



ANNEE 2023

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement

Le 03 Mai 2023 à POITIERS

Par PEREIRA Lucie

Née le 07 Août 1996

Vitamine D : Usages, erreurs et mésusages.

**Evaluation des connaissances des patients et usagers dans trois
officines du Poitou-Charentes**

Composition du jury :

Président :

Dr PAIN Stéphanie, Maître de Conférences des Universités

Membres :

Dr PERRAULT Julia, Docteur en pharmacie

Dr THEVENOT Patrice, Docteur en pharmacie

Directeurs de thèse :

Dr LAFAY-CHEBASSIER Claire, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Dr ALLOUCHERY Marion, Praticien Hospitalo-Universitaire

ANNEE 2023

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement

Le 03 Mai 2023 à POITIERS

Par PEREIRA Lucie

Née le 07 Août 1996

Vitamine D : Usages, erreurs et mésusages.

**Evaluation des connaissances des patients et usagers dans trois
officines du Poitou-Charentes**

Composition du jury :

Président :

Dr PAIN Stéphanie, Maître de Conférences des Universités

Membres :

Dr PERRAULT Julia, Docteur en pharmacie

Dr THEVENOT Patrice, Docteur en pharmacie

Directeurs de thèse :

Dr LAFAY-CHEBASSIER Claire, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Dr ALLOUCHERY Marion, Praticien Hospitalo-Universitaire



Faculté de Médecine et Pharmacie
de Poitiers

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maitres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maitres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maitres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

REMERCIEMENTS

À mes directrices de thèse, Mme Claire Lafay-Chebassier et Mme Marion Allouchery pour leur accompagnement, leurs conseils et leur bienveillance dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie également pour tout le savoir que vous m'avez apporté au cours de mon stage en pharmacovigilance.

À Mme Stéphanie Pain, pour avoir accepté de présider mon jury. Je tenais à vous remercier de la qualité de vos enseignements tout au long de mes études pharmaceutiques, notamment dans le domaine de la mycologie qui me passionne à présent.

À Mme Julia Perrault, mon binôme, ma chère amie, avec qui j'ai partagé cette aventure que représentent les études de pharmacie. Tu as toujours su illuminer mes journées et tu resteras pour moi un bel exemple de courage et de volonté.

À Mr Patrice Thevenot, de m'avoir donnée ma chance et de m'avoir accompagnée tout au long de mes études. Merci d'avoir fait naître en moi la passion du travail en officine.

À Laure, Jonathan, Jean, Catherine, Patrice, Béatrice, Baptiste, Katy, Océane, Jean-Édouard, Camille, Julien, Marion, Anthony, Sandrine d'avoir permis la réalisation de ce travail à travers leur implication dans le bon déroulement de mon étude. Je tenais également à remercier tous les patients des trois pharmacies pour avoir porté de l'intérêt à mon travail en participant à mon enquête.

Merci à tous mes camarades de fac qui sont à présent de vrais amis. Merci pour tous ces bons moments partagés, votre soutien, vos rires à jamais gravés dans ma mémoire.

À ma famille pour l'éducation qu'elle m'a donnée et son soutien tout au long de mes études.

À ma sœur Romane pour sa grande sollicitude, son écoute attentive, et son amour.

À Charlélie, pour l'amour que tu me portes et tout ce qui rend ma vie plus belle.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES	8
TABLE DES TABLEAUX	9
ABRÉVIATIONS	10
INTRODUCTION : La vitamine D	13
1.Qu'est-ce qu'une vitamine ?	13
a) Définition.....	13
b) Classification des vitamines	13
c) La vitamine D.....	14
2.Physiologie de la vitamine D	15
a) Les sources naturelles de vitamine D	15
b) Les sources artificielles de vitamine D.....	18
3.Métabolisme de la vitamine D	21
a) Passage dans la circulation sanguine	21
b) Transport	21
c) Réactions enzymatiques	22
d) Régulation du métabolisme de la vitamine D	23
4.Mécanismes d'action de la vitamine D	25
a) Action génomique	25
b) Action non génomique	25
5.Rôles de la vitamine D dans l'organisme	26
a) Rôles sur le squelette	26
b) Rôles extrasquelettiques	27
6.Evaluation du statut en vitamine D : dosage, techniques utilisées et valeurs de références	33
a) Intérêt du dosage de la vitamine D	33
b) Constantes biologiques dosées	33
c) Les unités utilisées.....	34
d) Exemples de techniques utilisées	34
e) Valeurs de références actuelles	35
7.Les risques associés à la vitamine D	36
a) Les risques associés à une carence en vitamine D	36
b) Les risques associés à un surdosage en vitamine D	38

8. Usages de la vitamine D.....	41
a) Les indications.....	41
b) Les besoins en vitamine D.....	42
c) Les recommandations actuelles.....	43
d) Les contre-indications.....	46
9. Erreurs et mésusages de la vitamine D.....	47
a) Définitions.....	47
b) Étiologies.....	47
10. Le rôle du pharmacien d'officine dans le processus de veille sanitaire.....	49
a) La pharmacovigilance.....	49
b) La nutrivigilance.....	51
c) Rôle du pharmacien d'officine.....	52
<i>MATERIELS ET METHODES.....</i>	54
1. Description de l'étude.....	54
2. Objectif de l'étude.....	54
3. Période et site de l'étude.....	54
4. Population étudiée.....	54
5. Description du questionnaire.....	54
6. Déroulement du questionnaire.....	55
7. Analyses statistiques.....	55
<i>RESULTATS.....</i>	56
1. Données sociodémographiques.....	56
2. Connaissances autour de la vitamine D.....	57
a) Intérêt de la vitamine D au fonctionnement de l'organisme.....	57
b) Rôles physiologiques de la vitamine D dans l'organisme.....	57
c) Les sources exogènes et endogènes de vitamine D.....	57
d) Les populations à risque de carence en vitamine D.....	58
e) Notion de dangerosité d'une vitamine.....	59
f) Origine des connaissances autour de la vitamine D.....	60
3. Les utilisations et connaissances des produits à base de vitamine D.....	61
a) Consommation de produits à base de vitamine D.....	61
b) Administration d'un produit à base de vitamine D à une tierce personne et contexte d'utilisation.....	61
c) Connaissance des conditions d'utilisation des solutions buvables de vitamine D.....	62

d) Analyse de la consommation des personnes ayant déjà pris un traitement médicamenteux ou un complément alimentaire à base de vitamine D.....	62
e) Analyse de l'absence de prise de produit à base de vitamine D.....	64
f) Origines des connaissances des produits à base de vitamine D	64
<i>DISCUSSION</i>	66
1.Evaluation des connaissances des usagers autour de la vitamine D	66
2.Evaluation des connaissances des usagers des médicaments et produits à base de vitamine D	68
3.Limites et biais de l'étude	69
<i>CONCLUSION</i>	70
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	71
<i>RESUME</i>	87

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Vitamine D ₂ C ₂₈ H ₄₄ O.....	14
Figure 2 : Vitamine D ₃ C ₂₇ H ₄₄ O.....	14
Figure 3 : Synthèse cutanée de la vitamine D ₃	16
Figure 4 : Modalités pratiques de substitution en cas d'insuffisance, de déficit ou de carence en vitamine D - GRIO 2019 (98)	45
Figure 5 : Bulletin d'information trimestriel n°35 (Hiver 2020) CRPVs Nice-Alpes-Côte d'Azur et Marseille-Provence-Corse (109)	50
Figure 6 : Bulletin d'information du Viking Normand Janvier 2023 - CRPVs Caen et Rouen (110) ...	51
Figure 7 : Rôles physiologiques de la vitamine D	57
Figure 8 : Sources exogènes et endogènes de vitamine D	58
Figure 9 : Populations à risque de carence en vitamine D	58
Figure 10 : Risques associés à un manque de vitamine D	59
Figure 11 : Risques associés à un surdosage en vitamine D.....	60
Figure 12 : Origines des connaissances autour de la vitamine D	60
Figure 13 : Contexte d'administration d'un produit à base de vitamine D à une tierce personne.....	61
Figure 14 : Connaissance des conditions d'utilisation des solutions buvables à base de vitamine D ...	62
Figure 15 : Raisons de la prise d'un produit à base de vitamine D	63
Figure 16 : Lieux d'achat des produits à base de vitamine D	63
Figure 17 : Motifs de l'absence de prise	64
Figure 18 : Origine des connaissances autour des produits à base de vitamine D	65

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Teneur des aliments en vitamine D aux 100g.....	15
Tableau 2 : Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine D - Mars 2021 (94).....	43
Tableau 3 : Vitamine D, nouvelles recommandations de la société française de pédiatrie de Mars 2022 (82)	44
Tableau 4 : Données sociodémographiques de la population (n=77).....	56

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire patient sur l'évaluation des connaissances autour de la vitamine D	81
Annexe 2 : Lettre explicative accompagnant le questionnaire	85

ABRÉVIATIONS

1,25(OH)₂D = Calcitriol

1,24,25(OH)₃D = Calcitétrol

7DHC = 7-dehydrocholesterol

24,25(OH)₂D = Secalciférol

25(OH)D = Calcidiol

ADH = Hormone Anti-Diurétique

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANC = Apport nutritionnel conseillé

ANSES = Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN = Acide RiboNucléique

ARS = Agence Régionale de Santé

AS = Apport satisfaisant

BMP2 = *Bone Morphogenetic Protein 2*

BNM = Besoin nutritionnel moyen

CAMP = *Cathelcidine*

CD36 = *Cluster Determinant 36*

CEIP-A = Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance

CPA = Cellules Présentatrices de l'Antigène

CRPV = Centre Régional de PharmacoVigilance

CSP = Code de la Santé Publique

D₂ = Ergocalciférol

D₃ = Cholécalficérol

DBP = *Vitamin D Binding Protein*

DEFB4 = *B-defensine*

DEQAS = Système d'Assurance Qualité des Évaluations Décentralisées

DHCR7 = 7-dehydrocholestérol réductase

DP = Dossier Pharmaceutique

ECG = Électrocardiogramme

ENNS = Enquête Nationale de Nutrition Santé

ELISA = *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*

FGF23 = *Fibroblast Growth Factor 23*

GRIO = Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose

HAMP = *Hepcidine*

HAP = *Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques*

HPLC = Chromatographie Liquide Haute Performance

IDBP = *Intracellular vitamin D binding protein*

IOM = *Institute Of Medicine*

IVD = Intoxication à la Vitamine D

LSS = Limite supérieure de sécurité

MS = Spectrométrie de Masse

NCEH = *National Center for Environmental Health*

NIST = Institut National des Normes et de la Technologie

NPLC1L1 = *Niemann-pick C1-like 1*

ODS = *Office of Dietary Supplements*

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PAMP = Motifs moléculaires associés aux agents pathogènes

PCB = *Biphényles PolyChlorés*

Pdia3 = *Protein disulfide isomerase family A member 3*

PBDE = *DiphEnyléthers PolyBromés*

pH = Potentiel Hydrogène

PP = *Pellagra preventive*

PRR = Récepteurs de reconnaissance de motifs

PTH = Parathormone

PTHrp = *PTH-related peptide*

RNP = Référence nutritionnelle pour la population

RXR = *Retinoid X Receptor*

SR-BI = *Scavenger Receptor class B type I*

SCR = *Steroid Receptor Coactivators*

TRPV5 = *Transient receptorpotential cation channel, subfamily V, member 5*

UI = Unité internationale

UV = Ultra-violet

VDRE = *Vitamin D Response Element*

VDSCP = Programme de Normalisation et de Certification de la Vitamine D

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

VRD = *Vitamin D receptor*

INTRODUCTION : La vitamine D

1. Qu'est-ce qu'une vitamine ?

a) Définition

Une vitamine est une substance organique sans valeur énergétique propre indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Il existe 13 molécules répondant au nom de vitamine. De par l'absence de lien structurel, les vitamines constituent un groupe chimiquement très hétérogène. En nutrition, elles appartiennent au groupe des microéléments ou éléments traces par opposition aux macroéléments tels que les glucides, les lipides et les protéines. Elles font partie des microéléments car seule une infime quantité, de quelques milligrammes à quelques microgrammes, est nécessaire à l'organisme. La plupart du temps, elles agissent en tant que coenzyme ou cofacteur de réactions enzymatiques.

b) Classification des vitamines

Les 13 vitamines sont classées en fonction de leur solubilité :

- Les vitamines **liposolubles**, solubles dans la graisse :
 - Vitamine **A** : rétinol : $C_{20}H_{30}O$
 - Vitamine **D** : calciférol : D_2 ergocalciférol $C_{28}H_{44}O$ et D_3 cholécalciférol $C_{27}H_{44}O$
 - Vitamine **E** : tocophérol $C_{29}H_{50}O_2$
 - Vitamine **K** : K1 phylloquinone $C_{31}H_{46}O_2$ et K2 ménaquinone $C_{31}H_{40}O_2$
- Les vitamines **hydrosolubles**, solubles dans l'eau.
 - Vitamine **B1** : thiamine : $C_{12}H_{17}N_4OS$
 - Vitamine **B2** : riboflavine : $C_{17}H_{20}N_4O_6$
 - Vitamine **B3 ou PP** : Niacine : $C_6H_5NO_2$
 - Vitamine **B5** : acide pantothénique : $C_9H_{17}NO_5$
 - Vitamine **B6** : pyridoxine : $C_8H_{11}NO_3$
 - Vitamine **B8** : biotine : $C_{10}H_{16}N_2O_3S$
 - Vitamine **B9** : acide folique : $C_{19}H_{19}N_7O_6$
 - Vitamine **B12** : cyanocobalamine : $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$
 - Vitamine **C** : acide ascorbique : $C_6H_8O_6$

Les vitamines liposolubles seront davantage absorbées lors d'une prise concomitante de lipides et seront stockées, contrairement aux vitamines hydrosolubles éliminées *via* les urines si leur apport est excessif.

c) La vitamine D

La vitamine D a été découverte en 1922 par Elmer McCollum (1). Elle se distingue des autres vitamines de par sa structure assimilable à une pro-hormone. Elle est considérée comme une hormone stéroïde calcitrope. Chez l'Homme, la vitamine D présente une double origine, à la fois endogène synthétisée par l'organisme et exogène apportée par l'alimentation. Elle n'est donc pas un micronutriment essentiel puisque l'Homme est capable de la synthétiser. La vitamine D est un terme générique regroupant toutes les formes de sécostéroïls ayant une activité antirachitique. Il existe deux principales formes de vitamine D qui diffèrent par leur origine et leur structure chimique : la vitamine D₂ ou ergocalciférol provenant de la synthèse végétale (figure 1) et la vitamine D₃ ou cholécalciférol provenant du monde animal (figure 2).

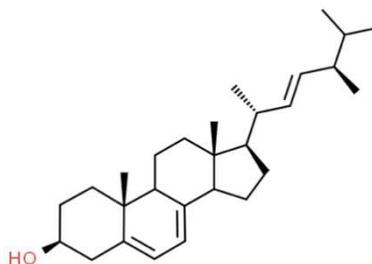


Figure 1 : Vitamine D₂ C₂₈H₄₄O

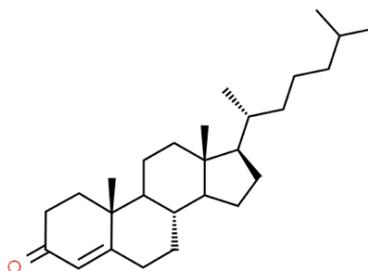


Figure 2 : Vitamine D₃ C₂₇H₄₄O

Cependant, malgré ce double apport, elle reste, avec la vitamine B₉, au cœur des préoccupations sanitaires et notamment à cause de la grande variabilité des besoins en fonction des individus et des difficultés à atteindre un apport satisfaisant.

2. Physiologie de la vitamine D

a) Les sources naturelles de vitamine D

i) Source exogène : l'alimentation

Il existe différentes sources alimentaires de vitamine D :

- **La source animale** (apport en vitamine D₃) avec en particulier les poissons gras, les œufs, la viande et les produits laitiers,
- **La source végétale** (apport en vitamine D₂) dont les champignons représentent la principale source végétale,
- **Les aliments enrichis** comme les laits infantiles ou encore des laitages.

L'enrichissement des denrées alimentaires en vitamine D a débuté dans les années 1930. Différentes techniques comme l'ajout d'ergostérol suivi d'une irradiation du produit aux UV, ou bien l'ajout d'ergostérol préalablement exposé aux UV ou encore l'ajout de vitamine D₂ directement (2) ont été utilisées. En Europe, cet enrichissement est très encadré (3), notamment la teneur en vitamine D des produits et les règles d'étiquetage des produits alimentaires. Bien que l'enrichissement ait pour but de contribuer à garantir les apports vitaminiques journaliers, il ne doit pas être délétère pour la santé de l'individu. Les quantités maximales en vitamine D ajoutées doivent alors tenir compte des limites supérieures de sécurité en vigueur, de l'apport potentiel dans d'autres denrées alimentaires, ainsi que des apports de référence en vitamine D pour la population. Les produits enrichis sont souvent consommés en petite quantité ainsi ils ne représentent pas un apport conséquent en vitamine D.

La teneur en vitamine D d'un aliment est très variable, et dépend de plusieurs facteurs comme l'espèce animale ou le cultivar végétal, les conditions de culture et d'élevage, le stockage ou la préparation des aliments (cuits ou crus) (4). Pour illustrer ce dernier point, la teneur en vitamine D d'une portion de 100g de champignons *shiitake* cuite est presque 6 fois inférieure à celle du même champignon mais séchée (tableau 1).

Tableau 1 : Teneur des aliments en vitamine D aux 100g (4)

Aliments	Teneur moyenne en $\mu\text{g}/100\text{g}$	Équivalence en UI $1\mu\text{g} = 40 \text{ UI}$
Huile de foie de morue	250	10 000
Œufs de cabillaud fumés	27,2	1088
Lait infantile pour prématuré	22	880
Sardine crue	14	560
Jaune d'œuf	11,4	456
Champignons crus types chanterelle ou girolle	5,3	212
Graisse de canard	4,8	192
Fromage blanc 3% de matière grasse	4	160
Champignon lentin ou <i>shiitake</i> séché	3,9	156
Pétales de blé chocolatés enrichies en vitamines et minéraux	1,7	6,8
Foie de volaille cuit	1,3	51,6
Champignon lentin ou <i>shiitake</i> cuit	0,7	28

Les poissons gras représentent le meilleur apport nutritionnel en vitamine D. Parmi les poissons gras, l'huile de foie de morue est l'aliment le plus riche en vitamine D. Connue dans le monde entier pour ses vertus, elle n'est introduite qu'en 1826 dans la Pharmacopée française. Elle provenait des colonies des îles de Saint-Pierre-et-Miquelon, grandes productrices d'huile de foie de morue à l'époque (5).

ii) Source endogène : la synthèse cutanée

La synthèse cutanée de vitamine D et plus précisément de vitamine D₃ a été longtemps considérée comme la source majoritaire en vitamine D, pouvant apporter 50 à 70% des besoins. Cependant, l'évolution de nos modes de vie pourrait conduire à une diminution de cette synthèse qui ne comblerait plus que 10 à 25% des besoins en période estivale (6).

▪ Synthèse biochimique de la pré-vitamine D3 et de la vitamine D3

La première étape de la synthèse cutanée de la vitamine D reste celle du cholestérol. Il est le produit de l'acétyl-CoA et d'une succession de réactions d'oxydo-réduction émanant du lanostérol et donnant le zymostérol et le 7-dehydrocholesterol (7DHC) (figure 3).

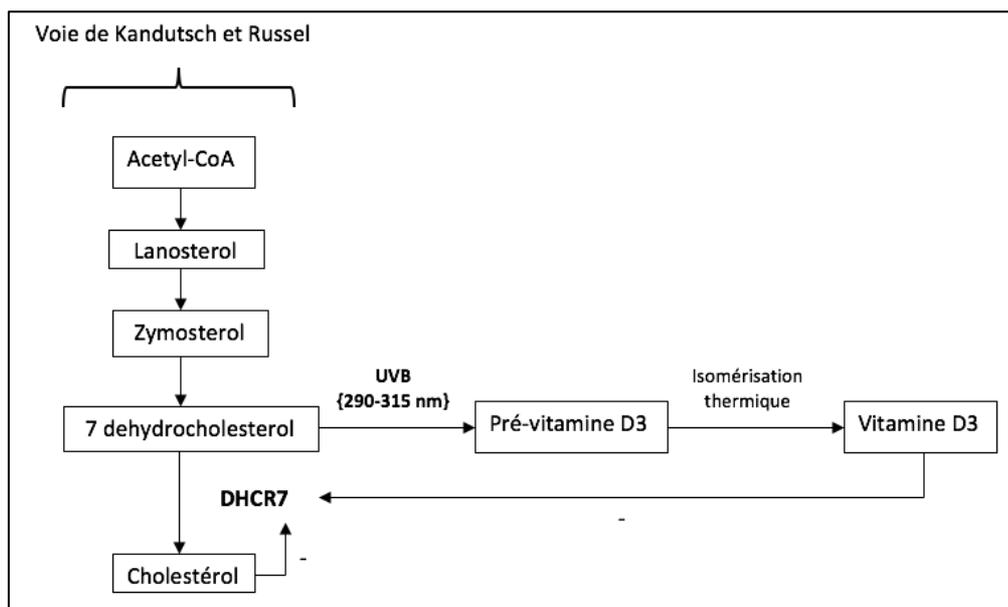


Figure 3 : Synthèse cutanée de la vitamine D3

L'enzyme 7-dehydrocholesterol réductase (DHCR7) catalyse la réaction aboutissant à la synthèse du cholestérol à partir du 7DHC (7). La DHCR7 représente donc la 1^{ère} ligne de régulation de la biosynthèse de la vitamine D dans la peau. Une diminution de son activité enzymatique engendre en effet une augmentation de l'intermédiaire 7DHC avec pour conséquence la diminution du cholestérol synthétisé et un accroissement de la synthèse en vitamine D₃ (8). Sous l'action des UVB, le 7DHC subit un réarrangement électrocyclique en C9-C10 aboutissant à la formation de la pré-vitamine D₃. Cette

dernière est transformée en vitamine D₃ par le biais d'une réaction réversible d'isomérisation thermique déplaçant un hydrogène de C19 en C9. Les kératinocytes de la peau ainsi que les follicules pileux sont indispensables à la synthèse de la vitamine D. En effet, ils expriment des hydroxylases, enzymes primordiales à la synthèse de la forme active de la vitamine D (9).

