. Ces données qu'une supplémentation en vitamine D pourrait être bénéfique pour la plupart des patients à risque de développement de la maladie (80).

Dans un essai clinique publié en 2010, chez des patients atteints de maladie de Crohn en rémission, une dose de 1200 UI de vitamine D3 par jour a permis d'accroître le taux sérique de  $25(\text{OH})\text{D}$  de  $27,6 \pm 12,4$  à  $38,4 \pm 10,8$  ng / ml après 3 mois. Le taux de rechute était numériquement plus faible chez les patients traités avec de la vitamine D3 (6 sur 46 soit 13 %) que chez les patients traités par placebo (14 sur 48 soit 29 %), même si cela n'est pas statistiquement significatif ( $p = 0,06$ ) (81).

Les cellules dendritiques (dérivées des monocytes) de 20 patients atteints de maladie de Crohn ont été mise en culture avec soit de la  $25(\text{OH})\text{D}$  ou de la  $1,25(\text{OH})_2$  et ont mûri avec un lipopolysaccharide (LPS). Après stimulation avec  $25(\text{OH})\text{D}$ , les cellules dendritiques de

patients atteints de maladie de Crohn affichent une diminution de la réponse au LPS avec une diminution de la capacité à activer les cellules T par rapport aux cellules dendritiques stimulées avec le LPS seul. Les deux métabolites de la vitamine D3 réduisent la capacité des cellules dendritiques à activer les lymphocytes. Ces données indiquent que l'activation intrinsèque de 25(OH)D en 1,25(OH)<sub>2</sub> se produit dans les cellules dendritiques de patients atteints de maladie de Crohn et fournit des preuves que des concentrations sériques plus importantes de 25(OH)D peuvent potentiellement moduler la fonction des cellules dendritiques dans la maladie de Crohn (82).

En 2012, une étude apportait d'autres arguments pour une supplémentation en vitamine D à la fois pour le traitement de la maladie de Crohn active et pour la prévention de poussées de la maladie. Pour l'apport en vitamine D provenant de l'alimentation et des suppléments, chaque augmentation 100 UI par jour en apport total de vitamine D a entraîné une réduction de 7% du risque de la maladie ( $p = 0,09$ ). De futures études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

## 1) Cancers

Sur le plan physiopathologique, les risques de cancer ont été corrélés au taux de 25(OH)D et non au taux de 1,25(OH)<sub>2</sub>. Les organes cibles, comme le sein, le colon ou la prostate ont une 25-OH-1-hydroxylase, c'est donc leur synthèse in situ de 1,25(OH)<sub>2</sub> qui est déficiente faute de substrat ; il y a alors déficit d'apoptose responsable d'une augmentation de la carcinogénèse ainsi qu'une augmentation de la prolifération et de l'angiogénèse. La 1,25(OH)<sub>2</sub> produite localement induit sa propre destruction, évitant un passage sanguin qui modifierait le métabolisme calcique.

Plusieurs études de puces à ADN ( biotechnologie récente permettant d'analyser le niveau d'expression des gènes transcrits dans une cellule, un tissu, un organe, un organisme ou encore un mélange complexe, à un moment donné et dans un état donné par rapport à un échantillon de référence) sur des cellules cancéreuses traitées avec la 1,25(OH)<sub>2</sub> ou l'un de ses analogues montrent que la 1,25(OH)<sub>2</sub> influe sur la transcription d'un grand nombre de gènes suggérant un rôle régulateur pléiotrope de la 1,25(OH)<sub>2</sub> (Swami et al. 2003, Pike 2011).

La majorité de ces gènes sont impliqués dans la croissance cellulaire, l'apoptose, la signalisation cellulaire, l'adhésion cellulaire, le métabolisme cellulaire, la régulation immunitaire, l'état d'oxydo-réduction, l'angiogénèse et le développement des métastases. Les effets antinéoplasiques de 1,25(OH)<sub>2</sub> et ses analogues ont été examinés dans une revue en 2013 qui se centrait sur le cancer du sein, le cancer de la prostate et le cancer colorectal. En voici le résumé par ce schéma sur les nombreux effets antinéoplasiques de 1,25(OH)<sub>2</sub>. Celle-ci est capable de moduler plusieurs gènes et les voies impliquées dans la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'angiogénèse, l'invasion et l'inflammation. En outre, la 1,25(OH)<sub>2</sub> influence la production de prostaglandine et interfère avec la signalisation Wnt /b-caténine.

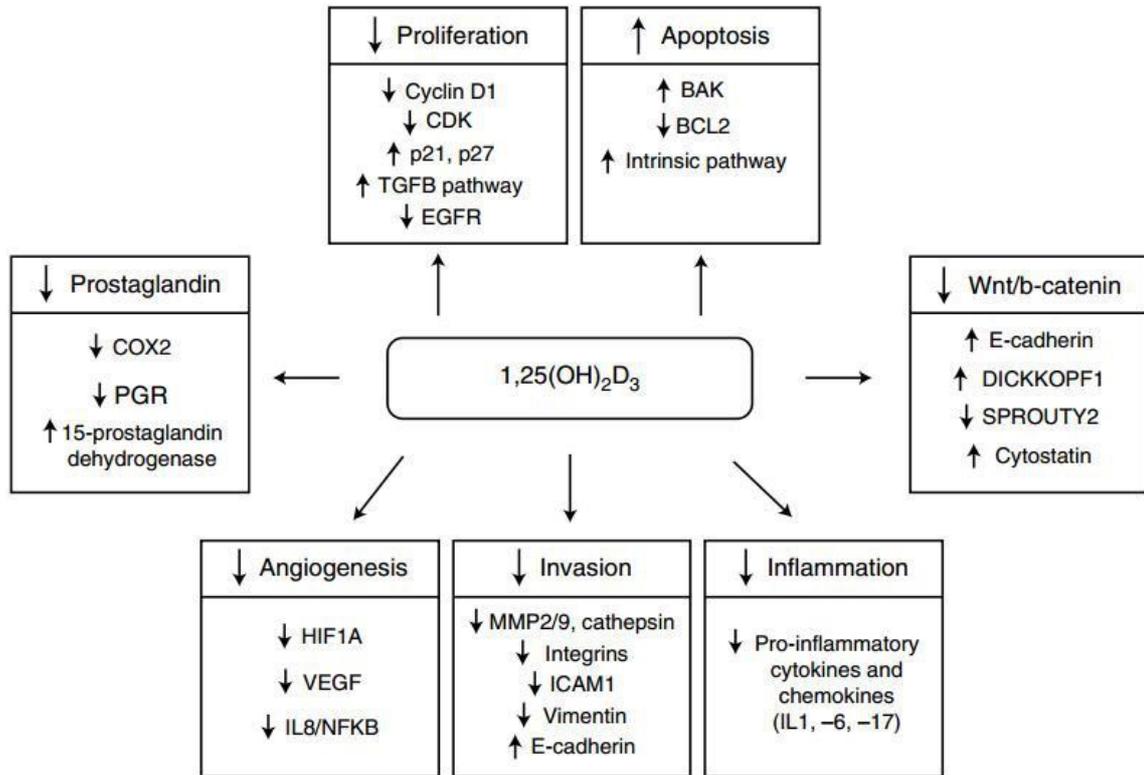


Figure 5 : Effets antinéoplasiques de la 1,25 (OH) vitamine D.

Les études d'association ont rapporté que des taux sériques plus élevés de 25 (OH) D réduiraient l'incidence de plusieurs types de cancers. Il a été émis l'hypothèse que la conversion locale de 25(OH)D en 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dans les cellules saines du côlon, du sein et de la prostate pourrait aider à prévenir la malignité en induisant la maturation cellulaire et l'apoptose et en inhibant l'angiogénèse, tout en améliorant l'expression de gènes pour contrôler la prolifération cellulaire, y compris les P21 et P27 (83,84,85,86,46).

Un autre gène régulé par la vitamine D est le CYP3A4, dont le produit protéique, l'acide lithocholique détoxifie les acides biliaires. L'acide lithocholique est connu pour endommager l'ADN des cellules intestinales, et il peut promouvoir la cancérogenèse colique. La stimulation de la production d'une enzyme de détoxification par 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pourrait expliquer un rôle protecteur contre le cancer du côlon (87).

Parce que la vitamine D régule une gamme de processus physiologiques, y compris la modulation immunitaire, la résistance au stress oxydatif, et la modulation d'autres hormones, il n'est pas surprenant que le faible statut en vitamine D soit associé à un risque accru de certains cancers et la mortalité due aux cancers (85,88 ,89,90).

Avec la découverte de l'importance des ARN non codantes, la capacité de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> à réguler les microARN (miARN) a été trouvée dans plusieurs lignées cellulaires de cancers. Dans les essais d'intervention sur la vitamine D<sub>3</sub>, des différences significatives sur les miARN ont été observées entre les groupes traités et ceux non traités. Les résultats

indiquent jusqu'ici que l'augmentation de l'apport en vitamine D3 chez les patients entraîne une augmentation de la 1,25(OH)<sub>2</sub> in vitro qui régule non seulement spécifiquement les miARN, mais aussi le niveau global de miARN (91).

Des études épidémiologiques ont suggéré que des niveaux adéquats de 25(OH)D sont essentiels pour la prévention de diverses tumeurs solides, comme la prostate, le sein, l'ovaire, et les cancers du côlon (63,92,89,93,94).

Une méta-analyse pour la Preventive Services Task Force des États-Unis concernant la supplémentation en vitamine D a conclu que chaque augmentation de 4 ng/mL dans le sang de 25(OH)D a été associée à un risque réduit de cancer colorectal de 6% mais concernant les cancers de la prostate et du sein aucune réduction statistiquement significative n'a été démontrée (63).

Les participants à l'étude WHI qui avaient un niveau de référence de 25(OH)D inférieur à 12 ng/ml et qui avaient pris 400 UI de vitamine D3 et 1000 mg de calcium par jour avaient un risque accru de cancer colorectal de 53% par rapport aux femmes qui avaient pris la même quantité de vitamine D3 et de calcium pendant 7 ans mais qui avaient un taux de référence de 25(OH)D supérieur à 24 ng/mL (95,96).

