

VITAMINE D

Etat des lieux établi par le Fonds français pour l'alimentation et la santé

SOMMAIRE

I. LES SOURCES DE VITAMINES D	p.2
Les sources alimentaires	p.2
Synthèse par l'organisme	p.2
II. METABOLISME DE LA VITAMINE D	p.3
Activation de la vitamine D	p.4
Effets génomiques « classiques »	p.4
Effets génomiques « non classiques »	p.4
Effets non génomiques	p.4
III. VITAMINE D ET SANTE	p.5
Les effets squelettiques de la vitamine D	p.5
Les effets musculaires de la vitamine D	p.6
Vitamine D, cerveau et cognition	p.8
Vitamine D et cancer	p.10
Vitamine D et santé cardiovasculaire	p.10
Vitamine D et maladies auto-immunes	p.10
IV. APPORTS ET BESOINS	p.11
Epidémiologie du déficit en vitamine D	p.11
Les apports recommandés en vitamine D	p.14
Les risques d'hypervitaminose D	p.15
IV. SUPPLEMENTATION ET ENRICHISSEMENT DES ALIMENTS	p.16
Quelle supplémentation ?	p.16
Enrichissement des aliments	p.16
VI. CONCLUSION	p.17
REFERENCES	p.18

RESUME

La vitamine D joue un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie phospho-calcique et est essentielle au développement et au maintien de la minéralisation osseuse. Sa carence a des conséquences biologiques et cliniques pouvant aboutir à des signes de rachitisme chez l'enfant et d'ostéomalacie (défaut de minéralisation) chez l'adulte, avec déformations osseuses et hypotonie musculaire.

De plus, la 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol, forme active de la vitamine D, est maintenant considérée comme un régulateur physiologique de la prolifération-différenciation de nombreux types cellulaires et comme un modulateur des défenses immunitaires de l'organisme.

L'insuffisance et/ou la carence en vitamine D semble ainsi de plus en plus être un des facteurs influençant le risque de survenue de nombreuses pathologies, faiblesse musculaire et affections neurodégénératives et pourrait jouer un rôle dans la survenue de maladies inflammatoires et auto-immunes ainsi que de certains cancers.

Cette synthèse des connaissances, établie par le FFAS, conduit à faire plusieurs recommandations.

INTRODUCTION

La vitamine D joue un rôle majeur pour la croissance et la santé osseuse. Outre ces effets « classiques », elle possède d'autres fonctions - « non classiques »-, en particulier sur le muscle et le cerveau. De nombreuses données épidémiologiques et expérimentales lui attribuent un rôle dans la prévention de multiples affections, notamment certains cancers et maladies auto-immunes, événements cardio-vasculaires et hypertension, maladies dégénératives.

Le statut en vitamine D constitue un problème de santé publique mondial, y compris en France. Les études sont relativement anciennes, mais dans le monde, la population ayant un déficit avéré est estimée à plus d'un milliard (Holick, 2007). Plus de 50 %

des jeunes adultes en bonne santé sont déficients en vitamine D (Holick, 2006) et plus de 90 % des patients consultant en médecine primaire pour des douleurs musculo-squelettiques non spécifiques présentent une insuffisance avérée en vitamine D (Plotnikoff, 2003). Chez les plus de 65 ans, la prévalence de la déficience en vitamine D varie de 40 à 100 % selon les études (Holick, 2007) et les seuils considérés. En France, 43 % à 50 % des adultes (selon les études) sont déficients.

Une controverse existe quant à la nécessité ou non d'effectuer des dosages sanguins systématiques, et quant aux doses de supplémentation à proposer aux personnes carencées.

I - LES SOURCES DE VITAMINE D

La vitamine D a deux origines : elle est apportée par l'alimentation mais surtout synthétisée par l'organisme.

I-1- Les sources alimentaires

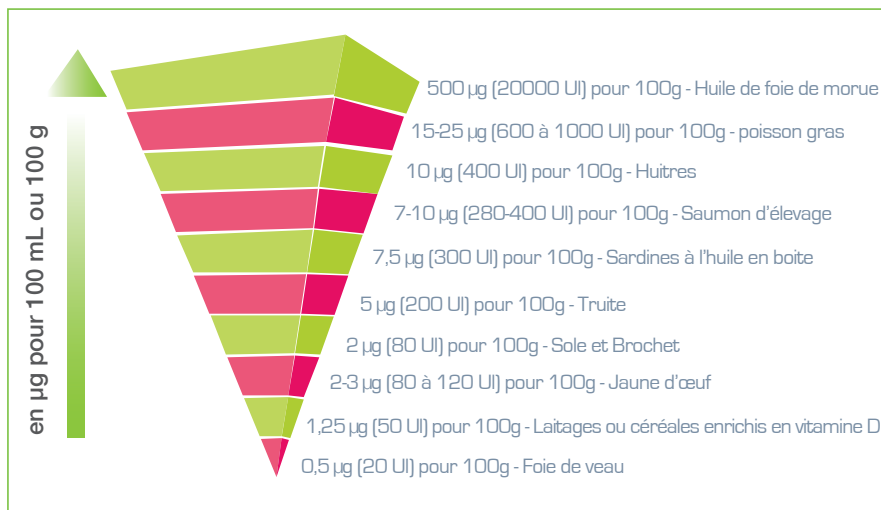
L'alimentation apporte de la vitamine D₂ ou ergocalciférol (d'origine végétale) et de la vitamine D₃ ou cholécalciférol (d'origine animale).

Les sources de vitamine D₂ sont très peu nombreuses. Les sources de vitamine D₃ sont plus nombreuses, principalement les poissons gras (figure 1). La vitamine D est une vitamine liposoluble (soluble dans les graisses) donc liée à la teneur en lipides des

aliments. La vitamine D résiste à la chaleur jusqu'à 180°C, pour une durée de cuisson ordinaire.

Les principales sources d'apport en vitamine D dans la population française étaient (en 2007) les poissons (31 % des apports chez les enfants et 38 % chez les adultes), les œufs (9 % chez les enfants et 10 % chez les adultes) et le fromages (7 % chez les enfants et 8 % chez les adultes) (Afssa, 2009).

Figure 1 : Les principales sources alimentaires de vitamine D₃ en teneur (source Ciqual 2012)



L'unité internationale (UI) est une unité de mesure utilisée notamment pour les vitamines et certains médicaments. Elle est basée sur l'activité biologique mesurée (ou son effet).

Elle est établie par convention internationale, par le Comité de Standardisation Biologique de l'OMS, qui fournit une préparation de référence pour la substance, détermine arbitrairement le nombre d'UI contenues dans cette préparation et spécifie une procédure biologique pour comparer d'autres préparations à la préparation de référence.

1 UI de vitamine D est l'équivalent biologique de 0,025 µg de vitamine D₂ ou D₃.

I-2- Synthèse par l'organisme

L'organisme synthétise de la vitamine D₃ au niveau de la peau sous l'action des rayonnements UVB. C'est la source principale.

Le terme « vitamine », c'est-à-dire un produit « vital » que l'organisme ne peut pas produire, est donc largement inapproprié pour la vitamine D.

On estime que, pour un adulte en bonne santé, l'exposition au soleil (sans crème solaire) peut procurer de 80 % à 90 % de la vitamine D requise mais sou-

vent moins en France (Landrier 2014).

Une simple exposition des mains, des avants-bras et du visage pendant 10 à 15 minutes entre 11h et 14h, deux ou trois fois par semaine, de mars-avril à octobre suffirait à assurer une large part de la couverture adéquate des besoins d'un adulte en bonne santé. Toutefois, à une latitude comme celle de la France, la capacité de synthèse est quasi nulle entre novembre et février. La capacité à synthétiser de la vitamine D₃

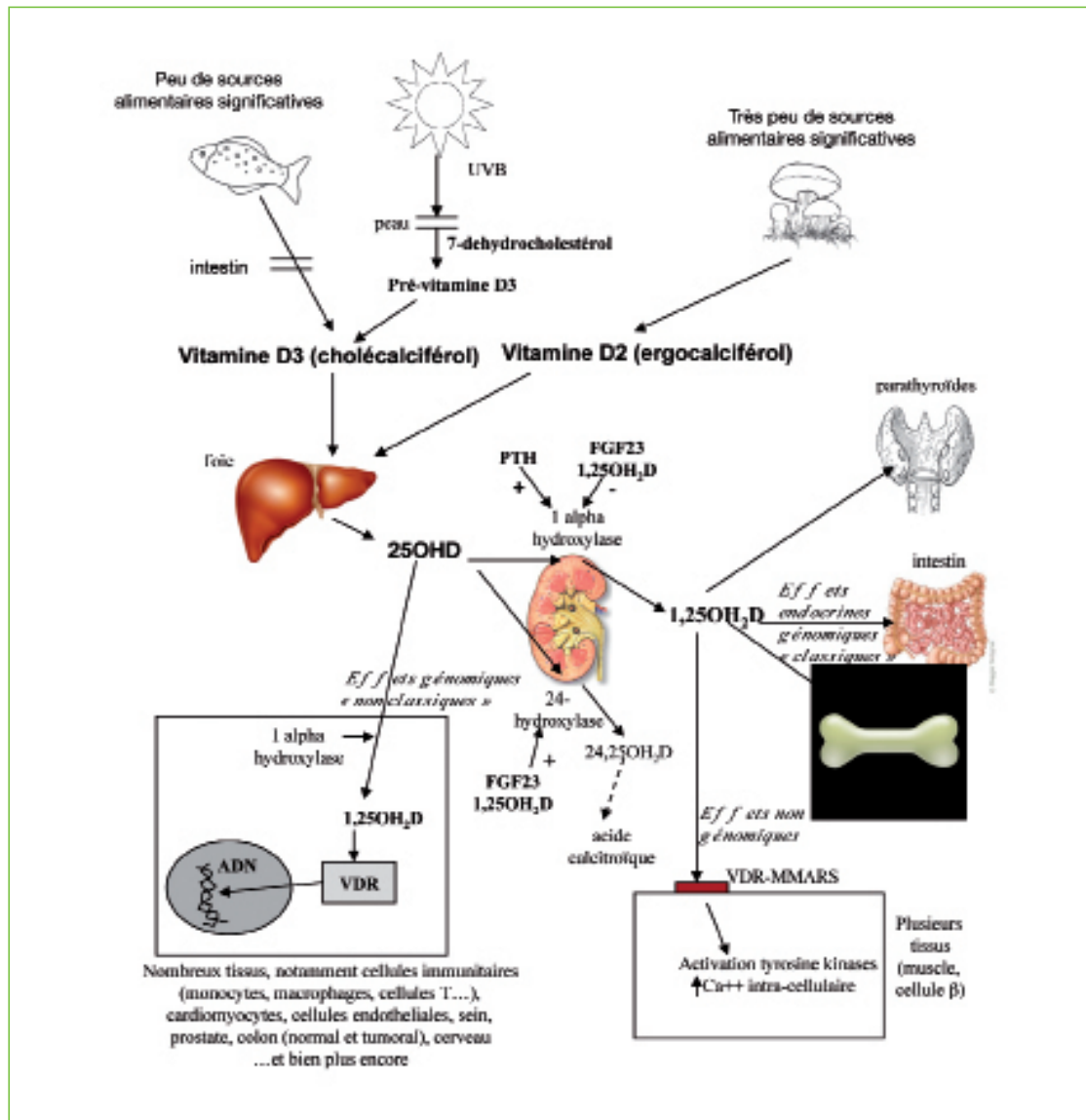
est diminuée chez les personnes âgées (du fait d'un appauvrissement cutané en 7-déhydrocholestérol), chez les personnes à peau pigmentée (la pigmentation agissant comme un filtre pour les UVB), ou en cas de pollution atmosphérique ou de couverture nuageuse.