▪ **Autres facteurs influençant la synthèse de la vitamine D**

En dehors des UVB et de l'activité enzymatique de DHCR7, d'autres facteurs peuvent également moduler la synthèse de la vitamine D :

- **Des polymorphismes génétiques** : à la même latitude, un individu ayant un phototype de classe V ou VI aura une concentration sérique en 25(OH)D₃ (forme circulante de la vitamine D₃) inférieure à celle d'une personne avec un phototype de classe I ou II. Effectivement, les individus à la peau foncée ont une peau plus riche en mélanine que les individus à la peau claire. La mélanine, de par ses propriétés photoprotectrices, diminue l'exposition de la peau aux UVs et notamment aux UVB, conduisant à une diminution de la synthèse en vitamine D₃ aux conséquences cependant minimes.
- **L'âge** : Les concentrations en 7DHC dans l'épiderme humain sont inversement proportionnelles à l'âge. De plus, en vieillissant, la peau devient plus sensible aux UV et développe des tâches d'hyperpigmentation aboutissant à une diminution de la synthèse cutanée en vitamine D (10). Par ailleurs, avec le vieillissement, le nombre de récepteurs intestinaux au calcitriol et l'enzyme indispensable au métabolisme rénal de la vitamine D diminuent (11).
- **La situation géographique** est associée à des variations de la répartition de la couche d'ozone. L'ozone permet de stopper une partie des rayonnements UV atteignant la surface terrestre et donc détermine la quantité de rayons UV reçus sur Terre. De plus, la quantité d'UV est influencée par l'altitude et la latitude de la zone géographique. Aux sommets, les rayons passent plus facilement favorisant ainsi la synthèse cutanée de vitamine D. Plus la latitude est élevée et plus l'angle solaire zénithal augmente. Ainsi, dans les pôles, la quantité d'UV atteignant le sol est plus faible que sur le reste de l'espace terrestre.
- **Le comportement d'exposition et le comportement culturel** : plus les vêtements portés sont couvrants et clairs moins le corps recevra des rayonnements UVB. De plus, la mode régit nos habitudes de vie et notamment vis-à-vis du soleil. Jadis, il était prestigieux d'avoir un teint très clair, tandis qu'au début du 19^{ème} siècle la peau bronzée devient un signe de « bonne santé ». Selon l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), une exposition au soleil de 15 à 20 minutes en fin de matinée ou dans l'après-midi garantirait une synthèse endogène de vitamine D₃ satisfaisante (10) (12).
- **La surface corporelle exposée** (10). L'utilisation de produits de protection solaire ne diminue cependant pas la synthèse cutanée de vitamine D₃ (13).

b) Les sources artificielles de vitamine D

Les recherches actuelles sur la vitamine D ont mis en évidence le caractère essentiel de cette vitamine sur le bon fonctionnement de l'organisme. En conséquence, des laboratoires et entreprises du secteur agro-alimentaire ont développé des gammes composées de produits à base de vitamine D. Cette partie présente un échantillon non exhaustif des différentes formes actuellement disponibles sur le marché. Le choix d'un produit de supplémentation à base de vitamine D repose sur les caractéristiques suivantes :

- Le principe actif : la vitamine D₂ ou ergocalciférol, la vitamine D₃ ou cholécalciférol et la vitamine D₃ végétale,
- Le dosage,
- La forme galénique : comprimés, capsules, gouttes buvables, ampoules buvables, ampoules injectables, pommades,
- La composition et le choix des excipients : additifs, nutriments supplémentaires (comme la vitamine K ou le calcium).

iii) Le principe actif

▪ La vitamine D₂ ou ergocalciférol

Principe actif d'origine végétale, elle est retrouvée dans certains phytoplanctons, invertébrés, levures et champignons. Les champignons représentent la source majoritaire de vitamine D₂. D'un point de vue structurel, un champignon est composé d'une partie reproductive, le carpophore, et d'un mycélium. Les stérols et plus précisément l'ergostérol sous l'influence des UV sont convertis en vitamine D₂ au niveau du carpophore. La quantité de vitamine D₂ pouvant être produite par des champignons varie selon les genres, les espèces mais également au sein de la même espèce, suivant l'état du champignon (sec, frais ou transformé). Parmi de nombreuses familles de champignons étudiés, ceux appartenant aux genres *Agaricus sp*, *Lentiula sp* et *Pleurotus sp* seraient ceux capables de produire des quantités satisfaisantes de vitamine D₂ (14). Ces familles de champignons sont d'autant plus intéressantes qu'elles sont facilement cultivables et qu'elles offrent un rendement important. Concernant la recherche de nouvelles sources de vitamine D, les espèces sauvages de champignons représentent des candidats sérieux car leur niveau de synthèse vitaminique est plus élevé que celui de ceux cultivés (15). L'irradiation des champignons a été utilisée dans un premier temps dans le but d'améliorer la conservation en pré et en post récolte en permettant la préservation de leur qualité nutritionnelle (16). La qualité et la quantité de photoconversion de l'ergostérol en pré-vitamine D₂ et enfin en vitamine D₂ est régie par un grand nombre de critères comme : le cultivar ou l'origine du champignon, la température,

le taux d'humidité du champignon (frais ou sec), le type de rayonnement UV (UVA, UVB et UVC), la durée d'exposition ainsi que la dose d'irradiation administrée.

De nombreuses études ont montré que les champignons irradiés aux UV représentent une source prometteuse de vitamine D₂ suffisamment efficace afin d'augmenter les niveaux de 25(OH)D dans le sérum. Les champignons peuvent donc être une solution alternative de production de vitamine D à grande échelle et à faible coût pour la supplémentation en vitamine D de la population générale (14).

▪ **La vitamine D₃ ou cholécalciférol**

Principe actif d'origine animale, elle est extraite d'huile de poisson ou de la lanoline.

Les huiles de poissons sont produites à partir de poissons comme la morue ou les sardines et leurs sous-produits, riches en vitamine D₃ mais également en oméga-3 (sous forme de triglycérides), en diglycérides et en monoglycérides. Autrefois très utilisée pour la prévention des troubles cardiovasculaires, les huiles de poisson suscitent aujourd'hui de nombreuses inquiétudes. En effet, on retrouve dans ces produits des contaminants environnementaux, par le biais des dépôts atmosphériques, du phénomène de ruissellement ou encore de la pollution due au transport maritime. Malgré les procédés de lavage des huiles de poisson, certaines substances se retrouvent dans les produits finis à des concentrations illégales et dangereuses comme les métaux lourds, les pesticides, les dioxines, les diphenyléthers polybromés (PBDE), les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les biphenyles polychlorés (14).

La lanoline est la deuxième source industrielle majoritaire de vitamine D₃ est la lanoline. C'est une substance grasse et cireuse sécrétée par la glande sébacée des animaux porteurs de laine comme les moutons.

▪ **La vitamine D₃ végétale**

Cette vitamine D₃ est extraite du lichen et donc d'origine végétale. A ce jour, les lichens connus pour produire de la vitamine D₃ sans toxicité sont les lichens du genre *Cladonia sp.* (Famille des *Cladoniaceae*). Une vitamine D₃ de structure identique à celle que nous fabriquons de façon endogène est extraite du lichen boréal ou encore du lichen des rennes. D'autres études sont actuellement en cours afin de trouver de nouveaux végétaux capables de synthétiser de la vitamine D₃. Elles s'intéressent à des micro-algues comme *Tetraselmis suecica*, *Dunaliella salina*, *Nannochloropsis oceanica* et *Nannochloropsis limnetica*. Il a été montré que ces micro-algues sous l'influence des UV sont capables de produire de la vitamine D₃ et représentent ainsi une nouvelle source prometteuse de cholécalciférol végétalien (17).

iv) Le dosage en vitamine D

Le dosage ou la concentration du produit en vitamine D est dépendant du produit et de son utilisation. En effet, le dosage ne sera pas le même pour un traitement prophylactique chez l'enfant ou bien pour un traitement curatif destiné à l'adulte. Il constitue un point essentiel dans le choix du produit car il est à l'origine de la majorité des erreurs d'utilisation. De plus, les produits disponibles en vente libre ou les produits listés disposent d'une multitude de dosages allant de 200 UI pour une goutte à 200 000 UI pour une ampoule, augmentant le risque d'erreur lors du choix du produit même si les hauts dosages sont prescrits sur ordonnance.

v) La forme galénique et choix des excipients

La composition des produits varie en fonction des formes galéniques et des fabricants. La vitamine D est une molécule lipophile, elle est donc souvent administrée avec un solvant huileux afin d'optimiser sa biodisponibilité : l'huile d'olive ou encore l'huile de coco sont privilégiées pour assurer la stabilité de la vitamine D. Les formes galéniques les plus utilisées sont : la capsule molle, composée d'une seule partie renfermant un produit de remplissage comme une poudre ou des granulés accueillants le principe actif ; le spray, dispersion d'un liquide contenant un ou plusieurs principes actifs dans l'air sous forme de fines gouttelettes sous l'action d'un gaz propulseur et la solution est une préparation liquide contenant un ou plusieurs principes actifs dissous dans un solvant monophasique, lipophile dans le cadre de la vitamine D. Les solutions buvables sont disponibles en flacon compte-goutte ou bien en ampoules buvables. Moins courantes, la pommade, la mousse pour application cutanée, le gel, la crème, les solutions injectables, la poudre, le granulé, le comprimé et la gélule existent pour les produits listés. Lors du choix d'un produit de supplémentation en vitamine D, il est très fortement recommandé de vérifier la présence ou non d'excipients à effet notoire dans sa composition. Les excipients sont des composants d'une formulation n'ayant aucune activité thérapeutique, ils permettent d'améliorer l'aspect ou même le goût de la préparation sans entraîner de problème de tolérance. Néanmoins, certains excipients peuvent être responsables d'effets indésirables : lactose, amidon de blé, aspartam, éthanol, huile d'arachide, huile de soja, huile de ricin, huile de sésame, saccharose, etc. (18).

3. Métabolisme de la vitamine D

Chez l'Homme, les vitamines D₂ et D₃ ont un métabolisme quasiment identique et dépendent des mêmes complexes enzymatiques. Qu'importe son origine, la vitamine D sera transportée dans l'organisme *via* la circulation sanguine et plus précisément par la voie veineuse.

a) Passage dans la circulation sanguine

i) Depuis la synthèse cutanée

Depuis la couche la plus superficielle de la peau, l'épiderme, la pré-vitamine D₃ est transformée en vitamine D₃ grâce à une réaction d'isomérisation thermique. La vitamine D₃ alors obtenue se diffuse dans la peau et rejoint la circulation sanguine.

ii) Depuis l'apport exogène par voie orale

La vitamine D apportée de façon exogène par l'alimentation ou par une supplémentation orale, sous forme d'ergocalciférol ou de cholécalciférol est mélangée à la partie lipidique du repas. Elle est ensuite émulsifiée sous forme de micelles mixtes, au même titre que les monoglycérides et les acides gras, au niveau stomacal et duodéal. Au niveau des entérocytes et plus précisément de leur glycocalyx, ces micelles se retrouvent isolées sous l'action du pH, la vitamine D est alors incorporée à des chylomicrons ce qui lui permet d'être captée par les entérocytes. Ainsi, elle peut passer dans la circulation lymphatique, puis dans la circulation générale et ainsi être véhiculée jusqu'au foie (19). La vitamine D (D₂ comme D₃) est absorbée lentement, puisqu'elle est retrouvée dans les chylomicrons environ deux heures après sa prise. De plus, son absorption est variable, entre 55 et 99% selon les sujets (20). L'absorption intestinale de la vitamine D se déroule majoritairement au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle. Initialement considéré comme un phénomène passif, de nouvelles études ont démontré que cette absorption était également active en impliquant certains transporteurs du cholestérol comme le *Cluster Determinant 36* (CD36), le *Niemann-pick C1-like 1* (NPLC1L1) ou encore le *Scavenger Receptor class B type I* (SR-BI) (21).

b) Transport

Après son passage dans la circulation sanguine la vitamine D ainsi que ses métabolites sont transportés dans le sang à 85% par une protéine de liaison, la *vitamin D Binding Protein* (DBP) à haute affinité, et à 15% par l'albumine à plus faible affinité (22).

La DBP ou Gc-globuline, tout comme l'albumine, appartient à la famille des α -globulines. C'est une protéine à chaîne unique de 458 acides aminés ; le gène humain codant pour la DBP se trouve sur le

chromosome 4. Tous les métabolites de la vitamine D sont capables de s'y lier. Néanmoins, la 25-hydroxycholecalciférol dispose de la plus grande affinité pour la DBP parmi toutes les formes de vitamine D, ce qui explique son importante teneur dans le plasma (23). Cette protéine de liaison est synthétisée dans le foie, ses concentrations circulantes sont nettement supérieures à celles de la vitamine D. Cette présence excessive dans le sang permet à la DBP de se lier à un maximum de métabolites de la vitamine D et limite ainsi leurs interactions avec les cellules. En outre, les métabolites liés à la DBP ne sont pas éliminés par les voies biliaires. Par conséquent, le complexe DBP-vitamine D représente un réservoir conséquent en vitamine D circulante car il prolonge la demi-vie de ces métabolites et permet de prévenir la carence en vitamine D au niveau cellulaire lorsque l'approvisionnement est faible (24). La DBP permet également l'endocytose de la vitamine D. La mégaline, protéine transmembranaire au niveau de la face apicale des cellules du tubule proximal rénal, agit comme un récepteur pour le complexe DBP-vitamine D, qu'elle reconnaît et déclenche son entrée dans la cellule rénale (25). La DBP fonctionne alors comme un régulateur d'accès de la vitamine D aux cellules des reins et à d'autres cellules en périphérie exprimant les mêmes protéines (26).

c) Réactions enzymatiques

Le calciférol ne représente pas la forme active de la vitamine, seule sa forme hormonale, le calcitriol ou $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ possède une activité. Afin d'obtenir cette forme active, la vitamine D doit subir plusieurs réactions d'hydroxylation. La première se déroule principalement dans le foie, elle aboutit à la formation du 25-hydroxycholecalciférol ($25(\text{OH})\text{D}$) ou calcidiol, principale forme circulante. Une 2^{de} hydroxylation au niveau du rein aboutit à la forme active 1,25-dihydroxycholecalciférol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) ou calcitriol.

i) Hydroxylation hépatique

Depuis la circulation sanguine, la vitamine D atteint les cellules hépatiques. La 1^{ère} hydroxylation en C25 du calciférol, aboutit à la synthèse du calcidiol ou $25(\text{OH})\text{D}$ et a lieu principalement dans le foie, *via* les cytochromes P450 (CYP) CYP2R1 majoritairement, CYP27A1, CYP3A4 et CYP2J2.

La CYP2R1 est retrouvée dans le foie et les testicules. Elle est présente dans la fraction P450 microsomale des hépatocytes (27), elle permet l'hydroxylation de la D_3 avec plus d'affinité que pour la D_2 (28). Des études récentes ont montré qu'un polymorphisme du CYP2R1 pourrait jouer un rôle dans la carence en vitamine D d'origine génétique (29). L'expression de cette enzyme est également régulée par l'âge et l'environnement métabolique. Ainsi, l'activité du CYP2R1 diminue avec l'âge mais également avec la pratique du jeûne. Les modèles animaux d'obésité ou de diabète présentent une diminution de l'activité du CYP2R1 (30) (31). De par sa demi-vie (3 semaines), le calcidiol représente

le meilleur marqueur sérique lors de l'évaluation du statut vitaminique par dosage sanguin, il est également facilement détectable dans les urines (32).

ii) Hydroxylation rénale

Suite à cette 1^{ère} hydroxylation hépatique, le 25(OH)D lié à la DBP circule dans le sang. Après filtration glomérulaire, le complexe DBP-25(OH)D est internalisé grâce à 2 protéines présentes à la surface des cellules épithéliales du tube proximal : la cubuline qui va séquestrer le complexe DBP-25(OH)D en surface et la mégaline responsable de l'internalisation du complexe. Une fois en intracellulaire, la DBP est dégradée et le calcidiol est pris en charge par des transporteurs intracellulaires ou *intracellular vitamin D binding protein* (IDBP). Le complexe IDBP-25(OH)D est ensuite conduit jusqu'aux mitochondries (33). Le 25(OH)D est hydroxylé en C1 par la 1 α -hydroxylase encore appelée CYP27B1, aboutissant à la synthèse du 1,25-dihydroxycholécalférol ou calcitriol, forme hormonale active de la vitamine D. Ce dernier dispose d'une action endocrine et exocrine. Le calcitriol dispose d'une demi-vie plus courte que le calcidiol (environ 4 heures). De plus, sa concentration est mille fois inférieure à celle du calcidiol (32).

iii) Hydroxylation extra-rénale

La 25(OH)D n'est pas exclusivement hydroxylée en 1,25(OH)₂D dans le rein. Le CYP27B1 est exprimée uniquement dans le rein mais certains isoformes sont retrouvés dans les tissus cellulaires périphériques tels que des cellules de l'immunité comme les lymphocytes et les macrophages, des adipocytes, des kératinocytes. Dans ce cas-là, le calcitriol aura une activité autocrine ou paracrine locale (34).

d) Régulation du métabolisme de la vitamine D

Toutes les étapes du métabolisme de la vitamine D ne sont pas finement régulées. L'hydroxylation hépatique est dépendante de la quantité de substrat. Plus la quantité de calciférol ingéré est importante, plus la quantité de calcidiol synthétisé augmente. Il n'existe pas de mécanisme de régulation pour cette étape. A l'inverse, l'hydroxylation rénale est régulée et étroitement liée au métabolisme phosphocalcique. En effet, une hormone parathyroïdienne, la parathormone ou PTH active l'hydroxylation du calcidiol en calcitriol lorsque la calcémie et la phosphatémie sont trop basses. En revanche, lorsque la phosphatémie est trop élevée, le *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23), hormone produite par les ostéoblastes, diminue la réabsorption rénale du phosphate et inhibe le CYP27B1. De plus, il active le CYP24A1, enzyme permettant de transformer le calcitriol en métabolite inactif. Enfin, le calcitriol exerce un rétrocontrôle négatif sur le CYP27B1 lorsque sa concentration sanguine devient

trop élevée ; ce mécanisme permet de contrôler la quantité de forme active de la vitamine D circulante et de limiter les risques d'excès (35). Plus récemment, il a été montré que la calcitonine, hormone calciotrope qui inhibe la résorption osseuse en agissant directement sur les ostéoclastes, stimule aussi la CYP27B1, tandis que la leptine, hormone jouant sur l'équilibre énergétique et indirectement sur la formation osseuse, inhibe la production de calcitriol (36).

i) Stockage

Dans l'organisme, le stockage permet de répondre aux besoins face à une diminution des apports endogènes ou exogènes. Cette réserve reste faible, permettant de couvrir seulement les besoins pour une quinzaine de jours. Comme vu précédemment, le plasma où elle se retrouve transportée par la DBP constitue une réserve importante en vitamine D circulante, le plus souvent sous la forme du calcidiol.

La vitamine D, molécule liposoluble, se retrouve également stockée dans les cellules musculaires et les adipocytes. Elle y est présente sous la forme de calciférol et de calcidiol. Le mécanisme qui permet l'internalisation de la vitamine D dans ces différents types cellulaires n'est pas différent du mécanisme rénal (37). D'ailleurs, une augmentation de la masse adipeuse et du volume corporel, par dilution de cette réserve dans une surface plus importante, pourrait expliquer le statut insuffisant en vitamine D chez des personnes obèses ou en surpoids (38).

ii) Catabolisme

La vitamine D peut être inactivée n'importe où dans l'organisme grâce à une enzyme ubiquitaire : la 24-hydroxylase ou CYP24A1. Cette enzyme va permettre l'hydroxylation en position 24 des métabolites de la vitamine D. La 24-hydroxylase va ainsi transformer le 25(OH)D en 24,25(OH)₂D ou secalciférol, et la 1,25(OH)₂D en 1,24,25(OH)₃D ou calcitétrol. Le résultat de cette réaction aboutit à la dégradation de la forme active de la vitamine D en un métabolite inactif. Le CYP24A1 va ensuite catalyser l'hydroxylation de ces produits jusqu'à l'obtention d'acide calcitroïque inactif ou 26,23-lactone qui sera par la suite excrété avec la bile ou l'urine. Le CYP24A1 est régulée à la hausse par la FGF23 et l'augmentation des concentrations en calcitriol et est inhibée par l'hormone parathyroïdienne et l'hypocalcémie (39).

4. Mécanismes d'action de la vitamine D

La vitamine D est retrouvée dans la circulation sanguine majoritairement sous sa forme calcidiol. Cependant, seul le calcitriol possède une activité génomique et non génomique.

a) Action génomique

Au niveau cellulaire, le calcitriol se fixe au niveau d'un récepteur spécifique, le *Vitamin D receptor* (VDR). Le VDR appartient à la famille des récepteurs nucléaires (40). Ubiquitaire, il est exprimé dans un très grand nombre de tissus cibles du 1,25(OH)₂D. La fixation du calcitriol sur le VDR active de nombreuses voies de signalisation et régule l'expression d'un grand nombre de gènes. Effectivement, près de 3% de nos gènes peuvent être modulés par le calcitriol (11), ce qui permet d'expliquer pourquoi l'activité génomique de la vitamine D est retrouvée dans un grand nombre de processus métaboliques comme le métabolisme phosphocalcique, la prolifération et la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose ou encore l'angiogenèse. Une fois le complexe vitamine D-VDR formé dans le cytosol, il subit une translocation au niveau du noyau où il va venir s'associer au RXR (*Retinoid X Receptor*). Cet hétérodimère nouvellement formé se fixe alors sur l'ADN au niveau de sites particuliers, les VDRE (*Vitamin D Response Element*) (32). Les VDRE sont situés au niveau des régions promotrices des gènes. En se fixant au VDRE, le complexe vitamine D-VDR-RXR permet ainsi d'activer ou de réprimer l'expression d'un gène. Cette régulation nécessite la présence de coactivateurs et de corépresseurs lors de la fixation du ligand au VDR (41). Pour exemple, *Hairless* est un corépresseur présent dans la peau, il permet de réguler la différenciation épidermique de la peau médiée par le calcitriol (42). On retrouve des coactivateurs comme SRC 1, SRC 2 et SRC 3 qui peuvent se lier au VDR en présence de vitamine D. La vitamine D *via* sa fixation au VDR possède également un effet épigénétique. En effet, elle régule l'activité d'enzymes telles que les histones méthylases ou encore les DNA méthyltransférases, conduisant à une modification de l'expression de certains gènes comme celle du BMP2 induisant une baisse de la formation osseuse (43).

b) Action non génomique

Même s'il reste mal connu, l'effet non génomique de la vitamine D est dépendant d'un récepteur membranaire : le Pdia3 (*Protein disulfide isomerase family A member 3*). Ce récepteur est retrouvé au niveau digestif et plus précisément au niveau des entérocytes ; il joue un rôle dans l'absorption du calcium stimulé par le calcitriol (44). Une fois la fixation du calcitriol sur le récepteur Pdia3, de nombreuses voies de transduction du signal comme celle des phospholipases C et A2, des MAP kinases ou encore de la protéine kinase C, sont activées. Le signal généré va alors permettre une réponse rapide au besoin de captation du calcium. Cette activité ne s'arrête pas qu'aux cellules entérales, elle a été

également décrite dans d'autres types cellulaires comme les ostéoblastes, les hépatocytes ou encore les cellules B du pancréas (45). Ce mécanisme d'action non génomique permet également l'ouverture des canaux calciques et chlorures (46) qui, par exemple, participent au maintien de l'homéostasie ionique, et de l'excitabilité cellulaire.

5. Rôles de la vitamine D dans l'organisme

a) Rôles sur le squelette

Le calcitriol, de par sa structure stéroïdienne, possède une action endocrine. Son rôle dans la santé osseuse est connu depuis très longtemps.

i) Action indirecte : rôle dans le mécanisme phosphocalcique

Le phosphate et le calcium sont deux ions jouant un rôle important dans de nombreux mécanismes biologiques à la fois extra et intracellulaires. Ils sont essentiels au fonctionnement des cellules osseuses et au développement du squelette. Au niveau squelettique, ils ont principalement un rôle structural et participent à la minéralisation des os en créant des dépôts de cristaux d'hydroxyapatite au niveau de la trame de collagène responsables de la rigidité osseuse. Le métabolisme phosphocalcique est finement régulé par trois acteurs : la parathormone, la calcitonine et enfin la vitamine D. Au niveau intestinal, le calcitriol stimule le transport actif du calcium au niveau cellulaire *via* l'activation de l'expression du gène codant pour la protéine se liant au calcium (*CaBP*) (47) et la stimulation d'enzymes comme la Ca-ATPase, augmentant ainsi la perméabilité membranaire aux ions calcium (48). Plus la concentration en vitamine D augmente plus l'absorption intestinale du calcium est efficace, et ce jusqu'à atteindre une concentration en 25(OH)D de 80nmol/L (49).

La vitamine D peut également avoir une action indirecte sur la quantité de calcium dans le corps. En effet, lorsque la concentration sérique en calcidiol diminue en dessous des 75nmol/L, la sécrétion de PTH augmente (50). La PTH est une hormone hypercalcémiant indispensable au maintien de la concentration calcique extracellulaire, elle permet la réabsorption tubulaire du calcium, limitant son élimination rénale. D'autre part, la vitamine D permet de garantir une calcémie satisfaisante en stimulant l'expression de gènes codant pour la calbindine, protéine impliquée dans le transport du calcium, ou encore pour le récepteur TRPV5 (*Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 5*). Cette régulation génique permet de favoriser la réabsorption rénale et ainsi maintenir un taux optimal de calcium dans le sang (51).

ii) Action directe sur le tissu osseux

La fonction principale de la vitamine D est de maintenir l'homéostasie calcique, et ce jusqu'à avoir une action néfaste sur l'os. En effet, si la calcémie est diminuée, la vitamine D puise du calcium au niveau osseux afin de rétablir la calcémie, avec pour conséquence une perturbation de la minéralisation osseuse.

Une étude menée sur des souris n'exprimant pas le récepteur VDR au niveau de l'intestin, et par conséquent n'absorbant pas une quantité de calcium satisfaisante, a montré une augmentation des concentrations en calcitriol. Ce même calcitriol stimulait le renouvellement de l'os et stoppait la minéralisation, entraînant une hyperostéïdose étendue et une hypominéralisation du cortex osseux. L'expression du VDR au sein des ostéoblastes permettait alors l'expression de gènes inhibant la minéralisation osseuse et empêchant l'incorporation du calcium dans la cellule. Sur ce modèle, l'action du calcitriol sur l'os se résume à une augmentation de la libération du calcium et une inhibition de l'assimilation du calcium dans l'os (52).

Grâce à son action génomique, le complexe calcitriol-VDR va stimuler ou réprimer l'expression de certains gènes codant pour des protéines composants la matrice osseuse telles l'ostéocalcine, l'ostéopontine ou encore le collagène de type 1 et ainsi moduler la formation et le modelage osseux (11).