Les résultats des études cas-témoins dans lesquelles un prélèvement sanguin avait été réalisé plusieurs années avant le diagnostic de cancer confirment généralement qu'une supplémentation en vitamine D chez les personnes avec un statut faible en vitamine D diminue le risque de cancer. Beaucoup d'études randomisées qui ont évalué les rôles extra-squelettiques de la vitamine D se sont heurtées à des problèmes de non-observance, de mauvaise interprétation des données d'origine et d'utilisation de doses de vitamine inférieure à celle recommandée par l'Institut de Médecine en 2010 (97,98,99,100).

Un bon exemple est la WHI: plus 50% des participants à l'étude WHI avaient admis ne pas prendre leur calcium et leur vitamine D quotidiennement. En outre, les auteurs ont reconnu qu'une supplémentation de 400 UI de vitamine D était insuffisante pour augmenter le niveau de 25(OH)D dans le sang au-delà de 30 ng/ml. Une nouvelle analyse de l'étude WHI a conclu que dans 15 646 femmes (43%) qui ne prenaient pas de calcium sous forme alimentaire ou des suppléments de vitamine D lors de la randomisation, une supplémentation avait diminué de manière significative le risque de cancer du sein de 14% à 20% et le risque de cancer colorectal de 17% (101,95).

Dans une autre étude randomisée, une réduction de 60% dans tous les cancers a été observée chez les femmes ménopausées qui ont ingéré 1100 UI de vitamine D3 et 1500 mg de calcium par jour pendant 4 ans (102).

Grant a déclaré que plus de 13 cancers ont été réduits par une exposition adéquate au rayonnement solaire UV-B. Il a calculé que dans une période de 24 ans (1970-1994), 566 400 Américains sont morts de cancer en raison de l'exposition insuffisante aux UVB. Il a également estimé que 50 000 à 63 000 Américains et 19 000 à 25 000 citoyens britanniques

dans le Royaume-Uni meurent prématurément d'un cancer chaque année en raison d'une déficience en vitamine D (94,103,104,105).

Bien qu'il y ait des preuves irréfutables de l'association entre l'apport en vitamine D et le risque de cancer, une méta-analyse de Buttigliero et al n'a trouvé aucun effet de la supplémentation en vitamine D sur la survie des patients atteints de cancer (64).

a- Cancer du sein

Une étude prospective de femmes qui ont participé à la première *Health Examination Survey and National Nutrition* (NHANES I) a constaté que plusieurs mesures de l'exposition au soleil et l'apport alimentaire en vitamine D étaient associés à un risque réduit de cancer du sein 20 ans plus tard (106).

Une étude de 16 ans avec plus de 88 000 femmes a révélé que des apports élevés en vitamine D ont été associés à un risque significativement plus faible de cancer du sein chez les femmes préménopausées, mais pas chez les femmes ménopausées (107).

Garland et al. ont procédé à l'analyse de deux études cas-témoins dans laquelle les femmes atteintes d'un cancer du sein avaient un taux plasmatique de 25-OH vitamine D significativement plus faibles par rapport aux témoins (108,109).

Selon l'étude menée dans la cohorte française E3N de 1908 femmes ayant fourni un prélèvement de sang entre 1994 et 1998, 636 d'entre elles ont développé un cancer du sein par la suite. Les résultats montrent que pour un taux supérieur à 30 ng/ml, le risque du cancer du sein était diminué de 27% par rapport aux femmes dont le taux était inférieur à 20 ng/ml.

Une étude pilotée par le Pr Cédric Garland, chercheur en médecine préventive à l'Université de San Diego, a analysé le taux de vitamine D dans des échantillons de 1200 femmes dont la moitié avait développé un cancer dans les 3 mois suivants le prélèvement sanguin. Les femmes qui avaient un déficit en vitamine D voyaient leur risque de cancer multiplié par 3. De plus cette même équipe a montré qu'avoir un taux de vitamine D supérieur à 50 ng/ml diminuait le risque de cancer du sein d'environ 50%. Les auteurs indiquent que pour obtenir un niveau de 25-hydroxyvitamine D de 52 ng/mL, environ 4000 UI de vitamine D3 devraient être consommé tous les jours, ou 2000 UI de vitamine D3 par jour plus une exposition solaire très modérée (110).

L'étude WHS, étude prospective sur 10 ans menée sur 31000 femmes de plus de 45 ans, mesurait la ration calcique et en vitamine D à l'entrée par un questionnaire. En pré-ménopause, pour les rations les plus élevées, le risque relatif était de 0,61 (0,40 – 0,92) pour le calcium et de 0,65 (0,42-1) pour la vitamine D de voir se développer une tumeur agressive. Par contre il n'y avait pas de relation en post ménopause (111).

La gravité des cancers du sein serait aussi modulée par le statut vitaminique D comme l'indique l'étude menée par Palmieri qui a mesuré le taux de 25 OH vitamine D, de PTH et de calcium chez 279 femmes ayant un cancer du sein dont 204 au stade précoce et 75 au stade avancé. Les femmes ayant un cancer au stade précoce avaient un taux de vitamine D plus élevé et de PTH plus bas (112).

Une étude cas-témoins a été menée auprès de 120 cas de cancer du sein et 120 contrôles chez des patientes admises à l'hôpital du Roi Fahd à Djeddah, en Arabie Saoudite, de juin à août 2009. Les participantes avaient un âge moyen de 47,8 ans et un indice de masse corporelle moyen de 30 kg/m<sup>2</sup>. Les femmes souffrant de cancer du sein avaient des taux sériques plus faibles de 25 (OH) D ( $9,4 \pm 6,4$  ng / ml) que les femmes témoins ( $15,4 \pm 12,3$

ng / ml,  $p = 0,001$ ). Les odds ratio ajustés (IC à 95%) pour le cancer du sein invasif étaient de 6.1 (2.4, 15.1) pour les femmes ayant un taux sérique de 25 (OH) D <10 ng/mL et de 4,0 (1,6, 10,4) chez les femmes ayant un taux sérique entre 10 et 20 ng/ml ( $p$ -tendance = 0,0001). Une association inverse existe entre le taux sérique de 25 (OH) D et le risque de cancer du sein chez les femmes saoudiennes (113).

Un groupe de scientifiques de l'Université catholique de Louvain en Belgique a évalué la relation entre le statut en vitamine D et le cancer du sein. Ils voulaient savoir si le statut en vitamine D au moment du diagnostic était en corrélation ou influençait les caractéristiques de la tumeur, la survie et le risque de rechute de cancer. Les chercheurs ont effectué des tests sanguins sur 1800 patients atteints de cancer du sein à un stade précoce ; ils ont évalué les taux sériques de 25OHD et ont examiné les gènes spécifiques liés à la voie de la vitamine D. 35,9% des participantes avaient un taux élevé supérieur à 30 ng/mL, 31,7% un taux intermédiaire de 20-30 ng/ml et 32,4% un taux faible inférieur à 20 ng/ml. Ils ont pu faire plusieurs observations lors de cette étude :

- De faibles taux sériques de 25OHD étaient significativement associés à des tumeurs plus importantes (au moment du diagnostic) et des taux élevés associés à de plus petites tumeurs du sein.
- Des taux sanguins élevés de vitamine D au moment du diagnostic étaient significativement associés à une meilleure survie globale et survie spécifique à la maladie.
- l'incidence du cancer du sein s'est confirmée être plus élevée chez les femmes ménopausées (60% des femmes diagnostiquées avec un cancer du sein sont ménopausées). La carence en vitamine D était également plus fréquente après la ménopause.
- Les chercheurs ont également constaté que les gènes de la vitamine D influençaient de manière significative les niveaux de 25(OH)D sérique, mais n'étaient pas corrélés avec la taille de la tumeur ou la survie.

La vitamine D influe sur l'expression de l'activité des gènes liés au cancer du sein, y compris la différenciation cellulaire, la croissance cellulaire et l'angiogenèse, qui sont tous liés au développement et à la progression du cancer. La vitamine D se lie au récepteur de la vitamine D. L'impact de la vitamine D sur le cancer du sein est influencé par le génotype de VDR; les femmes peuvent avoir l'un des nombreux variants du gène VDR et ces polymorphismes du gène influencent les effets anti-carcinogènes potentiels de la vitamine D. L'effet de la vitamine D sur le risque de cancer du sein est également modifié par le taux de calcium consommé depuis diverses combinaisons de calcium et de vitamine D et peut avoir des effets différents sur la prolifération et la différenciation cellulaire.

Est-ce qu'une carence en vitamine D au moment du diagnostic peut prédire la récurrence? Une fois qu'une femme a été diagnostiquée, y-a-t-il un avantage à augmenter le niveau de

vitamine D? Est-ce qu'une supplémentation en vitamine D après le traitement affecte le pronostic à long terme? Peu d'études ont tenté de répondre à ces questions.

Une étude prospective qui a utilisé le sang conservé des patients atteints de cancer du sein pour mesurer les niveaux de vitamine D constaté que les femmes avec des niveaux de vitamine D déficients avaient un risque significativement accru de récurrence à distance et de décès par rapport à ceux ayant un niveau suffisant. Les auteurs ont conclu que la carence en vitamine D peut être associée à une moindre survie dans le cancer du sein (114).

Le niveau optimal de vitamine D pour la prévention du cancer du sein semble être d'au moins 45 ng/ml (45 à 60 ng/mL peut être une fourchette cible appropriée). Étant donné que la plupart des femmes s'exposent peu au soleil et qu'il existe peu de sources alimentaires de vitamine D, une supplémentation en vitamine D3 est nécessaire pour la plupart des femmes. Cela est particulièrement vrai pour les femmes à la peau foncée pour qui la photosynthèse de la vitamine D est moins efficace et l'insuffisance en vitamine D est très fréquente.

#### a- Cancer de la prostate

Dans un premier temps, des études observationnelles avaient conclu que la vitamine D ne permettait pas de diminuer le risque de cancer de la prostate (études ayant mesuré un taux sérique à l'entrée de l'étude avec un suivi jusqu'à 27 ans après). La vitamine D peut avoir peu d'effet sur le cancer de la prostate à mesure qu'il progresse dans les premiers stades de la croissance jusqu'à ce que la maladie soit détectée. Toutefois, une étude récente de

Harvard associant des professionnels de la santé a constaté que les patients ayant des taux sériques de vitamine D bas étaient plus susceptibles de mourir d'un cancer de la prostate que ceux avec des taux de vitamine D plus élevés.

