

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention Du diplôme de Master Académique

Par : Benarib Achwaq

Aissani Ferah

Azzi Zahra

Intitulé

La pandémie de carence en vitamine D

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. BENSLAMA Abderrahim	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Mr. HARRAR Abdenassar	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. RAHALI Abdallah	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2022 /2023

Dédicace

Je remercie tout d'abord Dieu le tout puissant qui nous éclaire le bon chemin.

A L'homme de ma vie , mon exemple éternel , celui qui s'est toujours sacrifié Pour me voir
réussir , a toi mon père **KHELIFA**

a maman **NACIRA** pour son amour et qu'elle m'a toujours accordé en témoignage de ma
reconnaissance envers sa confiance , ses sacrifices et sa tendresse

A mon soutien moral et source de joie et de bonheur mes sœur **MAROI** et son fils **RASIM**
et mes frères **Achref, Amine**

A mes cousins et cousines :

Racha , lamia, rayane , touta

Mes amis en particulier :

IKRAME, SOUMIA, MOHAMMED pour L'encouragement et l'aide qu'il M'a toujours
accordé. (**Benarib Achwaq**) .

**Tout d'abord, Dieu merci et mon consensus sauf en Dieu. Je dédie ce travail à
Naamta Allah.**

Ma précieuse maman **samira** , qui m'a soutenue toutes ces années par ses prières et sa
satisfaction pour moi, a accru ma détermination.

Et à mon cher papa **kamal** , qui m'a soutenu et m'a donné la force et le resserrement et
mes conseils ont été ma survie.

Et à **mes frères** et ma joie :

"Firas" "Muhammad" et "yaakoub".

Et à ma grande famille, mes grandes parents , mes ancêtres, mes tantes, mes cousins et
cousines.

à mes binômes à mes amis surtout

samia , nessrine , khaira , safa , chaima , saida, soumia et halima, asma ,khawla
à mes voisins et à tous ceux qui m'ont aidé dans ce chemin (**ferah aissani**) .

Dédicace

Je remercie tout d'abord, Allah le tout puissant et clément de m'avoir aidé à réaliser ce travail que je dédie :

À mes chers parents

Mon père el Bachir et ma mère Khadîdja aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices, leurs tendresse, leurs soutien et leurs prières tout au long de mes études. Vous m'avez toujours soutenue, je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

À mon cher frère et mes sœurs :

Ahmed , karima , khouloud , manel

À mes cousins et cousines :

Sabah , Doha , meriem , sihem , zahra , asia , nour , safa

À mes oncles et mes tantes :

Abdelouahab , amer , razika , saadia

À mes binômes et mes amis surtout :

meriem dilmi , asma ,

En fin je dédie cet humble travail à toute personne qui ma aidé de près ou de loin sans exception , à le réalise (azzi zahra).

Remerciement

*Avant tout, nous remercions le bon Dieu qui nous a donné la santé,
la volonté et Force et patience pour faire le travail.*

*Je remercie chaleureusement mes encadrants Dr. HARRAR Abdenassar pour tous
ses conseils et ses orientations, tout au long de réalisation de ce travail.*

*Nos remerciements s'adressent à monsieur Dr. BENSLAMA Abderrahim d'avoir
accepté de présidé le jury de soutenance et pour leur disponibilité.*

*Nos remerions Dr. RAHALI Abdallah d'avoir accepté d'examiner notre travail, c'est
pour nous un immense honneur.*

*Nous tenons également à remercier tous les membres du corps professoral
du Département BIOCHIMIE.*

*Nos sincères remerciements vont à toutes nos familles, amis et tous nos
Collègues.*

Master en biochimie

*. Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont participé directement ou
indirectement.*

Maintenant pour faire le travail .

Sommaire

Résumé	i
Liste des abréviations.....	ii
Liste des figures	iii
Liste des tableaux	iv
Introduction	1
Chapitre I. Généralités sur la vitamine d.....	2
I.1. Historique.....	2
I.2. Définition	3
I.3. Structure	3
I.4. Les sources.....	4
I.5. Métabolisme.....	5
I.6. Mécanismes d'action	6
I.7. Le rôle biologique de la vitamine D	9
Chapitre II. Prévalence de la carence en vitamine D.....	11
II.1. Prévalence de la carence en vitamine d dans le monde entier	11
II.2. Répartition du statut en vitamine D.....	12
II.3. Les causes de la carence en vitamine D	17
Chapitre III. Effets de la carence en vitamine D sur la santé	19
III.1. La carence en vitamine D sur l'Etat de santé générale	19
III.1.1. Vitamine D et santé des os	19
III.1.2. Vitamine D système immunitaire.....	21
III.1.3. Carence en vitamine D et diabète.....	23
III.1.4. Vitamine D et cancer.....	23
III.1.5. Vitamine D et le cardiovasculaire	24
III.2. Données issues d'études épidémiologique :.....	27
III.3. Carence en vitamine D et développement de maladies.....	33

III.3.1. Conséquences d'une carence en vitamin D.....	33
Chapitre IV. Fardeau mondial de la carence en vitamine D.....	35
IV.1. Canada.....	35
IV.2. Royaume- Uni.....	35
IV.3. Inde.....	36
IV.4. L'Asie.....	36
IV.5. Pays méditerranéen	37
Chapitre V. Prévention et traitement de la carence en vitamine D.....	39
V.1. Carence en vitamine D et recommandations actuelles.....	39
V.2. Treatment de la carence en vitamine D	39
V.3. Vitamine D : Minimum, maximum, optimum	42
V.4. Moins, c'est parfois plus bénéfique.....	44
V.5. Toxicité de la vitamine D	45
Conclusion.....	46
Références bibliographiques	47

ملخص

الخلفية: يعتبر نقص فيتامين د حاليا وباء عالمي، مما زاد خطرا كبيرا للإصابة بعدة أمراض وأصبح بحجم قضية الصحة العامة ذات الحالة المنخفضة لنقص فيتامين د.

الأهداف: ارتبط نقص فيتامين د بزيادة خطر الإصابة بعدة أمراض وشدتها. مطلوب مستوى 25 - هيدروكسي فيتامين د > 75 نانومول/لتر، أو 30 نانوغرام/مل، لتعظيم الآثار المفيدة لفيتامين د على الصحة. في غياب التعرض الكافي لأشعة الشمس، قد تكون هناك حاجة إلى ما لا يقل عن 800-1000 فيتامين D3/d IU لتحقيق ذلك عند الأطفال والبالغين.

استنتاج الدراسة وأهميتها وتأثيرها: لقضاء على هذا الوباء '1' زيادة تنوع الأطعمة المستهلكة، و '2' التحسين الغذائي، و '3' المكملات الغذائية لمعالجة انخفاض مستوى فيتامين د.

الكلمات الرئيسية: فيتامين د , نقص الفيتامين د , , الوباء , التقوية الحيوية.

Abstract

Background: Vitamin D deficiency is currently considered a global epidemic, which has greatly increased the risk of several diseases and has become a major public health issue with low vitamin D status.

Aims: Vitamin D deficiency has been associated with an increased risk and severity of several diseases. A level of 25-hydroxyvitamin D > 75 nmol/L, or 30 ng/mL, is required to maximize the beneficial effects of vitamin D on health. In the absence of adequate sun exposure, at least 800-1000 IU vitamin D₃/d may be required to achieve this in children and adults.

Conclusion: To eradicate this epidemic (i) increase the variety of foods consumed, (ii) dietary fortification, and (iii) nutritional supplementation. To treat low vitamin D level.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, epidemic, biofortification.

Résumé

Contexte : La carence en vitamine D est actuellement considérée comme une épidémie mondiale, qui a considérablement augmenté le risque de plusieurs maladies et est devenue un problème majeur de santé publique.

Objectifs : La carence en vitamine D a été associée à un risque accru et à la gravité de plusieurs maladies. Un taux de 25-hydroxyvitamine D > 75 nmol/L, ou 30 ng/mL, est nécessaire pour maximiser les effets bénéfiques de la vitamine D sur la santé. En l'absence d'une exposition adéquate au soleil, un apport d'au moins 800-1000 UI de vitamine D3/j peut être nécessaire pour atteindre cet objectif chez les enfants et les adultes.

Conclusion : Pour éradiquer cette épidémie, il faut (i) augmenter la variété des aliments consommés, (ii) enrichir l'alimentation et (iii) apporter des compléments nutritionnels. Traiter les faibles taux de vitamine D.

Mots clés : vitamine D, carence en vitamine D, épidémie, biofortification.

Liste des abréviations

CYP27B1 : Cytochrome P450 family 27 subfamily B membre 1

CYP2R1: Cytochrome P450 2R1

CYP3A4: Cytochrome P450 3A4

CYP3A4: Cytochrome P450 family subfamily A membre 4

FGF23 : Fibroblast growth factor 23

FPS : Sun protection factor

LBD : Domaine de liaison à l'hormone

PTH : Parathormone

RANKL: Receptor activator of nuclear factor kb ligand

RAR : Le récepteur de l'acide rétinoïque

ROS: The robot operating System

RXR : Retinoid X receptor

TA : Tissu adipeux

TFIIB: Factor of transcription IIB

TLR: Toll-like receptor

TNF: Tumor necrosis factors

TRAP : Thyroid hormone receptor- associated protein

VDSP: Virtual Signal Processing (VDSP)

Liste des figures

Figure 1: Structures de la vitamine D3, et de la vitamine D2.....	4
Figure 2: Résumé du métabolisme de la Vitamine D par Souberbielle.	6
Figure 3: Rôle physiologique de la PTH dans le maintien du taux de calcium sérique.....	9
Figure 4: Rôles physiologiques de la vitamine D3	10
Figure 5 : La prévalence de la 25 (OH) D sérique standardisée < 30 nmol / L	12
Figure 6: Prévalence d'un faible taux de vitamine d chez les nourrissons dans le monde entier.	12
Figure 7: Prévalence d 'un faible taux de vitamine d chez les enfants dans le monde entier.....	13
Figure 8 : Prévalence d'un faible statut en vitamine D chez les adolescents dans le monde	14
Figure 9: Prévalence d'un faible statut en vitamine D chez les adultes dans le monde	15
Figure 10: Prévalence d'un faible taux de vitamine D chez les femmes enceintes ou allaitantes	16
Figure 11 : Prévalence d'un faible taux de vitamine D chez les personnes âgées dans le monde	17
Figure 12: Déformations du squelette observées dans le rachitisme.	20

Liste des tableaux

Tableau III.1. Résumé des effets de la vitamine D sur la santé (Heaney, 2008).....	27
Tableau III.2. Résumé des essais cliniques sur le cancer (Plum and DeLuca, 2010)	28
Tableau V.1. Besoins minimaux en vitamine D tels que définis par les lignes directrices de l'Endocrine Society (Williams, 2022).	41
Tableau V.2. Teneur en vitamine D de certaines aliments (Williams, 2022).	42

Introduction

Introduction

La vitamine D est une vitamine liposoluble essentielle à l'homéostasie du calcium, à la santé des os et à la prévention des chutes et des fractures. Elle a également été associée à l'hypertension, au diabète, au syndrome métabolique, au cancer, aux maladies auto-immunes et infectieuses, syndrome métabolique, entre autres ([Holick and Chen, 2008](#)). Ces affections constituent des problèmes majeurs de santé publique dans le monde entier.