La forme active $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ de la vitamine D n'est pas la seule responsable du bon fonctionnement du système osseux. En effet, il a été démontré qu'une concentration sérique trop basse en $25(\text{OH})\text{D}$ était un facteur de risque d'ostéoporose et ce malgré des concentrations normales de calcitriol et une absorption intestinale du calcium satisfaisante. La diminution du risque de fractures ou de chute est observée pour des taux sérique en $25(\text{OH})\text{D}$ supérieurs à 75 nmol/L. Sachant que la $25(\text{OH})\text{D}$ est capable de se fixer au VDR en s'hydroxylant localement en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et donc d'avoir une action directe sur l'os, il existe donc un lien entre la concentration sérique en $25(\text{OH})\text{D}$ et la densité osseuse (53). La principale régulation du remodelage osseux dépendrait donc de cette synthèse *in situ* de calcitriol. Ainsi, la concentration en $25(\text{OH})\text{D}$ est indispensable lors du dosage sérique de la vitamine D, notamment lorsque ce contrôle est réalisé dans le cadre d'une prise en charge d'ostéoporose ou d'une maladie osseuse (54).

b) Rôles extrasquelettiques

i) Action sur la peau

Au-delà de la synthèse endogène de vitamine D, la peau constitue également un site d'action pour la vitamine D. Les kératinocytes possèdent un VDR et expriment le pool enzymatique nécessaire à la synthèse de la forme active de la vitamine D (55).

La vitamine D nouvellement synthétisée au niveau de la peau va ainsi interagir avec son récepteur et donc exercer une action au niveau épidermique.

- **Rôle sur les kératinocytes**

Le calcitriol accompagné du calcium, par sa liaison au VDR, agit sur la différenciation des kératinocytes. En effet, de par son action génomique, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ va moduler la transcription de gènes tels que ceux de l'involucrine et de la loricrine, deux protéines essentielles à la synthèse du stratum granulosum des kératinocytes (56).

La forme active de la vitamine D va également induire la E-cadhérine tandis que le calcium facilite sa translocation au niveau de la membrane plasmique. La E-cadhérine est une glycoprotéine d'adhésion intercellulaire présente dans un grand nombre de cellules épithéliales et indispensable dans les processus d'interaction entre les kératinocytes et les mélanocytes. Complexée à d'autres protéines comme la β -caténine, la E-cadhérine va également jouer un rôle dans le processus d'inhibition de contact, indispensable au bon déroulement des processus de prolifération cellulaire. De plus, la vitamine D permet le maintien du gradient de calcium sur l'ensemble des couches de la peau, gradient primordial à la différenciation viable des différents types cellulaires de la peau (57).

- **Effet sur une plaie**

Lorsque la peau est agressée et qu'une plaie se forme, un grand nombre de mécanismes immunitaires et cellulaires se mettent en place. La régulation du système immunitaire par le complexe vitamine D-VDR influence le processus de cicatrisation. Des études menées sur des souris n'exprimant pas de VDR ou déficientes en vitamine D ont montré une perturbation de l'interaction VDR-TGF- β indispensable à la réponse face à une agression de la peau. Cette perte d'interaction va engendrer une altération du recrutement des macrophages ainsi que de la formation du tissu de granulation essentiels au bon déroulement du processus de cicatrisation (57). En favorisant la différenciation des kératinocytes, la vitamine D participe à la ré-épithélialisation des plaies (58).

- **Rôle sur le follicule pileux**

Le développement cyclique du poil implique des interactions avec les kératinocytes épidermiques. Des études ont été réalisées sur des modèles animaux, notamment sur des souris n'exprimant pas de VDR chez lesquelles on a pu observer une alopecie au bout de 4 à 10 semaines de développement. De plus, cette alopecie n'a pas pu être corrigée par un régime riche en calcium et n'est pas retrouvée chez des souris ayant des carences en vitamine D ou n'exprimant pas l'enzyme CYP27B1, démontrant que l'action du VDR sur le follicule pileux est indépendante de la fixation de son ligand. L'absence d'un récepteur fonctionnel à la vitamine D engendre une altération de la fonction des cellules

souches des kératinocytes se traduisant par un défaut de la régénération cyclique du follicule pileux, une diminution avec le vieillissement des cellules souches kératinocytaires au niveau du bulbe et une anomalie de la migration de la lignée de ces cellules conduisant à une différenciation préférentielle en sébocytes (59).

▪ **Impact sur la physiopathologie du psoriasis**

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique d'origine auto-immune de la peau caractérisée par une évolution en poussées de plaques rouges desquamatives, associée parfois à une atteinte articulaire. D'un point de vue biologique, une augmentation de la prolifération cellulaire et une diminution de la différenciation finale des kératinocytes ont été mises en évidence dans le psoriasis. Autrefois, les dermocorticoïdes constituaient le traitement de première intention de la poussée de psoriasis. Depuis peu, des analogues de la vitamine D en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes ont rejoint l'arsenal thérapeutique. La vitamine D, lorsqu'elle est appliquée sur les plaques de psoriasis, possède des effets bénéfiques sur l'évolution clinique du psoriasis, elle permet d'induire la différenciation terminale et d'inhiber la prolifération des kératinocytes (60). En effet, les traitements oraux et topiques à base de vitamine D ont une efficacité comparable à celle de la corticothérapie seule. Par ailleurs, l'association des dermocorticoïdes aux traitements à base de vitamine D dispose d'une efficacité plus importante que la corticothérapie seule. Les traitements par analogue à la vitamine D comme le calcipotriol retrouvé dans la spécialité DAIVONEX® permettent d'éviter les effets indésirables liés à l'utilisation au long cours de dermocorticoïdes et constituent ainsi un traitement d'épargne stéroïdienne (61).

ii) Action sur l'activité musculaire et posturale

Actuellement, il n'existe aucun consensus autour des effets bénéfiques potentiels de la vitamine D sur la fonction musculaire, l'équilibre et le risque de chute. La présence du récepteur spécifique à la vitamine D sur les cellules musculaires est encore contestée. En effet, le niveau de maturité de la cellule musculaire pourrait influencer l'expression du VDR au niveau cellulaire. Un déficit en vitamine D pourrait être associé à une diminution des performances musculaires et à une perte de fibres musculaires de type II à contraction rapide indispensables aux mouvements de force et de puissance (57). Par ailleurs, l'activité contractile des cellules musculaires dépend du gradient de calcium intracellulaire et est donc indépendamment liée à l'activité endocrine du calcitriol. La vitamine D influence ainsi l'activité et le développement des cellules musculaires de façon directe, via l'expression cellulaire du VDR, mais aussi de façon indirecte en modulant la quantité de calcium dans l'organisme (62).

Un grand nombre d'études ont été menées afin de déterminer si la vitamine D avait un impact sur la force musculaire et l'équilibre. Elles se sont concentrées sur des populations ayant un risque de chute plus élevé en particulier les personnes âgées et les femmes ménopausées.

Une étude a été réalisée parmi des personnes âgées carencées en vitamine D avec une moyenne d'âge de 77 ans ayant un niveau de base moyen de 55 nmol/L de 25(OH)D. Un premier groupe a été supplémenté en vitamine D₃ à raison de 800 UI/j tandis que le second groupe a reçu un placebo. L'équilibre et donc l'exposition aux chutes ont été quantifiés grâce à l'analyse des mouvements de balancement du corps. Cette étude conclut alors que le traitement à base de vitamine D réduit significativement le balancement du corps des sujets, et paraît donc bénéfique à la conservation de l'équilibre diminuant ainsi le risque de chute (63). Attention, l'excès de vitamine D peut constituer également un facteur de risque de chute. Une étude a montré une augmentation de ce risque lors d'une supplémentation en vitamine D à forte dose chez des femmes, à raison de 500 000 UI par voie orale une fois par an. Il a été observé une nette augmentation du nombre de fractures dans les 3 mois qui suivaient cette prise de vitamine D (64).

iii) Action sur le fonctionnement du système immunitaire

▪ Immunité innée

Les macrophages et les cellules dendritiques sont capables de synthétiser la forme active 1,25(OH)₂D grâce au CYP27B1 alors que les polynucléaires neutrophiles qui expriment le VDR mais pas la CYP27B1, sont incapables de produire eux même le calciférol et ne peuvent qu'interagir avec le 1,25(OH)₂D circulant.

▪ Action antimicrobienne

Au niveau des monocytes, la vitamine D est associée à la **production de protéines antimicrobiennes**, en particulier la *cathelicidine* ou CAMP et la *B-defensine* ou DEFB4. Grâce à l'étude du génome, la présence d'éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) a été trouvée au niveau des promoteurs des gènes de ces deux protéines. L'induction de la transcription de ces gènes est dose-dépendante, en effet, ce mécanisme se retrouve être activé lors de la circulation de taux élevés de 25(OH)D et 1,25(OH)₂D au niveau sanguin.

CAMP et DEFB4 jouent un rôle déterminant dans la destruction des bactéries intracellulaires et sont également capables d'induire une réponse antivirale. Une autre molécule l'*hepcidine* ou HAMP est régulée par la vitamine D, mais son rôle antimicrobien est moins important que CAMP et DEFB4. Elle est davantage impliquée dans la suppression de la ferroportine, protéine exportatrice du fer intracellulaire, indispensable à la croissance des bactéries.

▪ **Reconnaissance des agents pathogènes**

La reconnaissance des agents pathogènes est permise par la détection des « motifs moléculaires associés aux agents pathogènes » ou PAMPs par des « récepteurs de reconnaissance de motifs » PRR situés sur les cellules du système immunitaire. Après la reconnaissance d'un PAMP d'un agent pathogène, l'expression du CYP27B1 et du VDR augmente dans les monocytes. Cette production intracellulaire de vitamine D contribue à une meilleure défense contre le pathogène en modulant la synthèse d'une protéine de surface cellulaire, la TREM-1, impliquée dans la production de cytokines et de chimiokines indispensables à l'amplification de la réponse défensive de l'organisme.

▪ **Réduction de la réponse inflammatoire**

La vitamine D peut diminuer la réactivité des monocytes aux PAMPs des agents pathogènes en réprimant l'expression de certains PRR comme le TLR2 et le TLR4, limitant ainsi l'activité antimicrobienne et la réponse immunitaire innée. Cette réduction de **la réponse inflammatoire** apparaît intéressante dans les pathologies auto-immunes (65) et dans les infections pulmonaires (66). La normalisation du taux sérique en 25(OH)D était associée à une diminution des processus inflammatoires lors du traitement antibiotique de la tuberculose (66).

La supplémentation en vitamine D augmentait la réponse antimicrobienne au niveau des épithelia pulmonaires dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle vitamine D₃/placebo (67).

▪ **Immunité adaptative**

Les cellules du thymus ou encore les lymphocytes activés expriment des récepteurs VDR. La forme active de la vitamine D, 1,25(OH)₂D, est un puissant régulateur des cellules T et B. Elle inhibe la prolifération des cellules T en bloquant leur cycle cellulaire en phase G1. Elle module également les différents phénotypes des cellules T en activant des voies de signalisation impliquant des cytokines et influence leurs actions dans la réponse immunitaire. En influant sur les voies de signalisation, la vitamine D influence la localisation des lymphocytes T dans l'organisme. Par exemple, au niveau de la peau, la 1,25(OH)₂D active le récepteur à chimiokine CCR10 situé à la surface des LT qui va reconnaître la chimiokine CCL27 sécrétée par les kératinocytes et ainsi les mener à agir au niveau de l'épiderme. La vitamine D est également une molécule immunomodulatrice, notamment la forme 25(OH)D non liée à la DBP, impliquée dans la différenciation des lymphocytes T et la production de cellules T régulatrices ou Treg (65).

iv) Action dans la physiologie du cancer

Le lien entre vitamine D et le cancer a été évoqué dès 1979 suite à la découverte d'un VDR au sein d'une lignée cellulaire du cancer du sein. Cependant, au vu de l'expression variable du VDR parmi des différents tissus cancéreux, il apparaît que la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la pathogénèse et/ou l'évolution du cancer, et non pas dans la transformation maligne.

Au même titre que le récepteur VDR, le CYP27B1 dispose d'effets suppresseurs de tumeur (68). La surexpression d'une autre enzyme du métabolisme de la vitamine D, le cytochrome CYP24A1, responsable du catabolisme du calciférol, est fréquente dans les cellules malignes (57). Il a été montré que chez des souris ayant une surexpression du CYP24A1, les cellules mammaires deviennent plus sensibles au développement d'un cancer du sein (69). Des chercheurs ont alors proposé d'utiliser le CYP24A1 comme oncogène dans le dépistage du cancer du sein (70). Enfin, des études expérimentales précliniques ont mis en évidence que l'action protectrice de la 1,25(OH)₂D sur les cellules cancéreuses est obtenue par modulation de :

- L'inflammation
- La prolifération et la différenciation cellulaire. Le calciférol possède un effet antiprolifératif sur les cellules cancéreuses, il inhibe la progression du cycle cellulaire en phase G1.
- L'angiogenèse
- Le potentiel invasif et métastatique
- L'apoptose
- La régulation de l'expression des miARN
- Les voies de signalisation de Hedgehog. L'inhibition de cette voie possède une action anti-tumorale et permet d'augmenter la sensibilité des cellules aux chimiothérapies (71).

v) Action de la vitamine D sur la grossesse

La grossesse est un état physiologique avec des besoins particuliers, à la fois pour la mère afin de garantir une grossesse viable mais également pour le bon développement du fœtus.

Afin de fournir au fœtus la quantité de calcium nécessaire à la croissance osseuse, le métabolisme de la vitamine D est modifié pendant la grossesse. Les concentrations sériques de 1,25(OH)₂D augmentent dès le début de la grossesse, elles doublent au cours du premier trimestre puis augmentent progressivement pour devenir maximales au troisième trimestre et diminuent ensuite progressivement après l'accouchement. Cette augmentation des concentrations sériques en 1,25(OH)₂D peut être expliquée par l'accélération de la synthèse maternelle de 1,25(OH)₂D au niveau rénal mais également une hydroxylation de la 25(OH)D au niveau des cellules déciduales maternelles. De plus, des concentrations sériques en DBP augmentent pendant la grossesse avec un pic sérique 40 à 50% plus élevé au début du troisième trimestre, en lien avec le renouvellement des trophoblastes placentaires

capables d'exprimer la DBP au niveau membranaire. Plusieurs facteurs entrent en jeu dans le transfert placentaire du calcium et la stimulation de la synthèse du $1,25(\text{OH})_2\text{D}$: la PTHrp (*PTH-related peptide*) produite par les parathyroïdes fœtales et le placenta, la prolactine, la calcitonine, l'hormone lactogène placentaire, l'ostéoprotégérine, et les œstrogènes. Le statut vitaminique du fœtus est ainsi dépendant de celui de la mère, la $25(\text{OH})\text{D}$ étant capable de traverser le placenta contrairement à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ produite au niveau rénal par le fœtus. Dans ce contexte, un apport maternel suffisant en vitamine D est indispensable. Le rôle de la vitamine D dans le bon déroulement d'une grossesse n'est pas limité à son rôle dans l'homéostasie calcique. Elle joue également un rôle crucial dans l'immunomodulation de l'interface materno-fœtale. Une carence en vitamine D chez la mère est associée à un risque accru de développer une pré-éclampsie ou encore un diabète gestationnel mais aussi à des conséquences pour le nouveau-né avec en particulier une insuffisance pondérale à la naissance, une hypocalcémie néonatale voire à plus long terme au développement d'un asthme ou d'un diabète de type 1. La vitamine D exerce également une action sur la stimulation de la sécrétion d'hormones sexuelles, sur l'implantation, ainsi que sur la maturation du système respiratoire (72) (73).

6. Evaluation du statut en vitamine D : dosage, techniques utilisées et valeurs de références

a) Intérêt du dosage de la vitamine D

Le dosage des concentrations sériques en vitamine D ainsi que l'évaluation du statut vitaminique d'un individu va permettre de déterminer ses besoins et ainsi proposer une prise en charge médicale et un protocole de supplémentation adaptés et conformes à son état de santé.

b) Constantes biologiques dosées

La vitamine D est à la fois apportée par l'alimentation et la supplémentation mais elle est également produite de façon endogène. On retrouve alors dans notre organisme plusieurs formes de vitamine D telles que la pré-vitamine D_3 , le calciférol, le calcidiol ($25(\text{OH})\text{D}_3$), le calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) ainsi que tous ses produits de dégradation. Le dosage peut se faire à la fois dans le sérum ou dans le plasma de l'individu. Le cholécalférol ou l'ergocalciférol ne sont pas utilisés pour le dosage car ils sont plutôt instables car hydroxylés assez rapidement. Même si le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ représente la forme active de la vitamine D dans l'organisme, elle ne permettra pas d'évaluer le statut vitaminique et notamment à cause de son système de régulation. En effet, on préférera utiliser le $25(\text{OH})\text{D}_3$ qui est la forme circulante majoritaire, possédant une demi-vie d'élimination d'environ trois semaines contrairement à quatre heures pour le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; elle est donc la meilleure constante biologique à doser afin d'apprécier au mieux les stocks de l'organisme, et par conséquent le statut

vitaminique (74). Cependant le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ peut être dosé dans certaines circonstances cliniques particulières comme la recherche étiologique d'une hypercalcémie associée à une PTH basse ou encore dans le diagnostic différentiel des rachitismes vitamino-résistants (75). Lors de la réalisation de cette mesure, le $25(\text{OH})\text{D}_3$ et le $25(\text{OH})\text{D}_2$ doivent pouvoir être dosés pour ne pas minimiser les résultats chez un individu se supplémentant en ergocalciférol (vitamine D_2). On dit alors que l'on dose le $25(\text{OH})\text{D}$ total ce qui correspond au $25(\text{OH})\text{D}_3$ additionné du $25(\text{OH})\text{D}_2$ (74). En 2011, afin de limiter cette sous-estimation du statut vitaminique le Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose (GRIO) a même proposé de prescrire le dosage de la vitamine D avec le libellé suivant : « dosage de 25-(OH)-vitamine D ($\text{D}_2 + \text{D}_3$) » (75).

c) Les unités utilisées

Les unités utilisées pour exprimer le statut en vitamine D sont le ng/mL et/ou le nmol/L. Les valeurs de références sont préférentiellement exprimées en nmol/L avec la concentration équivalente en ng/mL entre parenthèse selon la conversion suivante : $1 \text{ ng/mL} = 2,5 \text{ nmol/L}$. Les doses de vitamine D présentes dans les produits de supplémentation sont souvent exprimées en unité internationale (UI). Une UI correspond à l'activité biologique de $0,025 \mu\text{g}$ de vitamine D, on peut alors dire que $1 \mu\text{g}$ de vitamine D équivaut à 40 UI.

d) Exemples de techniques utilisées

Actuellement, il existe un grand nombre de kits d'analyse et de dosage de la concentration en vitamine D et plus précisément en $25(\text{OH})\text{D}$. Autrefois, des tests ciblés sur la vitamine D_3 ou la vitamine D_2 étaient disponibles à la vente pour les laboratoires français de biologie médicale, mais les biologistes rencontraient des problèmes de spécificité dans ces tests qui perturbaient l'analyse des résultats (76). C'est pourquoi, de nos jours, la majorité des kits de test sur le marché dosent la quantité de $25(\text{OH})\text{D}$ totale ($\text{D}_2 + \text{D}_3$). En France, on utilise préférentiellement les méthodes enzymo-immunologique et lumino-immunologique car elles permettent plus aisément l'automatisation (74). Lors du choix du test utilisé et dans le but de garantir la précision des résultats, il est impératif de contrôler les performances du test et notamment leur spécificité et leur sensibilité.

Ci-dessous une liste non exhaustive de kits disponibles sur le marché :

- **Lumipulse® G 25-OH Vitamin D (Laboratoire FUJIREBIO)** : présenté comme un kit d'analyse de la maladie osseuse et utilisant la technologie de cartouches d'immuno-réaction par chimioluminescence pour diagnostic in vitro, il permet de déterminer la quantité de $25(\text{OH})\text{D}$ dans le plasma ou le sérum humain. L'utilisation de ce kit peut être automatisée avec un débit de 120 tests par heure.

- **Euroimmun® 25-OH Vitamin D (Laboratoire EUROIMMUN)** : ce test utilise la technologie ELISA et peut être entièrement automatisé ce qui lui permet d'obtenir des résultats précis et être facilement reproductible. De plus, il est soumis à un contrôle qualité continu grâce au système d'évaluation externe de la qualité de la vitamine D (DEQAS).
- **Test quantitatif rapide 25(OH)-D (Laboratoire BIOTIME Technology)** : ce kit utilise la technologie d'immuno-analyse par fluorescence.

e) Valeurs de références actuelles

▪ Définition de l'hypovitaminose D

En 2006-2007, une enquête nationale de nutrition santé (ENNS) a été réalisée dans le but d'évaluer le statut en vitamine D de la population française de 18 à 74 ans (77). Elle base son analyse sur les recommandations de la Société Américaine d'Endocrinologie :

- 25(OH)D < 12,5 nmol/L (5 ng/mL) = déficit sévère
- 12,5 nmol/L < 25(OH)D < 25 nmol/L (10 ng/mL) = déficit modéré
- 25 nmol/L < 25(OH)D < 50 nmol/L (20 ng/mL) = risque de déficit

▪ Définition de la concentration optimale

Actuellement, il n'existe pas de valeur de référence fixe pour définir le statut optimal en vitamine D. Un grand nombre de sociétés expertes telles que le GRIO ont établi la même valeur optimale : 75 nmol/L (30 ng/mL) (75) (10). Cependant, des institutions comme l'Etude Nationale Nutrition Santé considèrent que le seuil de 50 nmol/L (20 ng/mL) reste suffisant. Lors de l'interprétation d'un dosage de vitamine D, la valeur cible de 75 nmol/L (30 ng/mL) est à considérer, sans toutefois négliger les valeurs de PTH, l'âge, le sexe ou encore la saison, etc.

▪ Doses toxiques

Administrée à haute dose, la vitamine D peut être toxique pour l'organisme. L'Académie Nationale de Médecine précise que des concentrations inférieures à 250 nmol/L (100 ng/mL) ne seraient pas associées à une toxicité à court terme. Cependant, aucune étude sur la toxicité au long cours n'a été réalisée pour des concentrations comprises entre 150 et 200 nmol/L (60 et 80 ng/mL) (74). Le seuil de toxicité varie également en fonction des conditions physiopathologiques dans lesquelles sont réalisés les dosages (grossesse, âge, origine ethnique, individu hémodialysé, individu ostéoporotique, individu souffrant de troubles digestifs, etc.) (10).

7. Les risques associés à la vitamine D

a) Les risques associés à une carence en vitamine D

i) Les facteurs de risque de carence en vitamine D

Certaines populations sont plus à risque de carence en vitamine D, en particulier les situations physiologiques ou pathologiques particulières ci-dessous :

- Troubles digestifs : malabsorption (celle du calcium par exemple)
- Troubles rénaux : insuffisance rénale chronique et syndrome néphrotique,
En effet, le rein est indispensable à la dernière étape du métabolisme de la vitamine, l'hydroxylation du 25(OH)D en 1,25(OH)₂D. L'insuffisance rénale chronique est associée à une diminution voire un arrêt de la synthèse de la forme active de la vitamine D, responsable secondairement d'une hyperparathyroïdie souvent associée à des risques cardiovasculaires augmentés (78).
- Insuffisance hépatique
De fait, le foie, tout comme les reins est le siège de la production de 25(OH)D et est donc un maillon non négligeable dans le métabolisme normal de la vitamine D.
- Inducteurs enzymatiques
- Corticothérapie au long cours
Les glucocorticoïdes ont une action délétère sur la formation osseuse. Effectivement, ils diminuent l'absorption intestinale du calcium et potentialisent son élimination urinaire ; de plus, ils augmentent la résorption osseuse. Une augmentation de l'activité de la 24-hydroxylase a été mise en évidence par certaines études diminuant ainsi les taux de 25(OH)D. Donc, un excès en glucocorticoïdes expose le patient à une risque deux fois plus élevé de carence en comparaison à la population générale (79) (10).

Une adaptation des doses de supplémentation en vitamine D devra également être considérée lorsque l'individu présente les facteurs suivants :

- Obésité, peau noire, absence d'exposition au soleil car ils risquent d'être exposés à une diminution de la biodisponibilité de la vitamine D.
- Alimentation restrictive comme le régime végétalien du fait de la diminution d'apport alimentaire en vitamine D et en calcium.
- Un trouble de la croissance, puisque la période de croissance rapide du squelette sollicite énormément le renouvellement osseux et nécessite donc que les besoins en vitamine D soient couverts (80).

ii) Troubles squelettiques : exemple du rachitisme

Le rachitisme a vu le jour au commencement de la révolution industrielle. Le défaut de minéralisation de l'os provoqué par une accumulation d'ostéoïde non minéralisé sous la plaque de croissance de l'os fragilise et déforme la structure osseuse. Cette anomalie s'accompagne d'une hypocalcémie et d'une hypophosphatémie. Plusieurs étiologies peuvent être évoquées :

- Rachitisme d'origine nutritionnelle : carence d'apport alimentaire en calcium et en vitamine D
- Rachitisme d'origine non nutritionnelle lié à une acidose tubulaire rénale distale et proximale (perte rénale de phosphate), ou à une insuffisance rénale chronique, ou à une hypophosphatémie (perte de phosphate au niveau rénal isolée ou associée à un trouble comme le syndrome de Fanconi), ou vitamine D dépendant.