De nouvelles preuves dans la littérature suggèrent une association positive entre le taux sérique de 25(OH)D et la survie de certains types de cancer.

Une étude menée de janvier 2008 à décembre 2010 portant sur 54 patients atteints de cancer de la prostate en stade IV a montré la survie moyenne globale était de 49,4 mois (IC 95%: 38,1 à 60,7). La survie moyenne était 32,6 mois pour les patients avec un taux  $\leq$  à 32 ng/ml et 62,4 mois pour les patients avec un taux  $>$  32 ng/ml ( $p = 0,02$ ). Les patients avec des taux  $>$  32 ng/ml avaient un risque significativement plus faible de mortalité par rapport à ceux ayant un taux  $\leq$  32 ng / ml. (HR = 0,19, IC 95% 0,04 à 0,87;  $p = 0,03$ ) Les taux circulants élevés de sérum de 25(OH)D étaient associés positivement à la survie chez les patients atteints de cancer métastatique de la prostate. Bien que ces résultats doivent être confirmés dans des essais cliniques prospectifs, cette étude ajoute à la masse croissante de la littérature sur le rôle pronostique du taux sérique de vitamine D dans le cancer (115).

Une autre étude prospective incluant 1260 hommes qui ont été diagnostiqués avec un cancer de la prostate après avoir fourni un échantillon de sang en 1993-1995 et 1331 sujets témoins montre que des taux supérieurs de 25(OH)D étaient associés à une réduction de 57% du risque de cancer de la prostate mortel (OR = 0,43, IC à 95% = 0,24 à 0,76) (116).

Dans une grande étude prospective sur la mortalité par cancer de la prostate (1260 cas contre 1331 contrôles), les hommes ayant la plus haute concentration plasmatique de 25(OH)D avaient un risque diminué de moitié par rapport aux hommes avec un taux très inférieur de 25(OH)D (89).

Une étude menée en 2012 avait pour but de déterminer si une supplémentation de 4000 UI/jour de vitamine D pendant 1 an avait une influence sur le taux de PSA ou la progression de ce taux chez des patients atteints de cancer de la prostate à faible risque sous surveillance active par biopsies. Cinquante-deux sujets ont été inclus dans l'étude. Aucun effet indésirable associé à la supplémentation en vitamine D n'a été observé ; aucune influence de la supplémentation sur les niveaux de PSA n'a été observée. Cependant, 24 des 44 sujets (55%) ont montré une diminution du nombre de noyaux positifs ou une diminution du score de Gleason; cinq sujets (11%) n'ont pas montré de changement; 15 sujets (34%) ont montré une augmentation du nombre de noyaux positifs ou score de Gleason (117).

Dans une étude cas témoin ayant inclus 1447 cas de cancer de la prostate (153 avancé, 469 de haut grade) et 1449 contrôles sains, des chercheurs ont étudié les associations entre la concentration circulante totale de 25(OH)D avec le cancer de la prostate. Cette étude a fourni la preuve que la baisse des concentrations de 25(OH)D étaient associés à des cancers plus agressifs (avancé contre les cancers localisés et haute-contre bas grade-Gleason), mais il n'y avait aucune preuve d'une association avec le risque global de cancer de la prostate (118).

Une revue de la littérature et une méta-analyse menée en 2011 sur l'association entre la vitamine D et le risque de cancer de la prostate ont fourni peu de preuves pour soutenir un rôle majeur de la vitamine D dans la prévention du cancer de la prostate ou dans sa progression (119).

#### b- Cancer colorectal

Les chercheurs ont trouvé qu'il existe un lien entre la vitamine D et le cancer colorectal. Les personnes atteintes de cancer colorectal ont tendance à avoir de faibles niveaux de vitamine D. Les personnes qui ont des niveaux élevés de vitamine D sont moins susceptibles de développer un cancer colorectal. Les personnes ayant des niveaux plus élevés de vitamine D qui ont déjà le cancer colorectal sont plus susceptibles d'avoir de meilleurs résultats et sont moins susceptibles de mourir d'un cancer. Cependant, la recherche n'a pas été en mesure de démontrer encore que les taux bas de vitamine D pouvaient être la cause de la survenue d'un cancer colorectal. Une méta-analyse incluant 1822 cancers du côlon et 868 cancers du

rectum a rapporté une association inverse entre le taux circulant de 25(OH)D et le risque de cancer colorectal, avec une association plus forte pour le cancer rectal (63,120).

Une expérience réalisée en 2006 aux Etats Unis appelée Initiative sur la santé des femmes a étudié un grand nombre de femmes post-ménopausées. Les chercheurs ont donné à des femmes soit une supplémentation de 1000 mg de calcium et 400 UI de vitamine D, soit une pilule factice pendant 7 ans. Les résultats ne montraient pas de différence dans le risque de développer un cancer colorectal (121,122).

En 2011, différents chercheurs ont ré-analysé les résultats de cette étude parce qu'ils pensaient qu'il y avait des biais. Un grand nombre de femmes dans cette étude prenaient de la vitamine D ou de calcium de manière autonome et celles-ci avaient été exclues. Ils ont donc constaté que les femmes du groupe supplémenté en calcium et vitamine D avaient un risque diminué de 17% de cancer colorectal ; par contre les femmes du groupe calcium - vitamine D prenant également des suppléments de calcium ou de vitamine D de manière autonome n'avaient pas une protection supplémentaire contre le cancer colorectal.

Un article publié en 2011 a regardé 9 études différentes portant sur les niveaux de vitamine D et le risque de développer un cancer du côlon ou du rectum plus tard dans la vie. Les personnes ayant des taux sériques élevés de vitamine D avaient un risque diminué de 50% de développer un cancer du rectum, et de 23% de développer un cancer du côlon par rapport aux personnes ayant les plus faibles niveaux de vitamine D. Il y avait un lien plus fort entre la vitamine D et le cancer du rectum que la vitamine D et le cancer du côlon. Cependant cette étude observationnelle ne permet pas de conclure à un lien de causalité entre un taux insuffisant en vitamine D et la survenue d'un cancer colorectal (123).

Une étude réalisée en 2011 aux États-Unis a analysé l'influence d'une supplémentation sur une population avec des polypes au niveau du côlon ou du rectum. Les participants à l'étude ont été divisés en 4 groupes, un groupe recevant 2000 mg de calcium par jour, un autre 800 UI de vitamine D par jour, un autre groupe 800 UI de vitamine D et 2000 mg de calcium par jour, et un dernier groupe une pilule placebo. Les personnes recevant de la vitamine D avaient des taux inférieurs de 77% d'inflammation par rapport au groupe recevant la pilule factice. Les hommes du groupe vitamine D avaient une plus grande diminution de l'inflammation que les femmes du groupe vitamine D. Cela signifie que les personnes atteintes de polypes ayant des taux élevés de vitamine D pourraient être moins susceptibles d'avoir une cancérisation. Les personnes ayant un syndrome inflammatoire majeur étaient plus susceptibles d'avoir de moins bons résultats et des tumeurs qui se propagent plus rapidement (124,125).

Une étude de 2007 a inclus des patients atteints d'un cancer du côlon vivants dans l'une des trois régions de Norvège avec des taux différents d'exposition au soleil. Les chercheurs ont également examiné la saison pendant laquelle le cancer du côlon avait été diagnostiqué, et les ont suivis pendant 28 ans. Les personnes atteintes de cancer du côlon vivant dans la région la plus ensoleillée avaient un risque plus faible de décès par cancer. Les résultats de survie étaient meilleurs pour les gens qui avaient été diagnostiqués en été ou en automne ;

des taux élevés de vitamine D dans le corps pourraient améliorer les chances de survie du cancer colorectal. Cette étude observationnelle ne permet pas de conclure avec certitude si un taux de vitamine D haut permet d'avoir de meilleurs résultats dans le cancer du côlon (126).

## 1) Pathologies respiratoires virales et bactériennes et asthme

Concernant les pathologies virales ou bactériennes, les macrophages ont un VDR, et quand ils ingèrent un agent infectieux, tels que le bacille de la tuberculose, les récepteurs Toll-like sont activés, ce qui entraîne la transduction de signal pour augmenter l'expression du VDR et du CYP27B1. A son tour, la 25(OH)D est convertie en 1,25(OH)<sub>2</sub>, qui signale au noyau d'augmenter l'expression de la cathélicidine, une protéine qui tue les défenses d'agents infectieux, tels que la tuberculose (85,46,127).

L'étude de Bruce et al. souligne qu'il n'y a pas suffisamment d'informations disponibles pour promouvoir la vitamine D comme un agent anti-infectieux car il serait prématuré de suggérer que la vitamine D pourrait être utile pour améliorer la résistance de l'hôte à la tuberculose, la grippe ou tout autre organisme infectieux (128).

Mais il existe deux essais réussis randomisés de supplémentation en vitamine D et montrant un risque réduit de la grippe. Une étude impliquant des femmes ménopausées afro-américains vivant dans l'État de New York, a trouvé une réduction de l'incidence de 60% des rhumes et de la grippe pour les femmes prenant 800 UI/j de la vitamine D, et une réduction de 90% pour les femmes qui prennent 2000 UI / j de vitamine D (129).

Une autre étude impliquant 334 enfants d'âge scolaire au Japon menée de décembre 2008 à mars 2009, dont la moitié prenant 1200 UI/j de vitamine D3 et l'autre prenant un placebo, a trouvé un risque relatif de 0,36 (IC à 95% : 0,17- 0,79, p = 0,006) pour ceux supplémentés en vitamine D soit une réduction du risque de 64% pour la grippe de type A (130). Aucun effet de la vitamine D a été trouvé pour la grippe de type B, qui est généralement moins fréquente que la grippe de type A. Il a également été observé que les enfants ayant pris de la vitamine D quotidiennement présentaient une réduction du risque relatif de 93% (RR: 0,17, IC 95%: 0,04, 0,73, p = 0,006) d'avoir une crise d'asthme par rapport aux enfants non supplémentés (131).