Plusieurs études ont révélé une forte prévalence de la carence en vitamine D dans le monde entier ([Mithal, et al., 2009](#); [Wahl, et al., 2012](#)), même dans les pays de faible latitude, où la carence en vitamine D est la plus fréquente. On considérait généralement que le rayonnement UVB était suffisant pour prévenir les carences en vitamine D, et dans les pays industrialisés, où l'enrichissement en vitamine D a été mis en place depuis des années.

La prévalence de la carence en vitamine D dans le monde est encore incertaine, car les données manquent dans de nombreux pays. 1 milliard de personnes environ ont un faible taux de vitamine D, et ce dans toutes les ethnies et tous les groupes d'âge ([Holick and Chen, 2008](#)).

Les études disponibles illustrent le manque de données dans la plupart des pays, en particulier de données représentatives de la population., avec très limitées chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les femmes enceintes.

Cependant, le nombre de publications récentes dans ce domaine s'accroît, avec une plus grande diversité géographique. C'est pourquoi l'objectif du présent rapport était d'effectuer un examen systématique de la littérature récente sur la vitamine D dans le monde., avec un accent particulier sur les groupes à risque.

L'objectif principal de ce travail était d'étudier la pandémie de carence en vitamine D et démontrer les statistiques disponibles sur la prévalence de carence en vitamine d dans le monde , quelle sont les associations entre statut en vitamine d et l'âge , le sexe et comment prévenir et traiter le déficit en vitamine D.

Partie bibliographique
Chapitre I : Généralités sur
la vitamine D

Chapitre I. Généralités sur la vitamine d

I.1. Historique

Dans les années 1600, alors que la révolution industrielle déferlait sur l'Europe, une maladie provoquant des déformations du squelette chez les enfants, connue sous le nom de rachitisme, s'est déclarée dans les comtés du sud-ouest de l'Angleterre ([Hess, 1930](#); [Rajakumar, 2003](#)). L'étiologie du rachitisme est restée un mystère pendant plus de 250 ans.

Au début des années 1900, plus de 90 % des enfants vivant à Leyde, Glasgow, Londres et Berlin présentaient des manifestations squelettiques de rachitisme ([Holick, 2006](#)) Huldschinski a exposé des enfants rachitiques à une lampe à arc au mercure et a rapporté une nette amélioration radiologique des enfants rachitiques Il a supposé à juste titre qu'un produit synthétisé par la peau avait amélioré la santé des os de façon systémique ([Huldschinsky, 1919](#)).

En 1921, Hess et Unger ont finalement démontré une amélioration radiologique des enfants rachitiques après les avoir exposés à la lumière du soleil sur le toit de leur hôpital à New York ([Rajakumar, et al., 2007](#)).

En 1919, Edward Mellanby et Elmer McCollum ont réalisé des études sur des animaux qui ont prouvé les propriétés antirachitiques de l'huile de foie de morue([Mellanby, 1989](#)).(Shibley, et al., 1921). Plus tard, McCollum a nommé le facteur antirachitique de l'huile de foie de morue "vitamine D" parce que c'était la quatrième vitamine qui avait été découverte après les vitamines A, B et C.

En 1924, Hess et Weinstock, et Steenbock et Black ont découvert que l'irradiation par les UVB de l'ergostérol présent dans la levure et les aliments végétaux, ainsi que du cholestérol (dont on a découvert par la suite qu'il contenait une petite quantité de 7-déhydrocholestérol) présent dans la peau, entraînait la production du facteur antirachitique qu'est la vitamine D ([Hess and Weinstock, 1924](#)). ([Hess, et al., 1925](#)). Cela a conduit Steenbock et al. À introduire le concept de l'irradiation du lait contenant de l'ergostérol ou de l'ajout d'ergostérol irradié au lait comme moyen de fournir de la vitamine D aux enfants. Ce processus d'enrichissement a été mis en œuvre dans la plupart des pays industrialisés, ce qui a permis d'éradiquer le rachitisme.

Au début des années 1930. Cependant, au début des années 1950, plusieurs jeunes enfants anglais ont été signalés comme présentant des traits faciaux altérés, une sténose aortique supra valvulaire, un léger retard mental et une hypercalcémie. Les experts ont conclu à tort que ces cas étaient dus à une intoxication in utero ou infantile à la vitamine D, probablement due à un enrichissement excessif du lait en vitamine D. Bien qu'aucune preuve n'ait été apportée, le fait que

des enfants présentent des anomalies congénitales similaires a été alarmant et, en conséquence, la Grande-Bretagne a immédiatement interdit l'enrichissement en vitamine D du lait et de tout autre produit utilisé par les enfants ou les adultes. Cette hystérie s'est rapidement répandue dans le monde entier et seuls les États-Unis et le Canada ont continué à enrichir le lait en vitamine D. Rétrospectivement, il est probable que ces enfants étaient atteints du syndrome de Williams, qui se traduit par un visage d'elfe ([Holick, 2015](#)).

Seuls quelques pays, dont la Suède, la Finlande et plus récemment l'Inde, ont réintroduit un programme visant à améliorer le statut en vitamine D de la population en encourageant l'enrichissement en vitamine D du lait, de certains autres aliments et de l'huile de cuisson ([Alamoudi, et al., 2019](#)).

I.2. Définition

La vitamine D est une prohormone liposoluble qui joue un rôle essentiel dans le maintien de la santé des os et des muscles en favorisant l'absorption et le métabolisme du calcium et du phosphate. Outre les sources alimentaires telles que les poissons gras, les œufs, le lait enrichi et l'huile de foie de morue, le corps humain utilise les rayons ultraviolets B (UVB) de la lumière du soleil pour synthétiser une grande partie de la vitamine D dont il a besoin ([Mosekilde, 2008](#)). Il existe deux formes de vitamine D : la vitamine D₂ (ergocalciférol) et la vitamine D₃ (cholécalférol).

La peau synthétise la vitamine D après l'exposition au soleil et elle peut être obtenue à partir de sources animales, tandis que la vitamine D₂ est la forme synthétique que l'on trouve souvent dans les aliments enrichis et qui est dérivée des plantes ([Basit, 2013](#)).

I.3. Structure

Structurellement, la vitamine D₂ diffère de la vitamine D₃ en la présence d'une double liaison entre C₂₂ et C₂₃ et d'un groupe méthyle en C₂₄ ([Balachandar, et al., 2021](#)). Vitamine D₂ et la vitamine D₃ subit une chaîne de réactions enzymatiques hydroxyles pour être biologiquement active ([Bikle, 2014](#)).

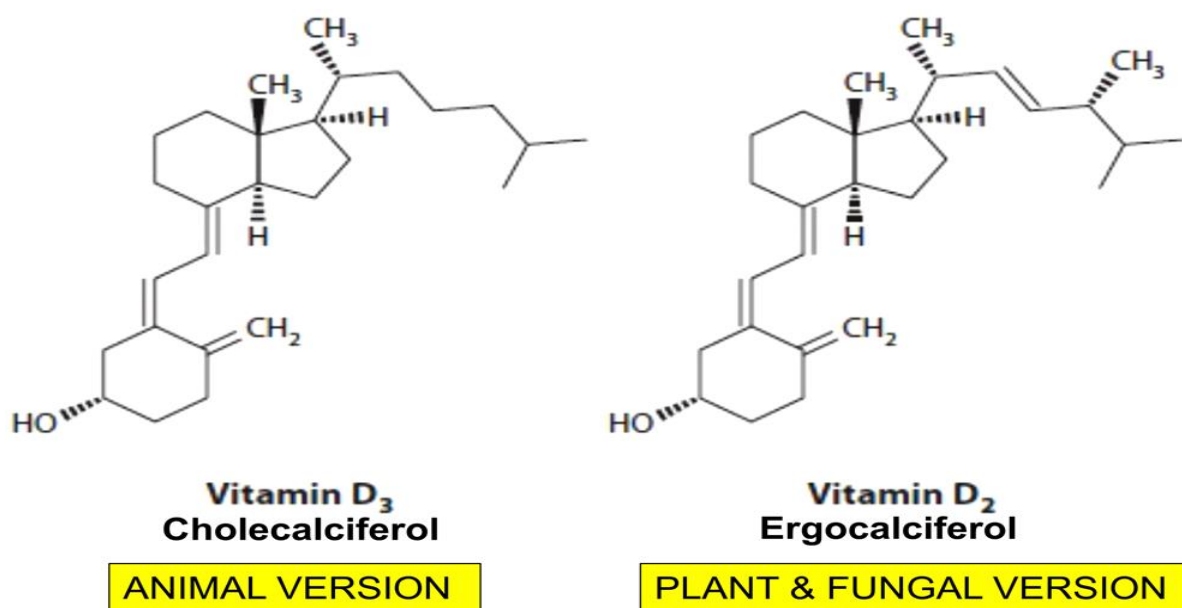


Figure 1 : Structures de la vitamine D₃, et de la vitamine D₂. Les deux versions de la vitamine D ne diffèrent que par leurs chaînes latérales, la vitamine D₂ possédant une double liaison supplémentaire en C-22-23 et un groupe méthyle en C24 (Jones, 2022).