La cause la plus fréquente de rachitisme est la carence en vitamine D résultant d'un apport alimentaire insuffisant ou bien d'une anomalie héréditaire du métabolisme de la vitamine D.

Le rachitisme vitamine D dépendant (RVDD) peut être divisé en deux sous-types :

- **Le rachitisme vitamine D dépendant de type I** ou rachitisme pseudo-déficient en vitamine D, est une maladie autosomique récessive impliquant des mutations inactivant le gène codant pour l'enzyme responsable de la synthèse de la 1-alpha hydroxylase. La 1-alpha hydroxylase est indispensable à la transformation du calcidiol en calcitriol au niveau rénal. Cette pathologie se manifeste par des troubles squelettiques précoces (dès la première année de vie), des hypocalcémies sévères pouvant aller jusqu'à la tétanie, une faiblesse musculaire ainsi qu'une hypotonie, et un retard de croissance. La prise en charge de cette pathologie passe par la correction du défaut de production en calcitriol par supplémentation (dose de charge puis dose d'entretien de calcitriol).
- **Le rachitisme vitamine D dépendant de type II ou rachitisme héréditaire résistant à la vitamine D** est une maladie autosomique récessive très rare (moins de 50 familles porteuses connues). Elle résulte de la mutation du gène codant pour le VDR et bloque ainsi l'action du calcitriol sur les tissus cibles. Les symptômes dépendent des mutations identifiées. Cependant une alopécie est présente dans deux tiers des cas, conséquence de l'absence d'action de la vitamine D au niveau des kératinocytes. Le traitement est constitué d'une supplémentation en vitamine D et en calcium adaptée à la réponse du patient (81).

La prise en charge d'individus souffrant de rachitisme est toujours associée à une surveillance étroite des taux sériques de vitamine D. La société française de pédiatrie recommande de toujours réaliser les dosages biologiques de vitamine D au sein du même laboratoire (80).

iii) Troubles extrasquelettiques

La carence en vitamine D peut avoir des conséquences importantes pour :

- L'intégrité de la peau : la différenciation des kératinocytes (56) (57), la cicatrisation (57) (58), la croissance du follicule pileux (59).
- La posture et l'activité musculaire (57).
- Le système immunitaire (65).
- Le bon déroulement d'une grossesse et le développement fœtal, car le statut vitaminique du fœtus est dépendant de celui de la mère (72) (73).

b) Les risques associés à un surdosage en vitamine D

L'intoxication à la vitamine D (IVD) est rare. Cependant, dans certains cas, des doses excessivement élevées sont retrouvées à la fois chez les populations adultes et pédiatriques.

i) Étiologies

Il existe deux étiologies :

- Mécanisme exogène : Elle peut résulter d'un apport excessif et inapproprié volontaire ou involontaire (méconnaissance, erreur de fabrication) en vitamine D
- Mécanisme endogène : Elle peut être la conséquence d'une surproduction ou d'une absence de dégradation de la vitamine D active ayant comme origine un cancer, une maladie granulomateuse (sarcoïdose, silicose par augmentation de production de la vitamine D par les macrophages corrélée aux apports alimentaires de vitamine D et d'exposition solaire (82)), un syndrome lymphoprolifératif, ou encore des maladies génétiques rares avec une perte de fonction du CYP2A1 par mutation du gène codant pour ce cytochrome (80) (83).

ii) Bilan biologique typique

Les premiers signes d'une hypervitaminose D sont les symptômes cliniques d'une hypercalcémie.

Le tableau biologique évoquant une intoxication à la vitamine D est le suivant :

- Calcémie augmentée : hypercalcémie = calcémie > 3-3,5 mmol/L (N 2,2-2,6)
- Taux de 25(OH)D élevés (N < 200 nmol/L)
- Taux de PTH effondrés (N 6-50 pg/mL).

iii) Conséquences physiologiques d'une intoxication à la vitamine D

Les conséquences d'une intoxication à la vitamine D sont principalement l'hypercalcémie aiguë et/ou l'hypercalciurie chronique.

▪ Hypercalcémie aiguë

L'hypercalcémie aiguë est une urgence vitale. Elle se caractérise par un déséquilibre rapide entre les flux calciques entrants et sortants des espaces extracellulaires, souvent au niveau des intestins, des os (par résorption ou accrétion) et des reins. Elle est définie selon les valeurs suivantes :

- Hypercalcémie = calcémie > 3-3,5 mmol/L avec des signes cliniques de gravité
- Hypercalcémie aiguë = 3,5 < calcémie < 4 mmol/L

Conséquence de l'hypercalcémie aiguë sur la fonction cardiaque :

Le calcium joue un rôle essentiel dans la dépolarisation des cellules cardiaques. Dans le cytoplasme, le flux calcique entraîne la libération des stocks cellulaires de calcium responsables de l'interaction entre l'actine et la myosine et de la contraction myocardique. L'hypercalcémie augmente le gradient de concentration entre le calcium intra et extracellulaire et accélère la dépolarisation induisant un raccourcissement sur l'ECG de l'intervalle ST et des troubles du rythme menaçant le pronostic vital (82).

Conséquence de l'hypercalcémie aiguë sur le fonctionnement des cellules musculaires lisses :

La contraction des cellules musculaires lisses est dépendante des flux calciques. L'hypercalcémie amène les cellules musculaires lisses vasculaires présentes dans la couche médiane des vaisseaux sanguins, à se contracter (84). Cette modification du tonus des fibres musculaires entraîne une hypertension artérielle avec majoration des résistances vasculaires sans modification du débit cardiaque (82).

Conséquence de l'hypercalcémie aiguë sur la fonction rénale

L'hypercalcémie aiguë va avoir des répercussions directes sur le fonctionnement rénal :

- Inhibition de l'hydroxylation de la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D au niveau du tube proximal.
- Diminution de la réabsorption du calcium et du magnésium au niveau de l'anse de Henlé.
- Action diurétique se manifestant par une polyurie importante pouvant entraîner une déshydratation globale.

- Activation excessive du récepteur calcique sur les cellules épithéliales de l'anse de Henlé, inhibition du co-transporteur Na/K/Cl₂ entraînant une diminution de la réabsorption du sodium (85) ainsi que celle du calcium et du magnésium.
- Diminution de la capacité à concentrer les urines par inhibition de la constitution du gradient osmotique corticomédullaire nécessaire à l'activité de l'hormone antidiurétique (ADH) induisant une perte fonctionnelle (82).

- **Hypercalciurie chronique**

La présence de calcium en quantité excessive dans les urines cause un grand nombre de dégâts pour la fonction rénale, comme la possibilité de développer une néphrocalcinose (présence de dépôts de calcium dans le parenchyme rénal) ainsi qu'une néphrolithiase altérant fortement la fonction rénale (82).

- **Augmentation de la résorption osseuse**

L'intoxication à la vitamine D entraîne une augmentation de la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses des os en ostéoclastes, libérant ainsi du calcium osseux dans le sang accentuant l'hypercalcémie (82).

- **Autres symptômes de l'intoxication à la vitamine D**

Les autres manifestations cliniques rapportées lors d'une hypervitaminose D sont celles d'une hypercalcémie symptomatique. On peut citer : les nausées, les vomissements, la perte de poids, les douleurs abdominales, la déshydratation, la grande fatigue, l'anorexie, et les céphalées. L'hypercalcémie est une urgence vitale, elle doit être prise en charge le plus rapidement possible car ses conséquences sont gravissimes et peuvent être létales (86).

iv) Prise en charge d'une intoxication à la vitamine D

La correction de l'hypercalcémie secondaire à l'IVD est primordiale. Elle a pour objectifs d'identifier et supprimer la cause ; et de diminuer la calcémie en augmentant l'élimination urinaire, en diminuant l'absorption intestinale du calcium et en inhibant la résorption osseuse. Voici la prise en charge de l'IVD :

- Arrêt de la prise exogène de vitamine D.
- Hyperhydratation IV avec du NaCl 0,9%. Cette hydratation peut être associée à la prise de diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide), molécules ayant une action calciurique importante, seulement dans le cas où les patients présentent une surcharge hydrosodée.
- Glucocorticoïdes (prednisone) : diminution de l'absorption intestinale du calcium.

- Si calcémie > 3 mmol/L : administration de bisphosphonates en IV (pamidronate) inhibant la résorption osseuse. L'utilisation de ce produit est contre-indiquée lorsque la clairance de la créatinine du patient est < 30 mL/min. De plus, la fonction rénale doit être constamment surveillée.
- Si calcémie > 4 mmol/L : ajout aux bisphosphonates l'administration de calcitonine. Elle va inhiber la résorption osseuse et favoriser l'élimination urinaire du calcium. Elle est réservée aux hypercalcémies graves (87).

Si la fonction rénale du patient ne permet pas cette prise en charge, une dialyse sera réalisée (88).

De plus, la vitamine D est stockée dans les tissus adipeux, la correction de l'hypercalcémie prévient des conséquences les plus dangereuses mais des effets de la toxicité de cette vitamine peuvent durer des mois après l'arrêt de la source exogène de vitamine D (89).

8. Usages de la vitamine D

a) Les indications

La grande majorité des traitements de supplémentation à base de vitamine D est initiée dans le but de **traiter et/ou de prévenir la carence en vitamine D**.

Les indications de la vitamine D sont les suivantes :

- Prévention du rachitisme vitaminoprive et de la carie dentaire chez le nourrisson à risque carieux élevé
- Apport vitaminique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose chez les patients à haut risque de carence
- Traitement et/ou prévention de l'ostéomalacie d'origine nutritionnelle ou par malabsorption
- Traitement curatif de l'ostéodystrophie rénale chez l'urémique (adulte et enfant) avant ou au stade de la dialyse
- Traitement préventif de l'ostéodystrophie rénale chez l'enfant et l'adulte insuffisant rénal non hémodialysé
- Traitement et/ou prévention des rachitismes carentiels et pseudo-carentiels
- Traitement des rachitismes et ostéomalacies par hypophosphatémie vitamino-résistance en association avec un supplément de phosphate
- Traitement des hypoparathyroïdismes et pseudo-hypoparathyroïdismes
- Prévention de l'hypocalcémie post-parathyroïdectomie en cas d'hyperparathyroïdisme primaire ou tertiaire
- Traitement de l'hypocalcémie néonatale tardive
- Prévention des troubles calciques liés à la corticothérapie et aux traitements anticonvulsivants

b) Les besoins en vitamine D

En nutrition, il existe deux types de besoin : le besoin net correspondant à la quantité de nutriment nécessaire au niveau des tissus après absorption intestinale, et le besoin nutritionnel. Dans cette thèse, nous nous intéressons au besoin nutritionnel qui lui est, selon la définition de 2004 de l’OMS, le « niveau d’apport qui satisfait un critère d’adéquation, diminuant ainsi le risque d’insuffisance ou d’excès d’apport ». L’évaluation des besoins nutritionnels peut se faire de différentes façons, la première étant basée sur le principe que le besoin minimum obligatoire doit être suffisant afin de remplacer les pertes. La seconde méthode repose sur l’analyse de données épidémiologiques, *via* des études transversales ou expérimentales qui utilisent des protocoles d’évaluation des habitudes alimentaires par pesée (90) ; elles s’accompagnent généralement de dosages des concentrations plasmatiques en micronutriments. De plus, certaines études prennent également en compte l’activité physique et le mode de vie des sujets afin d’avoir une approche plus globale des apports et des pertes en nutriments (91).

Notre société évolue, la sédentarisation et la modernisation de l’industrie agroalimentaire modifient considérablement notre alimentation. Les habitudes alimentaires varient et nos besoins nutritionnels aussi, c’est pourquoi il est important de les réévaluer régulièrement. En mars 2021, l’ANSES publie un rapport d’expertise collective sur les « références nutritionnelles en vitamines et minéraux » (92). Ce travail vient compléter la mise à jour des références nutritionnelles pour la population engagée par l’ANSES en 2016 dans le cadre de l’actualisation des repères de consommation alimentaire. Les apports nutritionnels s’expriment selon plusieurs termes : le besoin nutritionnel moyen (BNM), la référence nutritionnelle pour la population (RNP), la limite supérieure de sécurité (LSS) et l’apport satisfaisant (AS). En France, la RNP et l’AS correspondent au terme d’apport nutritionnel conseillé (ANC), terme qui n’est plus utilisé aujourd’hui. Le BNM ne représente que la moitié de la population étudiée, il sera donc moins caractéristique dans l’analyse des données, on préférera se référer à la RNP. La LSS peut être très intéressante, notamment lors de l’évaluation des risques liés à la surconsommation d’un élément. Les références nutritionnelles retenues pour la vitamine D après le travail de réévaluation des besoins nutritionnels de l’ANSES de 2021 figurent dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Références nutritionnelles actualisées pour la vitamine D - Mars 2021 (92)

Groupes de population	AS en $\mu\text{g/j}$	AS en UI/j 1 μg = 40 UI	LSS en $\mu\text{g/j}$	LSS en UI/j 1 μg = 40 UI
Nourrisson de moins de 6 mois	10	400	25	1000
Nourrissons de 6 mois et plus	10	400	25	1000
Enfants de 1 à 3 ans	15	600	50	2000
Enfants de 4 à 6 ans	15	600	50	2000
Enfants de 7 à 10 ans	15	600	50	2000
Adolescents de 11 à 14 ans	15	600	100	4000
Adolescents de 15 à 17 ans	15	600	100	4000
Adolescentes de 15 à 17 ans	15	600	100	4000
Hommes de 18 ans et plus	15	600	100	4000
Femmes de 18 ans et plus	15	600	100	4000
Femmes enceintes	15	600	100	4000
Femmes allaitantes	15	600	100	4000

Certaines situations physiologiques comme le risque accru de fracture osseuse lié à l'âge, une exposition au soleil insuffisante, une absorption intestinale réduite ou encore une synthèse endogène moins efficace peuvent nécessiter un besoin supplémentaire pouvant aller jusqu'à 20 $\mu\text{g/j}$ (800 UI/jour) selon l'*Institute of Medicine* en 2011 (92). Dans son rapport d'expertise collective de 2021, l'ANSES concluait que la couverture des besoins en vitamines D restait insuffisante malgré les campagnes sanitaires autour de la supplémentation vitaminique. En effet, ce rapport montre que plus de 70% des adultes français présentaient toujours une insuffisance d'apport en vitamine D en 2019, voire une carence dans 6,5% des cas (92).

c) Les recommandations actuelles

Dans la logique d'une approche personnalisée évoquée par l'ANSES dans son dernier rapport, un grand nombre de sociétés savantes ont tenté d'analyser et de déterminer les besoins de certaines populations ou personnes ayant des situations physiologiques particulières.

i) La population pédiatrique

Avec l'évolution de nos modes de vie et les données de la recherche sur la supplémentation en vitamine D, la Société Française de Pédiatrie a proposé de nouvelles stratégies de prise en charge des enfants de la naissance à l'adolescence (80) (tableau 3).

Tableau 3 : Vitamine D, nouvelles recommandations de la société française de pédiatrie de Mars 2022 (80)

	En l'absence de facteur de risque	En présence d'un ou plusieurs facteur(s) de risque
Entre 0 et 2 ans	Entre 400 et 800 UI par jour de vitamine D ₂ ou D ₃	
Entre 2 et 18 ans	Entre 400 et 800 UI par jour de D ₂ ou D ₃ (recommandé) Si observance douteuse, remplacer par une supplémentation par vitamine D ₃ (cholécalférol) : 50 000 UI tous les trimestres ou 80 à 100 000 UI en entrée et en sortie d'hivers.	Entre 800 et 1 600 UI par jour de D ₂ ou D ₃ (recommandé) Si observance douteuse, remplacer par une supplémentation par vitamine D ₃ (cholécalférol) : 50 000 UI toutes les six semaines ou 80 à 100 000 UI tous les trimestres.

Lors de l'évaluation des besoins d'un enfant et notamment ceux d'un nouveau-né, il peut être judicieux de s'intéresser à son alimentation. En effet, un bébé en bonne santé, né à terme et allaité n'aura besoin que de 400 UI/j pour le prévenir du rachitisme et lui garantir un système osseux sain. De plus, l'alimentation par lait maternisé doit toujours être prise en compte car certains laits sont déjà enrichis en vitamine D. Pour les enfants et adolescents en bonne santé, une dose de 400 UI/j est suffisante, y compris en période hivernale (80). Cette supplémentation doit être maintenue tout au long de la puberté, du fait du pic de minéralisation des os par rapport au pic de croissance (93). Les doses de vitamine D doivent être adaptées en fonction de la présence de certains facteurs de risques, en particulier l'obésité, la composition de l'épiderme, l'absence d'exposition au soleil, ou encore la diminution de la prise d'aliments riches en vitamine D (par exemple le régime végétalien). Pour rappel, la vitamine D₂ et D₃ possèdent une activité biologique similaires. Cependant, il est recommandé de compléter les populations pédiatriques avec de la vitamine D sous forme de cholécalférol (94). Certaines pathologies peuvent exposer les enfants à un risque accru de déficit en vitamine D : malabsorption, insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique, cholestase, insuffisance hépatique, mucoviscidose, fragilité osseuse secondaire, anorexie mentale, pathologies inflammatoires chroniques, pathologies cutanées, épilepsie, et pathologies nécessitant une prise en charge par corticoïdes au long cours. Les enfants atteints de ces pathologies doivent donc être systématiquement supplémentés en vitamine D. La prise quotidienne de vitamine D est à privilégier. Elle permet d'éviter une augmentation trop importante de la calciurie pouvant être responsable de néphrolithiases. Néanmoins, ce mode de prise est plus fréquemment associé à une observance moindre. Il est alors possible d'envisager une supplémentation hebdomadaire ou bien sur des périodes plus longues et d'éviter l'utilisation de très fortes doses pouvant avoir des conséquences rénales (80). Par ailleurs, les nouveau-nés prématurés constituent une population particulièrement à risque de carence en vitamine D car le transfert placentaire du troisième trimestre de vitamine D est incomplet. De plus, ils possèdent de faibles réserves corporelles, leur nutrition parentérale

est peu enrichie, leur absorption intestinale est réduite et leur exposition au soleil est négligeable durant les premiers jours de vie. Une approche personnalisée est donc à privilégier (95).

ii) Les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose

En 2011, le GRIO a publié un rapport sur l'utilisation de la vitamine D chez les adultes (75). Plusieurs problèmes ont été ainsi soulevés :

- Lorsque la concentration sérique de 25(OH)D s'élève rapidement, la diminution de la concentration est tout aussi rapide.
- Un intervalle de 3 mois entre des prises de 100 000 UI ou 200 000 UI de cholécalférol apparaît trop long.

Sur la base de ces données, il est donc préférable de **prendre des doses de vitamine D plus faibles à intervalles plus courts**. La prise quotidienne peut être envisagée, bien qu'associée à une moins bonne observance. Suite au recueil de ces données, la stratégie thérapeutique mise en place pour les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose est la suivante :

Chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose

Dans l'attente de la possibilité d'administration journalière, privilégier une administration espacée en avec les doses les moins fortes et un espacement plus court.

- Dans un 1^{er} temps, prescrire une **dose de « recharge »** :
 - 50 000 UI** de vitamine **D₃** par **semaine** pendant **8 semaines** chez les patients qui ont une **25(OH)D < 20 ng/mL**
 - 50 000 UI** de vitamine **D₃** par **semaine** pendant **4 semaines** chez les patients qui ont une **25(OH)D entre 20 et 30 ng/mL**
- Après cette phase de **recharge**, prescrire un **« traitement d'entretien »** :
 - 50 000 UI** par **mois** de vitamine **D₃**
- Après **3 à 6 mois** sous ce **« traitement d'entretien »** redoser la **25(OH)D** :
 - Si la **25(OH)D** est toujours **< 30 ng/mL**, on peut :
 - Ou réduire l'intervalle entre les prises (par ex : **50 000 UI** toutes les **deux semaines**)
 - Ou augmenter la posologie (par ex : **80 000** ou **100 000 UI** par mois)

Si la **25(OH)D** est **> 60 ng/mL** (situation exceptionnelle) :

- La seule solution est contradictoire avec les recommandations précédentes
- Il faut espacer davantage les prises (par ex : **50 000 UI** tous les **deux mois**) en attendant une éventuelle disponibilité de formes moins dosées.

Figure 4 : Modalités pratiques de substitution en cas d'insuffisance, de déficit ou de carence en vitamine D - GRIO 2019 (96)

Pour le GRIO, l'objectif est un statut vitaminique de 30 ng/mL, concentration permettant de maintenir un système osseux sain. La supplémentation débute par le dosage de cette concentration sérique. La première dose, dite de recharge, va permettre d'évaluer rapidement la réactivité du métabolisme phosphocalcique ainsi que de surveiller l'élévation de la PTH. Au cours du traitement, le statut vitaminique sera de nouveau évalué afin d'ajuster au mieux les doses administrées et de déterminer la posologie du traitement d'entretien (96). Les recommandations chez les femmes souffrant d'ostéoporose post-ménopausique ont également été réévaluées. Le risque de fracture augmente avec l'âge et la ménopause favorise la survenue de fractures sévères pouvant être responsables d'une augmentation de la mortalité. La prise en charge de l'ostéoporose en post ménopause repose sur l'utilisation de composants pharmacologiques et non pharmacologiques. Plusieurs classes de médicaments sont utilisées en fonction du type de fracture : bisphosphonates, analogues de la PTH, modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes, ou encore thérapies de remplacement hormonal à base d'œstrogènes. En complément de ces traitements médicamenteux et des améliorations de l'environnement viennent s'ajouter une supplémentation vitamino-calcique.

Les apports recommandés en calcium chez la femme ménopausée de plus de 50 ans sont de 1000 à 2000 mg/jour de calcium avec un régime enrichi en calcium. Cette supplémentation doit être surveillée attentivement car elle est souvent associée à un risque accru de troubles cardiovasculaires chez les femmes âgées. La concentration en 25(OH)D doit être d'au moins 30ng/mL (75 nmol/L) chez ces patientes. La supplémentation est meilleure lorsque l'apport en vitamine D est journalier (800-1200 UI/j), mais il peut être également prescrit sur des intervalles plus longs comme 80 000-100 000 UI tous les deux à trois mois. Les très fortes doses (500 000 ou 600 000 UI une à deux fois par an) se sont révélées être délétères pour la santé osseuse (97).

d) Les contre-indications

Les contre-indications à l'usage des produits à base de vitamine D découlent directement de son mécanisme d'action et de son rôle dans l'organisme :

- Une hypersensibilité à la substance active et/ou à l'un des excipients qui compose le produit
- Une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie associée(s) à des maladies/affections
- Une lithiase calcique rénale, une néphrocalcinose et une hypervitaminose D
- Une insuffisance rénale sévère

9. Erreurs et mésusages de la vitamine D

a) Définitions

L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation d'un acte non intentionnel impliquant un médicament durant le processus de soin, cela peut se traduire par une erreur de patient, une omission, une erreur dans le choix du médicament, de sa dose, des modalités d'administration, du moment de prise et de la durée du traitement (98).

Le mésusage est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. Le mésusage médicamenteux englobe à la fois l'automédication et ce qui encadre le soin (la prescription, la délivrance, l'administration et le suivi de la toxicité). Plusieurs types d'erreur et de mésusage ont été mis en évidence avec la vitamine D (99).

b) Étiologies

i) Erreurs de fabrication

Les erreurs de fabrication dites erreur de qualité sont responsables de nombreux cas d'intoxication à la vitamine D. Il s'agit de défauts d'étiquetage ou bien d'une hyper concentration des produits. Des exemples ont été rapportés au niveau mondial, on peut citer les cas d'utilisation de compléments alimentaires destinés aux nourrissons avec une concentration du produit 4000 fois supérieure à celle étiquetée engendrant une hypercalcémie de 4,7 mmol/L (92) ou encore d'une prise par un adulte d'un complément alimentaire à une concentration 1000 fois plus élevée que la dose annoncée (100).

ii) Erreurs d'administration

L'administration inappropriée de médicaments ou de compléments alimentaires à base de vitamine D est la cause la plus fréquente d'intoxication provoquée par le mésusage. Elle peut être simplement due à un non-respect des conseils et des prescriptions médicales, comme le cas de cet enfant de trois mois ayant reçu 302 000 UI/j sur huit jours au lieu des 100 000 UI en prise unique prescrite par le médecin entraînant une hypercalcémie (4,5 mmol/L) guérie après une prise en charge médicale ; ou encore celui de cet enfant de deux ans à qui ses parents ont donné une ampoule de vitamine D par jour au lieu de deux gouttes soit 600 000 UI/j sur une période de quatre jours engendrant une hypercalcémie (3,6 mmol/L) et une hypertension artérielle réduites par la prise en charge médicale. Il est également retrouvé des administrations inadéquates provoquées par une méconnaissance des parents du dispositif d'administration avec la prise d'un compte-goutte plein par jour, soit 50 000 UI, au lieu de seulement 2000 UI recommandées ayant comme conséquences une hypercalcémie (4,7 mmol/L) et une néphrocalcinose (92).