Le port de vêtements couvrants ou l'utilisation de crèmes solaires (index > 15), indispensables à d'autres égards, empêche la synthèse de vitamine D. La vitamine D se stocke pendant plusieurs mois dans l'organisme : l'apport n'a donc pas besoin d'être régulier.

II - METABOLISME DE LA VITAMINE D

La figure 2 résume les étapes principales du métabolisme de la vitamine D.

Figure 2. Résumé du métabolisme de la vitamine D



II-1- Activation de la vitamine D

La vitamine D (D_2 ou D_3) doit être transformée au niveau hépatique puis au niveau rénal pour devenir pleinement active en se liant à un récepteur présent dans des tissus cibles qu'elle atteint via la circulation sanguine. Elle peut donc être considérée plutôt comme une « pré-pro-hormone » que comme une vitamine.

La vitamine D (D_2 ou D_3) est transportée dans le sang par la *vitamin D binding protein* (VDBP) et est hydroxylée dans le foie pour former la **25-hydroxy vitamine D ou 25(OH)D**. Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée et plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D plus on produit de la 25(OH)D.

Pour devenir pleinement active, la 25(OH)D doit de nouveau être hydroxylée sous l'action d'une enzyme, la 1α -hydroxylase, en **1,25 dihydroxy vitamine D (1,25(OH)2D) ou calcitriol**. Cette seconde hydroxylation se fait classiquement dans les cellules du tubule proximal rénal, mais on sait aujourd'hui qu'elle est possible dans de nombreux autres tissus.

L'hydroxylation par la 1α -hydroxylase rénale est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phospho-calcique. Elle est en particulier stimulée par l'hormone parathyroïdienne (PTH) et inhibée par le *fibroblast growth factor 23* (FGF23) et le calcitriol lui-même.

II-2- Effets génomiques « classiques »

Le calcitriol circulant se comporte comme une hormone et se lie à un récepteur spécifique, le VDR. Ce mécanisme hormonal est la base des effets « classiques » phospho-calciques et osseux de la vitamine D. Il s'agit d'effets génomiques où, une fois qu'il a lié le calcitriol, le VDR se lie à l'ADN en des sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D (*Vitamin D Responsive Elements - VDRE*), stimulant (ou inhibant) ainsi la synthèse de protéines. Les principaux tissus cibles du calcitriol circulant sont la cellule intestinale où il stimule l'absorption du calcium et du phosphate, l'ostéoblaste où il stimule la synthèse de différentes protéines

dont le RANKL qui joue un rôle fondamental dans la résorption osseuse (libération du calcium de l'os) et l'ostéocalcine, le rein où il contrôle l'expression calcium, et les parathyroïdes où il contrôle la sécrétion de PTH.

Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via la formation de composés hydroxylés sur le carbone 24 grâce à une 24-hydroxylase. L'expression de la 24-hydroxylase dans le tubule proximal est stimulée par le FGF23 et le calcitriol. Son importance a été récemment mise en exergue avec la démonstration que des mutations inactivatrices du gène codant pour cette enzyme étaient responsables d'une « hypersensibilité à la vitamine D » responsable d'une hypercalcémie sévère et d'une néphrocalcinose (Schlingmann *et al.*, 2011).

II-3- Effets génomiques « non classiques »

De très nombreux tissus n'ayant rien à voir avec le métabolisme phospho-calcique et osseux expriment le VDR, la 1α -hydroxylase et la 24-hydroxylase. La 25(OH)D pénètre dans ces tissus où elle est transformée en calcitriol. Cette production « périphérique » de calcitriol ne semble pas régulée par les hormones calciotropes (la PTH, le FGF23...) mais dépend d'une concentration suffisante de 25(OH)D dans le liquide extra-cellulaire de ces tissus. C'est la base des effets génomiques « non-classiques » de la vitamine D qu'on peut qualifier d'intracrines, par opposition aux effets classiques endocrines.

II-4- Effets non génomiques

Le calcitriol circulant peut exercer aussi des effets non génomiques sur certains tissus. Si le VDR est parfois nécessaire à certains de ces effets non génomiques, un récepteur nommé MARRS (*Membrane-Associated Rapid Response Steroid-Binding Receptor*) semble également impliqué (Buitrago *et al.*, 2013). Le calcitriol se fixe sur ce récepteur membranaire et déclenche des effets non génomiques, comme l'entrée rapide de calcium et de phosphate dans la cellule, l'activation de tyrosines kinases... (Falkenstein *et al.*, 2000).

III- VITAMINE D ET SANTE

La vitamine D protège contre la déminéralisation de l'os liée à l'âge

III-1- Les effets squelettiques de la vitamine D

La vitamine D est essentielle pour la croissance et la qualité de l'os à tout âge puisqu'elle intervient dans la minéralisation du squelette.

Plusieurs études épidémiologiques démontrent clairement la relation entre la carence en vitamine D et la réduction de la densité minérale osseuse (DMO), l'augmentation du taux de renouvellement osseux et celle de l'incidence des fractures. Par ailleurs, des études d'intervention ont révélé qu'un apport supplémentaire de vitamine D induit une augmentation de la DMO, une diminution du taux de renouvellement osseux et une diminution de l'incidence des fractures (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2005, 2009a, 2009b, 2012 ; Avenell *et al.*, 2009).

III-1.1- Les mécanismes mis en jeu

Le rôle de la vitamine D sur le tissu osseux est dépendant de son implication dans le métabolisme phosphocalcique. La 1,25(OH)₂D permet l'ouverture des canaux calciques intestinaux et stimule ainsi l'absorption du calcium et du phosphate par l'intestin. L'insuffisance ou la carence en vitamine D va donc réduire la disponibilité du calcium pour la minéralisation osseuse. En réaction, la sécrétion de PTH va augmenter. Celle-ci sur-stimule l'hydroxylation de la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D au niveau rénal. Elle accroît aussi le renouvellement osseux, conduisant à une perte osseuse nette. Ce nouvel état d'équilibre est trompeur puisque le statut calcique est rétabli, au détriment d'une augmentation de la destruction osseuse. La perte osseuse chez les patients présentant un déficit en vitamine D est donc principalement due à une hyperparathyroïdie secondaire comme le montrent des concentrations sanguines élevées de PTH.

III-1.2 - Vitamine D et santé osseuse

Dès la fin des années 1920, il a été clairement établi que le rachitisme peut être prévenu et guéri par une exposition directe au soleil, par une irradiation aux UVB et par la consommation d'huile de foie de morue. Les résultats de revues systématiques et de méta-analyses publiées entre les années 2005 et 2012 (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2005, 2009a, 2009b, 2012 ; Avenell *et al.*, 2009) montrent une réduction statistiquement significative des marqueurs ostéoporotiques et du risque de fracture suite à un apport de

vitamine D. La plupart des études se sont intéressées à 3 paramètres associés à la santé osseuse : les marqueurs osseux (marqueurs biologiques, densité minérale osseuse), le taux de fracture et le risque de chute. Ce dernier est davantage lié à la faiblesse musculaire (Cf. infra).

Densité minérale osseuse

De nombreuses études ont montré que le statut en vitamine D était associé à la DMO chez les personnes de 60 ans et plus (Stone *et al.*, 1998 ; Bischoff-Ferrari *et al.*, 2005, Del Puente *et al.*, 2002 ; Melin *et al.*, 2001) et montré que la concentration sérique de 25(OH)D est un facteur indépendant prédictif de l'évolution de la DMO avec l'âge au niveau fémoral et vertébral. Cette association prédictive semble être plus forte chez les sujets présentant une insuffisance ou une carence avérée en vitamine D (Villareal *et al.*, 1991).

Des études d'intervention ont montré qu'un apport quotidien de 400 à 800 UI (10 à 20 µg) associé à du calcium (500 à 1000 mg/j) sur des périodes allant de 2 à 7 ans permet d'augmenter significativement la DMO au niveau du rachis lombaire et du col fémoral de 1 à 3 % chez des femmes ou des hommes de plus de 55 ou 60 ans (Grados *et al.*, 2003 ; Meyer *et al.*, 2004 ; Jackson *et al.*, 2006). Une dose de 400 UI/j sans addition de calcium pendant 2 ans augmente la DMO de la hanche de 3 % (Ooms *et al.*, 1995).

L'injection d'une dose massive unique de 300 000 UI ou l'ingestion quotidienne de 800 UI améliore la DMO de la hanche et du col du fémur en comparaison à un placebo. La dose unique avait dans cette étude des effets supérieurs à la dose quotidienne (Harwood *et al.*, 2004).

Marqueurs biologiques de résorption et de formation osseuses

Globalement, les études montrent que la déplétion (diminution en quantité) en vitamine D provoque une accélération du remodelage osseux. Ainsi, le taux de remodelage osseux a été mesuré chez 7500 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose et présentant différents statuts sériques en 25(OH)D (Kuchuk *et al.*, 2009). Les marqueurs sériques de formation et de résorption osseuses tels que l'ostéocalcine (hormone régulant la formation osseuse) et le CTX (marqueur de dégradation du collagène osseux) étaient significativement plus faibles chez les femmes ayant un statut

en 25(OH) D supérieur à 30 ng/ml comparativement à celles ayant un statut inférieur à 10 ng/ml. Ces données révèlent une réduction du remodelage osseux chez les sujets non déficients en vitamine D, qui présentaient également dans cette étude une DMO de la hanche plus élevée. Une autre étude d'intervention contrôlée contre placebo apportant 400 UI/j (soit 10 µg/j) de vitamine D₃ chez 330 femmes âgées a également montré une diminution des concentrations sériques d'ostéocalcine (Ooms *et al.*, 1995). Des résultats similaires, c'est-à-dire une réduction de 20 à 50 % des marqueurs du remodelage osseux, ont été observés lors de l'utilisation de doses plus importantes de vitamine D, de l'ordre de 800 à 1000 UI/j (soit 20 à 25 µg/j) durant 3 à 6 mois (Kamel *et al.*, 1996 ; Prestwood *et al.*, 1996). A noter que, selon ces études, les marqueurs du remodelage osseux reviennent à leur niveau initial, voire sont augmentés, lors de l'arrêt de la supplémentation en vitamine D.

Taux de fractures

Une douzaine d'études publiées à ce jour ont montré que le risque fracturaire est significativement augmenté chez les sujets présentant une concentration plasmatique de 25(OH) D inférieure à 16 ng/mL (Harwood *et al.*, 2004 ; Chapuy *et al.*, 1992, 2002 ; Lips *et al.*, 1996 ; Pfeifer *et al.*, 2000). *A contrario*, des concentrations sériques de 25(OH)D supérieures à 30 ng/mL correspondent à une diminution du risque de fracture d'environ 25 % (Chapuy *et al.*, 1992, 2002 ; Dawson-Hughes *et al.*, 1997; Trivedi *et al.*, 2003). La plupart des études d'intervention montrent que la vitamine D est capable de réduire le risque de fracture à des doses allant de 400 UI à 800 UI/jour (soit 10 à 20 µg/j) en combinaison ou non avec 500 mg - 1200 mg de calcium (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2005, 2009b, 2012 ; Cranney *et al.*, 2007 ; Robbins *et al.*, 2013 ; Larsen *et al.*, 2004). En revanche, l'injection espacée de fortes doses de vitamine D₃ n'a pas d'effet sur le risque de fracture chez les sujets de 60 ans et plus (Harwood *et al.*, 2004).