I.4. Les sources

La principale source de vitamine D pour la plupart des humains est l'exposition à la lumière du soleil. Lorsque la peau est exposée à la lumière du soleil, les photons UVB d'une longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm sont absorbés par le 7 - déhydrocholestérol épidermique (provitamine D₃). Cette énergie transforme le 7 - déhydrocholestérol en prévitamine D₃, qui se transforme rapidement en vitamine D₃ (cholécalférol) par un processus dépendant de la température (Holick, 2004; Holick, 2006). Très peu d'aliments contiennent naturellement de la vitamine D. Il s'agit notamment des poissons gras tels que le saumon et le maquereau (~ 400-500 UI / 3,5oz [99g] ; 1UI = 25ng), de l'huile de foie de morue (400 UI / cuillère à café [5mL]), des champignons irradiés (~ 100-1000 UI / 3,5oz) et du jaune d'œuf (~ 20 UI) . Aux Etats-Unis , le lait et le jus d'orange sont enrichis de 100 UI / 8oz (227g) .

En outre, certains yaourts, fromages, céréales et pains sont enrichis en vitamine D. En Europe, la plupart des pays interdisent l'enrichissement du lait en vitamine D, à l'exception de la Suède et de la Finlande. Les principales sources alimentaires de vitamine D en Europe sont la margarine et certaines céréales. Il existe deux formes de vitamine D. La première est la vitamine D₃, naturellement présente dans la peau et dans les poissons gras, et fabriquée commercialement pour

les aliments enrichis à partir de l'irradiation du 7 - déhydrocholestérol extrait de la graisse de laine. La seconde est la vitamine D₂ (ergocalciférol) qui est obtenu par irradiation de l'ergostérol, un stérol de levure, et qui est présent dans les champignons irradiés ([Holick, 2007](#)).

I.5. Métabolisme

La vitamine D peut être obtenue par l'alimentation et par l'exposition de la peau au soleil. Les sources alimentaires comprennent les poissons gras, le jaune d'œuf, certains champignons et la levure, ainsi que les aliments enrichis ([Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin and Calcium, 2011](#)). En général, les sources alimentaires de VD ne contribuent que faiblement à l'apport total de VD, alors que la VD produite par la peau en est la principale source ([Holick, 2005](#)). La production de vitamine D a lieu dans la peau à partir du précurseur 7 - déhydrocholestérol après exposition aux UVB ([Harris and Dawson-Hughes, 1998](#); [Holick, 2007](#)).

La vitamine D est biologiquement inerte et doit subir deux hydroxylations séquentiels pour devenir le métabolite actif capable d'interagir avec le récepteur de la vitamine D (VDR). La formation, l'activation et le catabolisme de la VD sont des processus complexes qui impliquent les enzymes mitochondriales et microsomales du cytochrome P450 (CYP) ([Schuster, 2011](#)). Tout d'abord, la VD est 25 - hydroxylée en la forme circulante dominante de la vitamine D, 25OHD, ce qui se produit principalement dans le foie ([Jones, 2008](#); [Schuster, 2011](#)). Il a été récemment démontré que le CYP2R1 est la principale enzyme 25 - hydroxylase de la vitamine D ([Cheng, et al., 2004](#); [Zhu, et al., 2013](#)). Le CYP3A4 ([Gupta, et al., 2004](#)), le CYP27A1 ([Usui, et al., 1990](#)) et le CYP232 ([Aiba, et al., 2006](#)) ont également été identifiés comme étant des 25-hydroxylases de la vitamine D chez l'homme ([Zhu and DeLuca, 2012](#)), mais Zhu et al ([Zhu, et al., 2013](#)) ont montré qu'il existe probablement une autre 25-hydroxylase de la vitamine D qui n'a pas encore été identifiée. Deuxièmement, la 25OHD est hydroxylée en position 1 - alpha - en métabolite actif, la 1,25 - dihydroxy vitamine D, 1,25(OH)₂D ([Schuster, 2011](#)), par le CYP27B1 mitochondrial, principalement dans les reins ([Lawson, et al., 1971](#); [Takeyama, et al., 1997](#)). Bien que des sites extrarénaux d'hydroxylation 1- alpha - soient de plus en plus reconnus ([Zehnder, et al., 2001](#)). Enfin, la 24-hydroxylase catabolique CYP24A1 dégrade la 25(OH)D et la 1,25(OH)₂D en acide calcitroïque et autres métabolites inactifs ([Beckman, et al., 1996](#); [Jones, et al., 2012](#)). Les effets de la vitamine D sont médiés par la liaison de la 1,25(OH)₂D au récepteur nucléaire de la vitamine D, le VDR, modulant ainsi la transcription des gènes ([DeLuca, 2004](#)). Le VDR ([Haussler, et al., 2011](#); [Wang, et al., 2012](#); [Zehnder, et al., 2001](#)) et la 1,25(OH)₂D - hydrolase ont été identifiés dans plusieurs cellules et tissus, ce qui suggère une formation locale potentielle de 1,25(OH)₂D et des effets

paracrines spécifiques aux tissus. Ainsi, il a été démontré que la 1 α hydroxylase est exprimée dans les adipocytes murins 3T3 et dans le tissu adipeux de rat (AT) (Li, et al., 2008). En outre, il a été rapporté que les adipocytes mammaires humains ont une activité la hydroxylase fonctionnelle avec une libération subséquente de 1,25 (OH)₂D (Ching, et al., 2011), suggérant que les adipocytes pourraient être impliqués dans le métabolisme local et la sécrétion de 1,25 (OH)₂D.

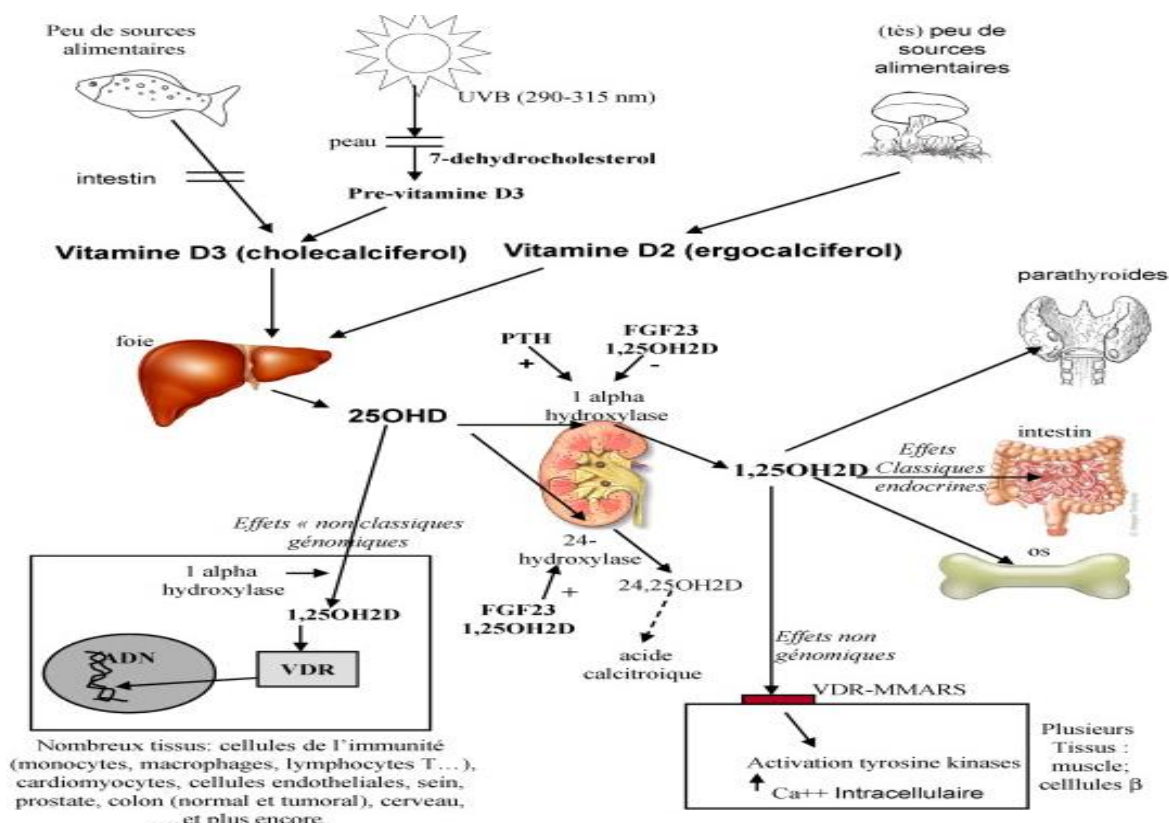


Figure 2 : Résumé du métabolisme de la Vitamine D (Souberbielle, et al., 2013).

I.6. Mécanismes d'action

Le VDR est essentiel pour la plupart des actions de la vitamine D, le 1,25 (OH)₂D étant son principal ligand. Le récepteur de la vitamine D est un facteur de transcription présent dans presque toutes les cellules, bien qu'à des niveaux variables. Il fait partie de la famille des récepteurs des hormones stéroïdiennes. Bien qu'initialement identifié dans l'intestin grêle, le VDR a ensuite été trouvé dans pratiquement tous les tissus dans lesquels il a été recherché (Berger, et al., 1988; Stumpf, et al., 1979) Il n'est pas surprenant que la vitamine D ait un impact sur de nombreux processus cellulaires par l'intermédiaire du VDR. Une analyse ontologique récente a permis d'identifier 11 031 gènes cibles putatifs du VDR, dont 43 % étaient impliqués dans le métabolisme, 19 % dans la morphologie cellulaire et tissulaire, 10 % dans la jonction et l'adhésion cellulaires, 10 % dans la différenciation et le développement, 9 % dans l'angiogenèse et 5 % dans la transition

épithéliale-mésenchymateuse ([Saccone, et al., 2015](#)). En outre, le VDR peut réguler divers miARN et de longs ARN non codants impliquant l'expression de nombreuses protéines directement ou indirectement ([Jiang and Bikle, 2014](#); [Khanim, et al., 2004](#)). Comme le VDR est très répandu, de même que les principales enzymes métabolisant la vitamine D telles que CYP27B1 et CYP24A1 ([Bikle, 2014](#)), l'intérêt pour la compréhension du rôle de la vitamine D et du VDR dans les tissus cibles non classiques, ainsi que classiques, régulant l'homéostasie du calcium et du phosphate a été considérable. Bien que la plupart des actions du VDR impliquent son rôle de facteur de transcription dans le noyau ([Carlberg, 2017](#); [Pike, et al., 2016](#)), il a également été démontré que le VDR a des actions non génomiques via sa localisation dans la membrane et peut-être même dans les mitochondries.