Cette prise excessive de vitamine D peut également provenir d'une méconnaissance complète des risques. C'est le cas de ce jeune homme de 19 ans ayant utilisé un produit pour l'administration parentérale de vitamines A, D et E réservé à l'usage vétérinaire (dosé à 5 000 000 UI pour 100 mL). Il s'est injecté 300 mL de ce produit sur une année soit 15 000 000 UI afin de donner l'illusion d'une musculature plus importante grâce au gonflement des tissus musculaires induit par l'injection du produit huileux occasionnant des lésions rénales aiguës et une hypercalcémie (101).

Une quantité trop importante de vitamine D administrée à un nourrisson peut être également due à une erreur liée à la substitution d'une spécialité pharmaceutique de vitamine D par un complément alimentaire. En 2020, des parents remplacent d'eux-mêmes la supplémentation prescrite à la maternité à base de ZYMAD 10 000 UI/mL par un produit contenant de la vitamine D₃ végétale dosée à 10 000 UI/goutte acheté sur internet. Il le donne à leur enfant à raison de 4 gouttes par jour soit 40 000 UI/j développant ainsi chez l'enfant une hypercalcémie sans atteinte rénale, cependant des stigmates de dépôts calciques sont retrouvés dans les voies urinaires (92).

iii) Erreurs de prescription

Les erreurs de prescriptions existent et peuvent être responsables d'intoxications à la vitamine D et pourraient s'expliquer par une méconnaissance des risques. Elles peuvent concerner des enfants mais aussi des adultes : une prescription par voie orale de 200 000 UI/j au lieu de 500 UI/j chez un nourrisson de sept semaines engendrant une hypercalcémie (4,05 mmol/L) et des calcifications rénales (92), une injection intramusculaire de 6 000 000 UI sur une période de deux semaines suite à une opération du genou chez une femme conduisant à une hypercalcémie, des vomissements persistants et une insuffisance rénale aiguë (102). Afin de corriger un déficit en vitamine D chez des adultes, des doses comprises entre 2 220 000 et 60 000 000 UI sur une période de 4 à 7 semaines ont été prescrites entraînant ainsi une hypervitaminose D avec une hypercalcémie associée à des troubles de la perception, une pancréatite et des lésions rénales aiguës (103) (104).

iv) Erreurs de conseils

Les erreurs de recommandations sur le choix du produit (sans ordonnance obligatoire) et sa posologie concernent tous les professionnels de santé. C'est le cas de plusieurs enfants français supplémentés par ZYMAD® 10 000 UI/mL ou ADRIGYL® 333 UI/goutte à la sortie de la maternité et ayant reçu sur les conseils d'un professionnel de santé un complément alimentaire destiné aux adultes en vente sur internet. Ce nouveau produit dosé à 10 000 UI/goutte a été administré à la même posologie que le médicament pédiatrique, soit 3-4 gouttes par jour équivalent à 30 000-40 000 UI quotidiennes. Cet enfant a été pris en charge pour hypercalcémie (5 mmol/L) et l'échographie rénale montrait des signes de néphrocalcinose entraînant treize jours d'hospitalisation (92).

v) Erreurs de communication

Malheureusement certains cas d'intoxication à la vitamine D découlent d'un problème de communication. L'incompréhension entre les parents et le médecin a conduit un enfant d'un mois et demi à recevoir une dose de 200 000 UI en un mois induisant une hypercalcémie à 2,72 mmol/L (92).

10. Le rôle du pharmacien d'officine dans le processus de veille sanitaire

Le système de veille et de sécurité sanitaire est indispensable à la pérennité du système de soins français. Composé de différents acteurs organisés au niveau national et régional, ce système permet de sécuriser le soin, les produits de santé mais également de surveiller toutes les activités d'origine humaine pouvant nuire à la santé de l'humanité. Au niveau national, l'ANSES et l'ANSM évaluent les risques, expertisent les cas, fournissent des recommandations de bonnes pratiques. Coordonnées par l'Agence Régionale de Santé (ARS) au niveau régional, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), collectent les données de pharmacovigilance, investiguent les cas rapportés et offrent un appui aux professionnels de santé.

a) La pharmacovigilance

Les CRPV, sous la responsabilité de l'ANSM, ont pour missions la surveillance, l'évaluation, la réalisation d'études concernant la sécurité d'emploi d'un médicament, la prévention, la gestion du risque d'effets indésirables résultant de l'utilisation des médicaments. Les 31 CRPV sont répartis de façon homogène sur le territoire français afin de faciliter les échanges de proximité avec les professionnels de santé et les patients. Ils garantissent une surveillance rapprochée des produits de santé en post autorisation de mise sur le marché. Les professionnels de santé, l'industrie pharmaceutique et les patients sont également des acteurs de la pharmacovigilance. En effet, les patients peuvent tous déclarer un effet indésirable lié à un produit de santé, et les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens ont l'obligation de déclarer tous les effets indésirables. La déclaration permet d'apporter des informations concernant l'évolution du médicament dans le temps et ainsi prévenir ses effets indésirables en informant les patients et professionnels de santé, mais également en permettant d'améliorer le rapport bénéfice/risque du médicament. Il existe différents moyens de déclarer un effet indésirable : signalement direct au CRPV de sa région par contact téléphonique ou par mail ou bien signalement par le portail de déclaration de l'ANSM (https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil). Dans le cadre de la surveillance des usages et des mésusages de la vitamine D, les CRPV jouent un rôle indispensable, ils seront les premiers à recueillir, analyser les données concernant un potentiel mésusage. Grâce à leur travail les autorités compétentes (ANSM et *European Medicines Agency*) prennent les mesures préventives et correctives

nécessaires et informent les patients et les professionnels de la santé des risques soulevés et des mesures prises.

Le risque d'intoxication à la vitamine D est rare mais bien connu. Cependant les mesures prises actuellement sont insuffisantes puisque des nouveaux cas sont toujours rapportés. Des mesures ont déjà été prises concernant des produits à base de vitamine D, c'est le cas de l'UVESTROL®. Depuis 2006, devant un risque de malaise, d'apnée et/ou cyanose lors de l'administration du produit chez le nouveau-né et le nourrisson, une surveillance par la pharmacovigilance a été mise en place. Malgré les premières mesures prises par l'ANSM (plan de communication, modification de la pipette doseuse, actualisation des monographies/notices et information des parents via les maternités) le nombre de cas rapportés n'a pas diminué. Suite aux pressions des autorités de santé le laboratoire commercialisant le produit finit par changer la formulation en 2014 avec une nouvelle pipette graduée (105). De plus, les CRPV communiquent, via des lettres d'informations, sur les cas rapportés et offrent leur expertise aux professionnels de santé et aux patients (*figures 5 et 6*).



VOS OBSERVATIONS AU CRPV

Surdosage en vitamine D : attention aux dosages des compléments alimentaires !

Un nourrisson âgé de 3 mois est hospitalisé pour prise en charge de vomissements, d'un comportement anormal avec refus de téter et perte de poids. L'enfant né à 36 semaines et 5 jours d'aménorrhée, n'a aucun antécédent médical et est nourri exclusivement par allaitement maternel.

L'examen clinique met en évidence des signes de déshydratation. Le bilan biologique ne retrouve pas de syndrome inflammatoire ni infectieux. Les examens complémentaires montrent un bilan phosphocalcique perturbé avec une hypercalcémie à 3,08 mmol/l (valeurs normales entre 2,15 et 2,55 mmol/l), une albuminémie normale et une parathormone effondrée (< 0,1 pmol/l). Le dosage en 25-hydroxy vitamine D est > 140 µg/l (effet toxique potentiel décrit pour des valeurs > 100 µg/l) et celui de 1,25-dihydroxy vitamine D à 200 pg/ml (valeurs normales entre 27 et 183 pg/ml chez les enfants < 1 an). Après arrêt de la supplémentation en vitamine D, prise en charge symptomatique et réhydratation, l'évolution de l'enfant a été favorable.

Un interrogatoire des parents retrouve une prescription de cholécalciférol (ZymaD® 10 000 UI/ml, 4 gouttes par jour) à la sortie de la maternité, modifiée par une vitamine D achetée sur internet (Sunday® 10 000 UI) sur suggestion de la sage-femme effectuant les soins à domicile. L'information apportée aux parents était que cette vitamine D était d'origine naturelle et donc mieux tolérée sur le plan digestif par les nourrissons, le remplacement devant se faire à la posologie prescrite.

Figure 5 : Bulletin d'information trimestriel n°35 (Hiver 2020) - CRPVs Nice-Alpes-Côte d'Azur et Marseille-Provence-Corse (106)

VITAMINE D CHEZ L'ENFANT : COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES, SURDOSAGE ET NOUVELLES

RECOMMANDATIONS H. RICHARD

Chez l'enfant, la vitamine D est indispensable à la croissance des os. Pour assurer cette croissance, la vitamine D est prescrite dès les 1^{ers} jours de vie en prévention du rachitisme, maladie de la croissance et de l'ossification.

Trois cas de surdosage à la vitamine D survenus entre 2020 et 2021 avaient été rapportés chez des nourrissons suite à la prise de compléments alimentaires enrichis à la vitamine D.^{1,2} Ces cas se sont manifestés par une hypercalcémie sévère nécessitant une hospitalisation. Les hypercalcémies peuvent avoir des conséquences graves, notamment au niveau rénal avec risque de lithiase et de néphrocalcinose ou au niveau cardiaque avec des troubles du rythme.

Apports de vitamine D : nouvelles recommandations (mars 2022)⁴

Pour les enfants entre 0 et 2 ans :
400 à 800 UI / jour de vitamine D2 ou D3.
Pas d'apport différent selon que l'enfant soit en allaitement maternel ou non.

Pour les enfants entre 2 et 18 ans :
-en l'absence de facteurs de risque
Entre 400 et 800 UI / jour de vitamine D2 ou D3
Ou pour une meilleure observance :
50 000 UI de vitamine D3 tous les trimestres
Ou 80 000 à 100 000 UI de vitamine D3 en entrée et sortie d'hiver.

-en présence de facteurs de risque (Obésité, peau noire, absence d'exposition solaire, régime végétarien)
Entre 800 et 1600 UI / jour de vitamine D2 ou D3
Ou pour une meilleure observance :
50 000 UI toutes les 6 semaines
ou 80 000 à 100 000 UI de vitamine D3 tous les trimestres.

L'ANSES rappelle que l'utilisation de compléments alimentaires à base de vitamine D chez l'enfant n'est pas dénuée de risque pour les raisons suivantes ¹:

- ✳ Risque réel de **surdosage** favorisé par des concentrations élevées (jusqu'à 10 000 UI de vitamine D dans 1 goutte) en cas de mauvaise lecture de l'étiquette ou d'association de compléments alimentaires entre eux.
- ✳ Risque d'**erreur de dosage** lors du relais du médicament au complément alimentaire ou d'un changement de complément alimentaire.
- ✳ Risque de **confusion** en raison du nombre élevé de produits sur le marché avec des concentrations/dosages différents, quelques fois au sein d'une même marque.
- ✳ Risque lié à la **présence** dans le complément alimentaire **d'autres vitamines** (vitamine K pour laquelle il n'existe pas de recommandation pour une administration quotidienne à des enfants) **ou de calcium à forte dose** (risque aggravé d'atteinte rénale).

L'ANSM recommande aux professionnels de santé et aux parents de² :

-Privilégier les médicaments aux compléments alimentaires enrichis en vitamine D : les notices des médicaments contenant de la vitamine D garantissent une information lisible en termes de doses, de précautions d'emploi, de risque d'effets indésirables et de surdosage.



Les compléments alimentaires sont moins réglementés que les médicaments, leur vente est libre sans contrôle médical et ils possèdent des formulations souvent non adaptées aux enfants³.

-Contrôler les doses administrées (vérifier la quantité en vitamine D par goutte)
-Ne pas multiplier les produits contenant de la vitamine D

¹ Vitamine D : privilégier les médicaments pour éviter le surdosage chez les nourrissons. ANSES. 22/09/2021

² Vitamine D chez l'enfant : recourir aux médicaments et non aux compléments alimentaires pour prévenir le risque de surdosage. ANSM. 17/03/2021

³ <https://efsa.org/2022/03/27/apport-de-vitamine-d-nouvelles-recommandations/>

⁴ BACCETTA, J., et al. Archives de Pédiatrie, 2022, vol. 29, no 4, p. 332-335

Figure 6 : Bulletin d'information du Viking Normand Janvier 2023 - CRPVs Caen et Rouen (107)

Afin d'éviter de nouvelles intoxications à la vitamine D, l'ANSES, l'ANSM, les sociétés savantes de pédiatrie, le collège national des sages-femmes et les centres antipoison ont publié en janvier 2021 un communiqué de presse à l'attention des professionnels de santé et des parents. Ils recommandent de privilégier l'utilisation de médicaments à la place des compléments alimentaires, de contrôler davantage les doses administrées notamment en vérifiant la quantité de vitamine D pour une goutte de produit, et de ne pas multiplier la consommation de produits contenant de la vitamine D (108). L'ANSES rappelle que l'achat de produits vendus dans des circuits dits non traditionnels (comme internet) et sans conseils individualisés d'un professionnel de santé est particulièrement à risque. En effet, la plupart des produits sont destinés aux adultes et présentent des concentrations très élevées (92).

b) La nutrivigilance

La nutrivigilance, coordonnée par l'ANSES, recueille les déclarations d'effets indésirables liés à la consommation de produits tels que les compléments alimentaires, les produits enrichis (par exemple ceux enrichis en vitamine D), les nouveaux aliments et les boissons dites énergisantes. L'identification et l'évaluation de ces effets indésirables permettent dans le cas d'une imputabilité forte d'alerter les pouvoirs publics afin que des mesures puissent être prises pour garantir la sécurité sanitaire. Le contrôle

approfondi des produits, la modification de l'étiquetage et de la réglementation ainsi que le retrait du produit du marché font partie des mesures correctives possibles. Au même titre que pour la pharmacovigilance, les consommateurs, les professionnels de santé et les industriels peuvent déclarer les effets indésirables auprès de l'ANSES.

c) Rôle du pharmacien d'officine

i) Obligation légale

Tout comme les médecins, les sages-femmes, les chirurgiens-dentistes, les pharmaciens doivent déclarer dans les plus brefs délais tous les effets indésirables suspectés d'être dus à un produit de santé ou à un médicament au CRPV dont ils dépendent (articles L. 5121-25 et R. 5121-161 du Code de la Santé Publique). Concernant les compléments alimentaires à base de vitamine D, les professionnels de santé sont également dans l'obligation, au même titre que les fabricants et les distributeurs (article L. 221-1-3 du Code de la Consommation), de déclarer les effets indésirables potentiels à l'ANSES (articles L. 1323-2 du Code de la Santé Publique) (109).

ii) Rôle du pharmacien d'officine dans la sécurisation de l'automédication

L'augmentation du nombre de médicaments à prescription médicale facultative expose le système de santé français à optimiser la sécurisation de la dispensation des produits dits « adaptés à une automédication responsable » et présentant un rapport efficacité/sécurité satisfaisant et à structurer l'accompagnement du patient pratiquant l'automédication. Compte-tenu des risques associés à un surdosage en vitamine D, il est impératif d'informer, de prévenir et d'accompagner les patients désireux d'utiliser des compléments alimentaires contenant de la vitamine D. A l'officine, la dispensation des produits à base de vitamine D disposant d'un statut de dispositifs médicaux ou de compléments alimentaires, disponibles sans ordonnance et accessibles au public doit respecter certaines règles :

- Placer ces produits dans un espace dédié, clairement identifié et situé à proximité immédiate des postes de dispensation
- Consulter le dossier pharmaceutique du patient et contrôler qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses ou de redondance dans la stratégie thérapeutique lors de la dispensation
- Respecter la démarche ACROPOLE (110) :
 - Accueillir le patient ou son mandataire
 - Collecter les informations utiles pour appréhender l'objet de la demande, en laissant le patient s'exprimer
 - Rechercher, en posant des questions complémentaires ouvertes ou fermées, en consultant l'historique de dispensation ou dans le dossier pharmaceutique

- **Ordonner** toutes les informations ainsi récupérées et les résumer oralement au patient
- **Préconiser**, en analysant l'ensemble des informations pour évaluer la situation et identifier la conduite à tenir
- **Optimiser**, expliquer les raisons qui ont conduit à faire ce choix de prise en charge afin de maximiser l'adhésion du patient à la démarche
- **Libeller**, en établissant un plan de prise et en expliquant les modalités de prise (posologie, intervalle entre deux prises, mise en garde)
- **Entériner**, en vérifiant que le patient a bien compris la prise en charge et lui laisser la possibilité de poser de nouvelles questions s'il en éprouve le besoin.

iii) Importance de la relation pharmacien d'officine/patient

Avec 21 665 pharmacies d'officine réparties selon l'article L. 5125-3 du Code de la Santé Publique imposant l'installation dans un « lieu qui garantit un accès permanent du public à la pharmacie et permet à celle-ci d'assurer un service de garde ou d'urgence », le pharmacien d'officine est l'un des professionnels de santé les plus facilement accessibles pour la population et constitue un maillon essentiel à l'accompagnement des patients dans leur processus de soin (111) (112). Une bonne communication entre le patient et son pharmacien est primordiale, le pharmacien doit faire preuve d'écoute et d'empathie vis-à-vis de ses patients afin d'établir une relation de confiance qui sera bénéfique pour la bonne prise en charge du patient et favoriser les échanges afin de faire du patient un acteur de sa santé.

MATERIELS ET METHODES

1. Description de l'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive réalisée auprès de trois pharmacies d'officine de la Vienne. Elle a été réalisée à l'aide d'un questionnaire anonyme papier, constitué de questions ouvertes et fermées.

2. Objectif de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer les connaissances des patients et des usagers sur la vitamine D.

3. Période et site de l'étude

Le recueil de données de cette étude a été effectué sur une période de deux mois, du 1^{er} Avril au 31 Mai 2022 auprès de trois pharmacies distinctes de la Vienne (86) : Pharmacie A, située en zone urbaine, Pharmacie B, située en zone péri-urbaine et Pharmacie C, située en zone rurale.

4. Population étudiée

Tout patient âgé de plus de 18 ans, volontaire et disponible pouvait répondre au questionnaire.

5. Description du questionnaire

Le support utilisé pour le recueil de données pour cette enquête était un questionnaire papier (Annexe n°1). Le questionnaire était composé d'une série de 23 questions dont 12 questions à choix multiples, et 11 questions à choix simple avec des possibilités de réponses ouvertes. Il était divisé en trois parties distinctes :

- Données civiles et démographiques : âge, sexe, niveau d'études, nombre d'enfants
- État des connaissances autour de la vitamine D : rôles, sources, populations à risque de carence en vitamine D, risques liés à un manque ou une prise excessive de vitamine D, sources d'information sur la vitamine D
- Expérience d'utilisation des produits à base de vitamine D et connaissances des modalités d'administration

6. Déroulement du questionnaire

Les questionnaires étaient remplis par le patient, accompagné du pharmacien, du préparateur en pharmacie ou de l'étudiant en pharmacie afin de faciliter la compréhension des items. Il comprenait trois temps pour une durée totale d'environ 10 minutes : présentation, remplissage et correction. Ce questionnaire disposait également d'un rôle pédagogique. En effet, après le recueil des données, il était revu avec le patient afin de compléter ou de proposer une correction.

7. Analyses statistiques

Les données récoltées à l'aide du questionnaire ont été analysées à l'aide du logiciel Excel®. Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et la fréquence, les variables quantitatives par la moyenne et l'écart-type.

RESULTATS

1. Données sociodémographiques

Lors de cette enquête, 77 personnes ont été interrogées. Parmi elles, 49 (**63,6%**) étaient de sexe **féminin**. Environ la moitié des répondants (**45%**) était titulaires d'un « **diplôme supérieur long (> BAC +2)** ». La **moyenne d'âge** des personnes interrogées pour les trois pharmacies était de **53,5 ans**, avec une médiane de 58 ans (19-89). Au total, **64%** (n = 48) des répondants avaient des **enfants**, très majoritairement âgés de 18 ans et plus (80%). Les caractéristiques des répondants sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4 : Données sociodémographiques de la population (n=77)

	n (%)
Sexe	
Homme	28 (36,4)
Femme	49 (63,6)
Niveau d'études	
Aucun diplôme ou certificat d'études primaires	5 (6,5)
Brevet des collèges	1 (1,3)
CAP, BEP ou équivalent	12 (15,6)
Baccalauréat, brevet professionnel	17 (22,1)
Diplôme supérieur court (BAC +2)	7 (9,1)
Diplôme supérieur long (> BAC +2)	35 (45,5)
Age moyen (écart-type)	53,5 (21,5)
Parents (n=75)	48 (6,0)
Nombre d'enfants (n=46)	
1	12 (26,1)
2	27 (58,7)
3	4 (8,7)
4	1 (2,2)
5	2 (4,4)
Age des enfants (n=45)	
Nouveau-né (naissance - 1 mois)	1 (2,2)
Nourrisson (1 mois - 1 an)	0 (0,0)
Enfant (1 an - 11 ans)	6 (13,3)
Adolescent (11 ans- 18 ans)	5 (11,1)
Adulte (+ de 18 ans)	36 (80,0)

2. Connaissances autour de la vitamine D

a) Intérêt de la vitamine D au fonctionnement de l'organisme

Au total, 98,7% des personnes interrogées ont répondu que la vitamine D est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme (une seule ayant répondu « Je ne sais pas »).

b) Rôles physiologiques de la vitamine D dans l'organisme

Le rôle de la vitamine D dans la **minéralisation osseuse** et le **fonctionnement du système immunitaire** était connu par **78,9%** (n = 60/76) et **51,3%** (n = 39) des répondants respectivement. Chaque répondant avait choisi en moyenne 2 propositions. Plus de la moitié des répondants croyait à tort que la vitamine D réduit la fatigue (n = 43, 56,6%) ou intervient dans le fonctionnement de la vue (n = 17, 22,4%). Parmi les autres rôles de la vitamine D évoqués par les répondants, figuraient la « régulation du calcium » (n= 1) ou encore « la tension artérielle » (n= 1) (figure 7). Au total, **18% des répondants** avaient correctement répondu à cette question.

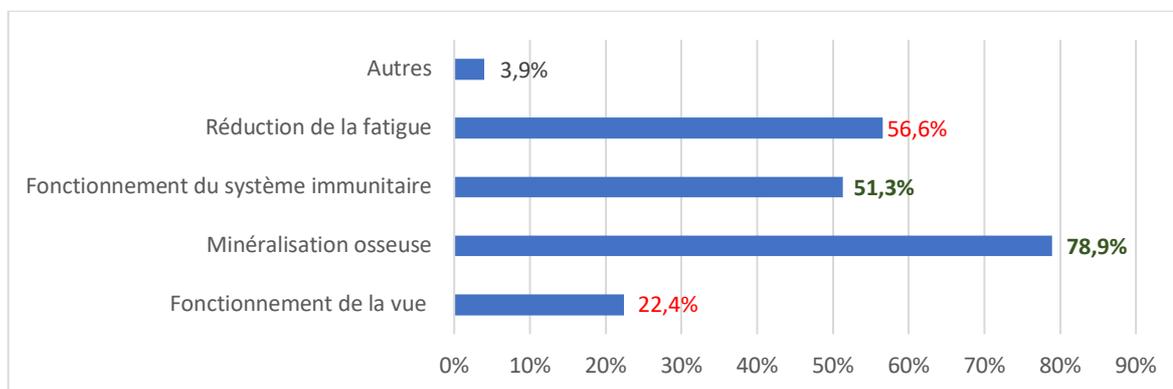


Figure 7 : Rôles physiologiques de la vitamine D

c) Les sources exogènes et endogènes de vitamine D

Parmi les sources de vitamine D, les répondants identifiaient correctement **l'exposition au soleil** (n = 68/76, **89,5%**), les **poissons gras** (n = 45, **59,2%**) et les **produits laitiers** (n = 27, **35,5%**). Concernant les agrumes et les légumes verts, respectivement, seulement 10 personnes (13,2%) et 11 personnes (14,5%) pensaient à tort qu'ils pouvaient être des sources de vitamine D (figure 8).