III-1.3 - Conclusion

La vitamine D est essentielle pour la croissance et la qualité de l'os. Sa carence entraîne une réduction de la DMO et une augmentation de l'incidence des fractures. Un apport supplémentaire de vitamine D induit une augmentation de la DMO et une diminution de l'incidence des fractures.

Un faiblesse musculaire peut être due à une insuffisance en Vitamine D

III-2- Les effets musculaire de la vitamine D

De nombreuses études montrent une amélioration des aptitudes physiques, de la vitesse et de l'endurance chez des sujets jeunes exposés à des UV ou traités par des suppléments contenant de la vitamine D. Des observations complémentaires font état d'un effet significatif sur la force musculaire, en particulier au niveau des membres inférieurs.

III-2.1- Les mécanismes mis en jeu

La vitamine D module les fonctions de la cellule musculaire par trois mécanismes généraux distincts (Walrand, 2014) :

- par la régulation positive ou négative de la transcription de gènes cibles, c'est l'effet génomique de la vitamine D,
- par l'induction de voies de régulation intracellulaires ne dépendant pas d'un mécanisme transcriptionnel, c'est l'effet non-génomique de la vitamine D,
- par l'existence de variants alléliques du récepteur de la vitamine D (VDR).

La voie génomique influence l'absorption et les flux calciques cellulaires, ainsi que le transport du phosphate à travers la membrane cellulaire. Les modifications des taux calciques intracellulaires induites par la vitamine D semblent moduler la contraction et la relaxation myofibrillaires, affectant ainsi la fonction contractile de ce tissu (Ebashi & Endo, 1968 ; Boland *et al.*, 1995).

D'autre part, la vitamine D, via son action génomique, contribue au contrôle de la prolifération cellulaire et de la différenciation en fibres musculaires matures (Boland *et al.*, 1995 ; Boland, 2011 ; Buitrago *et al.*, 2012, 2013; Costa *et al.*, 1986).

La liaison de la 1,25(OH)₂D au VDR favorise la synthèse protéique et affecte la croissance cellulaire au sein du muscle squelettique (Sorensen *et al.*, 1979 ; Salles *et al.*, 2013), ainsi que la prolifération des cellules musculaires (Gloth *et al.*, 1995).

L'efficacité de la vitamine D sur le muscle peut varier en fonction de certains polymorphismes génétiques du VDR (Pojednic & Ceglia, 2014; Vazquez *et al.*, 1997).

La 1,25(OH)₂D peut agir directement sur la membrane des cellules musculaires, sans influencer l'expression génique (Nemere *et al.*, 1994, 1998 ; Boland, 2011 ; Buitrago *et al.*, 2012, 2013). L'effet non-génomique de la vitamine D peut provoquer des modifications rapides des flux et du métabolisme calcique au sein de la cellule musculaire.

Selon des résultats récents (Salles *et al.*, 2013), la vitamine D pourrait également présenter une action sarcoplasmique sur les voies intracellulaires de régulation du métabolisme protéique. La vitamine D est capable non seulement de stimuler la synthèse protéique dans la cellule musculaire, mais également d'augmenter la quantité du récepteur à l'insuline en provoquant une surexpression de son gène ainsi que de son état de phosphorylation. La vitamine D semble donc augmenter l'effet stimulant de l'insuline et de la leucine sur une voie de régulation de l'initiation de la traduction protéique, résultant en une activation supplémentaire de la synthèse protéique dans les myotubes ; elle potentialise ainsi l'effet de l'insuline et de la leucine sur l'anabolisme protéique au sein de la cellule musculaire. L'effet de la vitamine D sur les gènes codant pour le récepteur de l'insuline et pour le VDR pourrait en partie expliquer cette action.

Des études supplémentaires semblent cependant nécessaires pour clarifier les mécanismes complexes et les cibles exactes des régulations transcriptionnelles et post-transcriptionnelles mises en jeu.

III-2.2- Conséquences cliniques de l'insuffisance en vitamine D sur la fonction musculaire

L'insuffisance ou la carence en vitamine D se manifeste par une faiblesse musculaire, principalement sensation de lourdeur des jambes, fatigue musculaire généralisée, difficultés à mener les activités quotidiennes comme monter les escaliers, se lever d'une chaise... (Ziambaras & Dagobo-Jack, 1997 ; Smith & Stern, 1969), tous signes fréquents chez les sujets âgés.

Plusieurs études sur des populations âgées ont montré une corrélation significative entre le statut en vitamine D et la force musculaire (Bischoff *et al.*, 1999 ; Mowé *et al.*, 1999 ; Mets, 1994 ; Girgis *et al.*, 2014).

Les conséquences de l'insuffisance vitaminique D sur l'os et le muscle squelettique sont corrigées par la supplémentation.

L'expression du récepteur de la vitamine D au sein du tissu musculaire diminue de façon graduelle en fonction de l'âge (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2004) entraînant une perte de la sensibilité musculaire à la vitamine D ; des faiblesses musculaires pourraient se produire chez les personnes âgées à des seuils sanguins plus élevés comparativement à des sujets plus jeunes. En conséquence, les besoins en vitamine D pourraient être supérieurs chez les personnes âgées par rapport aux personnes plus jeunes.

Plusieurs études d'intervention montrent une amélioration de la force musculaire et de la mobilité chez les personnes âgées carencées en vitamine D, grâce à des traitements variant de 400 UI/j de vitamine D durant 9 mois (Bunout *et al.*, 2006) à 100 000 UI par semaine durant 1 mois puis 100 000 UI par mois durant 5 mois (Glerup *et al.*, 2000) ou 1000 UI/j pendant 1 an (Zhu *et al.*, 2010). La déficience en vitamine D affecte principalement la musculature des membres inférieurs, qui est nécessaire pour l'équilibre postural et la marche (Glerup *et al.*, 2000). Une corrélation négative significative entre le statut en vitamine D et la survenue de chutes a été rapportée chez les personnes âgées (Mowé *et al.*, 1999; Stein *et al.*, 1999) ; le nombre de fractures liées aux chutes est réduit dans la population âgée supplémentée en vitamine D (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009b).

Il a été montré que la carence en vitamine D affecte principalement les fibres musculaires de type II à contraction rapide, les premières à être mobilisées pour maintenir l'équilibre (Snijder *et al.*, 2006 ; Young *et al.*, 1981) ; la supplémentation restaure le nombre et la taille de ces fibres qui sont corrélées au taux sérique de 25 (OH)D (Ceglia *et al.*, 2013 ; Sato *et al.*, 2005 ; Sorensen *et al.*, 1979). Ceci est à mettre en relation avec la perte sélective des fibres de type II caractérisant l'atrophie musculaire (sarcopénie) associée au vieillissement (Walrand, 2011) et explique la particulière vulnérabilité des sujets âgés à une insuffisance en vitamine D.

III-2.3 - Conclusion

Au-delà de son rôle établi dans le maintien de la masse osseuse et de l'homéostasie minérale, la vitamine D exerce une gamme étendue d'effets sur le muscle squelettique. Dans ce contexte, plusieurs enquêtes épidémiologiques révèlent qu'un apport supplémentaire de vitamine D chez le sujet âgé peut améliorer significativement les paramètres fonctionnels musculaires et diminuer le risque de chutes et de fractures.

Action anti-oxydante

La vitamine D interagit avec les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (Ibi et al., 2001) et régule l'activité de la γ -glutamyl transpeptidase, enzyme clé du métabolisme antioxydant du glutathion (Garcion et al., 2002). Il a également été rapporté que la vitamine D inhibe la synthèse de l'Inductible Nitric Oxide Synthase, dont l'activité, en particulier en réponse à un stress du SNC, est susceptible de produire un excès nocif de monoxyde d'azote (Kalueff & Tuohimaa, 2007).

Action anti-atrophique

In vitro, la vitamine D augmente la synthèse d'agents neurotrophiques (i.e. favorisant le développement des tissus neuronaux) ainsi que la synthèse de récepteurs à certaines neurotrophines (Brown et al., 2003). Cette induction neurotrophique est anti-neurodégénérative chez les modèles animaux de maladie de Parkinson et de diabète (Riaz et al., 1999 ; Annweiler et al., 2010a).

Homéostasie calcique intra-neuronale

La vitamine D régule la concentration de calcium intra-cellulaire dans les neurones hippocampiques en modulant les canaux calciques voltage-dépendants, y compris ceux ciblés par le peptide amyloïde- β dans la maladie d'Alzheimer (Brewer et al., 2001), suggérant que la vitamine D pourrait permettre de maintenir l'homéostasie calcique intra-neuronale altérée par le peptide amyloïde- β . Les effets neurologiques de la vitamine D ont conduit à émettre l'hypothèse que l'hypovitaminose D pourrait participer à l'histoire naturelle des démences, notamment de la maladie d'Alzheimer, et qu'à l'inverse la supplémentation vitaminique D pourrait prévenir en partie les mécanismes neurodégénératifs et vasculaires mis en jeu (Annweiler & Beauchet, 2011).

III-3.2 - Vitamine D, cognition et maladie d'Alzheimer

Approche clinique observationnelle

Il existe une association entre hypovitaminose D et troubles cognitifs (Annweiler et al., 2009) et un lien linéaire positif entre la concentration sérique de 25(OH)D et la performance cognitive globale chez la personne âgée (Etgen et al., 2012 ; Balion et al., 2012). La méta-analyse d'Etgen et al. (2012) rapporte que l'hypovitaminose D précède la survenue incidente des troubles cognitifs dans les études longitudinales. D'autres travaux ont précisé que les fonctions cognitives spécifiques altérées en cas

III-3- Vitamine D, cerveau et cognition

Trois personnes âgées sur quatre présentent une hypovitaminose D (Annweiler et al., 2011a) et au moins une sur deux souffre de troubles cognitifs (Camicioli et al., 1998). Il existe une corrélation et un lien plausible entre vitamine D et cognition chez la personne âgée, ouvrant des perspectives intéressantes en termes de prévention primo-secondaire du déclin cognitif et des démences, notamment de la maladie d'Alzheimer.

III-3.1- Vitamine D : une hormone neurostéroïde

La vitamine D est une hormone stéroïde qui se fixe sur les récepteurs de la vitamine D (VDR) présents dans les neurones et les cellules gliales du système nerveux central (SNC) (Kalueff & Tuohimaa, 2007 ; Annweiler et al., 2010a). Cette fixation déclenche des mécanismes de protection neuronale contre la maladie d'Alzheimer, propriétés que ne possèdent pas les médicaments actuels de cette maladie (Annweiler & Beauchet, 2011).

Outre les actions spécifiques de la vitamine D sur les cellules cérébrales, son action sur le système immunitaire et l'inflammation incite à penser qu'elle pourrait être un cofacteur important de l'apparition et/ou de l'évolution d'un certain nombre de maladies neurodégénératives ou psychiatriques (Millet et al., 2014).

Action anti-inflammatoire

Des effets immunosuppresseurs de la vitamine D sont décrits dans le SNC : cette action produit des effets anti-inflammatoires en agissant sur les cellules immunitaires génératrices de cytokines inflammatoires (Kalueff & Tuohimaa, 2007). La 1,25(OH)₂D freine l'expression de protéines qui interviennent dans les processus d'auto-immunité au sein du système nerveux (Garcion et al., 2002).

d'hypovitaminose D étaient la mémoire épisodique (dans une faible mesure), et surtout les fonctions exécutives, en particulier la vitesse de traitement de l'information, la flexibilité mentale et la mise à jour en mémoire de travail (Annweiler *et al.*, 2013a). Ces processus cognitifs sont nécessaires à la réalisation de programmes cognitifs en temps réel.