La forme active de la vitamine D, la $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, joue un rôle calcique et non calcique.. Les rôles calciques comprennent la régulation des concentrations de calcium et de phosphate dans le sang par une action au niveau de l'intestin, des os, de la parathyroïde et des reins, tandis que les fonctions non calciques comprennent la différenciation cellulaire et des actions antiprolifératives dans la moelle osseuse (précurseurs d'ostéoclastes et lymphocytes), le système immunitaire, peau, les cellules épithéliales du sein et de la prostate, les muscles et l'intestin. ([Holick, 2007](#)).

La $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ exerce ses effets biologiques dans diverses cellules par des mécanismes non génomiques et génomiques. L'action génomique commence par l'interaction de la $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ avec les VDR, suivie d'une interaction subséquente des VDR avec d'autres transcriptions. tels que les les protéines coactivatrices et les intégrateurs de liaison au calcium ([Jenster, et al., 1997](#)). Cette voie génomique entraîne des changements dans la transcription des gènes. par l'interaction de la vitamine D avec un récepteur de surface de la cellule et des seconds messagers ([Bouillon, et al., 2008](#); [Holick, 2007](#)). En bref, les fonctions susmentionnées sont assurées par la $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ par le biais d'un mécanisme transcriptionnel médié par le VDR. Lorsqu'elle atteint un tissu cible, la $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ se lie au VDR qui agit en régulant la transcription des gènes cibles de la vitamine D responsables de l'exécution des actions physiologiques de la $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ ([Haussler, et al., 1998](#); [Norman, 2006](#)).

Le VDR se lie à l'ADN sous forme d'homodimères VDR/VDR ou hétérodimères VDR/RXR afin de réguler l'expression des gènes ([Freedman, et al., 1994](#)) Les dimères reconnaissent et se lient ensuite au se lient avec le facteur de transcription IIB (TFIIB) à un élément de réponse à la vitamine D (VDRE) situé à l'intérieur de l'organisme. (VDRE) situé dans la région promotrice des gènes cibles et conduisent à la suppression ou à l'activation transcriptionnelle des gènes de réponse à la vitamine D. ([Jones, et al., 1998](#); [Smolders, et al., 2009](#)). Le VDR lié au facteur de transcription

1 α ,25-(OH)₂D recrute un partenaire connu sous le nom de récepteur du rétinoïde X (RXR) et un certain nombre d'autres transactivateurs pour exposer l'ADN et transcrire efficacement les gènes cibles. ([Dowd and MacDonald, 2010](#)). On estime que 300 à 800 gènes sont régulés par la 1 α ,25-(OH)₂D. Parmi plusieurs gènes cibles, l'hormone 1 α ,25-(OH)₂D induit dans l'organisme une augmentation du nombre de gènes cibles. gène codant pour l'effecteur clé de sa dégradation catabolique, 25-hydroxyvitamine D-24-hydroxylase (CYP24A1) ([Makin, et al., 1989](#); [Omdahl, et al., 2001](#)).

Ceci Cela permet d'atténuer le signal biologique de la 1 α ,25-(OH)₂D à l'intérieur des cellules cibles et contribue à réguler le taux de vitamine D dans l'organisme. L'homéostasie de la vitamine D. est mécanisme détaillé qui sous-tend ces effets physiologiques de la vitamine D est décrit ci-dessous. Les effets génomiques de la vitamine D sont médiés par la liaison au VDR, qui est la seule protéine nucléaire qui lie la vitamine D₃ avec une grande affinité ([Carlberg and Polly, 1998](#)). Le VDR contient deux motifs en doigt de zinc qui forment collectivement un domaine caractéristique de liaison à l'ADN de 66 acides aminés ([Shaffer and Gewirth, 2002](#)).

En outre, le carboxy-terminal de la protéine VDR contient un domaine de liaison au ligand (LBD) de 300 d'acides aminés formé par 12 hélices α ([Rochel, et al., 2000](#)). Le LBD est également impliqué dans diverses interactions avec des d'autres membres de la superfamille des récepteurs nucléaires, les protéines CoA et des protéines corépressives ([Glass and Rosenfeld, 2000](#)) (par exemple, NCoR, SMRT et Alien) relie les protéines VDR non liées à l'ADN à des ligands. VDR à des enzymes ayant une activité histone désacétylase qui provoquent la condensation de la chromatine ([Polly, et al., 2000](#)). Cela confère au VDR des propriétés répressives intrinsèques comparables à celles des récepteurs de l'acide rétinoïque et des hormones thyroïdiennes.

La liaison de la 1 α ,25-(OH)₂D avec le LBD du VDR induit un changement de conformation qui se traduit par le remplacement du LBD. changement de conformation entraînant le remplacement des molécules corépressives par une protéine CoA en complexe avec des CoA plus généraux CoAs, telles que la protéine de liaison CREB (CBP) ([Kwok, et al., 1994](#); [Leo and Chen, 2000](#)). Ces complexes CoA ont une activité d'acétyl transférase d'histone qui provoque finalement la relaxation de la chromatine ([Castillo, et al., 1999](#)).

Dans une étape ultérieure, le VDR activé par un ligand interagit avec les complexes médiateurs, tels que la protéine 220 associée au récepteur de l'hormone thyroïdienne (TRAP220) ([Rachez, et al., 1998](#)). Les complexes médiateurs, qui de 15 à 20 protéines, établissent un pont de la machinerie de transcription basale ([Rachez, et al., 1999](#)). De cette façon, le VDR activé par le ligand effectue deux tâches, la modification de la chromatine et la régulation de la transcription.

Ces interactions protéine-protéine déclenchées par le ligand sont les moléculaires centrales de la $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ dépendante des récepteurs nucléaires $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$. Une condition préalable essentielle à la modulation directe de la transcription par la $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ est la localisation d'au moins une protéine VDR activée à proximité du site de début de transcription (TSS) de la protéine primaire $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}$. Ce résultat est obtenu par le biais de l'activation spécifique de la protéine VDR. par la liaison spécifique du VDR à des séquences d'ADN discrètes dans les régions promotrices des gènes cibles, appelées éléments de réponse à la vitamine D (VDRE).

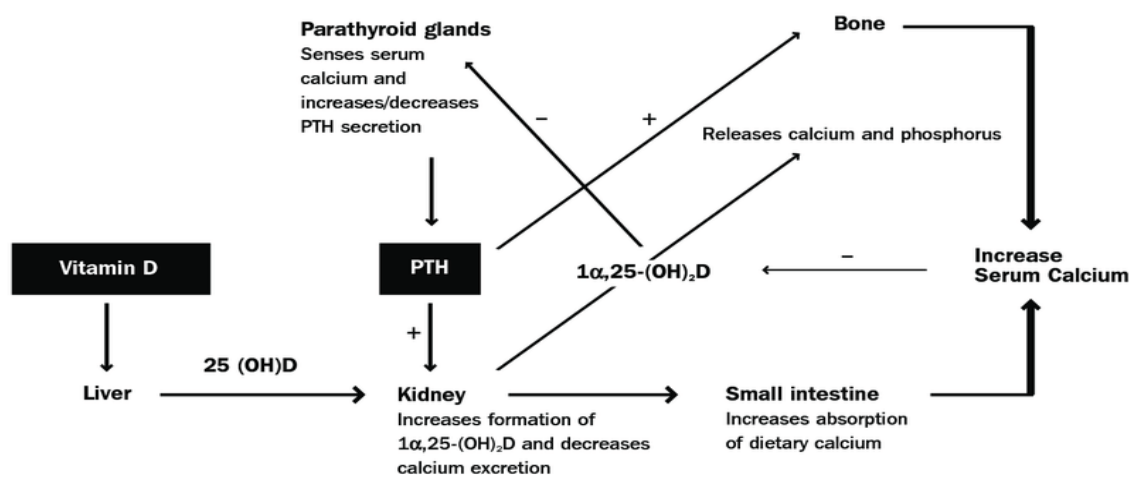


Figure 3 : Rôle physiologique de la PTH dans le maintien du taux de calcium sérique. Les principaux organes cibles de la PTH - les os, les reins et l'intestin - et leurs interactions en retour avec le calcium sont présentés. Et leurs interactions en retour avec le calcium ([Basit, 2013](#)).

I.7. Le rôle biologique de la vitamine d

La vitamine D est considérée comme une hormone hypercalcémiante. Elle intervient principalement à trois niveaux.

- Intestinal : Absorption intestinale renforcée du calcium alimentaire et celle des phosphates.
- Osseux : Face à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.
- Rénal : l'hormone augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique. Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH ([Dusso, et al., 2005](#)).

Part de son rôle bien élaboré dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D possède d'autres fonctions physiologiques telles que des effets immunomodulateurs ainsi qu'une

implication dans le contrôle de la différenciation de nombreux types cellulaires et l'inhibition de leur prolifération ([Holick, et al., 2011](#)).