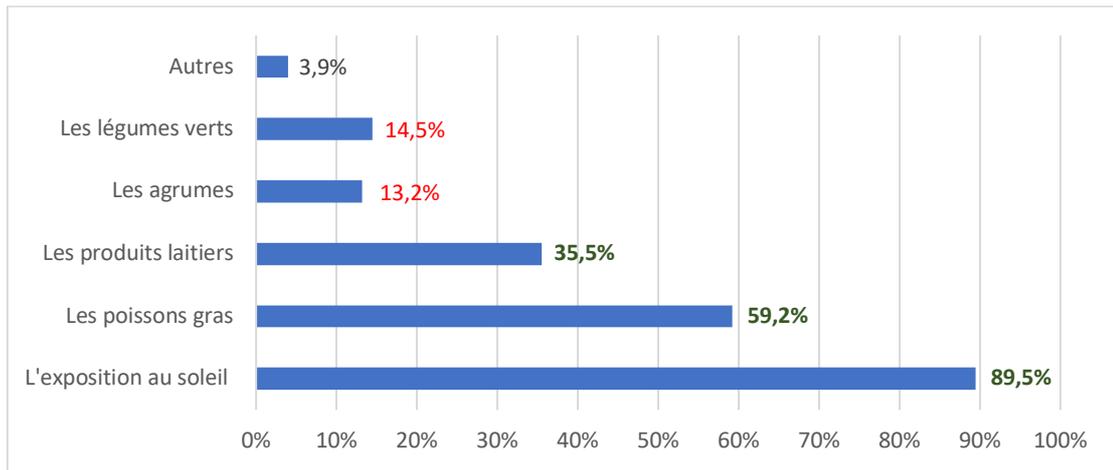


Figure 8 : Sources exogènes et endogènes de vitamine D

De plus, trois personnes interrogées (3,9%) proposaient comme autres sources de vitamine D : « le chocolat noir » ou encore « l'activité physique en plein air ». Chaque répondant avait choisi en moyenne 2 propositions. Au total, **20% des répondants** avaient correctement répondu à cette question.

d) Les populations à risque de carence en vitamine D

Parmi les populations à risque de carence vitaminique D, les répondants évoquaient à juste titre les **personnes âgées** (n = 70/77, **90,9%**), les **femmes ménopausées** (n= 48, **62,3%**), les **femmes enceintes** (n = 34, **44,4%**) et les **nouveau-nés / nourrissons** (n = 39, **50,6%**). Environ 30% des répondants considéraient à tort les enfants comme à risque de carence en vitamine D (figure 9).

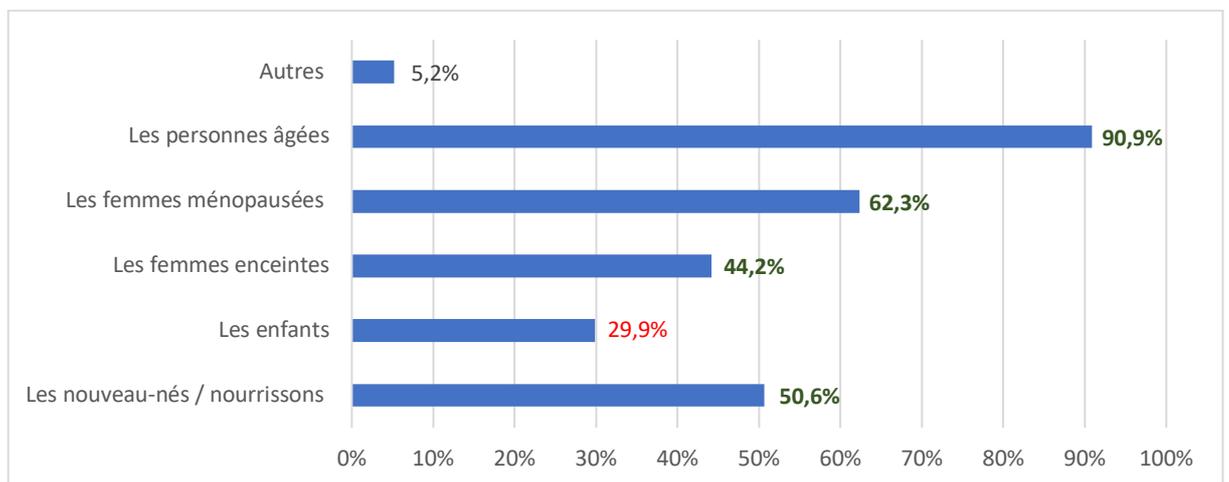


Figure 9 : Populations à risque de carence en vitamine D

Enfin, quatre personnes (5,2%) ajoutaient parmi les populations à risque de vitamine D « les gens fragiles » (n= 1) et « n'importe qui qui ne voit pas la lumière du jour » (n= 1). Chaque répondant avait choisi en moyenne 3 propositions. Seulement **8% des répondants** avaient correctement répondu à cette question.

e) Notion de dangerosité d'une vitamine

Parmi les 77 répondants à cette question, **plus de la moitié affirmait qu'une vitamine pouvait être dangereuse pour la santé** (n = 44, **57,1%**). Pour les autres, 24,7% (n = 19) ne savaient pas et 18,2% (n = 14) pensaient qu'une vitamine ne présentait aucun risque pour la santé.

i) Situations dans lesquelles une vitamine peut présenter un risque pour la santé

Au total, 29/44 (**65,9%**) pensaient qu'une vitamine pouvait présenter **un risque lorsque qu'elle était à la fois insuffisamment apportée et apportée en trop grande quantité par rapport aux besoins quotidiens**. Pour les 15 personnes restantes, 22,7% (n = 10) pensaient que la vitamine était dangereuse lorsqu'elle était apportée en trop grande quantité uniquement et 11,4% (n = 5) lorsqu'elle était insuffisamment apportée uniquement.

ii) Risques associés à un manque de vitamine D

Les propositions en lien avec la minéralisation des os : l'ostéoporose (n=37/43, 86%), les fractures osseuses (n = 37, 86%) et les troubles de la croissance (n = 28, 65,1%) étaient les plus fréquemment citées. **Seuls 20,9% des répondants évoquaient les douleurs musculaires** (figure 10).

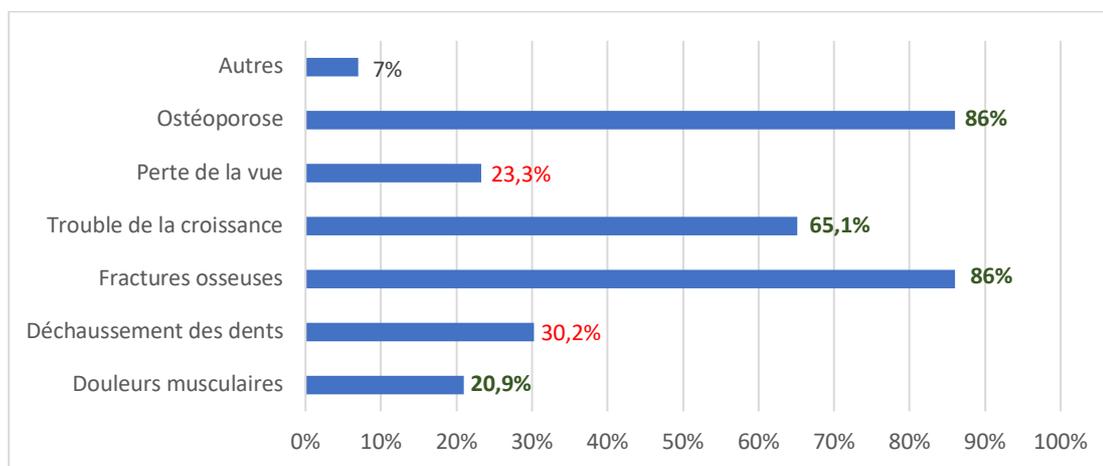


Figure 10 : Risques associés à un manque de vitamine D

Enfin, trois personnes (7%) proposaient d'autres effets d'une carence en vitamine D comme la fatigue et l'agacement (n=2) et le stress (n=1). Chaque personne interrogée avait, en moyenne, choisi 3 propositions. **Seuls 7% des répondants** avaient correctement répondu à cette question.

iii) Risques associés à un surdosage en vitamine D

Les **troubles digestifs** (n = 23/40, **57,5%**), suivis de la fatigue (n = 17, 42,5%), des maux de tête (n = 11, 27,5%) et de la perte de poids (n = 7, 17,5%) étaient cités à juste titre par les répondants comme des effets en lien avec un surdosage en vitamine D (figure 11). Huit pour cent des répondants avaient répondu correctement à cette question.

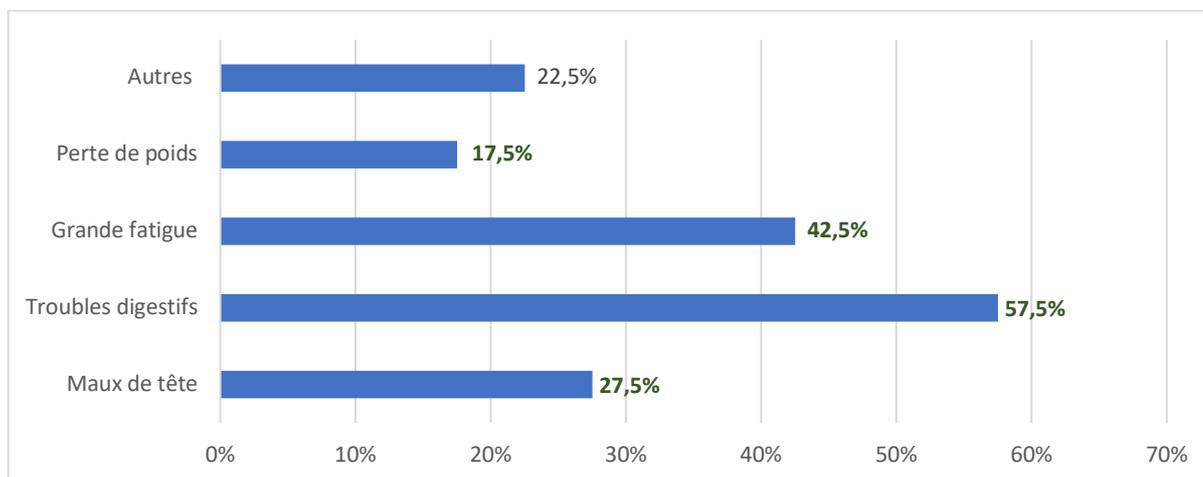


Figure 11 : Risques associés à un surdosage en vitamine D

f) Origine des connaissances autour de la vitamine D

Les trois principales sources de connaissances sur la vitamine D des répondants étaient le **médecin** (n = 42/77, **54,5%**), des **lectures personnelles** (n = 30, **39%**), et le **pharmacien** (n = 19, **24,7%**). D'autres sources étaient également citées : internet (n = 17, 22,1%), les magazines de santé (n = 11, 14,3%), les campagnes de santé publique (n = 10, 13%) (figure 12).

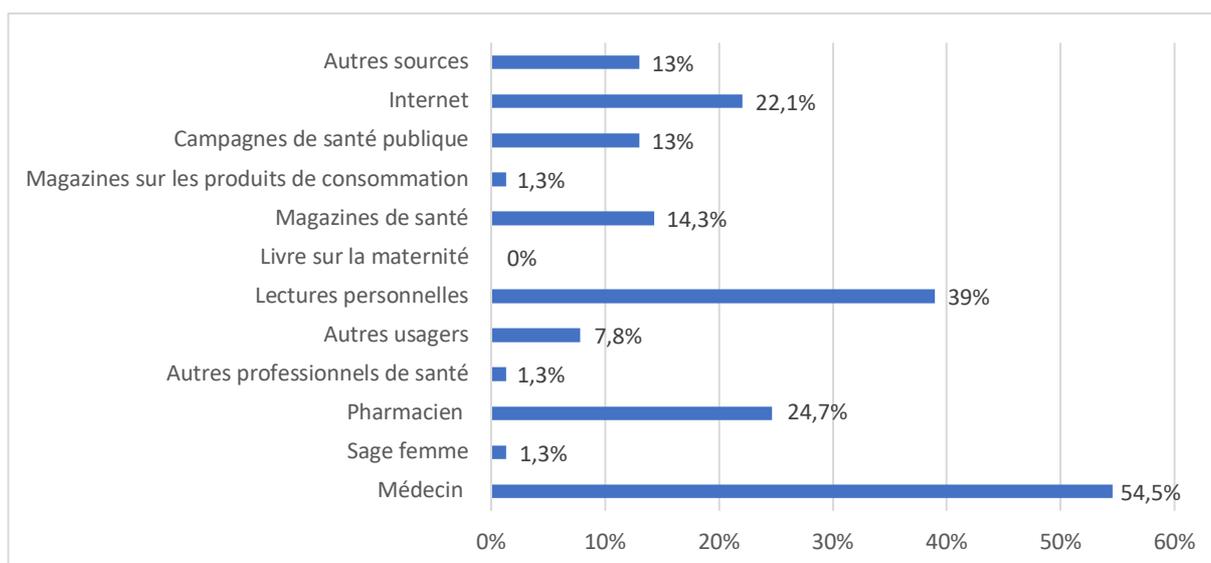


Figure 12 : Origines des connaissances autour de la vitamine D

3. Les utilisations et connaissances des produits à base de vitamine D

a) Consommation de produits à base de vitamine D

Dans cette enquête, **plus de la moitié des répondants (67,5%, n = 52/77) avait déjà pris un médicament ou un complément alimentaire à base de vitamine D**. Environ 10% des répondants ne se souvenaient pas s'ils avaient déjà reçu ou non un produit à base de vitamine D.

b) Administration d'un produit à base de vitamine D à une tierce personne et contexte d'utilisation

i) Administration d'un produit à base de vitamine D à une tierce personne

Plus de la moitié des répondants (n= 42/77, 54,5%) affirmait n'avoir jamais administré de médicament ou produit à base de vitamine D à une tierce personne. Seulement 29 (**37,7%**) **en avaient déjà donné à un proche** et 6 (7,8%) ne s'en souvenaient pas.

ii) Contexte de la supplémentation de cette tierce personne

L'administration à une tierce personne d'un médicament ou d'un produit à base de vitamine D était le plus souvent associée à une **ordonnance médicale** (n = 22/29, **75,9%**) ou à un conseil médical ou paramédical (n = 11, 37,9%) (figure 13).

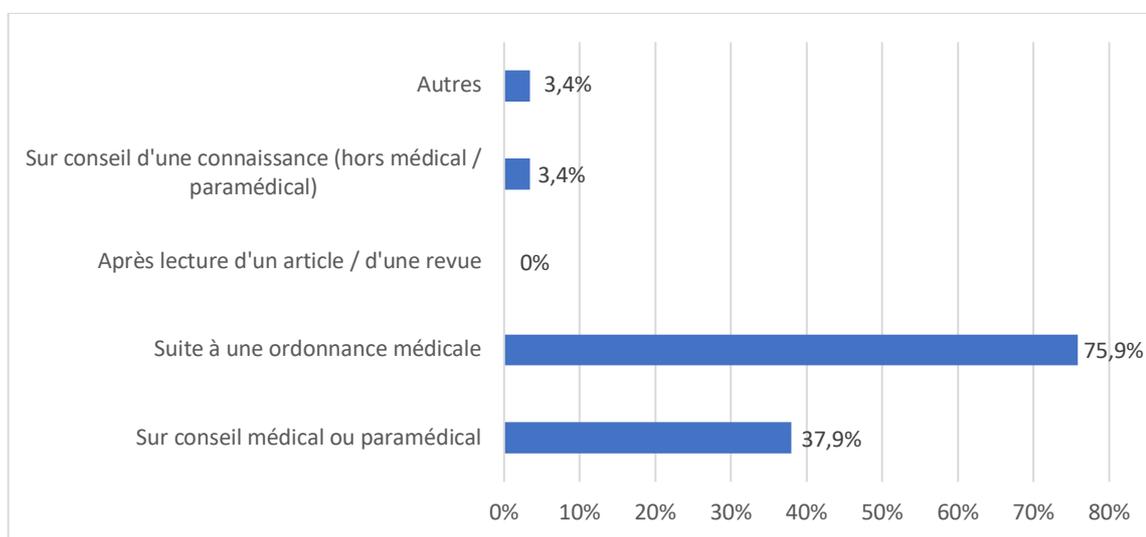


Figure 13 : Contexte d'administration d'un produit à base de vitamine D à une tierce personne

c) Connaissance des conditions d'utilisation des solutions buvables de vitamine D

Environ la **moitié des personnes interrogées pensait à tort qu'il fallait diluer la vitamine D dans l'eau** (n = 38/77, **49,4%**) alors que 42,9% l'auraient prise pure. Un quart des répondants aurait pris le produit pendant un repas (n = 19, 24,7%), 9,1% en dehors des repas (n = 7) et 36,4% (n = 28) le matin. **Plus de 20% des répondants (23,4%) ne connaissaient pas les conditions d'utilisation** des solutions buvables à base de vitamine D (figure 14). Moins de 5% des personnes interrogées avaient correctement répondu à cette question.

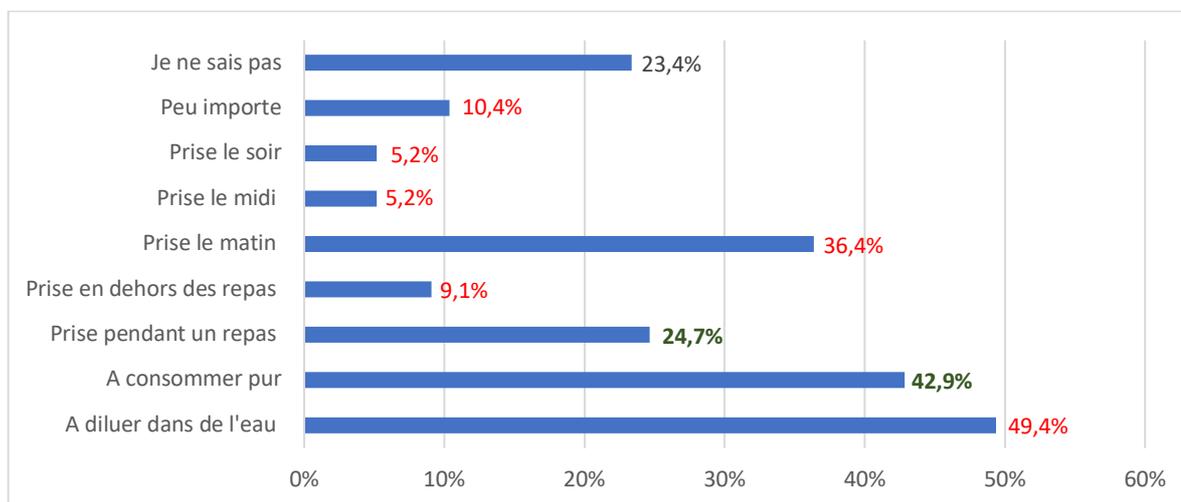


Figure 14 : Connaissance des conditions d'utilisation des solutions buvables à base de vitamine D

d) Analyse de la consommation des personnes ayant déjà pris un traitement médicamenteux ou un complément alimentaire à base de vitamine D

i) Raisons de la prise d'un produit à base de vitamine D

La grande majorité des répondants avait déjà pris un médicament ou un produit à base de vitamine D suite à une **prescription médicale** (n = 45/52, **86,5%**), à un conseil médical ou paramédical (n = 14, 26,9%) ou sur les conseils d'une connaissance (hors médical/paramédical) ou après lecture d'un article et/ou d'une revue (n = 1, 1,9%) (figure 15).

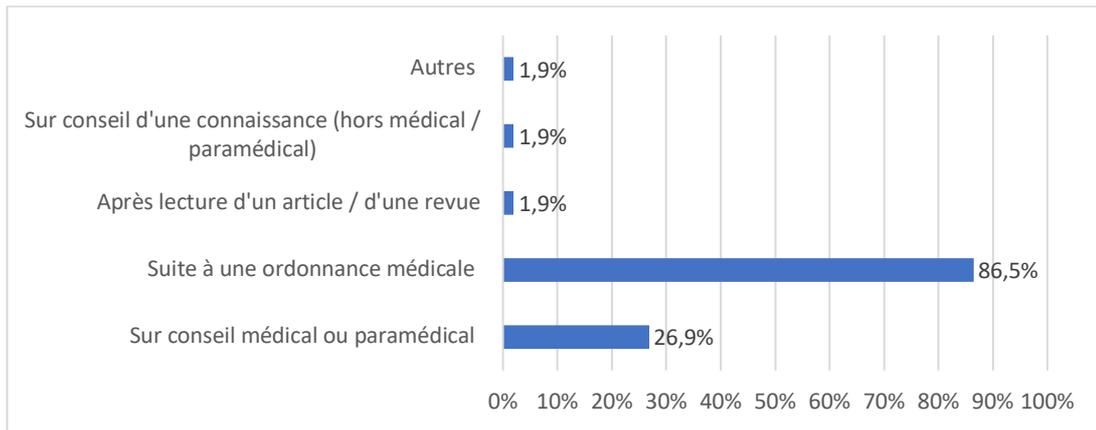


Figure 15 : Raisons de la prise d'un produit à base de vitamine D

ii) Suivi des recommandations d'utilisation

Les recommandations d'utilisation ont été suivies par 80,8 % (n = 42) d'entre eux, 15,4% (n = 8) les ont un peu suivies, et 3,8% (n = 2) ne les ont pas du tout suivies.

iii) Lieux d'achat des produits à base de vitamine D

Parmi les 52 personnes interrogées, **86,5%** (n = 45) s'étaient procurées leurs produits de supplémentation **en pharmacie sur ordonnance obligatoire**, 17,3% (n = 9) en pharmacie sans ordonnance et 1,9% (n = 1) en magasin spécialisé en produits d'origine biologique. Aucun d'entre eux n'avait acheté ses produits sur internet ou en supermarché (figure 16).

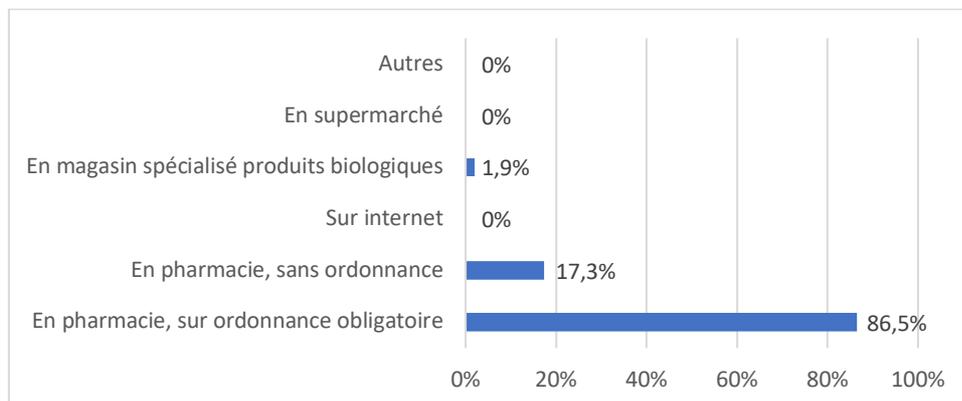


Figure 16 : Lieux d'achat des produits à base de vitamine D

iv) Conseils associés à la vente d'un produit à base de vitamine D

La moitié (n = 26) des personnes interrogées avait reçu des conseils lors de la délivrance ou de l'achat de leur médicament ou produit à base de vitamine D, 34,6% (n = 18) n'en avaient pas reçu et 15,4% (n = 8) n'en avaient aucun souvenir.

e) Analyse de l'absence de prise de produit à base de vitamine D

Parmi les répondants n'ayant jamais reçu de médicament ou produit à base de vitamine D, 61,1% (n = 11) ne s'en étaient jamais vu proposer, 55,6% ne s'en étaient jamais vu prescrire. **Aucun des répondants n'avait émis un refus catégorique à la supplémentation en vitamine D** (figure 17).