Ces fonctionnements mnésique et exécutif sont précisément ceux altérés en cas de la maladie d'Alzheimer. De manière cohérente, il a ainsi été rapporté que les patients atteints de cette maladie présentaient des taux sériques de 25(OH)D plus bas que les sujets contrôles (Annweiler *et al.*, 2013b), avec une association dont la magnitude peut être considérée comme «cliniquement pertinente». Cette association existe non seulement aux stades sévères de la maladie (Annweiler *et al.*, 2011b), mais aussi dès les stades de début (Annweiler *et al.*, 2012a) correspondant à un trouble neurocognitif mineur isolé sans retentissement sur l'autonomie. Cela souligne que l'hypovitaminose D accompagne l'apparition des premiers symptômes objectifs de la maladie d'Alzheimer et pourrait donc contribuer à l'initiation de la démence.

Certains variants humains du VDR seraient moins sensibles à la vitamine D et pourraient conférer un risque génétique de maladie d'Alzheimer (Sutherland *et al.*, 1992 ; Gezen-Ak *et al.*, 2007).

Approche clinique interventionnelle

Les apports alimentaires élevés de vitamine D sont associés à un meilleur fonctionnement cognitif chez les personnes âgées (Annweiler *et al.*, 2010b) et permettent de diviser le risque de la maladie d'Alzheimer par 5 après 7 ans. (Annweiler *et al.*, 2012b). D'autres essais interventionnels rapportent une amélioration de la performance cognitive suite à la supplémentation vitaminique D, dans une population âgée générale (Przybelski *et al.*, 2008) mais aussi chez les patients présentant déjà des symptômes de la maladie d'Alzheimer (Stein *et al.*, 2011 ; Annweiler *et al.*, 2012c). Le bénéfice cognitif apparaît dès 4 semaines de supplémentation et concerne particulièrement les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information (Annweiler *et al.*, 2013a). Des doses supra-physiologiques ne semblent pas nécessaires (Stein *et al.*, 2011) et l'objectif est de faire remonter la concentration de vitamine D au-dessus de 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L), (Annweiler & Beauchet, 2013). Néanmoins, la comparaison des scores cognitifs post-intervention entre les groupes Intervention et contrôle (approche «comparative») ne montre pas de supériorité de la supplémentation (Annweiler *et al.*, 2013a). Il faut tout de même mentionner que la plupart des essais ont jusqu'à présent inclus des participants avec des concentra-

Un lien entre insuffisance vitaminique D et troubles cognitifs des personnes âgées est probable.

tions sériques de vitamine D relativement élevées, probablement supérieures aux besoins cérébraux en vitamine D (s'ils existent), ce qui a pu masquer l'effet cognitif de la supplémentation vitaminique D (Dean *et al.*, 2011). Qui plus est, les bras (groupes) comparatifs de plusieurs études continuaient à recevoir des suppléments vitaminiques D, soit dans le cadre de l'étude (Stein *et al.*, 2011) soit dans le cadre des soins courants (Przybelski *et al.*, 2008). Ainsi, il sera important de conduire à l'avenir des essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo testant l'efficacité de la supplémentation en vitamine D pour prévenir le déclin cognitif chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ou la survenue de la maladie en population saine (Annweiler & Beauchet, 2013).

Quoiqu'il en soit, alors que la plupart des personnes âgées présentent une hypovitaminose D, toutes ne développent pas une maladie d'Alzheimer. Il est donc improbable que l'hypovitaminose D puisse expliquer à elle seule la survenue de maladie d'Alzheimer, et que la supplémentation vitaminique D seule soit suffisante pour prévenir cette maladie.

L'hypovitaminose D prévaut également chez les patients atteints de maladie de Parkinson (Evatt *et al.*, 2008).

III-3.3 - Maladies psychiatriques

L'épilepsie

La déficience en vitamine D pourrait avoir un rôle dans la physiopathologie de l'épilepsie (Hollo *et al.*, 2014) et sa correction pourrait améliorer l'efficacité des traitements épileptiques classiques (Karczmarewicz *et al.*, 2013).

La dépression

La méta-analyse de Ju *et al.* (2013) montre qu'il existe une corrélation inverse entre les taux de 25(OH)D3 et le risque de dépression. La dépression pourrait être associée à un état inflammatoire du cerveau, dans lequel un des facteurs de risque serait l'hypovitaminose D (Berk *et al.*, 2013). Chez les adolescents carencés en vitamine D et souffrant de dépression, une supplémentation en vitamine D est efficace (Högberg *et al.*, 2012).

La schizophrénie

Des études ont montré que les personnes nées l'hiver ou au printemps étaient plus à risque de développer une schizophrénie. Une étude de cohorte finlandaise (McGrath *et al.*, 2004) montre que la supplémentation en vitamine D au cours de la première année de vie réduit le risque de schizophrénie chez les garçons.

III-3.4 - Conclusions

En conclusion, la correction de l'hypovitaminose D chez la personne âgée est justifiée du point de vue cérébral et cognitif par de nombreuses études. La vitamine D pourrait améliorer l'efficacité des médicaments standard anti-démence. De telles considérations devraient encourager le clinicien à corriger l'hypovitaminose D des patients âgés avant d'instaurer un médicament anti-démence, ou à utiliser la vitamine D en complément de ces traitements.

L'hypovitaminose D pourrait également représenter un facteur aggravant dans la progression de diverses maladies neuro-dégénératives ou psychiatriques, à différents âges de la vie. Là encore, des perspectives thérapeutiques intéressantes existent pour la prise en charge de ces maladies, mais sont à confirmer.

à l'exposition solaire résulte d'un effet de la vitamine D, d'autres facteurs influencés par l'exposition solaire pouvant entrer en jeu (inflammation, immunosuppression) (Doré & Chignol, 2014). En outre, de faibles taux sériques de vitamine D pourraient n'être que la traduction d'un mauvais état de santé (Autier *et al.*, 2014).

III-5- Vitamine D et santé cardiovasculaire

Un déficit en vitamine D est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires mais aussi de mortalité cardiovasculaire (Pilz *et al.*, 2009). Les mécanismes sont complexes. Ils concernent des effets directs de la vitamine D sur les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi des effets indirects. En effet, la vitamine D contrôle la sécrétion de l'insuline. Or, la sensibilité à l'insuline diminue l'inflammation, contrôle des protéines impliquées dans la formation de calcifications vasculaires, réduit la sécrétion d'hormone parathyroïdienne, et contrôle le gène de la rénine, ce qui lui confère des propriétés anti-hypertensives.

De nombreuses études observationnelles et expérimentales apportent des arguments en faveur d'un rôle protecteur de la vitamine D contre les maladies cardiovasculaires. En revanche, il existe peu d'études interventionnelles et il reste difficile de dire si l'insuffisance en vitamine D est une des causes ou une des conséquences des maladies cardiovasculaires (Courbebaisse et Cormier, 2014).

III-4- Vitamine D et cancer

Les études épidémiologiques montrent une corrélation inverse entre l'exposition solaire résidentielle et l'incidence de plusieurs cancers (colon, sein, prostate, lymphomes), même si d'autres cancers, notamment les cancers de la peau, sont en revanche positivement corrélés avec l'exposition solaire. Il a été suggéré que la diminution du risque de cancer pouvait être due à la vitamine D synthétisée lors de l'exposition au soleil. De faibles taux sériques de vitamine D sont effectivement associés à une augmentation du risque relatif de développer certains cancers, surtout colorectaux (Feskanich *et al.*, 2004) et, à un moindre degré, du sein (Garland *et al.*, 2007). Cependant, aucun essai d'intervention n'a duré suffisamment longtemps pour démontrer l'efficacité d'une supplémentation quotidienne en vitamine D sur le risque de cancer. Il n'est donc pas prouvé que la réduction du risque de cancer associée

III-6- Vitamine D et maladies auto-immunes

Dans des modèles animaux, l'hypovitaminose D aggrave les symptômes de maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type 1, le lupus érythémateux disséminé, le psoriasis ou des pathologies inflammatoires du tube digestif, en agissant sur l'immunité.

Les études épidémiologiques et les modèles animaux et cellulaires indiquent que l'hypovitaminose D est un facteur de risque dans la survenue de la sclérose en plaque (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2013).

IV - APPORTS ET BESOINS

IV-1- Epidémiologie du déficit en vitamine D

IV-1.1- Définitions : carence, insuffisance, limite supérieure acceptable, teneur potentiellement toxique

Le mode d'établissement des valeurs de référence utilisées pour la majorité des paramètres biologiques (recruter une population apparemment en bonne santé, doser le paramètre à évaluer et définir un intervalle dans lequel on retrouve 95 % des valeurs mesurées) ne s'applique pas à la 25(OH)D. On devrait alors définir, pour celle-là, des « normes » d'été et des « normes » d'hiver, car elle est, à nos latitudes, significativement plus basse en hiver qu'en été. Pour la 25(OH)D on parlera de valeurs « souhaitables » ou « recommandées » plutôt que de valeurs « normales » ou « de référence ». En dessous d'une teneur de 25(OH)D dans le sang de 10-12 nanogrammes par millilitre (ng/mL), on peut parler de « carence » en vitamine D (c'est-à-dire possiblement associée au rachitisme ou à l'ostéomalacie). Les concentrations qui définissent le déficit et/ou l'insuffisance en vitamine D semblent moins consensuelles. En fait, il est important de faire la différence entre les recommandations qui concernent la population générale et celles qui concernent la prise en charge des patients.

Pour la prise en charge de certains patients, en particulier ceux porteurs d'une maladie osseuse, rénale ou phospho-calcique, de nombreux experts considèrent qu'une concentration <20 ng/mL correspond à une **carence** en vitamine D (c'est-à-dire ce qu'il faut éviter chez tous les sujets) et qu'une concentration de 20-30 ng/mL correspond à une **insuffisance** en vitamine D (c'est-à-dire ce qu'il faut éviter pour –au moins– un certain nombre de sujets) (Benhamou *et al.*, 2011 ; Holick *et al.*, 2011 ; Adams & Hewison, 2010 ; Dawson-Hughes *et al.*, 2010 ; Perez-Lopez *et al.*, 2012 ; Hanley *et al.*, 2010). Pour la population générale, l'*Institute of Medicine* nord-américain (IOM) considère qu'une concentration de 20 ng/mL est largement suffisante chez des sujets en bonne santé, tous âges confondus (Ross *et al.*, 2011). Ce seuil n'est pas une valeur à atteindre ou à contrôler

avec un dosage sanguin de la 25(OH)D mais plutôt proposé pour définir des apports journaliers. Il n'est donc pas question de doser la 25(OH)D dans la population générale. En 2014, l'assurance maladie a remboursé 6,5 millions de dosages¹, représentant environ 6 millions d'euros (source : site Ameli). Les chiffres du SNIIRAM (système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie) pour les années 2012 et 2013 montrent que le nombre de dosages prescrits dans les différentes régions et aux différentes saisons de l'année, est sensiblement le même (source : SNIIRAM. Les données de 2014 ne sont pas utilisées à cause d'un problème de fiabilité). Le caractère apparemment peu rationnel de la répartition régionale et saisonnière des analyses de laboratoire effectuées pour doser la vitamine D devrait inciter à réfléchir sur les prescriptions de ces analyses et leur remboursement par l'assurance maladie.