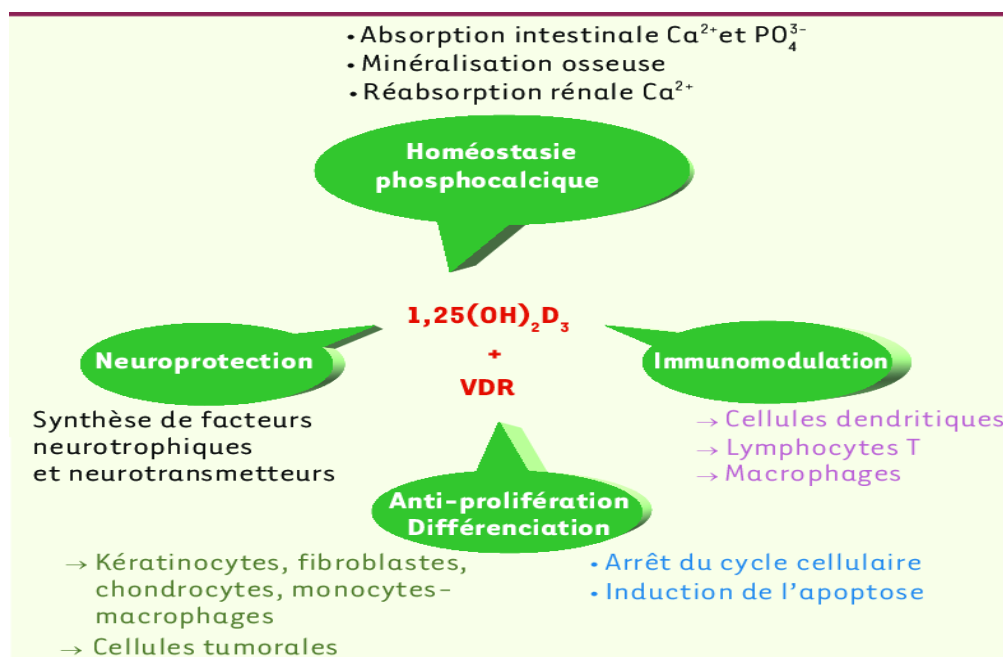


Figure 4 : Rôles physiologiques de la vitamine D3 ([Guilland, 2015](#)).

Partie bibliographique
Chapitre II : Prévalence de la
carence en vitamine d

Chapitre II. Prévalence de la carence en vitamine d

II.1. Prévalence de la carence en vitamine d dans le monde entier

Prévalence de la carence en vitamine D dans le monde Des taux de prévalence de la carence sévère en vitamine D , définie comme 25 (OH) D 30 nmol / L (ou 12 ng / ml) , de 5,9 % (US)([Schleicher, et al., 2016](#)) , 7,4 % (Canada) ([Schleicher, et al., 2016](#)) , et 13 % (Europe) ([Cashman, et al., 2016](#)) ont été rapportés . Les estimations de la prévalence des niveaux de 25 (OH) D 50 nmol / L (ou 20 ng / ml) ont été rapportées comme étant de 24 % (US) , 37 % (Canada) , et 40 % (Europe) ([Cashman, 2020](#); [Cashman, et al., 2016](#)) .

Ceci peut varier en fonction de l'âge, avec des niveaux plus bas dans l'enfance et chez les personnes âgées ([Cashman, 2020](#)) , et aussi de l'ethnicité dans différentes régions , par exemple , les Caucasiens européens montrent des taux plus bas de carence en vitamine D par rapport aux individus non blancs ([Cashman, 2020](#)).

Dans le monde entier, de nombreux pays font état d'une prévalence très élevée d'un faible statut en vitamine D. Des niveaux de 25 (OH) D de 330 nmol / L. (ou 12 ng / ml) dans > 20 % de la population sont courants en Inde, en Tunisie, au Pakistan et en Afghanistan. Par exemple, il a été estimé que 490 millions d'individus sont déficients en vitamine D en Inde ([Cashman, 2020](#)). Des catégories spécifiques de patients ont une prévalence très élevée de carence en vitamine D.

Elles sont souvent caractérisées par une insuffisance ou une défaillance des organes impliqués dans le métabolisme de la vitamine D. Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et sous hémodialyse, les transplantés rénaux atteints d'une maladie du foie ou après une transplantation du foie peuvent avoir une prévalence de carence en vitamine D allant de 85 à 99 % ([Courbebaisse, et al., 2014](#); [Zhou, et al., 2019](#)) .

Les estimations de la prévalence de la carence en vitamine D (basées sur les données du VDSP standardisé 25 (OH) D sérique < 30 nmol / L) dans des échantillons représentatifs de la population aux Etats-Unis (n = 15 652) ([Schleicher, et al., 2016](#)), au Canada ([Sarafin, et al., 2015](#))(n = 11 336) , et en Europe (n = 55 844) ([Cashman, et al., 2016](#)) ont été rapportées récemment comme étant 5,9 , 7,4 , et 13 % , respectivement . Il s'agit d'estimations pour l'ensemble de la population et la prévalence peut varier selon le groupe d'âge, avec une tendance à être la plus faible pendant l'enfance et peut-être plus tard dans la vie ([Amoutzopoulos, et al., 2022](#); [Rabenberg, et al., 2018](#); [Sarafin, et al., 2015](#)) (voir Fig. 1).

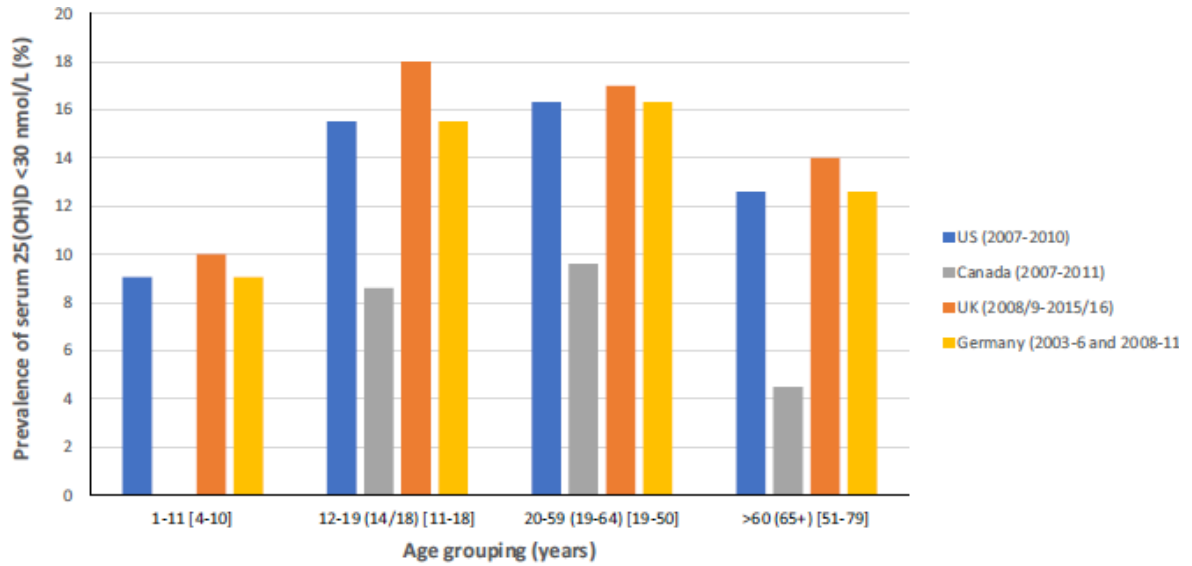


Figure 5 : La prévalence de la 25 (OH) D sérique standardisée < 30 nmol / L dans les enquêtes nationales aux États-Unis ([Schleicher, et al., 2016](#)), au Canada ([Sarafin, et al., 2015](#)), en Allemagne ([Rabenberg, et al., 2018](#)) et au Royaume-Uni ([Amoutzopoulos, et al., 2022](#)), stratifiée par groupe d'âge. . Les estimations ont été calculées en moyenne pour le sexe et pour deux groupes d'âge dans certains cas, à des fins de comparabilité.

II.2. Répartition du statut en vitamine D

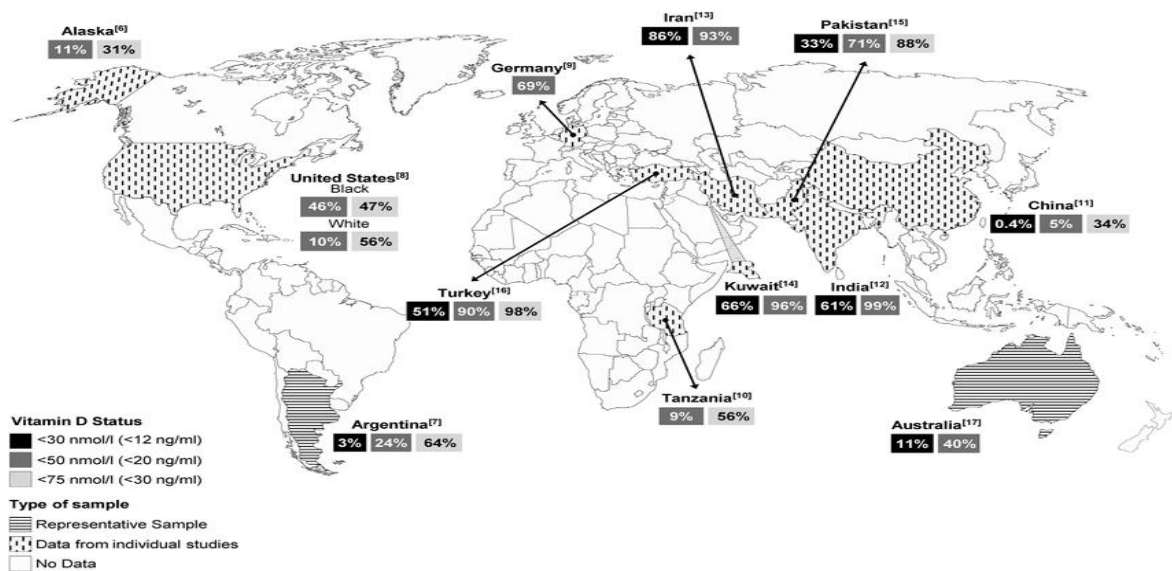


Figure 6 : Prévalence d'un faible taux de vitamine d chez les nourrissons dans le monde entier ([Palacios and Gonzalez, 2014](#)).

La figure montre la prévalence d'un faible taux de vitamine D chez les nourrissons dans le monde entier, Au total 12 études ont été trouvées, dont 3 En Amérique, 1 En Europe et 1 en Afrique, 6 en Asie et 1 en Océanie, ([Palacios and Gonzalez, 2014](#)), la prévalence la plus élevée de carence en vitamine D a été observée chez les nouveau-nés du Moyen-Orient.