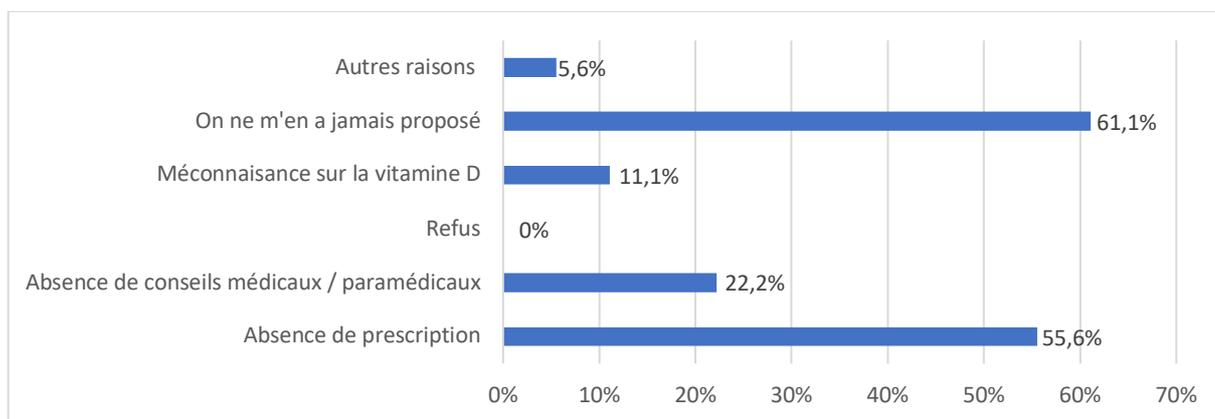


Figure 17 : Motifs de l'absence de prise

f) Origines des connaissances des produits à base de vitamine D

Les **médecins** (n = 25/52, **48,1%**), les **pharmaciens** (n = 20, **38,5%**) et les lectures personnelles (n = 16, 31%) constituaient les principales sources d'information sur les médicaments ou produits à base de vitamine D. Environ 19% des répondants (n= 10/52) s'étaient informés sur internet, 13% (n = 7) par le biais des campagnes de santé publique. D'autres sources étaient citées : « la vie », « les études de pharmacie », « les cours », « les études », « la notice du produit ». Enfin, moins de 10% des réponses concernaient les magazines de santé (n = 5, 9,6%), les autres usagers (n = 4, 7,7%), les sages-femmes (n = 2, 3,8%), les autres professionnels de santé (n = 1, 1,9%) (figure 18).

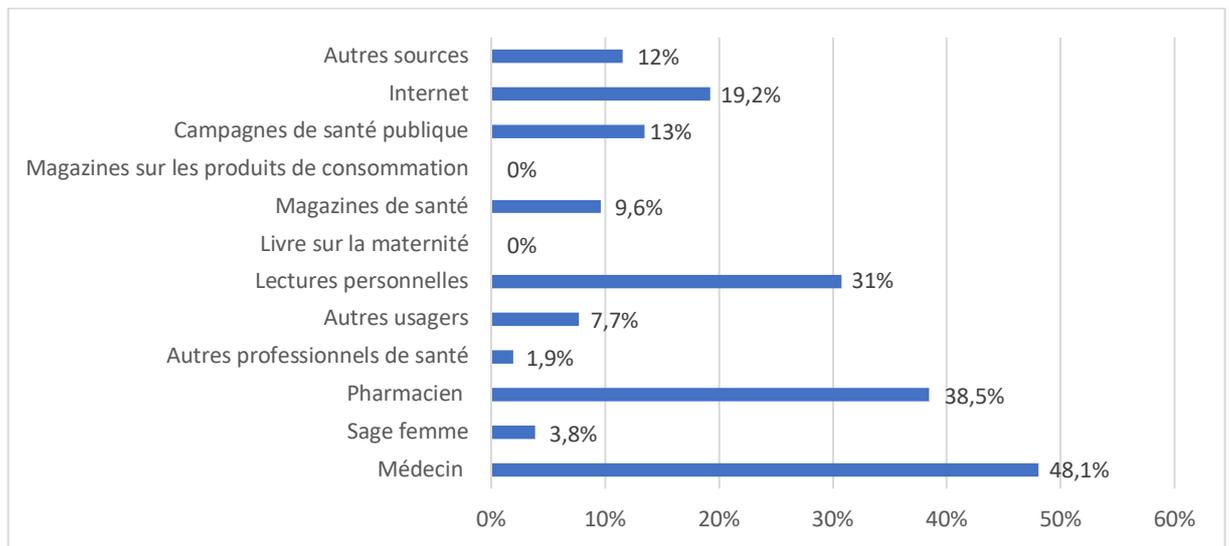


Figure 18 : Origine des connaissances autour des produits à base de vitamine D

DISCUSSION

1. Evaluation des connaissances des usagers autour de la vitamine D

La quasi-totalité (98,7%) des personnes interrogées avait conscience du caractère essentiel de la vitamine D au bon fonctionnement de l'organisme. Cependant, les rôles précis de cette dernière étaient moins maîtrisés. Même si l'on retrouve le rôle le plus historique, la minéralisation osseuse, en première position (78,9%), celui de son impact dans le fonctionnement du système immunitaire (51,3%) n'arrive qu'en troisième position. Malgré une forte communication des agences de santé sur l'implication de la vitamine D dans le bon fonctionnement du système immunitaire, ce rôle n'est pas encore ancré dans les connaissances collectives. Seulement 18% des patients avaient répondu correctement à cette question ce qui est très peu comparé à d'autres études évaluant la connaissance des indications d'un traitement. Pour exemple, l'étude de Bizouard et Jungers interrogeant des patients sur leurs connaissances des indications des traitements chroniques avait obtenu 68% de bonnes réponses (113). De plus, notre étude révèle l'existence d'une confusion entre le rôle des différentes vitamines. La vitamine C est associée à une réduction de la fatigue et la vitamine E intervient dans le fonctionnement de la vue.

En revanche, les sources exogènes et endogènes de vitamine D sont mieux connues avec un taux de coche à 89,5% pour l'exposition au soleil, 59,2% pour les poissons gras et 35,5% pour les produits laitiers. Avec 20% de bonnes réponses, il s'agit de la réponse avec le taux de réussite le plus élevé. Néanmoins, ces chiffres soulignent également que 80% des patients et usagers ne connaissent pas les sources d'apport en vitamine D.

Par ailleurs, les personnes à risque de carence sont plutôt bien identifiées. En effet, les quatre bonnes réponses arrivent en première position avec 90,9% pour les personnes âgées, 62,3% pour les femmes ménopausées, 50,6% pour les nouveau-nés / nourrissons et 44,2% pour les femmes enceintes. Cependant, même si le taux de coche par catégorie apparaît satisfaisant, seuls 8% des répondants connaissaient l'ensemble des populations à risque.

La notion de dangerosité d'une vitamine était claire pour un peu plus de la moitié des personnes interrogées (57,1%). Cela reste un point à améliorer à la fois pour la sécurisation de la prise de vitamine D mais également pour toutes les autres vitamines, car le fait de banaliser un produit peut exposer à des risques et notamment lorsqu'ils sont utilisés en automédication. Dans son étude sur l'évaluation des connaissances des patients au sujet de leur traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP), Boudoux montrait que 87,6% des patients ne connaissaient pas les effets indésirables des IPP et que dans ceux qui pensaient les connaître, environ la moitié avait déclaré qu'il n'y en avait aucun et considérait que ces médicaments étaient inoffensifs (114). Cette méconnaissance des risques n'est pas à sous-estimer et notamment lorsque les produits sont utilisés en automédication. Dans l'étude de Torreton sur les facteurs, les modalités et les risques de mésusages de l'automédication, 27,4% des patients interrogés présentaient un risque d'interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables avec

les traitements pris en automédication. Il conclut d'ailleurs que la méconnaissance des risques liés à l'automédication n'empêchait en rien sa pratique puisque 47,2% des personnes interrogées y avaient recours (115).

Pour ceux affirmant qu'une vitamine D pouvait être délétère, ils l'imaginaient lorsqu'elle est à la fois insuffisamment apportée et surdosée (65,9%). Les risques associés à une carence en vitamine D sont plutôt bien identifiés avec un taux de coche de 86% pour l'ostéoporose et les fractures osseuses et de 65,1% pour les troubles de la croissance. Son influence sur le système osseux est bien assimilée. L'impact d'une carence en vitamine D sur les muscles (20,9%) restait cependant mal connu. Seulement 7% des répondants connaissaient l'ensemble des risques associés à une carence en vitamine D, ce point venant encore confirmer la méconnaissance des risques associés à la prise des médicaments ou des produits de santé évoquée précédemment.

Concernant les risques associés à un surdosage vitaminique D, environ 23% des répondants ne savaient pas quoi répondre à cette question et une infime partie d'entre eux (8%) avait répondu correctement à cette question. Les patients et usagers ont bien conscience que la vitamine D peut exposer à des risques lorsqu'elle est insuffisamment ou trop apportée mais que les symptômes d'un surdosage ne sont pas forcément identifiés résultant sûrement d'un manque d'information des usagers et des patients. Aucune étude n'a été faite sur les acquis de la population des risques associés à une carence et/ou à un surdosage en vitamine. Néanmoins, on peut citer des études évaluant les connaissances des patients de leurs traitements à base d'antivitamine K, pour lesquels, contrairement à la vitamine D, le rôle du médicament est bien connu mais, à l'image des répondants de cette étude, les risques d'un surdosage ou sous-dosage restent mal connus (116) (117). Toujours dans un but de sécurité et d'autonomie de l'utilisateur, ce point représente alors un enjeu important dans le processus d'éducation thérapeutique des patients et de l'information de la population générale.

Les connaissances sur la vitamine D de la population étudiée provenaient majoritairement de leur médecin (54,5%). La deuxième source était celle des lectures personnelles (39%), dont il serait intéressant de connaître le contenu. Le pharmacien (24,7%) arrivait seulement en troisième position juste devant internet (22,1%). A l'image de notre étude, le médecin était cité dans un grand nombre d'études comme la première source d'information en ce qui concerne la santé (118)(119)(120).

Aussi, le désir d'être informé sur les données relatives à la santé fait partie des nouveaux besoins des patients puisque 7 français sur 10 attendent davantage d'informations sur leur santé et 60% des français recherchent ces renseignements sur internet (121).

2. Evaluation des connaissances des usagers des médicaments et produits à base de vitamine D

Dans la population interrogée plus de la majorité (67,5%) avait déjà pris un traitement médicamenteux ou un complément alimentaire à base de vitamine D. De plus, 37,7% des patients affirmaient en avoir déjà donné à un proche. La supplémentation en vitamine D était le plus souvent prescrite, pour soi-même (86,5%) et 75,9% pour un tiers. De surcroît, la deuxième raison était celle du conseil médical ou paramédical avec 26,9% des réponses pour la consommation personnelle des personnes interrogées et 37,9% pour l'administration à une tierce personne. Ce constat est rassurant et démontre que l'utilisation de ces produits est encadrée par des professionnels de santé au travers d'un parcours de soins.

Parmi les personnes ayant déjà consommé des produits à base de vitamine D, 86,5% s'en étaient procurées en pharmacie sur ordonnance et 17,3% en pharmacie sans ordonnance. Un rapport sur le marché des compléments alimentaires (2023) vient appuyer ce point puisqu'il affirme que les pharmacies d'officine représentent 50% des parts du marché des compléments alimentaires, pouvant s'expliquer par la relation de confiance entretenue entre les patients et usagers et leur pharmacien. Contrairement à ce que montre notre étude, ce rapport observe une augmentation de 30% des ventes de compléments alimentaires sur internet et de 4% pour la vente dans des magasins spécialisés en produits biologiques (122).

En revanche, les modalités d'administration de la vitamine D sont très mal connues. Alors que la dilution dans l'eau était évoquée à tort par la moitié des répondants, la prise pendant un repas semblait plus évidente. Ce défaut de connaissance sur l'utilisation des médicaments ou produits à base de vitamine D semble être en lien avec un manque d'informations données lors de la délivrance des médicaments ou produits à base de vitamine D. En effet, 50% des patients avaient reçu des conseils lors de leur venue à l'officine. Ce chiffre est encourageant au regard des données de la littérature. Seulement un quart des patients affirmait avoir reçu des informations sur leur traitement à chaque consultation médicale et à chaque passage à l'officine dans une étude menée par Bruyer (123). Par ailleurs, dans cette même étude, 62,9% des patients estimaient avoir reçu suffisamment d'informations de la part de leur médecin, et 73% de la part de leur pharmacien (123). Le pharmacien joue un rôle majeur dans la délivrance des médicaments utilisés dans la supplémentation en vitamine D, il doit mettre en avant et développer ses compétences en termes d'éducation thérapeutique afin de devenir une des personnes ressources pour les informations sur les médicaments et ici sur la supplémentation en vitamine D. Même si la disponibilité des pharmaciens est appréciée par 89% des patients interrogés par Golay et Rosset, près de 25% d'entre eux constatent un manque d'aptitude des pharmaciens à établir spontanément un dialogue avec le patient (124). Il est donc impératif d'améliorer les conseils associés à la dispensation de produits à base de vitamine D en réalisant un feed-back des informations retenues ou en distribuant un support écrit afin de garantir l'efficacité des médicaments et produits. L'éducation des patients et des prescripteurs autour de la supplémentation en vitamine D était associée à une augmentation de l'adhésion au traitement à 5

mois de 81,2% (125). Par conséquent, une éducation encadrée des patients aux traitements à base de vitamine D améliore leur adhésion aux recommandations émises par les autorités de santé et leur observance apportant ainsi une sécurité non négligeable de la prise de vitamine D (125).

Par ailleurs, la forme galénique peut également impacter l'observance des traitements et donc leur efficacité. Les gouttes et les ampoules buvables sont les formes galéniques les plus utilisées pour l'administration de la vitamine D. Cependant, elles sont dites inadaptées à certaines populations, comme les sujets âgés, car difficile à manipuler (126). Ici le pharmacien doit se montrer attentif aux capacités motrices des patients afin de leur proposer une forme plus adaptée et ce toujours en informant le médecin.

Dans cette étude, aucun patient ne s'était opposé à une supplémentation en vitamine D, soulignant la confiance globale des patients et des usagers vis-à-vis des médicaments (121).

Concernant les sources d'information sur les produits à base de vitamine D, la principale réponse était celle du médecin (48,1%). Comparée à cette même question dans la partie précédente, le pharmacien (38,5%) est en deuxième position devant les lectures personnelles (31%). Cela signifie que les médecins donnent une information complète aux patients alors que les pharmaciens insistent davantage sur les médicaments ou produits de supplémentation en vitamine D.

3. Limites et biais de l'étude

Cette étude souffre de plusieurs limites. La première concerne la représentativité de l'échantillon des personnes interrogées. Cette étude repose sur l'interrogatoire de 77 patients et usagers uniquement, issus de 3 pharmacies d'officine. Par ailleurs, en comparaison à la population française, les patients interrogés dans cette enquête étaient plus âgés (127), vraisemblablement en lien avec les caractéristiques des patients fréquentant les pharmacies d'officine. L'extrapolation des résultats à l'ensemble des usagers de vitamine D en France n'est alors pas possible. Il faut néanmoins souligner que le niveau d'études des répondants dans cette étude était similaire à celui de la population française. Comme dans toutes les études reposant sur des questionnaires, les répondants étaient probablement plus intéressés par le sujet que les non-répondants, aboutissant à sur évaluer les connaissances des patients et des usagers sur la vitamine D. Cependant, au vu des résultats de cette étude plutôt en faveur d'une méconnaissance de la vitamine D en général, ceci n'aboutirait pas à en modifier les conclusions. Enfin, la présence du pharmacien aux côtés du patient a pu conditionner certaines réponses, en particulier sur le respect des modalités d'utilisation, mais la multiplicité et la complémentarité des questions posées a permis de limiter ce biais.

CONCLUSION

L'objectif de cette thèse, à travers l'enquête réalisée, était d'évaluer les connaissances des patients et des usagers sur la vitamine D. Dans cette étude, plus de la moitié de la population interrogée avait déjà pris des médicaments ou produits à base de vitamine D. Cette consommation était essentiellement encadrée de la prescription à la dispensation par des professionnels de santé, laissant peu de place à l'automédication et limitant ainsi les risques de surdosage. En revanche, les modalités d'administration restaient mal connues, et ceci peut s'expliquer par un manque de conseils lors de la délivrance par le pharmacien d'officine, pourtant identifié comme l'une des sources principales de connaissances sur les médicaments et produits à base de vitamine D. Il est alors indispensable d'améliorer la qualité des conseils dispensés par le pharmacien lors de la délivrance d'un produit ou médicament à base de vitamine D. Cette démarche doit permettre aux patients et aux usagers d'acquérir les connaissances nécessaires et suffisantes afin d'optimiser l'efficacité de la supplémentation en vitamine D, d'en limiter les risques et de faire d'eux des acteurs à part entière de leurs parcours de soins.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schlienger JL, Monnier L. Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine des Maladies Métaboliques*. Juin 2019;13(4):375-83.
2. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. Janvier 2013;5(1):51-108.
3. EUR-Lex. Article 52004XC0225(03). Journal officiel n°C 050 du 25 Février 2004, pages 0001-0144.
4. ANSES. Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqua [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: [https://ciqua.anses.fr/#/constituants/52100/vitamine-d-\(%C2%B5g-100-g\)](https://ciqua.anses.fr/#/constituants/52100/vitamine-d-(%C2%B5g-100-g))
5. De Beudéan P. De l'huile de foie de morue. Thèse de Pharmacie. Université de Montpellier; 1885.
6. Heaney RP, Armas LAG, French C. All-Source Basal Vitamin D Inputs Are Greater Than Previously Thought and Cutaneous Inputs Are Smaller. *The Journal of Nutrition*. Mai 2013;143(5):571-5.
7. Kandutsch AA. Enzymatic reduction of the delta7 bond of 7-dehydrocholesterol. *J Biol Chem*. Février 1962;237:358-62.
8. Prabhu AV, Luu W, Sharpe LJ, Brown AJ. Phosphorylation regulates activity of 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7), a terminal enzyme of cholesterol synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Janvier 2017;165(Pt B):363-8.
9. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. Septembre 2020;21(18):6573.
10. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. Mars 2020;21(1):89-116.
11. Coxam V, Davicco MJ, Wittrant Y. Vitamine D et santé osseuse. *OCL*. Mai 2014;21(3):D303.
12. ANSES. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? [Internet]. [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant#veiller>
13. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol*. Novembre 2019;181(5):916-31.
14. Taofiq O, Fernandes Â, Barros L, Barreiro MF, Ferreira ICFR. UV-irradiated mushrooms as a source of vitamin D2: A review. *Trends in Food Science & Technology*. Décembre 2017;70:82-94.
15. Kohn JB. Are Mushrooms a Significant Source of Vitamin D? *Journal of the Academy of Nutrition*

- and Dietetics. Septembre 2016;116(9):1520.
16. Fernandes Â, Antonio AL, Oliveira MBPP, Martins A, Ferreira ICFR. Effect of gamma and electron beam irradiation on the physico-chemical and nutritional properties of mushrooms: A review. Food Chemistry. Novembre 2012;135(2):641-50.
 17. Ljubic A, Thulesen ET, Jacobsen C, Jakobsen J. UVB exposure stimulates production of vitamin D3 in selected microalgae. Algal Research. Novembre 2021;59:102472.
 18. EMA. Annex to the European Commission guideline on "Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use [Internet]. 2017. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf
 19. Reboul E. Absorption intestinale des vitamines liposolubles. OCL. Mars 2011;18(2):53-8.
 20. Thompson GR, Lewis B, Booth CC. Absorption of vitamin D3-3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. J Clin Invest. Janvier 1966;45(1):94-102.
 21. Reboul E, Goncalves A, Comera C, Bott R, Nowicki M, Landrier JF, et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. Mol Nutr Food Res. Mai 2011;55(5):691-702.
 22. Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:910.
 23. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab. Novembre 2004;89(11):5387-91.
 24. Haddad JG. Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin): multiple tasks. J Steroid Biochem Mol Biol. Juin 1995;53(1-6):579-82.
 25. Rowling MJ, Kemmis CM, Taffany DA, Welsh J. Megalin-mediated endocytosis of vitamin D binding protein correlates with 25-hydroxycholecalciferol actions in human mammary cells. J Nutr. Novembre 2006;136(11):2754-9.
 26. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. Septembre 2020 [cité 15 nov 2021];21(18). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554947/>
 27. Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. J Biol Chem. Septembre 2003;278(39):38084-93.
 28. Strushkevich N, Usanov SA, Plotnikov AN, Jones G, Park HW. Structural analysis of CYP2R1 in complex with vitamin D3. J Mol Biol. Juin 2008;380(1):95-106.

29. Duan L, Xue Z, Ji H, Zhang D, Wang Y. Effects of CYP2R1 gene variants on vitamin D levels and status: A systematic review and meta-analysis. *Gene*. Décembre 2018;678:361-9.
30. Roizen JD, Casella A, Lai M, Long C, Tara Z, Caplan I, et al. Decreased Serum 25-Hydroxyvitamin D in Aging Male Mice Is Associated With Reduced Hepatic Cyp2r1 Abundance. *Endocrinology*. Août 2018;159(8):3083-9.
31. Aatsinki SM, Elkhwanky MS, Kummu O, Karpale M, Buler M, Viitala P, et al. Fasting-Induced Transcription Factors Repress Vitamin D Bioactivation, a Mechanism for Vitamin D Deficiency in Diabetes. *Diabetes*. Mai 2019;68(5):918-31.
32. Landrier JF. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL*. Mai 2014;21(3):D302.
33. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. Juillet 2005;289(1):F8-28.
34. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. Octobre 2008;29(6):726-76.
35. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*. Janvier 2014;55(1):13-31.
36. Reid IR, Baldock PA, Cornish J. Effects of Leptin on the Skeleton. *Endocrine Reviews*. Décembre 2018;39(6):938-59.
37. Abboud M, Gordon-Thomson C, Hoy AJ, Balaban S, Rybchyn MS, Cole L, et al. Uptake of 25-hydroxyvitamin D by muscle and fat cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Octobre 2014;144 Pt A:232-6.
38. Drincic AT, Armas LAG, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. Juillet 2012;20(7):1444-8.
39. Makris K, Sempos C, Cavalier E. The measurement of vitamin D metabolites: part I-metabolism of vitamin D and the measurement of 25-hydroxyvitamin D. *Hormones (Athens)*. Juin 2020;19(2):81-96.
40. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schütz G, Umesono K, et al. The Nuclear Receptor Superfamily: The Second Decade. *Cell*. Décembre 1995;83(6):835-9.
41. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. Juin 2012;33(3):456-92.
42. Xie Z, Chang S, Oda Y, Bikle DD. Hairless suppresses vitamin D receptor transactivation in human keratinocytes. *Endocrinology*. Janvier 2006;147(1):314-23.