Dans une étude observationnelle prospective dans le Connecticut portant sur 198 adultes en bonne santé pendant la saison automne-hiver 2009-2010, un taux de 25-hydroxyvitamine D > 38ng/ml a été associé à une réduction significative (p <0,0001) du risque de développer des infections virales respiratoires aiguës (132).

Une cause fréquente de décès après l'infection de la grippe est la pneumonie bactérienne. Une étude a montré que l'indice de dose solaire ultraviolet-B a expliqué une variance de 46% des taux de létalité de la grippe dans 12 collectivités des États-Unis au cours de la pandémie de 1918-1919 A (H1N1). Les mécanismes proposés sont la réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires, ce qui pourrait également expliquer une partie des avantages de la vitamine D, puisque l'infection à H1N1 donne naissance à une tempête

de cytokines ; un taux suffisant permettrait une réduction des infections bactériennes secondaires (133).

En 2009, les femmes enceintes et les patients immunodéprimés avaient un risque accru grave de grippe A H1N1 (134). Dans une étude australienne, la grossesse et le statut d'autochtone ont été associés à une grippe grave (135). La carence en vitamine D est fréquente chez les femmes enceintes (5-50%) et chez les nourrissons allaités au sein (10-56%), et cela en dépit de l'utilisation généralisée des vitamines en postnatal, car celles-ci sont insuffisantes pour maintenir le taux sérique de 25(OH)D > 32 ng/ml (136). Il a été prouvé que la vitamine D réduit le risque d'infection bactérienne ou virale dans une enquête sur les mécanismes en jeu (137), également lors d'une analyse des facteurs épidémiologiques aux Etats-Unis (variation géographique, variations saisonnières, disparités raciales et les co-morbidités) (138) et lors d'une étude observationnelle dans une unité de soins intensifs (139).

Pour l'asthme, des niveaux élevés de 25(OH)D au cours de la grossesse ont été associés à une diminution de la maladie asthmatique dans l'enfance de près de 50%. Les nouveau-nés ayant un taux de 25(OH)D inférieur à 10 ng/ml étaient deux fois plus susceptibles de développer des infections des voies respiratoires par rapport à ceux ayant des taux de 30 ng/ml ou plus (140).

La vitamine D a été impliquée dans le renversement de la résistance aux corticostéroïdes et le remodelage des voies aériennes, qui sont les caractéristiques de la maladie pulmonaire obstructive chronique et de l'asthme sévère (141).

## 2) Douleurs musculosquelettiques et céphalées

Les symptômes musculosquelettiques et les céphalées sont fréquents dans la population générale.

### Douleurs musculosquelettiques :

La vitamine D a un rôle dans la fatigue musculaire, les douleurs musculosquelettiques persistantes et les douleurs osseuses allant jusqu'à l'ostéomalacie. Il a été suggéré qu'une carence en vitamine D est associée à la douleur musculo-squelettique non spécifique.

Dans une étude transversale de cohorte multiethnique réalisée en 2003 à Minneapolis, des chercheurs ont montré que parmi les 150 patients inclus consultant pour des douleurs ostéoarticulaires non spécifiques, 140 avaient des taux de 25(OH)D inférieurs à 20 mg/ml et près d'un tiers d'entre eux des taux inférieurs à 8 ng/ml. Les participants ayant les taux les plus bas étaient des afro-américains, des hispaniques et des indiens (142).

Par la suite une étude de cohorte multicentrique sur 994 patients turcs et allemands vivants en Turquie ou en Allemagne a permis de constater que 75% des patients turcs avaient une concentration sérique en vitamine D inférieure à 20 ng/ml ; 60 % des patients turques se plaignaient de douleurs généralisées contre 15% des allemands (143).

L'objectif d'une étude prospective française menée en 2009 en Rhône-Alpes dans 13 cabinets de médecine générale était d'évaluer l'effet de la correction du déficit en vitamine D (défini par un taux < 50 nmol/L) sur les douleurs musculosquelettiques ; la fatigue et la qualité de vie dans une population âgée de 18 à 50. La correction du déficit en vitamine D a permis une diminution significative du niveau d'intensité douloureuse selon l'Échelle Verbale Simple ( $p = 0,034$ ) et l'Échelle Numérique ( $p < 0,001$ ), de la consommation d'antalgiques ( $p = 0,002$ ) et de la gêne à la réalisation des activités de la vie quotidienne suivantes : les courses, le ménage, une marche de plus d'un kilomètre ( $p < 0,001$ ) et l'habillement ( $p = 0,012$ ). La correction a eu un impact positif tant au niveau physique, psychique que social (144).

Une étude européenne de 2010 réalisée chez 3875 hommes âgés de 40 à 79 ans, a montré qu'après ajustement pour l'âge et les activités physiques, les douleurs chroniques diffuses et autres types de douleurs étaient associées à une augmentation de respectivement 50 et 30% du risque relatif d'avoir une hypovitaminose (< 15 ng/ml) (145).

Une étude iranienne a évalué l'éventuelle association de la douleur musculo-squelettique à une carence en vitamine D et la réponse des patients à la supplémentation en vitamine D.

Des patients adultes atteints de douleurs musculo-squelettiques ont été inclus dans l'étude. Les concentrations sériques de 25(OH)D, de calcium, de phosphate, de la phosphatase alcaline et de la PTH ont été déterminées. S'il y avait une carence en vitamine D, une supplémentation orale en vitamine D a été donnée. L'évaluation de la douleur et sa réponse au traitement ont été effectuées à l'aide de l'échelle d'évaluation visuelle. La plupart des patients (95,4%) avaient une carence en vitamine D. Cinquante-trois patients soit 85,5%, ont été répondeurs à la supplémentation avec une concentration en vitamine D significativement plus élevée que dans le groupe des non répondeurs ( $60,6 \text{ nmol/l} \pm 27,6$  et  $39,2 \pm 9,6 \text{ nmol/l}$ , soit  $p > 0,01$ ). Dans cette étude un traitement en vitamine D a pu soulager la douleur chez la majorité des patients présentant des douleurs musculosquelettiques non spécifiques (146).

Une étude danoise transversale menée au printemps 2011 au Centre de la colonne vertébrale du Danemark a recruté un total de 152 patients avec une lombalgie non spécifique. Les participants ont été recrutés au Centre de la colonne vertébrale du Danemark du Sud au printemps 2011. Deux tiers des patients inclus présentait des concentrations normales de vitamine D  $> 50 \text{ nmol / L}$ . Aucune corrélation n'a été observée entre carence en vitamine D, le sexe, l'âge, l'intensité de la lombalgie, et la durée de la douleur. Des taux sériques faible de vitamine D et les changements de classification Modic sont associés de manière significative avec un odds ratio de 0,30 (IC à 95% 0,12, 0,75) tandis que la faiblesse, les paresthésies et les douleurs généralisées ne le sont pas (147).

### Céphalées :

En 2010, un certain nombre d'observations suggère un lien entre les faibles taux sériques de vitamine D et l'incidence plus élevée de la douleur chronique. Quelques rapports de cas ont montré un effet bénéfique de la thérapie de vitamine D chez les patients souffrant de maux de tête. Une revue de la littérature pour définir une relation entre le taux de vitamine D et la prévalence des céphalées, a montré qu'il y avait une tendance à une prévalence plus importante dans les latitudes plus hautes. La prévalence sur l'année pour la migraine était plus élevée à des latitudes plus élevées. Il y avait peu d'études sur la variation saisonnière des céphalées.

Cependant, les données disponibles indiquent une augmentation de la fréquence des attaques de céphalées à l'automne-hiver et moins en été. Ce profil de céphalée correspond aux variations saisonnières des niveaux de sérum de vitamine D. La présence du récepteur de la vitamine D, de la 1 alpha-hydroxylase et de la protéine *vitamin-D-binding* dans l'hypothalamus suggère en outre un rôle de la carence en vitamine D dans la génération des céphalées (148).

Une étude menée rétrospectivement en 2013 sur des patients ayant des céphalées de tension a montré que cinquante-deux patients (sur 71 soit 73%) avaient un faible taux sérique de 25(OH)D (<20 ng / dl). Quarante-vingt-treize pour cent des patients ont signalé des douleurs musculo-squelettiques. Environ 50% des patients répondaient aux critères de l'ostéomalacie biochimique. Un faible taux sérique de 25(OH)D (<20 ng/dl) était significativement associée à des maux de tête, des douleurs musculo-squelettiques, et l'ostéomalacie. Cela suggère que les douleurs musculo-squelettiques chroniques et les céphalées chroniques peuvent être liées à une carence en vitamine D. Les douleurs musculo-squelettiques liées à la carence en vitamine D sont généralement expliquées par l'ostéomalacie des os. Par conséquent, les auteurs ont supposé l'existence d'une ostéomalacie du crâne pour la génération des céphalées (céphalées ostéomalaciques?) (149).

### 3) Dépression

Cette pathologie est définie dans le cadre du DSM IV par la présence d'au moins 5 critères dont au moins 2 critères spécifiques. Les critères spécifiques sont les suivants : humeur dépressive, perte d'intérêt ou de plaisir (anhédonie), sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée et les idées suicidaires récurrentes. Les critères non spécifiques sont les suivants : troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), agitation ou ralentissement psychomoteur, troubles de l'appétit (augmenté ou diminué avec gain ou perte de poids), difficultés de concentration et fatigue ou perte d'énergie.

La prévalence en médecine générale a été évaluée dans une étude menée en France dans la région de Montpellier. 1151 patients ayant consulté 46 médecins généralistes ont été inclus. D'après leurs réponses au PHQ, 14,9 % des patients remplissaient les critères DSM-IV de trouble dépressif majeur ou de trouble anxieux, dont 66,3 % étaient détectés comme ayant un trouble psychiatrique par le médecin généraliste. Le taux de détection était de 51 % pour les patients remplissant les critères de trouble dépressif (majeur ou non), anxieux ou somatoforme. Quarante-vingt pour cent des patients recevant la prescription d'un anxiolytique ou d'un antidépresseur avaient un trouble psychiatrique d'après le médecin généraliste et 48,8 % avaient un diagnostic de trouble dépressif majeur ou de trouble anxieux d'après le PHQ. Cette étude montre la fréquence élevée des troubles psychiatriques dans une étude régionale française en médecine générale (150). À l'instar d'autres pays, environ la moitié des cas est détecté par les MG. Près de la moitié des patients traités par anxiolytique/antidépresseur ne remplissaient pas ou plus les critères diagnostiques de dépression majeure ou d'anxiété.