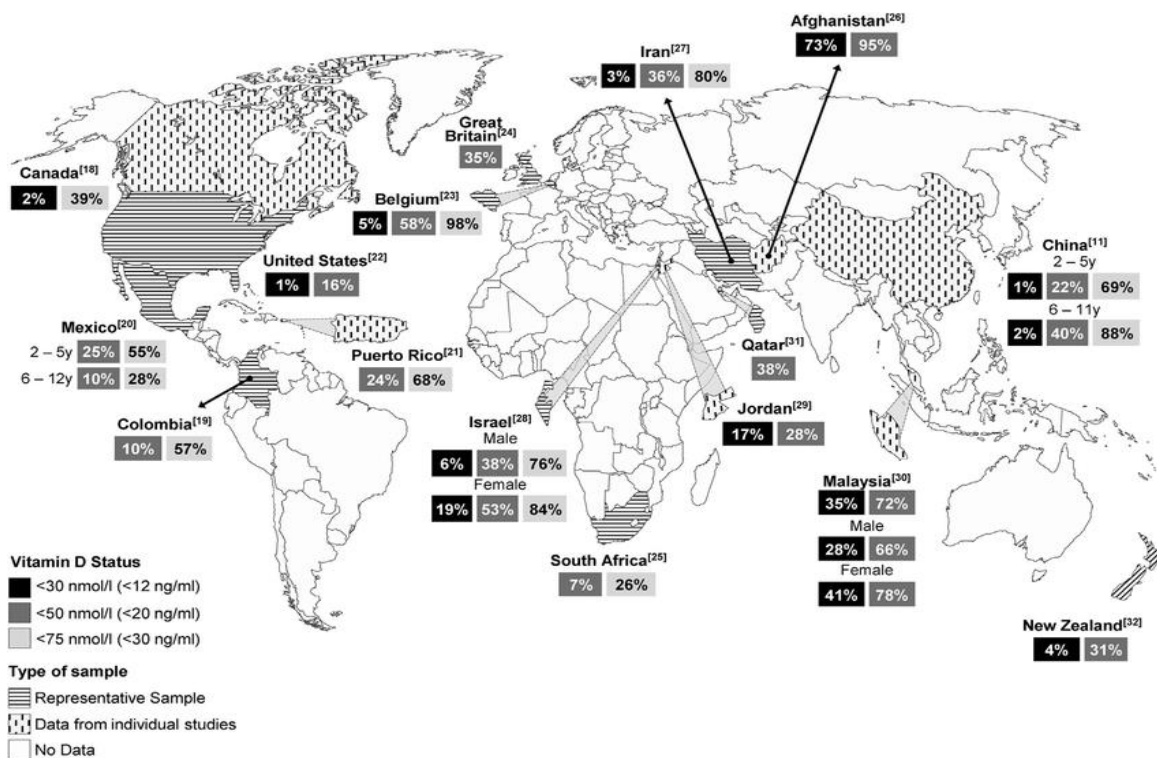


Figure 7 : Prévalence d'un faible taux de vitamine D chez les enfants dans le monde entier ([Palacios and Gonzalez, 2014](#)).

Figure 7 : Illustre la prévalence d'un faible statut en vitamine D chez les enfants dans le monde entier. Au total 17 études ont été trouvées: 5 en Amérique, 2 en Europe, 1 en Afrique, 8 en Asie et 1 en Océanie. ([Palacios and Gonzalez, 2014](#)). la prévalence la plus élevée de carence en vitamine D a été constatée chez les enfants du Moyen-Orient ([Palacios and Gonzalez, 2014](#)).

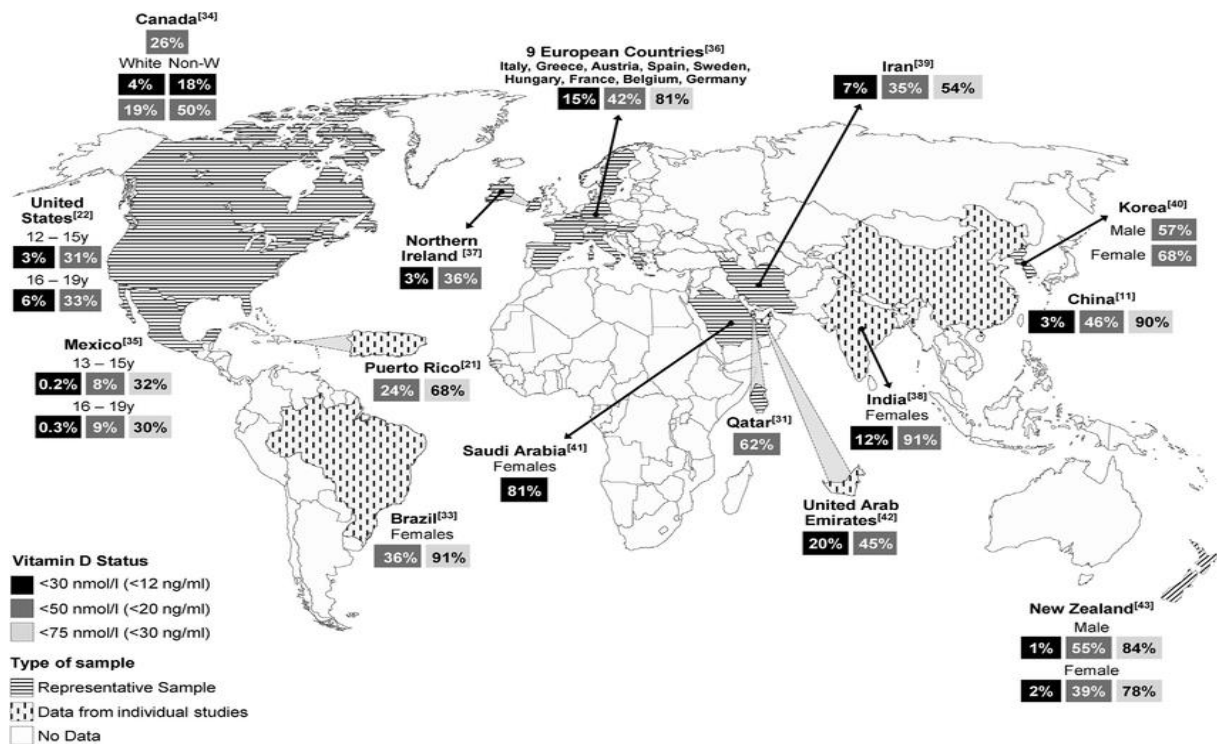


Figure 8 : Prévalence d'un faible statut en vitamine D chez les adolescents dans le monde entier ([Palacios and Gonzalez, 2014](#)).

Au total, 15 études ont été trouvées pour rendre compte de la prévalence d'un faible statut en vitamine D chez les adolescents 5 en Amérique, 2 en Europe (1 représentant 9 pays), 7 en Asie, 1 en Océanie et aucune en Afrique ([Palacios and Gonzalez, 2014](#)). La prévalence la plus élevée de carence en vitamine D a été observée chez les filles du Moyen-Orient.

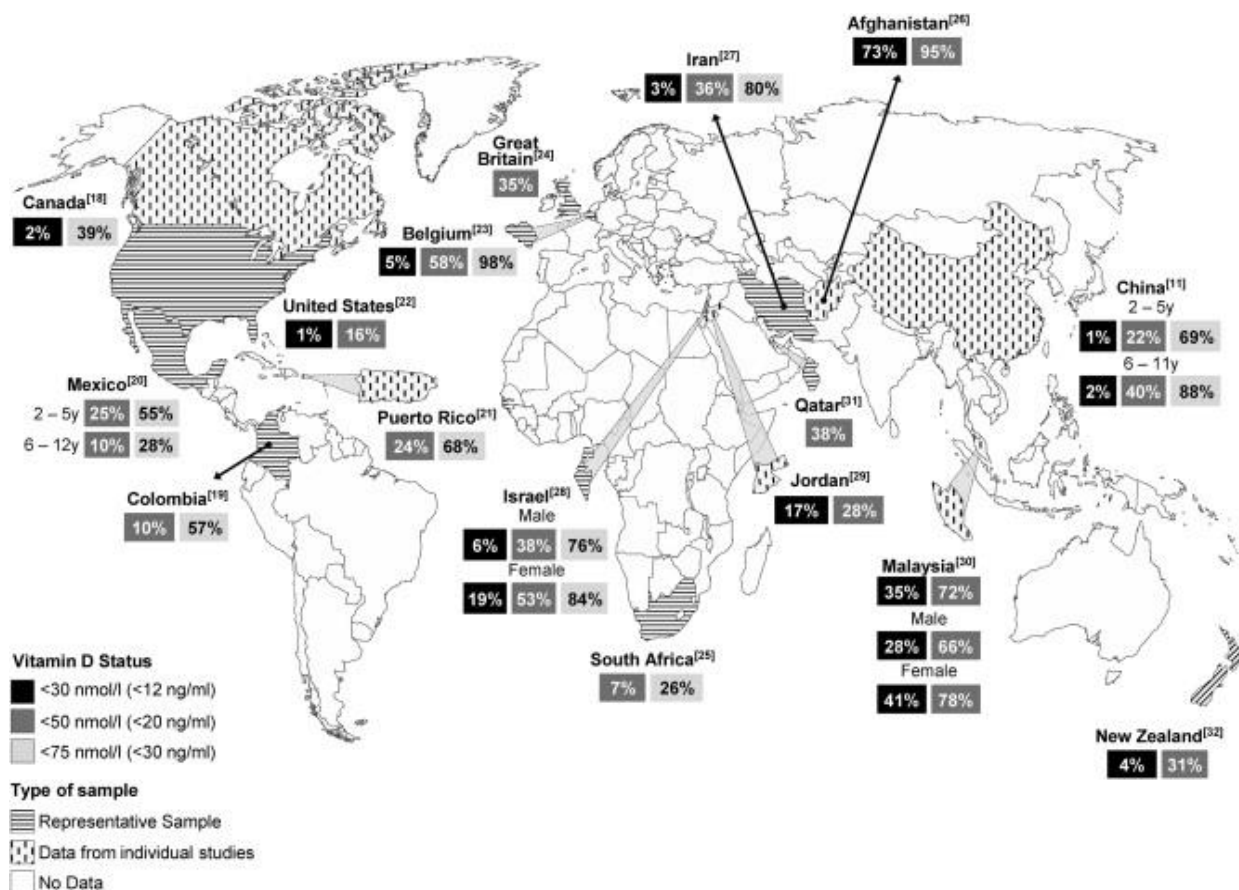


Figure 9 : Prévalence d'un faible statut en vitamine D chez les adultes dans le monde (Palacios and Gonzalez, 2014).