43. Fu B, Wang H, Wang J, Barouhas I, Liu W, Shuboy A, et al. Epigenetic regulation of BMP2 by 1,25-dihydroxyvitamin D3 through DNA methylation and histone modification. *PLoS One*. 2013;8(4):e61423.
44. Nemere I, Garbi N, Hämmerling GJ, Khanal RC. Intestinal cell calcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D3-MARRS (membrane-associated, rapid response steroid-binding) receptor/PDIA3/Erp57. *J Biol Chem*. Octobre 2010;285(41):31859-66.
45. Chen J, Doroudi M, Cheung J, Grozier AL, Schwartz Z, Boyan BD. Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1 α ,25(OH)(2)D(3). *Cell Signal*. Décembre 2013;25(12):2362-73.
46. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. Décembre 2006;147(12):5542-8.
47. Bronner F. Vitamin D-dependent active calcium transport: the role of CaBP. *Calcif Tissue Int*. Septembre 1988;43(3):133-7.
48. Bronner F. Current concepts of calcium absorption: an overview. *J Nutr*. Mars 1992;122(3 Suppl):641-3.
49. Heaney RP. Vitamin D endocrine physiology. *J Bone Miner Res*. Décembre 2007;22 Suppl 2:V25-27.
50. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. Juillet 2006;84(1):18-28.
51. Friedman PA, Gesek FA. Vitamin D3 accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol*. Août 1993;265(2 Pt 2):F300-308.
52. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, Van Looveren R, Schrooten J, Baatsen P, et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest*. Mai 2012;122(5):1803-15.
53. Anderson PH, Atkins GJ, Turner AG, Kogawa M, Findlay DM, Morris HA. Vitamin D metabolism within bone cells: Effects on bone structure and strength. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2011;347(1-2):42-7.
54. Thomas T, Briot K. Vitamin D: skeletal and muscular effects. *Presse Med*. Octobre 2013;42(10):1351-7.
55. Lehmann B, Meurer M. Extrarenal sites of calcitriol synthesis: the particular role of the skin. *Recent Results Cancer Res*. 2003;164:135-45.
56. Oh JE, Kook JK, Park KH, Lee G, Seo BM, Min BM. Phospholipase C-gamma1 is required for

- subculture-induced terminal differentiation of normal human oral keratinocytes. *Int J Mol Med.* Avril 2003;11(4):491-8.
57. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* Août 2019;40(4):1109-51.
 58. Oda Y, Hu L, Nguyen T, Fong C, Tu CL, Bikle DD. Combined Deletion of the Vitamin D Receptor and Calcium-Sensing Receptor Delays Wound Re-epithelialization. *Endocrinology.* Juin 2017;158(6):1929-38.
 59. Luderer HF, Demay MB. The vitamin D receptor, the skin and stem cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* Juillet 2010;121(1-2):314-6.
 60. Jörg Reichrath. Targeting the vitamin D endocrine system (VDES) for the management of inflammatory and malignant skin diseases: An historical view and outlook - PubMed [Internet]. 2016 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27447175/>
 61. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol.* Avril 2015;54(4):383-92.
 62. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev.* Février 2013;34(1):33-83.
 63. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* Février 2009;20(2):315-22.
 64. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* Mai 2010;303(18):1815-22.
 65. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol.* 2014;5:151.
 66. Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Septembre 2012;109(38):15449-54.
 67. Vargas Buonfiglio LG, Cano M, Pezzulo AA, Vanegas Calderon OG, Zabner J, Gerke AK, et al. Effect of vitamin D3 on the antimicrobial activity of human airway surface liquid: preliminary results of a randomised placebo-controlled double-blind trial. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4(1):e000211.
 68. Li J, Luco AL, Ochietti B, Fadhil I, Camirand A, Reinhardt TA, et al. Tumoral Vitamin D Synthesis

- by CYP27B1 1- α -Hydroxylase Delays Mammary Tumor Progression in the PyMT-MMTV Mouse Model and Its Action Involves NF- κ B Modulation. *Endocrinology*. Juin 2016;157(6):2204-16.
69. Welsh J. Function of the vitamin D endocrine system in mammary gland and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. Septembre 2017;453:88-95.
 70. Albertson DG, Ylstra B, Segraves R, Collins C, Dairkee SH, Kowbel D, et al. Quantitative mapping of amplicon structure by array CGH identifies CYP24 as a candidate oncogene. *Nat Genet*. Juin 2000;25(2):144-6.
 71. Bandera Merchan B, Morcillo S, Martin-Nuñez G, Tinahones FJ, Macías-González M. The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: Through epidemiology and basic sciences. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Mars 2017;167:203-18.
 72. Bui T, Christin-Maitre S. Vitamine D et grossesse. *Annales d'Endocrinologie*. Octobre 2011;72:S23-8.
 73. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health*. Octobre 2018;15(10):E2241.
 74. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2013.
 75. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P, Gauvain JB, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *La Presse Médicale*. Juillet 2011;40(7-8):673-82.
 76. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D. AFSSAPS; 2009.
 77. SPF. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007) [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/statut-en-vitamine-d-de-la-population-adulte-en-france-l-etude-nationale-nutrition-sante-enns-2006-20073>
 78. Goldsmith DJA, Massy ZA, Brandenburg V. The uses and abuses of Vitamin D compounds in chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD). *Semin Nephrol*. Novembre 2014;34(6):660-8.
 79. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. *J Clin Endocrinol Metab*. Décembre 2011;96(12):3838-45.

80. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, Bernardor J, Bertholet-Thomas A, Castanet M, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Arch Pediatr*. Mai 2022;29(4):312-25.
81. Sahay M, Sahay R. Rickets–vitamin D deficiency and dependency. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):164-76.
82. Covili F, Jacob L. Hypercalcémie aigüe [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: https://urgences-serveur.fr/IMG/pdf/hypercalc_mie_aigue.pdf
83. Molin A, Baudoin R, Kaufmann M, Souberbielle JC, Ryckewaert A, Vantyghem MC, et al. CYP24A1 Mutations in a Cohort of Hypercalcemic Patients: Evidence for a Recessive Trait. *J Clin Endocrinol Metab*. Octobre 2015;100(10):E1343-1352.
84. Aguilera IM, Vaughan RS. Calcium and the anaesthetist. *Anaesthesia*. Août 2000;55(8):779-90.
85. Brown EM. Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Am J Med*. Février 1999;106(2):238-53.
86. Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*. Juillet 2018;10(8):E953.
87. Guitton C, Renard B, Gabillet L, Villers D. Dyscalcémie aux urgences [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0211-Reanimation-Vol11-N7-p493_501.pdf
88. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev*. Octobre 2016;37(5):521-47.
89. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr*. Avril 2012;54(2):93-8.
90. Weikert C, Trefflich I, Menzel J, Obeid R, Longree A, Dierkes J, et al. Vitamin and Mineral Status in a Vegan Diet. *Deutsches Aerzteblatt Online* [Internet]. Août 2020 [cité 2 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2020.0575>
91. R. Schüpbach RW C Berguerand, M Bui, I Herter Aeberli. Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland. *European Journal of Nutrition*. 2017;56:p283-293.
92. ANSES. Références nutritionnelles en vitamines et minéraux [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2020VIG0186.pdf>
93. Esterle L, Sabatier JP, Guillon-Metz F, Walrant-Debray O, Guaydier-Souquières G, Jehan F, et al. Milk, rather than other foods, is associated with vertebral bone mass and circulating IGF-1 in female adolescents. *Osteoporos Int*. Avril 2009;20(4):567-75.

94. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* Novembre 2004;89(11):5387-91.
95. Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, Tabatabai P, Litonjua AA, Weiss ST, et al. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr Res.* Janvier 2014;75(1-1):75-80.
96. Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques. *Revue du Rhumatisme.* Octobre 2019;86(5):448-52.
97. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* Octobre 2018;85(5):519-30.
98. Omedit Grand Est. Erreur médicamenteuse [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/erreur-medicamenteuse-0>
99. RFCRPV. Mésusage médicamenteux [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/mesusage-medicamenteux/>
100. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab.* Décembre 2011;96(12):3603-8.
101. Rocha PN, Santos CS, Avila MO, Neves CL, Bahiense-Oliveira M. Hypercalcemia and acute kidney injury caused by abuse of a parenteral veterinary compound containing vitamins A, D, and E. *J Bras Nefrol.* Décembre 2011;33(4):467-71.
102. Bansal RK, Tyagi P, Sharma P, Singla V, Arora V, Bansal N, et al. Iatrogenic hypervitaminosis D as an unusual cause of persistent vomiting: a case report. *J Med Case Rep.* Février 2014;8:74.
103. Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* Septembre 2015;83(3):327-31.
104. Koul PA, Ahmad SH, Ahmad F, Jan RA, Shah SU, Khan UH. Vitamin d toxicity in adults: a case series from an area with endemic hypovitaminosis d. *Oman Med J.* Mai 2011;26(3):201-4.
105. CRPV Rennes. Lettre d'information n°4 (Octobre-Novembre-Décembre 2014). [Internet]. [cité 11 avril 2023]. Disponible sur: <https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2019/11/lettre-dinfo-n4-CRPV.pdf>
106. CRPVs Nice-Alpes-Côte d'Azur et Marseille-Provence-Corse. Bulletin d'information trimestriel n°35 (Hiver 2020). [Internet]. [cité 11 avril 2023]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2021/01/pharmacovigilance-35.pdf>

107. CRPVs Caen et Rouen. Bulletin de Pharmacovigilance du Viking normand de Janvier 2023. [Internet]. [cité 11 avril 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-caen.fr/pharmacologie.html>
108. ANSES. Vitamine D : privilégier les médicaments pour éviter le surdosage chez les nourrissons [Internet]. 2021 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-privil%C3%A9gier-les-m%C3%A9dicaments-pour-%C3%A9viter-le-surdosage-chez-les-nourrissons>
109. Légifrance. Article L1323-2 du Code de la santé publique [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000020891450
110. Ordre national des pharmaciens. Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance : des recommandations de l'Ordre. [Internet]. [cité 11 avril 2023]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/Archives/Accueil-des-patients-sans-ordonnance-des-recommandations-de-l-Ordre>
111. Légifrance. Article L5125-3 du Code de la santé publique [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000036408359
112. Resopharma. La répartition démo-géographique des pharmacies d'officine [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.lepharmacien.fr/blog-pharmacien/article/la-repartition-demo-geographique-des-pharmacies-d-officine>
113. Bizouard F, Jungers C. Évaluation de la connaissance des indications des traitements chroniques en médecine générale et de la relation médecin malade: impact sur l'observance. Thèse de Médecine. Université de Grenoble; 2014.
114. Boudoux L. Évaluation des connaissances des patients au sujet de leur traitement par inhibiteur de la pompe à protons et identification des freins à la déprescription. Thèse de Médecine. Université de Picardie; 2021.
115. Torreton F. Facteurs, modalités et risque de mésusage de l'automédication avant une consultation médicale. Étude quantitative sur une population de patients consultant leur médecin généraliste en Haute-Normandie. Thèse de Médecine. Université de Rouen; 2017.
116. Samadoulougou A, Temoua Naibe D, Mandi G, Yameogo RA, Kabore E, Millogo G, et al. Evaluation du niveau de connaissance des patients sur la gestion du traitement par les antis vitamines K dans le service de cardiologie de Ouagadougou. Pan Afr Med J. Novembre 2014;19:286.
117. Janoly-Duménil A, Bourne C, Loiseau K, Luauté J, Sancho PO, Ciancia S, et al. Oral anticoagulant treatment – Evaluating the knowledge of patients admitted in physical medicine and rehabilitation units. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. Mai 2011;54(3):172-80.

118. François A. Connaissance et observance des traitements chroniques des patients au cabinet de médecine générale. Thèse de Médecine. Université de Picardie; 2016.
119. Dhôte R, Conort O, Hazebrouck G, Christoforov B. Les patients hospitalisés connaissent-ils leurs traitements ? Journal de Pharmacie Clinique. Septembre 1997;16(2):117-20.
120. Oudjhani M, Foison O, Astier A. Est-ce que les sujets âgés connaissent leurs traitements ? Journal de Pharmacie Clinique. Juin 2012;31(2):113-6.
121. LEEM. La santé vue par les Français [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-sante-vue-par-les-francais>
122. Modeldebusinessplan. Le marché des compléments alimentaires en chiffres [Internet]. 2023 [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: <https://modelesdebusinessplan.com/blogs/infos/marche-complements-alimentaires-chiffres>
123. Bruyer B. Évaluation des connaissances que les patients ont de leurs traitements et du temps d'éducation thérapeutique en consultation de médecine générale ou en pharmacie. Octobre 2020;62.
124. Golay A, Rosset C. Le pharmacien d'officine et son rôle dans l'éducation thérapeutique du patient. Rev Med Suisse. Août 2006;076:1926-30.
125. American Academy of Pediatrics. Vitamin D Patient Education with a Provided Prescription Prior to Newborn discharge Improves Adherence to Vitamin D recommendation in Infants Returning to Clinic for Follow-up [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: https://publications.aap.org/pediatrics/article/144/2_MeetingAbstract/162/3294/Vitamin-D-Patient-Education-with-a-Provided?autologincheck=redirected
126. Cheyroux A, Adehossi A, Bernard J, Schmit B. Influence de la galénique des médicaments sur l'observance des patients âgés. [Internet]. [cité 11 avril 2023]. Disponible sur: https://www.synprefh.org/files/file/espace-congres/hopipharm/hopipharm2016_pdf_poster/hopi2016_poster-139.pdf
127. INSEE. Âge moyen et âge médian de la population [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381476>

ANNEXE

Annexe 1 : Questionnaire patient sur l'évaluation des connaissances autour de la vitamine D

QUESTIONNAIRE ANONYME SUR VOS CONNAISSANCES AUTOUR DE LA VITAMINE D

Dans le cadre de ma thèse en pharmacie, je réalise un questionnaire visant à évaluer les connaissances des patients autour de la vitamine D. Il s'adresse à toutes les personnes majeures et volontaires. Je vous remercie de l'attention que vous porterez à mon travail en m'accordant un peu de votre temps.

1) **DONNEES CIVILES ET SOCIODEMOGRAPHIQUES**

Sexe

- Homme
- Femme
- Autres

Quel âge avez-vous ? | _ | _ | _ | ans

Niveau d'études

- Aucun diplôme ou certificat d'études primaires
- Brevet des collèges
- CAP, BEP ou équivalent
- Baccalauréat, brevet professionnel ou équivalent
- Diplôme supérieur court (BAC +2)
- Diplôme supérieur long (> BAC +2)

Avez-vous des enfants ?

- Oui
- Non

Si oui, précisez leur nombre et leur âge :

2) **CONNAISSANCES AUTOUR DE LA VITAMINE D**

La vitamine D est-elle indispensable au bon fonctionnement de l'organisme ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Quels sont les rôles de la vitamine D dans notre organisme ? (Plusieurs réponses possibles)

- Fonctionnement de la vue
- Minéralisation osseuse
- Fonctionnement du système immunitaire
- Réduction de la fatigue
- Autres (préciser) :

Quelles sont les sources de vitamine D ? (Plusieurs réponses possibles)

- L'exposition au soleil
- Les poissons gras
- Les produits laitiers
- Les agrumes
- Les légumes verts
- Autres (préciser) :

Quelles sont les populations les plus à risques de développer une carence en vitamine D ? (Plusieurs réponses possibles)

- Les nouveau-nés / nourrissons
- Les enfants
- Les femmes enceintes
- Les femmes ménopausées
- Les personnes âgées
- Autres (préciser) :

Est-ce qu'une vitamine peut être dangereuse pour la santé ? *(Une seule réponse possible)*

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Si vous avez répondu « oui » à la question précédente, veuillez répondre aux questions suivantes :

Une vitamine peut être dangereuse lorsqu'elle est : *(Une seule réponse possible)*

- Insuffisamment apportée par rapport aux besoins quotidiens
- Apportée en trop grande quantité par rapport aux besoins quotidiens
- Les deux

Connaissez-vous les risques liés à un manque de vitamine D ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Douleurs musculaires
- Déchaussement des dents
- Fractures osseuses
- Trouble de la croissance
- Perte de la vue
- Ostéoporose
- Autres (préciser) :

Selon vous, quels peuvent être les risques associés à une prise excessive de vitamine D ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Maux de tête
- Troubles digestifs
- Grande fatigue
- Perte de poids
- Autres (préciser) :

D'où viennent vos connaissances sur la vitamine D ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Médecin
- Sage-femme
- Pharmacien
- Autres professionnels de santé (préciser) :
- Autres usagers
- Lectures personnelles :
 - Livre sur la maternité
 - Magazines de santé
 - Magazines sur les produits de consommation
- Campagnes de santé publique
- Internet
- Autres sources (préciser) :

3) CONNAISSANCES DES PRODUITS A BASE DE VITAMINE D

Avez-vous déjà pris un traitement médicamenteux ou un complément alimentaire à base de vitamine D ? *(Une seule réponse possible)*

- Oui
- Non
- Je ne m'en souviens pas

Avez-vous déjà administré un produit à base de vitamine D à une tierce personne (exemple : un enfant ou un proche) ? *(Une seule réponse possible)*

- Oui
- Non
- Je ne m'en souviens pas

Si vous avez déjà donné un produit à base de vitamine D à une tierce personne, pourquoi aviez-vous débuter cette supplémentation ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Sur conseil médical ou paramédical
- Suite à une ordonnance médicale
- Après lecture d'un article / une revue
- Sur conseils d'une connaissance (hors professions médicales / paramédicales)
- Autres (préciser) :

Connaissez-vous les conditions d'utilisation des solutions buvables de vitamine D comme le ZYMAD ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- A diluer dans de l'eau
- A consommer pur
- Prise pendant un repas
- Prise en dehors des repas
- Prise le matin
- Prise le midi
- Prise le soir
- Peu importe
- Je ne sais pas

Si vous avez répondu « oui » à la question : Avez-vous déjà pris un traitement médicamenteux ou un complément alimentaire à base de vitamine D ? ; veuillez répondre aux questions suivantes :

Pourquoi avez-vous initié cette prise de vitamine D ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Sur conseil médical ou paramédical
- Suite à une ordonnance médicale
- Après lecture d'un article / une revue
- Sur conseils d'une connaissance (hors professions médicales / paramédicales)
- Autres (préciser) :

Lors de la prise de ce produit, avez-vous suivi les recommandations d'utilisation ? *(Entourer la bonne réponse, une seule réponse possible)*

1	2	3	4
Pas du tout	Pas tellement	Un peu	Tout à fait

Où vous êtes-vous procuré votre produit à base de vitamine D ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- En pharmacie, produit sur ordonnance obligatoire
- En pharmacie, produit sans ordonnance
- Sur internet
- En magasin spécialisé dans la vente de produits d'origine biologique
- En supermarché
- Autres (préciser) :

Lors de la délivrance de ce produit, vous a-t-on donné des conseils sur son utilisation ? *(Une seule réponse possible)*

- Oui
- Non
- Je ne m'en souviens pas

Si vous avez répondu « non » à la question : Avez-vous déjà pris un traitement médicamenteux ou un complément alimentaire à base de vitamine D ? ; veuillez répondre aux questions suivantes :

Quel / quels étai(en)t le ou les motifs de l'absence de prise ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Absence de prescription
- Absence de conseils médicaux / paramédicaux
- Refus
- Méconnaissance sur la vitamine D
- On ne m'en a jamais proposé
- Autres raisons (préciser) :

Dans le cas où vous avez émis un refus, veuillez en préciser la ou les raisons :

D'où viennent vos connaissances sur les produits à base de vitamine D ? *(Plusieurs réponses possibles)*

- Médecin
- Sage-femme
- Pharmacien
- Autres professionnels de santé :
- Autres usagers
- Lectures personnelles :
 - Livre sur la maternité
 - Magazines de santé
 - Magazines sur les produits de consommation
- Campagnes de santé publique
- Internet
- Autres sources (préciser) :

**Questionnaire de thèse de Pharmacie : Connaissances des patients sur la
vitamine D**

Le 21 Mars 2022, à Poitiers :

Bonjour,

Actuellement étudiante en 6^{ème} année de pharmacie à la Faculté de Pharmacie de Poitiers, je réalise, dans le cadre de ma thèse d'exercice, une enquête visant à évaluer les connaissances des patients sur la vitamine D. En effet, j'ai constaté lors de mon exercice officinal le manque de connaissances du grand public sur l'utilisation de la vitamine D et les risques associés à son mésusage.

Si vous êtes d'accord pour participer, vous devrez remplir un questionnaire, avec les personnes volontaires de plus de 18 ans et se présentant à l'officine La passation du questionnaire comprend 3 temps pour une durée totale d'environ 10 minutes : la présentation du questionnaire, le remplissage des questions et leur correction. Au-delà du simple recueil de données, je souhaiterais également que ce questionnaire dispose d'un rôle pédagogique.

Plus la participation à l'enquête sera importante et plus les résultats seront interprétables et représentatifs.

Dans ce cadre, pourriez-vous, s'il vous plaît, interroger un maximum de patients (un minimum de 30 personnes requis). Je passerai récupérer les questionnaires papiers remplis au plus tard le 31 Mai 2022.

Je vous remercie d'avance pour l'intérêt et le temps accordé à la réalisation de cette enquête.

Confraternellement,

Lucie PEREIRA



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

Je honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

Je exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

Je ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

Je ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

Je faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

Je coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Contexte : La vitamine D est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Cependant, les risques associés à l'administration de cette vitamine, malgré le fait qu'ils puissent être extrêmement délétères pour la santé, sont peu mis en avant. Pourtant, de nouveaux cas d'intoxications à la vitamine D sont rapportés chaque année.

Objectif : Il s'agissait d'évaluer les connaissances des patients et des usagers sur la vitamine D.

Matériel et méthodes : Une étude descriptive a été réalisée dans 3 officines de la Vienne, du 1^{er} Avril au 31 Mai 2022. Dans ce cadre, les participants étaient interrogés par l'intermédiaire d'un questionnaire papier à l'officine.

Résultats : Parmi les 77 personnes ayant répondu à ce questionnaire, la majorité était des femmes (63,6%) et près de la moitié (45%) était titulaire d'un « diplôme supérieur long (> BAC +2) ». La moyenne d'âge de la population interrogée était de 53,5 ans. Au total, 67,5% des répondants avaient déjà consommé des produits à base de vitamine D. Ainsi, même si l'implication de la vitamine D sur le système osseux était bien connue (78,9%), seulement 18% des personnes interrogées connaissaient l'ensemble des rôles de la vitamine D dans l'organisme. De plus, bien que la question sur les sources exogènes et endogènes de vitamine D était associée au meilleur taux de réussite dans cette étude, seuls 20% des répondants les connaissaient parfaitement. Il ressort également une méconnaissance des risques associés à la prise de cette vitamine puisque 7% des personnes interrogées connaissaient les risques liés une carence en vitamine D et 8% ceux d'un surdosage. Dans la grande majorité des cas (86,5%), l'administration de vitamine D faisait suite à une prescription médicale. Cependant, seule la moitié des répondants avait reçu des conseils lors de la délivrance du médicament ou du produit à base de vitamine D, et seulement 4% en connaissaient parfaitement les modalités d'administration.

Conclusion : Dans cette étude, plus de la moitié de la population interrogée avait déjà pris des médicaments ou produits à base de vitamine D. Cette consommation était essentiellement encadrée de la prescription à la dispensation par des professionnels de santé, laissant peu de place à l'automédication et limitant ainsi les risques de surdosage. En revanche, les modalités d'administration restaient mal connues, et ceci pouvant s'expliquer par un manque de conseils lors de la délivrance par le pharmacien d'officine, pourtant identifié comme l'une des sources principales de connaissances sur les médicaments et produits à base de vitamine D. Il est alors indispensable d'améliorer la qualité des conseils dispensés par le pharmacien lors de la délivrance d'un produit ou médicament à base de vitamine D. Cette démarche doit permettre aux patients et aux usagers d'acquérir les connaissances nécessaires et suffisantes afin d'optimiser l'efficacité de la supplémentation en vitamine D, d'en limiter les risques et de faire d'eux des acteurs à part entière de leurs parcours de soins.

Mots clés : Vitamine D ; Risques ; Mésusage ; Erreur ; Pharmacien

RESUME

Contexte : La vitamine D est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Cependant, les risques associés à l'administration de cette vitamine, malgré le fait qu'ils puissent être extrêmement délétères pour la santé, sont peu mis en avant. Pourtant, de nouveaux cas d'intoxications à la vitamine D sont rapportés chaque année.

Objectif : Il s'agissait d'évaluer les connaissances des patients et des usagers sur la vitamine D.

Matériel et méthodes : Une étude descriptive a été réalisée dans 3 officines de la Vienne, du 1^{er} Avril au 31 Mai 2022. Dans ce cadre, les participants étaient interrogés par l'intermédiaire d'un questionnaire papier à l'officine.

Résultats : Parmi les 77 personnes ayant répondu à ce questionnaire, la majorité était des femmes (63,6%) et près de la moitié (45%) était titulaire d'un « diplôme supérieur long (> BAC +2) ». La moyenne d'âge de la population interrogée était de 53,5 ans. Au total, 67,5% des répondants avaient déjà consommé des produits à base de vitamine D. Ainsi, même si l'implication de la vitamine D sur le système osseux était bien connue (78,9%), seulement 18% des personnes interrogées connaissaient l'ensemble des rôles de la vitamine D dans l'organisme. De plus, bien que la question sur les sources exogènes et endogènes de vitamine D était associée au meilleur taux de réussite dans cette étude, seuls 20% des répondants les connaissaient parfaitement. Il ressort également une méconnaissance des risques associés à la prise de cette vitamine puisque 7% des personnes interrogées connaissaient les risques liés une carence en vitamine D et 8% ceux d'un surdosage. Dans la grande majorité des cas (86,5%), l'administration de vitamine D faisait suite à une prescription médicale. Cependant, seule la moitié des répondants avait reçu des conseils lors de la délivrance du médicament ou du produit à base de vitamine D, et seulement 4% en connaissaient parfaitement les modalités d'administration.

Conclusion : Dans cette étude, plus de la moitié de la population interrogée avait déjà pris des médicaments ou produits à base de vitamine D. Cette consommation était essentiellement encadrée de la prescription à la dispensation par des professionnels de santé, laissant peu de place à l'automédication et limitant ainsi les risques de surdosage. En revanche, les modalités d'administration restaient mal connues, et ceci pouvant s'expliquer par un manque de conseils lors de la délivrance par le pharmacien d'officine, pourtant identifié comme l'une des sources principales de connaissances sur les médicaments et produits à base de vitamine D. Il est alors indispensable d'améliorer la qualité des conseils dispensés par le pharmacien lors de la délivrance d'un produit ou médicament à base de vitamine D. Cette démarche doit permettre aux patients et aux usagers d'acquérir les connaissances nécessaires et suffisantes afin d'optimiser l'efficacité de la supplémentation en vitamine D, d'en limiter les risques et de faire d'eux des acteurs à part entière de leurs parcours de soins.

Mots clés : Vitamine D ; Risques ; Mésusage ; Erreur ; Pharmacien