La vitamine D est considérée comme un neurostéroïde (151) et on sait que ses métabolites sont capables de passer la barrière hémato-encéphalique (152). Du fait de la présence des récepteurs à la vitamine D dans les aires cérébrales incluant l'hippocampe, lequel est associé au développement de la dépression (153), on peut émettre l'hypothèse d'un effet de la vitamine D sur le risque dépressif. D'après certaines études observationnelles, il y aurait un rôle potentiel de la vitamine D dans la moindre incidence de la dépression, certains y trouvant une association positive et d'autres non. Le métabolite actif de la vitamine D stimulerait la production de sérotonine et de ce fait contribuerait à améliorer certains états dépressifs.

Le mécanisme d'intervention de la vitamine D reste encore flou mais la corrélation entre la carence en vitamine D et la dépression a été récemment mis en avant et a abouti à des résultats controversés.

Une étude iranienne réalisée en 2011-2012 a voulu étudier l'effet de 2 injections uniques de 150000 et 300000 UI de vitamine D sur l'amélioration de la dépression chez des patients déprimés et carencés en vitamine D. Un total de 120 patients a été inclus et ils ont été répartis au hasard entre 3 groupes : un supplémenté par 300000 UI (G300), un autre par

150000 UI (G150) et un autre avec placebo. Après 3 mois d'intervention, les taux sériques de vitamine D étaient de 60,2 nmol/ml pour le groupe G300, de 54,6 nmol/ml pour le G150, et de 28,2 nmol/L pour le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Les résultats de l'étude ont révélé que la correction de la carence en vitamine D a amélioré l'état de dépression, et qu'une dose d'injection unique de 300 000 UI de vitamine D était sûre et plus efficace qu'une dose de 150 000 UI ( $p=0,003$ ) (154).

Une étude menée à l'Université du Queensland a examiné si la supplémentation en vitamine D conduit à des améliorations dans diverses mesures du fonctionnement cognitif et émotionnel. Des jeunes adultes en bonne santé ont été recrutés, 128 au total. Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir de la vitamine D (une capsule par jour, contenant 5000 UI de cholécalférol) ou une capsule placebo identique pendant six semaines. Malgré une augmentation importante de vitamine D dans le groupe actif, aucun changement significatif n'a été observé sur la mémoire de travail ( $p = 0,30$ ), l'inhibition de la réponse ( $p = 0,37$ ), la flexibilité cognitive ( $p = 0,24$ ). Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Mais les auteurs concluent sur un intérêt de réaliser cette même étude mais sur une population ciblée pathologique (155).

Un article de 2011 a voulu faire le point sur les recherches sur toute insuffisance en vitamine D et la contribution au développement d'une dépression (156). Les études transversales ont identifié des associations entre les taux faibles de vitamine D et la dépression, mais elles n'ont pas réussi à déterminer si la carence en vitamine D est une cause antérieure, en corrélation ou la conséquence de la dépression. Il n'y a actuellement pas de preuves suffisantes pour argumenter en faveur d'une supplémentation en vitamine D chez les patients souffrant de dépression, mais une telle stratégie est digne de considération chez les patients déprimés, dont le mode de vie et de résidence géographique peut indiquer un risque d'insuffisance en vitamine D.

Un autre article souligne le fait que certaines études cliniques et épidémiologiques transversales, montrent que de faibles niveaux de vitamine D sont associés de façon significative avec les niveaux plus élevés de symptômes dépressifs ou avec un diagnostic de dépression (157).

Une étude de 2012 a comparé les symptômes dépressifs chez les participants avec un taux haut ou bas de 25(OH)D, et a examiné si la supplémentation en vitamine D3 permettait d'améliorer les symptômes chez les personnes déprimées carencées. Les participants ont été randomisés pour recevoir soit un placebo soit 40 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 6 mois. Les personnes non carencées ont été utilisées comme contrôles imbriqués. Les faibles taux sériques de 25(OH)D sont associés à des symptômes dépressifs ( $p < 0,05$ ), mais aucun effet significatif d'une supplémentation n'a été trouvé sur les symptômes dépressifs par rapport au placebo (158).

En raison d'une qualité médiocre des études de traitement, l'efficacité de la vitamine D pour la dépression ne peut être évaluée de manière adéquate. Les données actuelles ne démontrent pas de façon définitive que la carence en vitamine D est une cause ou est un facteur de risque de développer une dépression ou que la vitamine D est un traitement efficace pour la dépression. Ce qui est admis c'est qu'un taux sérique faible est corrélé avec des symptômes dépressifs plus forts.

## I. Analyse

L'insuffisance ou la carence en vitamine D a été associée à plusieurs types de pathologies que l'on rencontre fréquemment en médecine générale, ce qui ouvre un champ d'études pour la médecine générale pour confirmer ou infirmer les effets bénéfiques extra-osseux de la vitamine D.

Pour les pathologies artérielles et le risque cardiovasculaire, un déficit en vitamine D favoriserait un état inflammatoire chronique de la paroi artérielle ; la vitamine D aurait donc un effet antiinflammatoire sur le système cardiovasculaire. En post infarctus direct, une supplémentation en vitamine D permettrait une diminution des taux de cytokines inflammatoires, ce qui expliquerait le rôle cardioprotecteur de la vitamine D. Des taux inférieurs à 15 ng/ml augmenteraient le risque d'évènements cardiovasculaires surtout chez les personnes souffrant d'hypertension. La supplémentation en vitamine D à dose modérée à élevée réduirait le risque de maladies cardiovasculaires. Mais il existe encore peu de données pour promouvoir une supplémentation en vitamine D en prévention cardiovasculaire.

Le syndrome métabolique est associé à des taux bas de vitamine D en particulier sur le HDL-cholestérol. La carence en vitamine D est associée à un profil lipidique athérogène. Un taux sérique de vitamine D supérieure à 30 ng/ml permettrait d'avoir un cholestérol total inférieur, un LDL réduit, un HDL plus élevé et des triglycérides diminués. La supplémentation en vitamine D permettrait une amélioration du LDL-cholestérol, mais ces résultats restent non confirmés, du fait que certaines études montrent le contraire : un essai randomisé (17) montrait que la supplémentation ne permettait pas d'améliorer le profil lipidique après 8 semaines.

Pour l'HTA, la recherche a montré que les personnes ayant des niveaux de vitamine D plus élevés sont plus susceptibles d'abaisser leur pression artérielle et sont moins susceptibles de développer l'hypertension. Des études ont montré que la prise d'un supplément de vitamine D peut réduire la pression artérielle chez les personnes souffrant d'hypertension. Un système de pression artérielle hyperactif peut conduire à une tension artérielle élevée, la vitamine D peut aider à réduire le risque d'hypertension : certaines recherches ont montré que la prise d'une supplémentation en vitamine D aide à réguler le système de pression sanguine en diminuant la systolique mais pas la diastolique. Cependant, tous les essais ne montrent pas une réduction de la pression artérielle après la prise de vitamine D. Cela signifie que nous ne pouvons pas dire avec certitude si la vitamine D est un facteur principal dans la prévention de l'hypertension ou aide à diminuer la pression artérielle. D'autres études cliniques sont nécessaires pour dire avec certitude si oui ou non la vitamine D peut aider à diminuer la pression artérielle et réduire le risque d'hypertension.

Rappelons que sur le diabète de type 2, la vitamine D a une action sur la sécrétion de l'insuline, sur la sensibilité secondaire à l'insuline et sur l'inflammation intervenant dans le processus physiologique du diabète. Globalement, les études menées ont conclu à une réduction du risque de diabète d'environ 40% si le taux sérique est supérieur à 30 ng/ml avec un risque important de diabète si le taux est inférieur à 20 ng/ml. Aucun effet bénéfique de la supplémentation sur la physiologie du prédiabète ou sur le diabète de type 2 n'a été montré mais sur une étude menée pendant 1 an, on a pu constater une amélioration de l'hémoglobine glyquée. Une supplémentation permettrait d'améliorer la sensibilité à l'insuline et diminuerait le risque d'insulinorésistance.

Pour les pathologies auto-immunes, les études indiquent un rôle potentiel de la vitamine D dans la prévention de maladies auto-immunes, mais des essais randomisés et contrôlés sont nécessaires pour établir l'efficacité clinique d'une supplémentation en vitamine D chez les sujets malades ou à risque. Bien que plusieurs études ont rapporté les effets immunomodulateurs de la vitamine D sur les fonctions biologiques et les processus de développement des maladies auto-immunes, il n'existe pas de preuves solides pour recommander une supplémentation en vitamine D pour prévenir ou améliorer les patients atteints de maladies auto-immunes sur la base des résultats obtenus lors de ces études à court terme en dehors de la SEP. Pour la PR, un statut vitaminique adéquat améliorerait les symptômes et l'intensité des douleurs mais il existe peu d'études évaluant les effets d'une supplémentation. Pour le diabète de type 1, cela se passerait dès la grossesse avec un nécessité de mieux supplémenter les femmes enceintes car si les mères ont un taux optimal, il y a un moindre risque de développer un diabète de type 1. Par la suite également, les enfants bien supplémentés diminueraient leur risque de développer ce diabète. Pour le SEP, la vitamine D aurait un rôle protecteur dans le risque de développer une SEP ainsi qu'un rôle dans l'amélioration de l'évolution de la maladie. La vitamine D est un agent immunomodulateur inhibant les lymphocytes Th1 et stimulant les Th2 et Treg. Une supplémentation permettrait une moindre progression du handicap, mais pas de réduction de l'apparition des lésions d'hypersignaux à l'IRM. Et l'étude BENEFIT a montré un intérêt de la supplémentation comme un traitement adjuvant. Pour la maladie de Crohn, la supplémentation serait bénéfique sur le risque de développement de la maladie et diminuerait le risque de rechute.