La **limite supérieure acceptable** aujourd'hui pour définir un statut vitaminique D satisfaisant se situe entre 60 et 80 ng/mL. Elle est suffisamment éloignée de la concentration minimale associée à une possible **intoxication à la vitamine D** (150 ng/mL) (Hathcock *et al.*, 2007).

Valeurs pour la population générale (teneur en 25(OH)D dans le sang)

- **carence** : 25(OH)D < 10-12 ng/mL
- **insuffisance** : 25(OH)D < 20 ng/mL
- **statut vitaminique souhaitable** : 25(OH)D entre 20 et 50 ng/mL
- **limite supérieure acceptable** : 25(OH)D entre 60 et 80 ng/mL
- **teneur potentiellement toxique** : 25(OH)D > 150 ng/mL

Valeurs pour la population spécifiques :

- **ostéoporose ou risque d'ostéoporose**
- **mal absorption digestive**
- **sujets âgés fragiles**
- **insuffisants rénaux chroniques**
- **carence** : 25(OH)D < 20 ng/mL
- **insuffisance** : 25(OH)D entre 20 et 30 ng/mL
- **statut vitaminique souhaitable** : 25(OH)D entre 30 et 60 ng/mL

¹ Le dosage est préconisé dans les circonstances suivantes : suspicion de rachitisme ou d'ostéomalacie, suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal, chirurgie bariatrique, personnes âgées sujettes aux chutes répétées (source : Haute autorité de santé).

IV-1.2- Épidémiologie du déficit/insuffisance en vitamine D

Les valeurs de 25(OH)D sont exprimées en ng/mL (pour convertir en nmol/L, multiplier les ng/mL par 2,5).

En France

Deux études apportent des données sur le statut vitaminique D de la **population générale française adulte** : SUVIMAX et ENNS 2006-2007.

Dans **l'étude ENNS** incluant 1587 adultes (974 femmes, 613 hommes) de 18 à 74 ans en bonne santé (Vernay *et al.*, 2012), la concentration moyenne de 25(OH)D était de 23 ng/mL (IC 95 : 22,3-23,6) avec une concentration plus élevée chez les hommes (24 ng/mL) que chez les femmes (22 ng/mL). Des concentrations <30 ng/mL étaient retrouvées chez 80,1 % des participants (78,7 % des hommes et 81,4 % des femmes), alors que 42,5 % des participants avaient une concentration <20 ng/mL (49 % des femmes et 35,8 % des hommes) et 4,8 % avaient une concentration <10 ng/mL (5,9 % des femmes et 3,6 % des hommes).

Les facteurs de risque d'avoir une concentration de 25(OH)D <20 ng/mL étaient d'être né hors d'Europe (moyenne à 18,6 ng/mL, 91,7 % d'entre eux 57,1 % avait moins de <20 ng/mL et 21,4 % moins de <10 ng/mL) et d'avoir eu un prélèvement en fin d'hiver/début de printemps, particulièrement chez les sujets vivant au nord. Dans cette étude, les apports alimentaires moyens en vitamine D étaient de 2,3 µg (soit 92 UI/j).

L'étude SUVIMAX a enrôlé 13017 sujets en bonne santé de 35 à 65 ans en 1994-1995. Une première publication (Chapuy *et al.*, 1997) a décrit le statut vitaminique D de 1569 de ces volontaires, 765 hommes âgés de 45 à 65 ans et 804 femmes âgées de 35 à 60 ans sélectionnés de manière aléatoire dans 20 villes françaises regroupées en 9 régions géographiques (latitudes entre 43° et 51° nord). La concentration moyenne de 25(OH)D (+/- écart-type) était de 24,4 +/-12 ng/mL (24,8 +/-12 ng/mL pour les hommes, 24,0 +/-12 ng/mL chez les femmes). Sans surprise, les valeurs étaient les plus basses dans la région Nord (17,2 +/-8,4 ng/mL) et les plus hautes dans le Sud-Ouest (37,6 +/-15,2 ng/mL). 14 % des sujets présentaient une concentration <12 ng/mL.

Chez ces sujets les apports alimentaires journaliers en vitamine D ont été évalués à 3,4 +/-7,6 µg (136 +/-304 UI), plus élevés chez les hommes (4,0 +/-8,8 µg/J) que chez les femmes (2,8 +/-6,4 µg/J).

Une étude plus récente (Touvier *et al.*, 2014), dont le but était de discuter les concentrations de PTH, a décrit le statut vitaminique D de 1824 autres sujets

de l'étude SUVIMAX, 833 hommes et 991 femmes. Dans cette étude, la concentration moyenne de 25(OH)D était de 20 +/-10,3 ng/mL. Le déficit en vitamine D était modérément plus fréquent que dans les deux études décrites plus haut puisque 14,8 % des sujets avaient une concentration de moins de 10 ng/mL, 57,7 % moins de 20 ng/mL et 83,9 % moins de 30 ng/mL.

Pour **l'enfant et l'adolescent**, il existe des données régionales.

Deux-cent-onze adolescentes de la région de Caen âgées de 11 à 17 ans (stade de Tanner IV et V) avec un IMC <25 kg/m² ont eu un prélèvement sanguin soit entre janvier et mai, soit entre octobre et décembre (Esterlé *et al.*, 2010). Les valeurs les plus fortes étaient retrouvées entre octobre et décembre (20 +/-6,1 ng/mL) avec 43 % d'entre elles qui présentaient une concentration <20 ng/mL, et les plus faibles entre janvier et mai (15,9 +/-7,4 ng/mL) avec 70 % qui présentaient une concentration <20 ng/mL. De manière alarmante, 41 % des jeunes filles prélevées entre janvier et mai avaient une concentration de 25(OH)D <12 ng/mL et la prévalence de concentrations <30 ng/mL était de 94 % sans variation saisonnière.

L'étude européenne HELENA a évalué le statut vitaminique D de 1006 adolescents âgés de 14,9 ans en moyenne habitant dans 10 villes européennes (Gonzales-Gross *et al.*, 2012). La France était représentée par la ville de Lille où la concentration moyenne de 25(OH)D des adolescents était de 24,1 +/-10,8 ng/mL chez les garçons et 20,4 +/-8,8 ng/mL chez les filles.

Dans une autre publication, la concentration moyenne (+/-écart-type) initiale de 25(OH)D de 68 enfants de 10 à 15 ans vivant à Clamart, Rouen, Amiens et Caen qui participaient à une étude d'intervention était de 18,9 +/-9,5 ng/mL, 23,5 % d'entre eux présentant une valeur <10 ng/mL (Duhamel *et al.*, 2000). On notera que les concentrations de 25(OH)D des enfants vivant en région parisienne (Clamart) étaient significativement plus basses (9,3 +/-4,7 ng/mL) que celles des enfants des autres régions pourtant situées à une latitude proche (21,9 +/-7,9 ng/mL à Amiens, 21,4 +/-7,9 ng/mL à Rouen, et 19,7 +/-10,5 ng/mL à Caen).

Dans une autre étude, 56 garçons âgés de 13 à 16 ans, élèves d'un centre de formation des lads-jockeys situé en zone semi-rurale (49° de latitude nord) avaient une 25(OH)D moyenne de 17 ng/mL en novembre. Vingt-quatre d'entre eux ont reçu de la vitamine D pendant l'hiver et ont maintenu ou augmenté leur concentration de 25(OH)D alors que les 32 qui n'ont pas reçu de vitamine D avaient en mars

une 25(OH)D effondrée à 8,4+/-2,7 ng/mL.

Enfin, signalons les concentrations de 25(OH)D retrouvées dans des sangs de cordon obtenus lors de 375 naissances, 157 à Poitiers et 218 à Nancy : les valeurs étaient (médiane+/-IQR) de 13,7+/-17,5 ng/mL à Nancy et 17,6+/-13,6 ng/mL à Poitiers (Baiz *et al.*, 2012).

Quelques données obtenues chez les **personnes âgées** sont également disponibles. L'étude européenne **Euronut SENECA** (19 villes de 12 pays européens) a évalué le statut vitaminique D chez des personnes âgées (70-76 ans) vivant au domicile à Haguenau (49° Nord), Amboise (48° Nord) et Romans sur Isère (45° Nord) (Van der Wielen *et al.*, 1995). Les concentrations moyennes de 25(OH)D à Haguenau étaient de 14 ng/mL chez les hommes (47 % <12 ng/mL) et 14,8 ng/mL chez les femmes (62 % <12 ng/mL). Elles étaient de 14 ng/mL chez les hommes (38 % <12 ng/mL) et 12,8 ng/mL chez les femmes (36 % <12 ng/mL) à Amboise et de 16 ng/mL chez les hommes (34 % <12 ng/mL) et 14,8 ng/mL chez les femmes (44 % <12 ng/mL) à Romans. La carence (teneur <12 ng) apparaît donc plus élevée à Haguenau que dans les deux autres villes, mais concernent dans tous les cas une part importante de la population âgée.

Dans l'étude **EPIDOS**, 369 femmes âgées de 83,3 ans en moyenne avaient une concentration moyenne de 25(OH)D de 17,7+/-11,8 ng/mL, 23,7 % d'entre elles ayant une concentration <10 ng/mL (Annweiler *et al.*, 2014).

Dans une étude sur la prévalence du déficit en vitamine D chez les femmes ménopausées de 10 pays européens, la concentration moyenne de 1292 femmes françaises âgées de 79,6 ans en moyenne était de 20,6 +/-10,4 ng/mL. 90,4 % d'entre elles présentaient une concentration <32 ng/mL (valeur considérée comme définissant le statut vitaminique D optimal dans cette étude) (Bruyère *et al.*, 2007).

Les personnes âgées **placées en institution** ont des concentrations basses de 25(OH)D malgré la recommandation d'une supplémentation systématique chez ces personnes (Rolland *et al.*, 2013). Les concentrations initiales dans l'étude d'intervention de Chapuy étaient de 13+/-9 ng/mL chez les 888 femmes institutionnalisées du groupe placebo (âgées de 84+/-6 ans) (Chapuy *et al.*, 1992). Dans une étude réalisée dans le Poitou, la 25(OH)D moyenne de 64 personnes (dont 44 femmes) vivant en EHPAD et âgées de 80,6+/-7,1 ans était encore plus basse, 8,6+/-5,2 ng/mL (Deplas *et al.*, 2004). Récemment, la concentration de 25(OH)D de 253 patients âgés de 86+/-6 ans mesurée lors de leur admission dans une unité de soins intensifs gériatriques aigus à Angers était de 13,6+/-8,4 ng/mL, 81,8 % d'entre eux présentant une concentration <20 ng/mL (Hélard *et al.*, 2013).

En France : l'insuffisance en vitamine D (25(OH)D <20 ng/mL) atteint 43 à 50 % des adultes en bonne santé.

Chez les personnes âgées cette prévalence peut atteindre 80 % et celle de la carence (25 (OH)D <10ng/mL) presque 25 % .

Chez les adolescents presque 25 % seraient en véritable carence.

Au CHU Necker Enfants malades, chez 145 patients consécutifs de la région parisienne porteurs d'une hyperparathyroïdie primitive, la concentration médiane de 25(OH)D était de 10 ng/mL (Boudou *et al.*, 2005). Chez 107 patients hémodialysés dans le même établissement de la région lyonnaise, la 25(OH) D avant toute supplémentation par la vitamine D était de 12,8+/-5,2 ng/mL (Jean *et al.*, 2009). Chez 634 transplantés rénaux suivis à l'hôpital Necker, la concentration médiane était de 13 ng/mL (Bienaimé *et al.*, 2013). Enfin, chez 56 jeunes patients drépanocytaires d'origine majoritairement sub-saharienne, la concentration médiane n'était que de 6 ng/mL (Arlet *et al.*, 2013).