Chez les adultes, 32 études ont été trouvées au total, dont 7 en Amérique, 9 en Europe, 2 en Afrique, 11 en Asie et 3 en Océanie (Fig. 9). Comme pour les autres groupes d'âge, les adultes du Moyen-Orient présentaient des taux de mortalité élevés. En particulier chez les femmes (Palacios and Gonzalez, 2014).

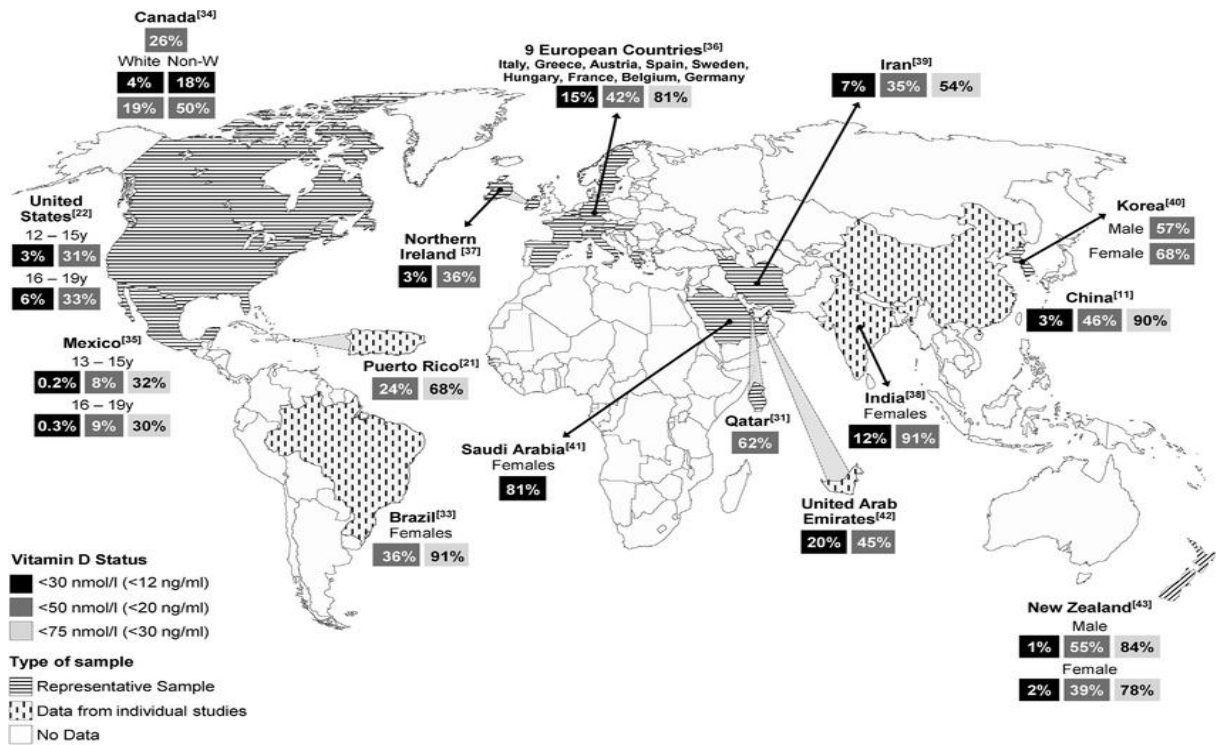


Figure 10 : Prévalence d'un faible taux de vitamine D chez les femmes enceintes ou allaitantes dans le monde ([Palacios and Gonzalez, 2014](#)).

Chez les femmes enceintes et allaitantes 17 études ont été trouvées : 2 en Amérique, 6 en Europe, 1 en Afrique, 7 en Asie et 1 en Océanie, Des taux de carence très élevés ont été constatés chez les femmes du Moyen-Orient ([Palacios and Gonzalez, 2014](#)).

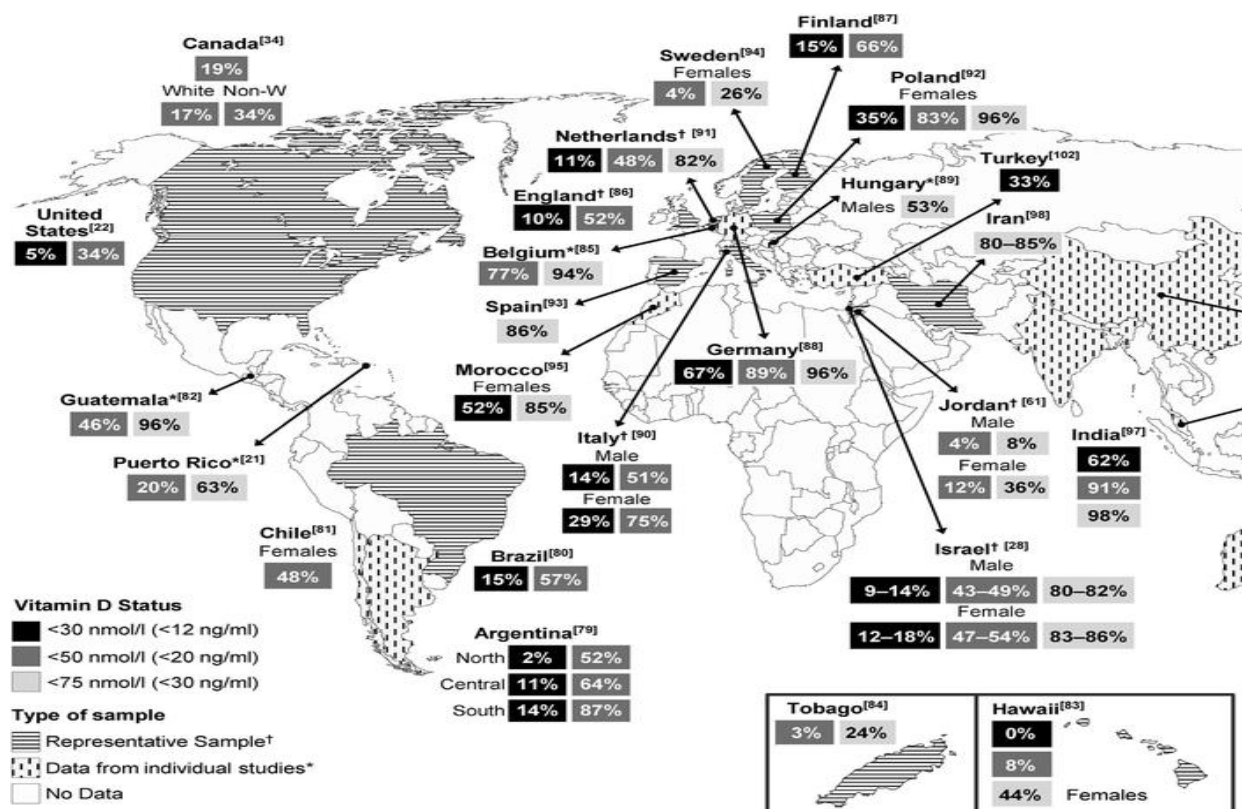


Figure 11 : Prévalence d'un faible taux de vitamine D chez les personnes âgées dans le monde entier (Palacios and Gonzalez, 2014).

Chez les anciens, un total de 31 études ont été trouvées : 9 en Amérique, 10 en Europe, 1 en Afrique, 9 en Asie, 2 en Océanie (Palacios and Gonzalez, 2014).

II.3. Causes de la carence en vitamine D

La principale cause de carence en vitamine D est une exposition inadéquate au soleil (Holick, 2004; Holick, 2006). Toute modification du nombre de photons UVB qui pénètrent dans la peau peut influencer sensiblement la production cutanée de vitamine D. Au-dessus de 35° de latitude, la peau produit peu, voire pas du tout, de vitamine D pendant les mois d'hiver.

Une crème solaire avec un facteur de protection solaire (FPS) de réduit le nombre de photons UVB pénétrant dans la peau de -95 % et, par conséquent, réduit la synthèse de la vitamine D dans la même mesure (Matsuoka, et al., 1987). La peau fortement pigmentée des personnes d'origine africaine ou d'Asie de l'Est a un FPS d'au moins 8 et a donc une capacité réduite, de 90 à 99 %, à produire de la vitamine D dans la peau (Clemens, et al., 1982; Mawer, et al., 1984). Le

vieillesse réduit également de manière significative la quantité de 7 - déhydrocholestérol dans la peau. C'est pourquoi un individu de 20 ans produit environ quatre fois plus de vitamine D par unité de surface qu'un individu de 70 ans ([Holick, et al., 1989](#)).

Tout ce qui interfère avec l'absorption de la vitamine D alimentaire peut entraîner une carence en vitamine D. Les syndromes de malabsorption des graisses intestinales qui affectent l'intestin grêle entraînent une mauvaise absorption de la vitamine D alimentaire ([Lo, et al., 1985](#)). Les médicaments tels que la cholestérol tyramine qui réduisent l'absorption du cholestérol de la vitamine D. L'obésité est associée à une carence en vitamine D parce que la graisse corporelle séquestre la vitamine D, la rendant moins biodisponible ([Bell, et al., 1985](#); [Wortsman, et al., 2000](#)). [Les patients qui prennent des antiépileptiques, des corticoïdes et de la rifampicine sont sujets à une carence en vitamine D.

Cela est dû au fait que les xénobiotiques, qui comprennent non seulement ces médicaments mais aussi une grande variété d'autres médicaments et de suppléments à base de plantes tels que le paclitaxel, l'hyperforine, le ritonavir et l'hypericum (millepertuis), activent le récepteur de la prégnane X et/ou le récepteur des stéroïdes et des xénobiotiques et stimulent la dégradation de la 25 (OH) D et de la 1,25 (OH) 2D ([Pascussi, et al., 2005](#); [Zhou, et al., 2006](#)).