En ce qui concerne les cancers, les plus fréquents dans la population générale sont les cancers du sein, de la prostate et du colon. Un taux sérique adéquat de vitamine D, c'est-à-dire supérieur à 40 ng/ml, est associé à un risque moins important de développer un cancer du sein, à un risque diminué de rechute, à une taille et une gravité moindres de la tumeur et à une meilleure survie. Concernant le cancer de la prostate, il existe une association positive entre un taux suffisant de vitamine D et une réduction du risque de cancer ; la survie est également plus importante quand le taux est meilleur. Le risque de cancer mortel est diminué si le patient n'est pas en insuffisance. On n'a pas trouvé d'influence de la supplémentation sur le taux de PSA mais les résultats sont divergents. Une méta-analyse en 2011 n'évoque pas de rôle majeur de la vitamine D sur le cancer prostatique. Pour le cancer colorectal, un taux adéquat diminue le risque de cancer surtout pour le cancer rectal. Une

supplémentation permet de diminuer le risque de cancer colorectal en diminuant l'inflammation, surtout chez les personnes porteuses de polypes à risque de cancérisation.

Concernant les pathologies respiratoires aiguës, on note une réduction de l'incidence des rhinites et gripes avec un taux dépassant 30 voire 40 ng/ml. La vitamine D est considérée comme un agent anti-infectieux de par son action d'augmentation de l'expression de la cathélicidine et d'autre part par la réduction des cytokines proinflammatoires. Un taux satisfaisant de vitamine D (c'est-à-dire supérieur à 30 ng/ml) protégerait et diminuerait l'asthme, et entraînerait une diminution de l'incidence de l'eczéma.

Concernant les douleurs musculosquelettiques, une carence inférieure à 20 ng/ml augmente leur incidence, par contre une supplémentation diminue l'intensité des douleurs musculosquelettiques mais pas dans le cadre des lombalgies. Sur les céphalées, des taux faibles sont associés à une incidence plus forte avec quelques effets bénéfiques de la supplémentation. Certains auteurs évoqueraient une origine ostéomalacique des céphalées et douleurs musculosquelettiques.

On note une association entre le taux faible et les symptômes dépressifs, par contre aucun effet de la supplémentation sur l'amélioration de la dépression.

Certaines études n'ont pas montré d'efficacité de la supplémentation en vitamine D, surtout dans le cadre du diabète comme les études suivantes :

- L'étude (29) n'a mis en évidence aucune preuve d'un effet bénéfique de la supplémentation.
- Une supplémentation pendant 3 mois (31) n'a pas apporté de changement dans la physiopathologie du prédiabète chez des afroaméricains en surpoids ou obèses.
- Dans l'étude (32), l'HbA1c était légèrement plus faible mais aucun effet d'une supplémentation pendant 12 mois sur la sensibilité à l'insuline ou sur le risque de développer un diabète.
- L'étude (42) n'a montré aucun effet de la supplémentation sur la réduction du risque de diabète.

Dans le cadre de l'hypertension artérielle, la supplémentation n'a aucune action sur la diastolique alors qu'elle diminue la systolique.

Les recommandations actuelles de 400 à 1000 unités de vitamine D3 par jour ne peuvent pas être suffisantes pour atteindre un taux de 25(OH)D de 40 ng/ml et certains experts estiment que les apports allant jusqu'à 4000 UI par jour sont sûrs et appropriés. Certaines études ont utilisé des doses de jusqu'à 50 000 UI/semaine, une posologie qui ne semble pas donner lieu à une toxicité de la vitamine D à court terme. Toutefois, les données à ce jour suggèrent que le seuil de toxicité est compris entre 10 000 et 40 000 UI de vitamine D par jour pour une

utilisation à long terme. Il y a donc nécessité à modifier les recommandations d'apport afin de profiter des effets extra-osseux de la vitamine D. Par contre ces effets ont besoin d'être encore confirmés par de nouvelles études plus uniformisées avec des doses plus importantes sur des populations cibles indemnes de maladies ou atteintes d'une pathologie.

Ce terrain d'étude est propice en médecine générale où nous avons accès à cette population. La médecine générale est amenée à développer la recherche et il serait très intéressant de réaliser des études sur la supplémentation dans la population en générale, dans des populations cibles atteintes de diverses pathologies. Dans l'année à venir, de nombreuses études vont rendre compte de leurs résultats sur les effets extra-osseux de la vitamine D en prévention et en curatif.

## Conclusion

La vitamine D, au départ appelée vitamine antirachitique, a révélé depuis quelques années qu'elle avait d'autres avantages avec des effets extra-osseux intéressants dans le cadre de la médecine préventive. De nombreux récepteurs à la forme active de la vitamine D, la 1,25(OH) vitamine D ou calcitriol, sont répartis dans le corps, cela a conduit à mener de nombreuses études évaluant les effets de cette vitamine. D'ailleurs on parle de vitamine mais en réalité elle agit telle une hormone stéroïdienne avec un récepteur nucléaire.

De nombreuses études dans le monde, dont l'étude SUVIMAX en France, montrent qu'une majorité de la population est déficiente en vitamine D et cette carence serait transmissible à l'enfant dès la naissance par une mère carencée. Ce manque de vitamine serait un facteur de risque de développer de nombreuses maladies telles que des pathologies cardiovasculaires, des maladies auto-immunes, des cancers. Un déficit même sévère peut être facilement corrigé par une supplémentation, qui ne présente que très peu de risque. De plus financièrement parlant, à l'heure où l'on nous parle d'économie de santé, la supplémentation est extrêmement abordable par rapport aux coûts de ces maladies une fois celles-ci diagnostiquées.

Alors la question d'une supplémentation de la population générale se pose et des études montrent qu'il y aurait un intérêt significatif à obtenir puis maintenir un taux satisfaisant en vitamine D afin de rester en bonne santé ou de l'améliorer si nous sommes déjà malades. En revanche, il est certain qu'à l'heure actuelle de nombreuses spécialités s'intéressent à ce sujet et élaborent des études pour répondre à ces questions, les résultats sont à venir.

Des recommandations de supplémentation ont été proposées par le groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) en 2011 pour les adultes de plus de 65 ans [<http://www.grio.org/documents/rcd-10-1361186132.pdf>] et par le comité de nutrition de la Société Française de pédiatrie en 2012 pour les enfants et adolescents [[http://www.sf-pediatrie.com//sites/default/files/pdf/RECOMMANDATIONS\\_DE\\_LA\\_SFP/Reco\\_VIT\\_D\\_VersionFR\\_VF.pdf](http://www.sf-pediatrie.com//sites/default/files/pdf/RECOMMANDATIONS_DE_LA_SFP/Reco_VIT_D_VersionFR_VF.pdf)]. Une supplémentation est également recommandée au 7<sup>ème</sup> mois chez la femme enceinte (HAS 2005). Par contre en dehors de ces indications, c'est le néant.

De part ce travail, il serait donc intéressant de pouvoir mettre en place des recommandations de supplémentation pour le reste de la population.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Doherty TM, Tang W, Dascalos S, et al. Ethnic origin and serum levels of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 1997;96(5):1477-1481.
2. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation*. 1997;96(6):1755-1760.
3. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(3):722-724.
4. Holick MF. Nutrition: D-iabetes and D-eath D-efying vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(7):388-390.
5. Grundmann M, Haidar M, Placzko S, et al. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303(9):29.
6. Arnon Y, Itzhaky D, Mosseri M, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review [published online January 12, 2013]. *Clin Rev Allergy Immunol*.
5. Grundmann M, Haidar M, Placzko S, et al. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303(9):29.
7. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-511.
8. Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):963-968.
9. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4584-4591.
10. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*. 2009;124(3):e362-e370.
11. Welsh P, Doolin O, McConnachie A, et al. Circulating 25OHD, dietary vitamin D, PTH, and calcium associations with incident cardiovascular disease and mortality: the MIDSPAN Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12): 4578-4587.

12. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med.* 2010;152(5):315-323.
13. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152(5):307-314.
14. Serum 25-hydroxyvitamin D is independently associated with high-density lipoprotein cholesterol and the metabolic syndrome in men and women. Kevin C. Maki, Martyn R. Rubin, Les G. Wong, Jamie F. McManus, Christopher D. Jensen, John W. Marshall, Andrea Lawless in *Journal of clinical Lipidology*, volume 13, Issue 4, 289-296, August 2009.
15. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: A meta-analysis of randomized controlled trials. Hao Wang, Ning Xia, Yang Yang and Dao-Quan Peng in *Lipids in Health and Disease* March 2012, 11:42.
16. Vitamin D May Not Improve Lipid Levels: A Serial Clinical Laboratory Data Study. In *Circulation*. 2012 Jun 20. Ponda MP, Huang XX, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. The Rockefeller University, New York.
17. The Short-Term Effects of Vitamin D Repletion on Cholesterol A Randomized, Placebo Controlled Trial in Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology – Sept 2012 (American Heart Association) Manish P. Ponda, Kathleen Dowd, Dennis Finkelstein, Peter R. Holt, Jan L. Breslow .
18. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229-238.
19. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system in *J Clin Invest.* 2002 Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP ;110(2):229-238.
20. [Vitamin D and subsequent systolic hypertension among women.](#) Flojaune C Griffin, Crystal A Gadegbeku, MaryFran R Sowers in *American Journal of Hypertension* 11/2010; 24(3):316-21.
21. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Hypertension Rates . Simran K. Bhandari MD·Shahe Pashayan MD·In Lu A. Liu MS·Scott A. Rasgon MD·Dean A. Kujubu MD·Thomas Y. Tom MD and John J. Sim MD in *The Journal of Clinical Hypertension*- Volume 13, Issue 3, pages 170 177, March 2011.
22. Ullah, M. et al. Does Vitamin D Deficiency Cause Hypertension? Current Evidence from Clinical Studies and Potential Mechanisms. *International Journal of Endocrinology* 2010;579640;1-11.