Tableau 1 : Estimation de la 25(OH)D moyenne (ng/mL) dans différentes régions du globe après stratification en fonction de l'âge (d'après Souberbielle, 2014)

Région	25(OH)D	IC 95 % de la 25 (OH)D
Europe		
Enfants/adolescents (>1-17 ans)	20,3	13,7-26,7
Adultes (18-65 ans)	21,2	18,0-22,6
Sujets âgés (> 65 ans)	20,7	18,3-23,1
Amérique du Nord		
Enfants/adolescents (>1-17 ans)	31,3	23,8-39,9
Adultes (18-65 ans)	28,7	23,1-34,4
Sujets âgés (> 65 ans)	28,7	25,9-31,4
Asie/pacifique		
Enfants/adolescents (>1-17 ans)	12,8	10,0-15,5
Adultes (18-65 ans)	27,2	23,9-30,5
Sujets âgés (> 65 ans)	26,5	24,9-28,1
Moyen-Orient/Afrique		
Enfants/adolescents (>1-17 ans)	30,2	22,6-37,8
Adultes (18-65 ans)	13,9	11,7-16,0
Sujets âgés (> 65 ans)	15,3	11,7-18,9

[Dans le reste du monde](#)

Une revue systématique de 195 études publiée très récemment dans le *British Journal of Nutrition* (Hilger *et al.*, 2014), regroupe des données de 168 389 sujets de 44 pays différents. Les résultats sont résumés dans le tableau 2. La concentration moyenne de 25(OH)D est plus élevée en Amérique du nord et chez les adultes de la région Asie/Pacifique (principalement Australie et Nouvelle-Zélande) qu'en Europe et en Afrique/Moyen-Orient (en dehors des enfants et adolescents d'Afrique qui, dans les études sélectionnées, avaient des concentrations bien plus élevées que celles de leurs aînés). Les principales explications avancées par les auteurs sont une supplémentation systématique de certains aliments en Amérique du nord et un mode de vie favorisant l'exposition solaire et une peau blanche en Australie Nouvelle-Zélande comparé à une peau foncée et des habitudes vestimentaires peu favorables à la synthèse cutanée de vitamine D en Afrique et au Moyen-Orient.

IV-1.3 - Les principaux déterminants du statut vitaminique D

Les différents déterminants du statut vitaminique D ont été évalués dans de très nombreuses études (Schöttker *et al.*, 2014). Certains, liés aux habitudes de vie ou à l'alimentation, sont modifiables, d'autres sont non modifiables (âge, sexe, pigmentation, saison). Certains facteurs de risque de déficit en vitamine D liés à des convictions religieuses ou à des habitudes culturelles (port de vêtements couvrants), sont plus difficilement modifiables. D'autres, comme la chirurgie bariatrique, modifiant l'absorption intestinales, justifie la supplémentation médicamenteuse. Les politiques locales de supplémentation des aliments en vitamine D peuvent avoir une importance majeure comme semble en témoigner la différence de moyenne de la concentration de 25(OH) D entre l'Amérique du nord et l'Europe. La pratique d'activités de plein air a aussi une influence non négligeable. Un certain nombre d'évolutions vont dans le sens d'une aggravation des déficiences : temps passé devant les

Pas de consensus international sur les apports conseillés mais des apports insuffisants en toute hypothèse.

écrans, augmentation du poids, vieillissement de la population.

Le tableau 2 résume les principaux déterminants du statut vitaminique D.

IV-2- Les apports alimentaires recommandés en vitamine D

D'un point de vue réglementaire, la seule valeur de référence pour la vitamine D en Europe est la VNR (Valeur nutritionnelle de référence) ou AQR (apport quotidien de référence), fixée à 5 µg/jour dans la directive 90/496/EEC en 1990. Le règlement 1169/2011/EC (INCO), qui est entré en application le 13 décembre 2014, reprend cette même valeur.

L'Efsa vient de lancer une consultation publique sur les VNR. Le projet d'avis préconise 15 µg/j pour les adultes, 10 µg/j pour les enfants de 7 à 11 mois (Efsa, 2016).

Les valeurs recommandées varient d'un pays à l'autre (Spiro & Butriss, 2014) et ne sont pas consensuels. En général plus elles sont récentes plus elles sont élevées. Les plus basses sont les françaises (établies en 2001) et les anglaises (établies en 1998). Les plus hautes sont les allemandes (établies en 2012). Lorsque les pays révisent leurs apports recommandés, il le font généralement à la hausse, à l'exception de la France, qui a diminué de moitié la recommandation pour les adultes dans les ANC² 2001 par rapport aux précédentes. Ainsi, aux Etats-Unis, ils ont

Tableau 2 : Facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D (d'après Souberbielle 2014)

	Les études épidémiologiques montrent que la concentration sérique en 25(OH)D est en général plus basse
Age	Chez les sujets âgés que chez les jeunes
Pigmentation	Chez les sujets à la peau foncée que chez les sujets à la peau claire
Sexe	Chez les femmes que chez les hommes
Masse grasse	Chez les obèses ou les sujets en surpoids que chez les « maigres »
Habitudes vestimentaires	Chez les sujets qui portent des vêtements couvrants
Temps passé en extérieur	Chez les sujets qui ont très peu d'activité en « extérieur »
Politiques de supplémentation	Dans les pays où l'alimentation n'est pas supplémentée
Saison	En hiver
Latitude	Dans les pays situés loin de l'Equateur

été triplés en 2010. Dans les pays nordiques, ils sont passés, en 2004, de 7,5 à 10 µg/jour pour les enfants et les adultes et à 20 µg/jour pour les personnes âgées. Beaucoup d'experts estiment que les ANC français ne devraient pas être également augmentés (Dhaussy, 2014).

En France, les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour les adultes sont de 200 UI (soit 5 µg/j) par jour au-dessous de 70 ans et 600 UI (soit 15 µg/j) par jour au-dessus. Or, l'étude ENNS citée plus haut montre que les apports moyens de la population française sont de 92 UI par jour (soit 2,3 µg/j). Il est donc indispensable d'augmenter la consommation de vitamine D.

Pour maintenir une concentration de 25(OH)D au-dessus de 20 ng/mL, l'IOM recommande de consommer 600 UI (soit 15 µg/j) par jour quand on a moins de 70 ans et 800 UI (soit 20 µg/j) quand on a plus de 70 ans (Ross *et al.*, 2011). Néanmoins, la majorité des experts considèrent que ces recommandations sont trop faibles (Heaney & Holik, 2011; Cashman *et al.*, 2011).

Quelles que soient les divergences, il faut noter qu'une quantité appropriée de vitamine D est apportée par une portion de poisson gras ou deux œufs sur le plat. Cependant, cette consommation ne peut pas être reproduite chaque jour. D'autre part, sachant que beaucoup de Français ne consomment pas de poisson, et que les principaux contributeurs d'apport de vitamine D chez les Français sont les aliments riches en graisses (œufs, beurre, fromages,

Tableau 3 : Apports nutritionnels conseillés pour la population française (d'après Martin 2001)

Tranche d'âge	µg/jour	UI/jour
Enfants de moins de 1 an	20-25	800-1000
Enfants 1-3 ans	10	400
Enfants 4-12 ans	5	200
Adolescents 13-19 ans	5	200
Adultes	5	200
Femmes enceintes et allaitantes	10	400
Personnes âgées	10	400
Femmes enceintes et allaitantes	10	

aliments riches en graisses et en sucre), il semble difficile, pour les personnes ne consommant pas de poisson, d'atteindre les apports recommandés sans consommer des aliments enrichis en vitamine D (Mailhot *et al.*, 2009).

Tableau 4 : Limite supérieure tolérable des apports en vitamine D (µg/j) EFSA 2012

0 à 1 an	25
1 à 2 ans	50
3 à 10 ans	50
11 à 17 ans	100
Adultes (femmes enceintes et allaitantes)	100

IV-3- Des risques réduits d'hypervitaminose D

L'administration de fortes doses de vitamine D comme cela a été pratiqué pour lutter contre le rachitisme à la fin de la seconde guerre mondiale (600.000 UI soit 15 g tous les 4 à 6 mois), est susceptible d'entraîner des hypercalcémies, des hypercalciuries et de laisser des séquelles de type néphrocalcinose ou de lithiase rénale (Vidailhet, 1992). Le seuil de sécurité sans monitoring selon l'IOM est de l'ordre de 4.000 UI/jour (soit 0,1 g/j soit 7 fois plus que l'apport recommandé) en administration chronique (Vidailhet, 1992).

L'Efsa a rendu un avis sur la sécurité de la vitamine D, afin de savoir s'il y a lieu de revoir les UL (*Upper Limits*) pour la vitamine D. Suite à de nouvelles études administrant de fortes doses de vitamine D à différents types de populations (adultes, femmes enceintes et allaitantes, enfants), il a été décidé d'augmenter les limites de sécurité pour la vitamine D (à l'exception des jeunes enfants de 0 à 1 an). Les données disponibles indiquent que, dans 14 pays de l'UE où des données sont disponibles, les populations sont bien en dessous de ces valeurs à ne pas dépasser (Efsa, 2012).

Aujourd'hui, les intoxications vitaminiques D chez l'enfant sont devenues exceptionnelles, sans doute dues à des erreurs dans la supplémentation de nature médicamenteuse. La réglementation de la supplémentation des laits infantiles en vitamine D aux Etats-Unis et au Canada, puis dans de nombreux pays dont la France en 1992, a conduit à la quasi-disparition du rachitisme carenciel, sans que l'on observe de risque d'hypervitaminose.

² Les ANC (apports nutritionnels conseillés) sont des repères nutritionnels pour la population, qui indiquent les quantités qu'il est souhaitable d'atteindre, en fonction des groupes de population, pour être absolument sûr de couvrir ses besoins. Les VNR ou AQR sont des valeurs moyennes indépendantes de l'âge et du sexe. Elles sont en général légèrement inférieures aux ANC, donc plus faciles à atteindre mais moins adaptées. Utilisées sur l'étiquetage des produits, elles permettent de savoir à quel niveau un produit couvre les besoins pour un nutriment donné.

V - SUPPLÉMENTATION ET ENRICHISSEMENT DES ALIMENTS

► V-1- Quelle supplémentation ?

Pour une supplémentation médicamenteuse, la vitamine D₃ est plus efficace que la vitamine D₂. En effet, la 25(OH)D₃ a une durée de vie plus longue que la 25(OH)D₂ et permet donc de maintenir un statut vitaminique D satisfaisant plus longtemps (Armas *et al.*, 2004).

Lorsque le traitement est prescrit en doses journalières, il n'y a pas de données suffisamment solides aujourd'hui pour favoriser la vitamine D₃ par rapport à la vitamine D₂ (Holick *et al.*, 2008).

L'objectif est d'atteindre une concentration de 25 (OH) D de l'ordre de 30 ng/mL. Une dose mensuelle de vitamine D₃ et le 1/30^{ème} de cette dose administré tous les jours aboutissent à la même concentration de 25(OH)D (Ish-Shalom *et al.*, 2008). Si un traitement journalier peut paraître plus physiologique, un traitement « espacé » peut permettre de favoriser l'adhésion. En cas de traitement intermittent, il est conseillé de ne pas donner de doses trop fortes et trop espacées (Souberbielle, 2014).