23. Witham, M. et al. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension* 2009;27;1948-1954.
24. Kunutsor, S. K. et al. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *European Journal of Epidemiology* 2013;28;205-221.
25. Forman, J. et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension* 2013;61;779-785.
26. Larsen, T. et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation During Winter Months in Patients with Hypertension: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Hypertension* 2012;25;1215-1222.
27. Carrara, D. et al. Cholecalciferol administration blunts the systemic renin-angiotensin system in essential hypertensives with hypovitaminosis D. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone-system* 2013;15;82-87.
28. Circulating 25- hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies in *Diabetologia*. 2012;55(8):2173-2182. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, et al.
29. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2012;29(8):142-150.
30. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies. In *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1422-8. doi: 10.2337/dc12-0962. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB.
31. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. Harris S S, Pittas A G, Palermo N J. In *Diabetes Obes Metab*. 2012 Sep;14(9):789-94.
32. High-Dose Vitamin D Supplementation in People With Prediabetes and Hypovitaminosis D in *Diabetes Care* October 1, 2012. Mayer B. Davidson, Petra Duran, Martin L. Lee and Theodore C. Friedman.
33. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance in *Diabetologia* European Association for the Study of Diabetes A. Deleskog, A. Hilding, K. Brismar, A. Hamsten, S. Efendic and C.-G. Östenson.
34. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Calcium Intake, and Risk of Type 2 Diabetes After 5 Years: Results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study). In *Diabetes Care*. 2011 Mar 23. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, Sikaris K, Grantham N, Ebeling PR, Daly RM.
35. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. In *Clin Chem*. 2013 Feb;59(2):381-91. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG.
36. Circulating 25- hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies in *Diabetologia*. 2012;55(8):2173-2182. Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, et al.

37. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2012;29(8):142-150.
38. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies. In *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1422-8. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB.
39. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. Harris S S, Pittas A G, Palermo N J. In *Diabetes Obes Metab*. 2012 Sep;14(9):789-94.
40. High-Dose Vitamin D Supplementation in People With Prediabetes and Hypovitaminosis D in *Diabetes Care* October 1, 2012. Mayer B. Davidson, MD, Petra Duran, BS, Martin L. Lee, PHD and Theodore C. Friedman.
41. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance in Diabetologia European Association for the Study of Diabetes. A. Deleskog, A. Hilding, K. Brismar, A. Hamsten, S. Efendic and C.-G. Östenson.
42. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Calcium Intake, and Risk of Type 2 Diabetes After 5 Years: Results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study). In *Diabetes Care*. 2011 Mar 23. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, Sikaris K, Grantham N, Ebeling PR, Daly RM.
43. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. In *Clin Chem*. 2013 Feb;59(2):381-91. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG.
44. Scragg R, et al. Serum 25OHD, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 2004.
45. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases [published online December 14, 2012]. *Clin Rev Allergy Immunol*.
46. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):471-478.
47. Szekely JI, Pataki A. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(6):683-704.
48. Higgins MJ, Mackie SL, Thalayasingam N, Bingham SJ, Hamilton J, Kelly CA. The effect of vitamin D levels on the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis [published online January 23, 2013]. *Clin Rheumatol*

49. Villaggio B, Soldano S, Cutolo M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 downregulates aromatase expression and inflammatory cytokines in human macrophages. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6): 934-938.
50. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(1):72-77.
51. The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. Colditz GA<sup>1</sup>, Manson JE, Hankinson SE. in *J Womens Health*. 1997 Feb;6(1):49-62.
52. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 a (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(4): 453-456.
53. Haga HJ, Schmedes A, Naderi Y, Moreno AM, Peen E. Severe deficiency of 25-hydroxyvitamin D3 (25-OH-D3) is associated with high disease activity of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013;15:15.
54. Schwalfenberg GK. Solar radiation and vitamin D: mitigating environmental factors in autoimmune disease. *J Environ Public Health*. 2012;2012:619381.
55. Knip M, Akerblom HK. Early nutrition and later diabetes risk. *Adv Exp Med Biol*. 2005;569:142-150.
56. Lucas RM, Ponsonby AL, Pasco JA, Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutr Rev*. 2008;66(12):710-720.
57. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the offspring. *Diabetologia*. 2000;43(9):1093-1098.
58. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-1503.
59. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med*. 2004;229(11):1136-1142.
60. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. Antico A, Tampona M, Tozzoli R, Bizzaro N. Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale Civile, Cittadella, Italy; In *Autoimmun Rev*. 2012 Jul 7.
61. Preclinical Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Type 1 Diabetes in a Cohort of US Military Personnel In *American Journal of Epidemiology*, March 13, 2012. Kassandra L. Munger\*, Lynn I. Levin, Jennifer Massa, Ronald Horst, Tihamer Orban and Alberto Ascherio .
62. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study . D. Gorham, C. F. Garland, A.

A. Burgi, S. B. Mohr and K. Zeng, et al. in *Diabetologia*, 2012, Volume 55, Number 12, Pages 3224-3227.

63. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(12):827-838.

64. Buttigliero C, Monagheddu C, Petroni P, et al. Prognostic role of vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients: a systematic review. *Oncologist*. 2011;16(9): 1215-1227.

65. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD007470.

66. Irlam JH, Visser MM, Rollins NN, Siegfried N. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD003650.

67. 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(8):2606-2613.

68. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60-65.

69. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. [Munger KL](#), [Levin LI](#), [Hollis BW](#), [Howard NS](#), [Ascherio A](#). In *JAMA* 2006 Dec 20;296(23):2832-8.

70. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3): 645-651.

71. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. Joost Smolders , Jan Damoiseaux , Paul Menheere , Raymond Hupperts in *Journal of Neuroimmunology* 194 (2008) 7–17.

72. Vitamine D dans la prise en charge de la sclérose en plaques. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Asokan GV, Robak EW, Whamond L. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12.

73. Simon KC, Munger KL, Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(3):246-251.

74. Burton JM, Kimball S, Vieth R, et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(23):1852-1859.

75. Stein MS, Liu Y, Gray OM, et al. A randomized trial of highdose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(17):1611-1618.

76. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(3): 261-266.

77. Weinstock-Guttman B, Mehta BK, Ramanathan M, et al. Vitamin D and multiple sclerosis. *Neurologist*. 2012;18(4):179-183.
78. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility J D Simmons, C Mullighan, K I Welsh, D P Jewell in *Gut* 2000;47:211–214.
79. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. Timothy A Sentongo, Edisio J Semaao, Nicolas Stettler, David A Piccoli, Virginia A Stallings, and Babette S Zemel in *Am J Clin Nutr* 2002;76:1077–81.
80. Direct and Indirect Induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-Defensin\_2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease Tian-Tian Wang, Basel Dabbas, David Laperriere, Ari J. Bitton, Hafid Soualhine, Luz E. Tavera-Mendoza, Serge Dionne, Marc J. Servant, Alain Bitton, Ernest G. Seidman, Sylvie Mader, Marcel A. Behr, and John H. White in *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* VOL. 285, NO. 4, pp. 2227–2231, January 22, 2010
81. Jorgensen SP, Agnholt J, Glerup H, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32(3):377-383.
82. Bartels LE, Jorgensen SP, Bendix M, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 modulates dendritic cell phenotype and function in Crohn's disease. *Inflammopharmacology*. 2013;21(2):177-186.
83. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(1):141-160.
84. Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(6):567-579.
85. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3): 266-281.
86. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005;26(5):662-687.
87. Harris DM, Go VL. Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr*. 2004;134(12,suppl):3463S-3471S.
88. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):18-28.
89. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(9):690-699.
90. Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of allcause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8):2644-2652.

91. Giangreco AA, Nonn L. The sum of many small changes: microRNAs are specifically and potentially globally altered by vitamin D(3) metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol.*; 2013 Jan 16.
92. Harris DM, Go VL. Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr.* 2004;134(12, suppl):3463S-3471S.
93. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1548-1554.
94. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002;94(6):1867-1875.
95. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited access data set. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(4):1144-1149.
96. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(21):2287-2288.
97. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-58.
98. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293(18):2257-2264.
99. Holick MF. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(2):183-190.
100. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4): 1153-1158.
101. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(7):684-696.
102. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(6):1586-1591.
103. Holick MF. Vitamin D, sunlight and cancer connection. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013;13(1):70-82.
104. Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(9):1016-1026.
105. Grant WB. Lower vitamin-D production from solar ultraviolet-B irradiance may explain some differences in cancer survival rates. *J Natl Med Assoc.* 2006;98(3):357-364.

106. John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(5):399-406.
107. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(17):1301-1311.
108. Lowe LC, Guy M, Mansi JL, et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Eur J Cancer.* 2005;41(8):1164-1169.
109. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):1991-1997.
110. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):708-711
111. Vitamin D Intake and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women. Omer Dizdar, MD; Hakan Harputluoglu, MD; Kadri Altundag, MD in *Lin Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1050-1059.
112. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in early and advanced breast cancer. C Palmieri, T MacGregor, S Girgis, D Vigushin in *Journal clinic pathol* 2006.
113. Vitamin D status and breast cancer in Saudi Arabian women: case-control study in *Am J Clin Nutr* July 2013 Fatimah M Yousef, Elizabeth T Jacobs, Paul T Kang, Iman A Hakim, Scott Going, Jehad M Yousef, Rajaa M Al-Raddadi, Taha A Kumosani, and Cynthia A Thomson.
114. Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. April A. N. Rose, Christine Elser, Marguerite Ennis, [Pamela J. Goodwin](#) In [Breast Cancer Research and Treatment](#) October 2013, Volume 141, Issue 3, pp 331-339.
115. The association between pre-treatment serum 25-hydroxyvitamin D and survival in stage IV prostate cancer. In *Journal of Clinical Oncology*, Vol 31, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2013: 5036 Pankaj G. Vashi, Digant Gupta, Kristen Trukova, Gwendolyn M Lambert and Carolyn Lammersfeld.
116. Vitamin D-Related Genetic Variation, Plasma Vitamin D, and Risk of Lethal Prostate Cancer: A Prospective Nested Case-Control Study. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, Nimptsch K, Hollis BW, Dupre N, Platz EA, Stampfer MJ, Giovannucci E. In *J Natl Cancer Inst.* 2012 Apr 12.
117. Results in a Decrease of Positive Cores at Repeat Biopsy in Subjects with Low-Risk Prostate Cancer under Active Surveillance in *The Journal of Clinical Endocrinology &*

Metabolism April 16, 2012; 2012-1451 . Marshall DT, Savage SJ, Garrett-Mayer E, Keane TE, Hollis BW, Horst RL, Ambrose LH, Kindy MS, Gattoni-Celli S.

118. Associations of circulating 25-hydroxyvitamin D with prostate cancer diagnosis, stage and grade. In *Int J Cancer*. 2011 Oct 27. Gilbert R, Metcalfe C, Fraser WD, Donovan J, Hamdy F, Neal DE, Athene Lane J, Martin RM.

119. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. In *Cancer Causes Control*. 2011 Jan 4. Gilbert R, Martin RM, Beynon R, Harris R, Savovic J, Zuccolo L, Bekkering GE, Fraser WD, Sterne JA, Metcalfe C.

120. Lee JE, Li H, Chan AT, et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res*. 2011; 4(5):735-743.

121. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.

122. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, et al. Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1144-9.

123. Lee JE, Li H, Chan AT, et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physician's Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(5):735-743.

124. Hopkins MH, Owen J, Ahearn T, et al. Effects of supplemental vitamin D and calcium on biomarkers of inflammation in colorectal adenoma patients: a randomized, controlled clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(10):1645-1654.

125. College of American Pathologists. *Colon Polyps: Colon Adenomatous Polyps*. 2011. Web. Accessed 13 January 2014.

126. Moan J, Porojnicu A, Lagunova Z, et al. Colon cancer: prognosis for different latitudes, age groups and seasons in Norway. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2007;89:148-155.

127. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):95-102.

128. Bruce D, Ooi JH, Yu S, Cantorna MT. Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235:921-7

129. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007;135:1095 - 6; author reply 1097-8.

130. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1255-60.

131. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. In *Am J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1255-60. Epub 2010 Mar 10. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H.
132. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One* 2010;5:e11088.
133. Grant WB, Giovannucci D. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918/1919 influenza pandemic in the United States. *Dermato-Endocrinology* 2009;1:215-9.
134. Lapinsky SE. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit Care Med* 2010;38(4 Suppl): e52-7 .
135. Kelly H, Mercer G, Cheng A. Quantifying the risk of pandemic influenza in pregnancy and Indigenous people in Australia in 2009. *Euro Surveill* 2009;14. pii: 19441.
136. Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr* 2009;102:876 – 881.
137. Mookherjee N, Rehaume LM, Hancock RE. Cathelicidins and functional analogues as antiseptis molecules. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:993-1004.
138. Grant WB. Solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D may reduce the risk of septicemia. *Dermato-Endocrinology* 2009;1:37-42.
139. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, Tangpricha V. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *JTransl Med* 2009;7:28.
140. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*. 2011;127(1):e180-e187.
141. Sundar IK, Rahman I. Vitamin D and susceptibility of chronic lung diseases: role of epigenetics. *Front Pharmacol*. 2011;2:50.
142. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain in Mayo Clin Proc, 2003 Dec, 78 (12) : 1463-70 Plotnikoff GA, Quigley JM.
143. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany : identification of risk factors in *Osteoporos int* 2006 ; 17(8) : 1133-40 Erkal MZ et coll.

144. Douleurs musculo-squelettiques non systématisées diffuses et déficit sévère en vitamine D. Étude avant-après en médecine générale. Marie-France Le Goaziou, Edwige Bodier, Gilbert Souweine, Alain Moreau, Corinne Perdrix, Marie Flori, Christian Dupraz in *Presse Med.* 2013; 42: e106–e113.
145. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men : results from the European Male Ageing study in *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69(8) : 1448-52 Mc Beth J et coll.
146. Is Vitamin D Deficiency associated with Non Specific Musculoskeletal Pain? *Glob J Health Sci.* 2012 Nov 11;5(1):107-11. Abbasi M, Hashemipour S, Hajmanuchehri F, Kazemifar AM.
147. Vitamin D levels appear to be normal in Danish patients attending secondary care for low back pain and a weak positive correlation between serum level Vitamin D and Modic changes was demonstrated: a cross-sectional cohort study of consecutive patients with non-specific low back pain in *BMC Musculoskeletal Disorders*, Volume 14, March 2013 Jannick Vaaben Johansen, Claus Manniche and Per Kjaer.
148. The prevalence of headache may be related with the latitude: a possible role of Vitamin D insufficiency? *J Headache Pain.* 2010 May 13. Prakash S, Mehta NC, Dabhi AS, Lakhani O, Khilari M, Shah ND.
149. Interrelationships between chronic tension-type headache, musculoskeletal pain, and vitamin D deficiency: Is osteomalacia responsible for both headache and musculoskeletal pain? *Ann Indian Acad Neurol.* 2013 Oct;16(4):650-8. Prakash S, Kumar M, Belani P, Susvirkar A, Ahuja S.
150. Prévalence des troubles psychiatriques en médecine générale selon le Patient Health Questionnaire (PHQ): adéquation avec la détection par le médecin et le traitement prescrit. Norton J, De Roquefeuil G, David M, Boulenger J P, Ritchie K et Mann A.
151. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D: New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002, 13:100–105.
152. Bertone-Johnson ER: Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev* 2009, 67:481–492.
153. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ: Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005, 29:21–30.
154. The effect of 2 different single injections of high dose of vitamin D on improving the depression in depressed patients with vitamin D deficiency: a randomized clinical trial. Mozaffari-Khosravi H, Nabizade L, Yassini-Ardakani SM, Hadinedoushan H, Barzegar K in *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Jun;33(3):378-85.
155. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults--a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2011;6(11):e25966. Epub 2011 Nov 4. Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WM, Eyles DW, Kvaskoff D, McGrath JJ.
156. 'D' for depression: any role for vitamin D? 'Food for Thought' II. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Oct;124(4):243-9. Parker G, Brotchie H.
157. Vitamin D and depression. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2011 Feb;49(2):15-8. Howland RH.
158. 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 Jul 12. Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CE, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, Svartberg J, Jorde R.

## EFFETS EXTRA-OSSEUX DE LA VITAMINE D

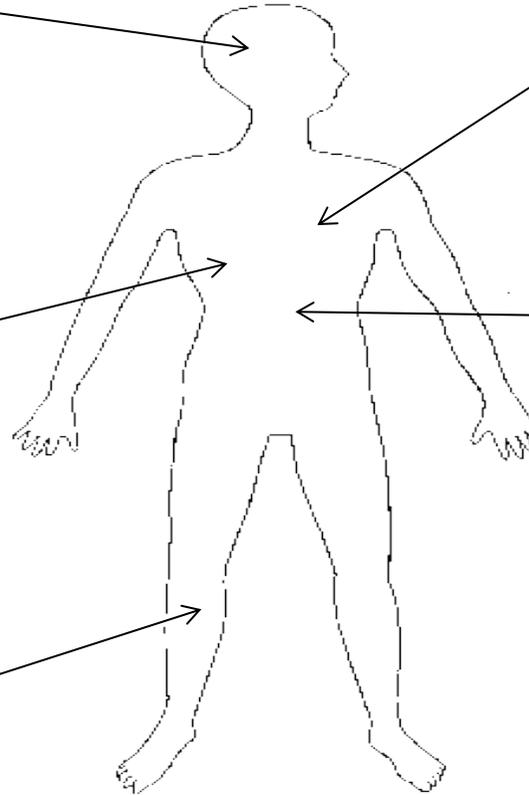
**DEPRESSION** : variation saisonnière des symptômes dépressifs, taux adéquat = moindre intensité des symptômes dépressifs. Pas d'effet prouvé de la supplémentation sur l'amélioration.

### **PATHOLOGIES RESPIRATOIRES ET**

**ASTHME** : agent anti-infectieux et anti-inflammatoire. Taux > 30-40 ng/ml = diminution de incidence des rhinites et gripes, de l'asthme.

### **DOULEURS MUCULOSQUELETTIQUES ET**

**CEPHALEES** : taux adéquat = diminution de intensité des douleurs, moindre importance des céphalées. Origine ostéomalacique ?



**MALADIES CARDIOVASCULAIRES** : effet antiinflammatoire de la vitamine sur le système cardiovasculaire, diminution du LDL-cholestérol, diminution de la tension artérielle systolique. Effet positif de la supplémentation : rôle cardioprotecteur.

**DIABETE DE TYPE 2** : taux sérique > 30 ng/ml = diminution du risque de diabète de 40%. Amélioration de HbA1c. Diminution de l'insulinorésistance. Aucun effet bénéfique démontré de la supplémentation sur le prédiabète.

**CANCERS** : propriété anti-inflammatoire de la vitamine D dans la carcinogénèse. Taux > 40 ng/ml = diminution du risque de cancer du sein, du risque de récurrence et meilleure survie. Taux adéquat = diminution du risque de cancer prostatique sans effet positif d'une supplémentation sur le taux de PSA et diminution du risque de cancer colorectal surtout pour le rectum.

**MALADIES AUTO-IMMUNES** : rôle immuno-modulateur de la vitamine D ; rôle potentiel dans la prévention des maladies auto-immunes. Statut vitaminique adéquat = amélioration des symptômes de PR, diminution du risque de diabète de type 1, moindre progression du handicap dans SEP, diminution du risque de rechute pour maladie de Crohn.

NOM : Deloor Demay

PRENOM : Aurore

**Titre de Thèse :** Bases pharmacodynamiques et efficacité de la vitamine D en prévention primaire et secondaire de pathologies rencontrées en médecine générale. Une revue de la littérature.

### RESUME

La vitamine D présente un intérêt grandissant en médecine grâce à la découverte de ses effets extra-osseux. Elle a un mécanisme d'action génomique grâce à un récepteur nucléaire présent dans de nombreux organes, lui permettant d'agir dans de nombreux processus physiologiques normaux ou pathologiques. La vitamine D a une origine exogène alimentaire et endogène par synthèse cutanée à partir du 7-déhydrocholestérol. Elle permettrait de prévenir ou réduire le risque de nombreuses maladies comme les maladies cardiovasculaires, les maladies auto-immunes, le diabète de type 2, les cancers, les pathologies respiratoires aiguës, l'asthme, les douleurs et les syndromes dépressifs. Une supplémentation de la population générale serait intéressante à mettre en place, d'autant plus que le risque de toxicité est quasi nul et que le coût est moindre que les traitements curatifs de ces diverses pathologies.

### MOTS-CLES

Vitamine D ; effets extra-osseux ; médecine générale ; supplémentation ; prévention.