Selon Souberbielle (2013), pour les sujets de moins de 50 ans sans pathologie et s'exposant « raisonnablement » au soleil une dose de 100 000 UI tous les 3 mois, notamment l'hiver, pourrait être proposée. Pour les personnes de plus de 70 ans ou pour les résidents en EHPAD, la même dose pourrait être proposée tous les 2 mois ou tous les mois respectivement. Des protocoles plus complexes sont utilisés dans certaines situations pathologiques.

► V-2- Enrichissement des aliments

Jusqu'en 2006, l'enrichissement des aliments en vitamine D en France était strictement encadré. Un dossier d'autorisation devait être soumis à l'Anses (devenue depuis l'Anses), prouvant les bénéfices de l'enrichissement pour un produit spécifique.

Aujourd'hui, la réglementation est devenue européenne. Elle permet l'enrichissement sans autorisation préalable, à partir du moment où les règles édictées par le règlement 1925/2006/CE concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires, sont respectées. Ces règles prévoient d'utiliser les formes autorisées par ce règlement, de faire la preuve de l'intérêt nutritionnel de l'enrichissement et de s'assurer qu'il ne fait pas courir de risque de surconsommation aux consommateurs.

La Commission Européenne (Commission Regulation (EU) 432/2012 of 16/05/2012, *EU Register on nutrition and health claims*, EFSA, 03/2015) a officiellement statué sur le bénéfice des aliments enrichis en vitamine D afin de préserver une minéralisation (os, dents) et une croissance optimale, le maintien de l'homéostasie phospho-calcique mais également au maintien du système immunitaire et de la division cellulaire. Les aliments doivent au moins être enrichis à hauteur de 0,75 microgrammes/100g ou 100 mL pour prétendre à ces fonctions.

Les limites maximales de sécurité pour l'enrichissement en vitamine D ne sont pas encore fixées. Le niveau d'enrichissement qui ne fait pas courir de risque aux consommateurs est sous la responsabilité des industriels.

Dans certains pays, l'enrichissement en vitamine D a été rendu obligatoire pour certains produits. C'est le cas par exemple des pâtes de légumes à tartiner en Australie et au Canada.

En France, l'enrichissement est autorisé depuis 1992 pour les laits infantiles et depuis 1998 pour le lait et les produits laitiers (il l'était aux Etats Unis depuis 1934). Outre les produits laitiers, de nombreux produits sont aujourd'hui enrichis en vitamine D, en particulier certaines céréales de petit-déjeuner et certaines huiles végétales (Dhaussy, 2014). Les produits enrichis sont généralement plus chers que les produits standards.

VI - CONCLUSION

A la lumière des connaissances actuelles, il apparaît que la vitamine D possède de multiples effets en dehors de son rôle classique sur l'os. Ses actions sur le muscle et la cognition sont les mieux documentées.

Son rôle comme facteur de risque des affections neurodégénératives, certaines maladies auto-immunes ou inflammatoires voire de certains cancers suscite de nombreuses études.

Les études sur la fréquence des carences ou insuffisances en vitamine D étant relativement anciennes, alors que les modes de consommation évoluent, il serait souhaitable de les actualiser. Cependant, quelques recommandations peuvent être formulées, même en l'état actuel des connaissances.

S'il n'est pas utile d'effectuer des dosages systématiques, il est logique de recommander :

- une exposition raisonnable à la lumière naturelle sous forme d'activité de plein air,
- la consommation régulière (en respectant les limites

préconisées) de poissons gras, d'œufs, de laitages enrichis, d'huiles végétales enrichies ou de céréales enrichies,

- une supplémentation en cas de pathologie liée à une déficience, et chez les nourrissons, les personnes âgées, les femmes enceintes, les patients ayant subi une chirurgie bariatrique et chez les sujets peu exposés au soleil ou n'arrivant pas à assurer des apports corrects.

Le caractère apparemment peu rationnel de la répartition régionale et saisonnière des analyses de laboratoire effectuées pour doser la vitamine D devrait inciter à réfléchir sur les prescriptions de ces analyses et leur remboursement par l'assurance maladie.

De nombreux experts sont en faveur d'une révision à la hausse des ANC de la vitamine D même s'ils deviendraient alors difficiles à atteindre sans recours à des aliments enrichis et certains d'une large supplémentation. Cependant, il semble que les études d'intervention soient insuffisantes pour évaluer l'utilité réelle de cette révision.

À PROPOS DE L'ÉTAT DES LIEUX

Pour l'élaboration de cet état des lieux, le Fonds français pour l'alimentation et la santé a demandé une contribution écrite initiale à des experts et demandé à un comité de lecture de haut niveau d'effectuer une analyse critique du document. Cette procédure a été mise en place pour proposer un éclairage scientifique aussi objectif que possible en s'assurant que les différents prismes d'examen du sujet ont été pris en considération et que les arguments développés ne souffrent pas d'insuffisance.

Dossier rédigé par le Fonds français pour l'alimentation et la santé

> Contribution écrite initiale de :

Pr. Jean-Claude Souberbielle (Hôpital Necker Enfants malades)

Pr. Cédric Annweiler (CHU d'Angers)

Dr. Stéphane Walrand (INRA, Clermont-Ferrand)

Les contributeurs ont fourni leur déclaration publique d'intérêt. Celles-ci sont consultables auprès du Fonds français pour l'alimentation et la santé.

> Coordination scientifique :

Pr. Bernard Guy-Grand,

membre du Conseil d'administration du Fonds français pour l'alimentation et la santé

RÉFÉRENCES CITÉES

- Académie nationale de médecine, Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations. 2012
- Adams J, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95, 471-478.
- Afssa, Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA2) 2006-2007, 2009.
- Annweiler C, Beauchet O, Vitamin D-mentia: randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology*, 2011, 37, 249-258.
- Annweiler C, Beauchet O, Vitamin D and cognition: recommendations for future trials. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61, 1049-1050.
- Annweiler C, Allali G, Allain P, et al., Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Eur J Neurol*, 2009, 16, 1083-1089.
- Annweiler C, Schott AM, Berrut G, et al., Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology*, 2010a, 62, 139-150.
- Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, et al., Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study. *Neurology*, 2010b, 75, 1810-1816.
- Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM, et al., Vitamin D in the elderly: 5 points to remember. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2011a, 9, 259-267.
- Annweiler C, Fantino B, Le Gall D, et al., Severe vitamin D deficiency is associated with advanced-stage dementia in geriatric inpatients. *J Am Geriatr Soc*, 2011b, 59, 169-171.
- Annweiler C, Fantino B, Schott AM, et al., Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association. *Eur J Neurol*, 2012a, 19, 1023-1029.
- Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, et al., Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012b, 67, 1205-1211.
- Annweiler C, Fantino B, Gautier J, et al., Cognitive effects of vitamin D supplementation in older outpatients visiting a memory clinic: a pre-post study. *J Am Geriatr Soc*, 2012c, 60, 793-795.
- Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, et al., Meta-Analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis*, 2013a, 37, 147-171.
- Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O, Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 2013b, 33, 659-674.
- Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, et al., Vitamin D deficiency is associated with orthostatic hypotension in oldest-old women. *J Intern Med*, 2014 doi: 10.1111/joim.12201.
- Arlet JB, Courbebaisse M, Chatellier G, et al., Relationship between vitamin D deficiency and bone fragility in sickle cell disease: a cohort study of 56 adults. *Bone*, 2013, 52, 206-211.
- Armas L A, Hollis BW, Heaney RP, Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89(11), 5387-5391.
- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health : a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2, 76-89.
- Avenell A, et al., Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2009(2), CD000227.
- Baiz N, Dargent-Molina P, Wark J et al., Gestational exposure to urban air pollution related to a decrease in cord blood vitamin D levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11), 4087-4095.
- Balion C, Griffith LE, Strifler L, et al., Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2012, 79, 1397-1405.
- Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *La presse médicale*. Juil/août 2011, 7-16.
- Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*. 2013, 11, 200.
- Bienaimé F, Girard D, Anglicheau D et al., Vitamin D status and outcome after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 2013.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil*, 1999, 80, 54-58.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged >=60 y. *Am J Clin Nutr* 2004, 80(3), 752-758.
- Bischoff-Ferrari HA, et al., Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2005, 293(18), 2257-2264.
- Bischoff-Ferrari HA, et al., Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, 2009a, 339, b3692.
- Bischoff-Ferrari HA, et al., Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*, 2009b, 169(6), 551-561.
- Bischoff-Ferrari HA, et al., A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *The New England journal of medicine*, 2012, 367(1), 40-49.
- Boland RL. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol*. 2011, 5, 347(1-2), 11-16.
- Boland R, de Boland AR, Marinissen MJ, et al. Avian muscle cells as targets for the secosteroid hormone 1,25-dihydroxy-vitamin D3. *Mol Cell Endocrinol*. 1995, 114(1-2), 1-8.
- Boudou P, Ibrahim F, Cormier C et al. Third-or second-generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in

- the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90, 6370-6372.
- Brewer LD, Thibault V, Chen KC, *et al.*, Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2001, 21, 98-108.
- Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW, 1,25-Dihydroxyvitamin D-3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*, 2003, 343, 139-143.
- Bruyère O, Malaise O, Neuprez A *et al.* Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Current Medical Research and Opinions*, 2007, 23, 1939-1944.
- Buitrago CG, Arango NS, Boland RL. 1 α ,25(OH)2D3-dependent modulation of Akt in proliferating and differentiating C2C12 skeletal muscle cells. *J Cell Biochem*. 2012, 113(4), 1170-1181.
- Buitrago C, Pardo VG, Boland R. Role of VDR in 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013, 136, 125-130.
- Bunout D, Barrera G, Leiva L, *et al.*, Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects, *Experimental Gerontology*, 2006, 41(8), 746-752
- Camicioli RM, Kaye JA, Brummel-Smith K, Recognition of neurologic diseases in geriatric inpatients. *Acta Neurol Scand*, 1998, 97, 265-270.
- Cashman KD, Fitzgerald AP, Kiely M, Seamans KM, A systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake-serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations. *British Journal of Nutrition*, 2011, 106(11), 1638-1648.
- Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, *et al.*, A Randomized Study on the Effect of Vitamin D3 Supplementation on Skeletal Muscle Morphology and Vitamin D Receptor Concentration in Older Women, *JCEM*, 2013, 98(12).
- Chapuy MC, Arlot M, Duboeuf F *et al.* Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J med*, 1992, 327, 1637-1642.
- Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*, 1997, 7, 439-443.
- Chapuy MC, *et al.*, Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporosis international*, 2002, 13(3), 257-264.
- Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology* 1986, 119, 2214-2220.
- Courbebaisse M, Cormier C, Vitamine D et santé cardiovasculaire. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2014, 49(6), 267-272.
- Cranney A, *et al.*, Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evidence report/technology assessment*, 2007(158), 1-235.
- Dawson-Hughes B, *et al.*, Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *The New England journal of medicine*, 1997, 337(10), 670-676.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP *et al.* IOF position statements: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010, 21, 1151-1154.
- Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, *et al.*, Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults--a randomised controlled trial. *PLoS One*, 2011, 6, e25966.
- del Puente A, *et al.*, Dietary calcium intake and serum vitamin D are major determinants of bone mass variations in women. A longitudinal study. *Aging clinical and experimental research*, 2002, 14(5), 382-388.
- Deplas A, Debais F, Alcalay M *et al.* Bone density, parathyroid hormone, calcium and vitamin D nutritional status of institutionalized elderly subjects. *J Nutr Health aging*, 2004, 8, 400-404.
- Dhaussy A, Vitamin D recommendations, fortification in France, and communication. *OCL*, 2014, 21(3), D305.
- Doré JF, Chignol MC, Vitamin D and Cancer. *OCL*, 2014, 21(3), D306.
- Duhamel JF, Zeghoud F, Sempé M *et al.* Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Etude interventionnelle multicentrique sur les effets biologiques d'un apport répété de 100 000 UI de vitamine D3. *Arch Pédiatr*, 2000, 7, 148-153.
- Ebashi S, Endo M. Calcium ion and muscle contraction. *Prog Biophys Mol Biol*. 1968, 18, 123-183.
- Efsa, Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D, *EFSA Journal*, 2012, 10 (7), 2813.
- Efsa, Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D, Draft Scientific Opinion, *EFSA Journal*, 2016.
- Esterlé L, Nguyen M, Walrant-Debray O, *et al.* Adverse interaction of low-calcium diet and low 25(OH)D levels on lumbar spine mineralization in late-pubertal girls. *J Bone Miner Res*, 2010, 25, 2392-2398.
- Etgen T, Sander D, Bickel H, *et al.*, Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 33, 297-305.
- Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, *et al.*, Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Patients With Parkinson Disease and Alzheimer Disease, *Arch Neurol*, 2008, 65(10), 1348-1352.
- Ju SY, Lee YJ, Jeong SN. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17(5), 447-455.
- Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, *et al.*, Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2004, 13(9), 1502-1508.
- Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, *et al.*, New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13,

100-105.

Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, *et al.*, Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2007, 103(3), 708-711.

Gezen-Ak D, Dursun E, Ertan T, *et al.*, Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 212, 275-282.

Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Turner N, *et al.* Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014, 80(2), 169-181.

Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, *et al.*, Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000, 66(6), 419-424.

Gloth FM III, Smith CE, Hollis BW, Tobin JD. Functional improvement with vitamin D replenishment in a cohort of frail, vitamin D deficient older people. *J Am Geriatr Soc* 1995, 43, 1269-1271.

Gonzalez-Gross M, Valtuena J, Breidenassel C *et al.* Vitamin D status among adolescents in Europe: the HEalthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *British Journal of Nutrition*, 2012, 107, 755-764.

Grados F, *et al.*, Prediction of bone mass density variation by bone remodeling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation

The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2003. 88(11), 5175-5179.

Hanley D, Cranney A, Jones G, *et al.* Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010, 182, E610-E618.

Harwood RH, *et al.*, A randomised, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after hip fracture: The Nottingham Neck of Femur (NONOF) Study. *Age and ageing*, 2004, 33(1), 45-51.

Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R, Risk assessment for vitamin D. *The American journal of clinical nutri-*

tion, 2007, 85(1), 6-18.

Heaney RP, Holick MF, Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26(3), 455-457.

Hélard L, Mateus-Hamdani L, Beauchet O *et al.* Hypovitaminosis D in geriatric acute care unit: a biomarker of longer length of stay. *Disease markers*, 2013, 35, 525-529.

Hilger J, Friedel A, Herr R, *et al.* A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition*, 2014, 111, 23-45.

Högberg G, Gustafsson SA, Hällström T, *et al.*, Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. *Acta Paediatr*. 2012 101(7), 779-783.

Holick MF, High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic proceedings*. *Mayo Clinic*, 2006, 81(3), 353-373.

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

Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, *et al.*, Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93(3), 677-681.

Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H *et al.* Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice

guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96, 1911-1930.

Holló A, Clemens Z, Lakatos P, Epilepsy and vitamin D. *International Journal of Neuroscience*, 2014, 124(6), 387-393.

Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, *et al.*, Protective effects of 1 alpha,25-(OH)₂D₃ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology*, 2001, 40, 761-771.

Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, *et al.*, Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients, *J Clin Endocrinol*

Metab, 2008, 93, 3430-3435.

Jackson RD, *et al.*, Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *The New England journal of medicine*, 2006, 354(7), 669-683.

Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients: a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24, 3799-3805.

Falkenstein E, Wehling M, Nongenotically initiated steroid actions. *European Journal of Clinical Investigation*, 2000, 30(S3), 51-54.

Kalueff AV, Tuohimaa P, Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10, 12-19.

Kamel S, *et al.*, Different responses of free and peptide-bound cross-links to vitamin D and calcium supplementation in elderly women with vitamin D insufficiency. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1996, 81(10), 3717-3721.

Karczmarewicz E, Czekuc-Kryskiewicz E, Płudowski P, Effect of vitamin D status on pharmacological treatment efficiency: Impact on cost-effective management in medicine. *Dermato-endocrinology*, 2013, 5(2), 299-304.

Kuchuk NO, *et al.*, Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2009, 94(4), 1244-1250.

Landrier JF, Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers Nut. et Diet.* 2014, 49,245-251

Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A, Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year

intervention study. *Journal of bone and mineral research*, 2004, 19(3), 370-378.

Lips P, *et al.*, Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of inter-*

- nal medicine, 1996, 124(4), 400-406.
- Maillot M, Vieux F, Ferguson E, *et al.*, To Meet Nutrient Recommendations, Most French Adults Need to Expand Their Habitual Food Repertoire, *The Journal of Nutrition*, 2009, 1721-1727.
- McGrath J, Saari K, Hakko H, *et al.*, Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophrenia research*, 2004, 67(2), 237-245.
- Martin A. The «apport institutionnels conseillés» (ANC) for the frenchs population. *Reprod. Nut. DEv* 2001 ; 41 (2), 119-128.
- Meier C, *et al.*, Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *Journal of bone and mineral research*, 2004, 19(8), 1221-1230.
- Melin A, *et al.*, Seasonal variations in serum levels of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone but no detectable change in femoral neck bone density in an older population with regular outdoor exposure. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2001, 49(9), 1190-1196.
- Mets T. Calcium, vitamin D, and hip fractures. Incidence of falls may have decreased. *BMJ* 1994, 309, 193.
- Millet P, Landel V, Virard I, *et al.*, Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux, *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2014, 49(6), 279-293
- Mowé M, Haug E, Bøhmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999, 47, 220-226.
- Nemere I, Dormanen MC, Hammond MW, *et al.* Identification of a specific binding for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in basal-lateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. *J Biol Chem* 1994, 269, 23750-23756.
- Nemere I, Schwartz Z, Pedrozo H, *et al.* Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 which mediates rapid activation of protein kinase C, *J Bone Miner Res* 1998, 13, 1353-1359.
- Ooms ME, *et al.*, Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1995. 80(4), 1052-1058.
- Perez-Lopez F, Brincat M, Erel T *et al.* EMAS position statement: vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas*, 2012, 71: 83-88.
- Pfeifer M, *et al.*, Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *Journal of bone and mineral research*, 2000. 15(6), 1113-1118.
- Pierrot-Deseilligny C & Souberbielle JC, Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis, *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2013, 6(2), 81-116.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009, 6, 621-630.
- Plotnikoff GA, Quigley JM, Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clinic proceedings*. *Mayo Clinic*, 2003. 78(12), 1463-1470.
- Pojednic RM, Ceglia L. The Emerging Biomolecular Role of Vitamin D in Skeletal Muscle. *Exerc Sport Sci Rev*. 2014 Feb 13.
- Prestwood KM, *et al.*, The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women. *Osteoporosis international*, 1996. 6(4), 314-319.
- Przybelski R, Agrawal S, Krueger D, *et al.*, Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int*, 2008, 19, 1621-1628.
- Riaz S, Malcangio M, Miller M, Tomlinson DR, A vitamin D3 derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocindabetic rats. *Diabetologia*, 1999, 42, 1308-1313.
- Robbins JA, *et al.*, Women's Health Initiative clinical trials: interaction of calcium and vitamin D with hormone therapy. *Menopause*, 2013.
- Rolland Y, De Souto Barreto P, Abellan Van Kan G *et al.* Vitamin D supplementation in older: searching for specific guidelines in nursing homes. *J Nutr Health Aging* 2013, 17(4), 402-412.
- Ross A. C., Manson J. E., Abrams S. A., *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96(1), 53-58.
- Salles J, Chanet A, Giraudet C, *et al.* 1,25(OH)2-vitamin D3 enhances the stimulating effect of leucine and insulin on protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. *Mol Nutr Food Res*. 2013, 57(12), 2137-2146.
- Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis*. 2005, 20(3), 187-192.
- Schlingmann KP, Pirruccello JP, Do R *et al.* Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011; 365: 410-421.
- Schöttker B, Jorde R, Peasey A, *et al.*, Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States, *BMJ*, 2014, 348:g3656.,
- Smith R, Stern G. Muscular weakness in osteomalacia and hyperparathyroidism. *J Neurol Sci* 1969, 8, 511-520.
- Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, *et al.* Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8), 2980-2985.
- Sorensen OH, Lund B, Saltin B, *et al.*, Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Colch)* 1979, 56(2), 157-161.
- Spiro A, Butriss JL. Vitamin D : An Overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin*, 2014, DOI : 10.1111/nbu.12108
- Souberbielle JC, actualités sur la

vitaminie D. *Cahier de Nut et Diet*, 2013, 48,63,74.

Souberbielle JC, Epidémiologie du déficit en vitamine D. *Cahiers de Nut. et Diet*, 2014, 49, 252-259.

Stein MS, Wark JD, Scherer SC, *et al.* Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 1999, 47, 1195-1201.

Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC, A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26, 477-484.

Stone K, *et al.*, Hormonal predictors of bone loss in elderly women: a prospective study. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Journal of bone and mineral research*, 1998, 13(7), 1167-1174.

Sutherland MK, Somerville MJ, Yoong LK, Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res*, 1992, 13, 239-250.

Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, *et al.* Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25(OH)D

status, gender, age, weight status and calcium intake: importance of the reference values. *J Clin Endocrinol metab* 2014 doi: 10.12/jc.2013-3349.

Trivedi DP, Doll R, Khaw KT, Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ*, 2003, 326(7387), 469.

Van der Wielen R, Löwik M, Van den Berg H *et al.* Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995, 346, 207-2010.

Vazquez G, de Boland AR, Boland R. Stimulation of Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channels as a potential mechanism involved in nongenomic 1,25(OH)₂-vitamin D₃-induced Ca²⁺ entry in skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 239, 562-565.

Vernay M, Sponga M, Salanave B, *et al.* Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *BEH* 24 avril 2012, 189-194.

Vidailhet M, Intoxications et hypersensibilité à la vitamine D. *J Pédiatr Puericult*, 1992, 5 (4), 199-203.

Villareal DT, *et al.*, Subclinical vitamin D

deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1991. 72(3), 628-634.

Walrand S, Guillet C, Salles J, *et al.* Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011, 27(3), 365-385.

Walrand S. Effets musculaires de la Vitamine D : application à la perte musculaire liée à l'âge. *Cahier Nut. et Diet*. 2014, 49, 273-278

Young A, Edwards RHT, Jones DA, Brenton DP. Quadriceps muscle strength and fibre size during the treatment of osteomalacia. In: Stokes IAF, ed. *Mechanical factors and the skeleton*. London : *Libbey*, 1981, 137-145.

Zhu K, Austin N, Devine A, *et al.*, A Randomized Controlled Trial of the Effects of Vitamin D on Muscle Strength and Mobility in Older Women with Vitamin D Insufficiency, *Journal of the American Geriatrics Society*, 2010, 58(11), 2063-2068.

Ziambaras K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J Med* 1997, 167, 435-439.



Fonds Français pour l'alimentation et la santé

42 rue Scheffer - 75116 PARIS - 01 45 00 92 50 - www.alimentation-sante.org