Ainsi, les patients qui prennent presque n'importe quel médicament pourraient avoir augmenté le catabolisme de la 25 (OH) D et de la 1,25 (OH) D par ce mécanisme, ce qui entraînerait une carence en vitamine D. Cela pourrait expliquer pourquoi les patients hospitalisés ne sont pas en mesure de prendre des médicaments et les patients traités pour un cancer présentent un risque élevé de carence en vitamine ([Holick, 2006](#)).

Partie Bibliographique

Chapitre III : Effets de la carence en vitamine D sur la santé

Chapitre III. Effets de la carence en vitamine D sur la santé

III.1. La carence en vitamine D sur l'Etat de santé générale

III.1.1. Vitamine D et santé des os

III.1.1.1. Vitamine D et rachitisme / ostéomalacie

La maladie de référence de la carence en vitamine D est le rachitisme chez l'enfant ou l'ostéomalacie chez l'adulte, lorsque la croissance osseuse a cessé. Elle résulte d'un retard dans la minéralisation, qui est mesuré comme le temps moyen entre la synthèse de l'ostéoïde et sa minéralisation et qui est connu sous le nom de temps de latence de la minéralisation. L'ostéomalacie ne peut être définitivement diagnostiquée à partir de l'histologie osseuse qu'en présence d'un temps de minéralisation prolongé et d'une augmentation de la largeur de l'ostéoïde ([Parfitt, et al., 2004](#)).

Pendant la croissance, la prolifération du cartilage se poursuit pendant une période plus longue en cas de carence en vitamine D, avec un retard marqué dans la minéralisation de la plaque de croissance ([Donohue and Demay, 2002](#)). Chez les enfants, dans les sites squelettiques qui n'impliquent pas de plaque de croissance, comme les corps vertébraux, et chez les adultes, la carence en vitamine D entraîne un retard dans la minéralisation de l'ostéoïde ([Parfitt, et al., 2004](#)). Par conséquent, le rapport entre le minéral et l'ostéoïde est nettement réduit par rapport à un os sain. En cas de carence sévère en vitamine D ou d'inactivation de la vitamine D, que ce soit chez l'homme ou chez les rongeurs, le rachitisme ou l'ostéomalacie se développe en association avec une hypocalcémie et/ou une hypophosphatémie, et souvent une hyperparathyroïdie secondaire sévère.

Un résultat très significatif a été que la correction de l'hypocalcémie, de l'hypophosphatémie et de l'hyperparathyroïdie secondaire par la manipulation du régime alimentaire, que ce soit dans l'état clinique des modèles animaux, corrige également la pathologie du squelette ([Dardenne, et al., 2003](#)). Par conséquent, les actions de la vitamine D pour réguler l'homéostasie du calcium et du phosphate plasmatiques peuvent entièrement expliquer son action pour réguler le taux de minéralisation, comme le montre le développement des rachis et de l'ostéomalacie. Ces actions de la vitamine D s'exercent par l'intermédiaire du taux plasmatique de 1,25- dihydroxyvitamine D métabolite activant le VDR pour stimuler l'absorption intestinale de calcium et de phosphate, la réabsorption tubulaire rénale du calcium et l'expression de RANKL par les ostéoblastes pour

([Donohue and Demay, 2002](#)) stimuler l'ostéoclastogénèse dans le tissu osseux. Chacune de ces actions augmente le flux de calcium et de phosphate dans le compartiment plasmatique plasma ([DeLuca and Scholes, 1976](#)).

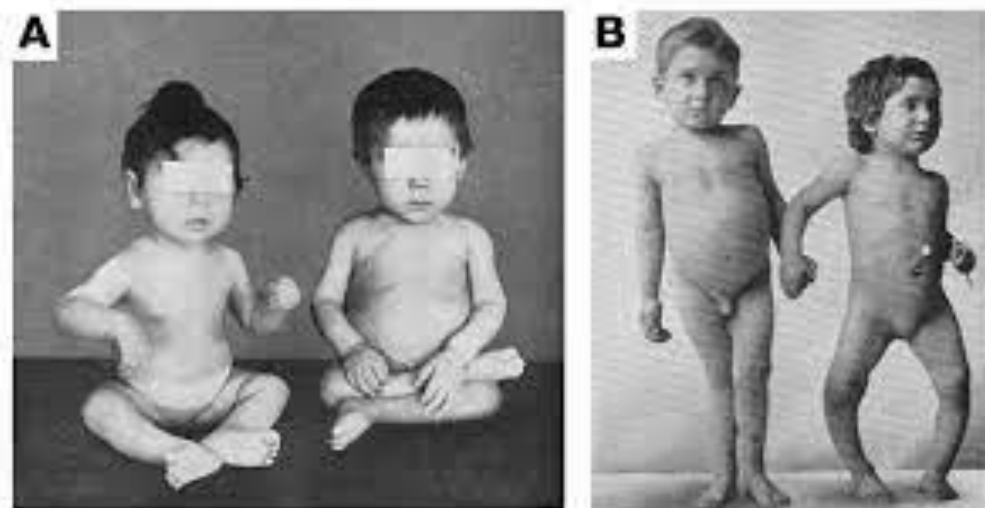


Figure 12 : Déformations du squelette observées dans le rachitisme. (A) Photographie des années 1930 d'une sœur (à gauche) et d'un frère (à droite), âgés respectivement de 10 mois et de 2,5 ans, montrant une hypertrophie des extrémités des os au niveau du poignet, un spasme carpopédal et une posture typique du rachitisme. (B) Le même frère et la même sœur 4 ans plus tard, avec des genoux cagneux et des jambes arquées classiques, un retard de croissance et d'autres symptômes de rachitisme. et des jambes arquées, un retard de croissance et d'autres déformations du squelette. ([Eliot and Park, 1938](#)).

III.1.1.2. Vitamine D, ostéoporose et risque de fracture

Le trouble métabolique osseux le plus répandu dans le monde, est la principale cause de fracture pathologique chez les personnes âgées ([Sözen, et al., 2017](#)). Environ un tiers des femmes âgées de 60 à 70 ans et deux tiers des femmes de plus de 80 ans souffrent d'ostéoporose. On estime que 22 % des hommes et 47 % L'ostéoporose des femmes de plus de 50 ans subiront une fracture ostéoporotique au cours de leur vie. ([Boonen, et al., 2006](#)). ([Larsen, et al., 2004](#)).

Une carence/insuffisance en vitamine D de longue date est un facteur de risque d'ostéoporose. Lorsque le taux sérique de 25 (OH) D est inférieur à 30 ng/ml, il y a une diminution de l'absorption

intestinale du calcium, ce qui entraîne une diminution du calcium ionisé sérique et une hyperparathyroïdie secondaire en tant que mécanisme compensatoire. L'hormone parathyroïdienne sérique élevée induit la différenciation et l'activation des ostéoclastes, ce qui entraîne une augmentation de l'activité de résorption osseuse en éliminant à la fois l'ostéoïde et la matrice osseuse minérale. Les manifestations histologiques et les anomalies microstructurales de la carence/insuffisance en vitamine D provoquant une faible masse osseuse/ostéoporose sont démontrées.

III.1.2. Vitamine D système immunitaire

La carence et l'insuffisance en vitamine D constituent un problème mondial ([Holick and Chen, 2008](#)) qui a des répercussions importantes sur la santé ([Genuis, et al., 2009](#); [Schwalfenberg, 2007](#)). Il est bien connu que la vitamine D est impliquée dans le processus classique d'assimilation du calcium., dont la carence se traduit par le rachitisme ([Holick, 2006](#)), une maladie à courte latence, et de l'ostéoporose, une maladie à longue latence. Le rôle de la vitamine D dans le système immunitaire et la fonction de barrière est moins connu ([Hewison, et al., 2004](#); [Holick, 2006](#)).

La vitamine D est une hormone sécostéroïde produite dans la peau à partir du 7-déhydrocholestérol après exposition aux rayons ultraviolets B ou présente dans certains aliments et suppléments. Elle est ensuite hydroxylée dans le foie en hydroxyvitamine D (25(OH)D) . puis hydroxylée dans le rein en 1,25 dihydroxyvitamine D (1,25(OH)2D), l'hormone active qui impliquée dans l'absorption du calcium dans l'intestin. La 25(OH)D circulante peut également être utilisée comme substrat dans de nombreuses cellules pour produire localement de la (1,25(OH)2D), l'hormone active, par l'intermédiaire du CYP27B1 (1a- OH)2D). CYP27B1 (1a-hydroxylase) est inactivée par l'enzyme CYP24A (24-hydroxylase). Un certain nombre d'excellentes études sur la vitamine D, l'immunité innée et la fonction de barrière ([Hewison, 2008](#); [White, 2008](#)).

Pour comprendre le rôle de la vitamine D dans ce domaine, il est important de passer en revue les nombreux niveaux de défense qui peuvent être cliniquement pertinents dans le corps humain et la prévention des maladies. Le premier niveau de défense est la barrière physique des cellules épithéliales de la peau, de l'intestin, et de l'estomac, des voies respiratoires et urinaires, qui nous protègent des blessures ou de l'invasion par une infection. L'hormone active 1,25(OH)2D joue un rôle important dans la régulation gènes par l'intermédiaire de l'enzyme 1a-hydroxylase, qui codent alors des protéines nécessaires aux jonctions serrées (par exemple l'occludine), aux jonctions

lacunaires (par exemple la connexion). et les jonctions d'adhérence (par exemple, E-cad). ([Clairmont, et al., 1996](#); [Pálmer, et al., 2001](#)).

Deuxièmement, la vitamine D joue un rôle de stimulateur puissant des peptides antimicrobiens dans l'immunité innée ([Chun, et al., 2008](#)). La production de cathélicidine et de certaines défensines hôte. Les PAMP déclenchent des récepteurs de reconnaissance des pathogènes qui se trouvent sur les membranes cellulaires ([Medzhitov, 2001](#)).

Il existe au moins 12 récepteurs de reconnaissance des pathogènes différents, appelés récepteurs Toll-like (TLR) chez les mammifères. Les TLR se trouvent sur de nombreuses cellules, notamment macrophages, les cellules dendritiques et les cellules épithéliales. Chez l'homme, les TLR2/1 et TLR4, lorsqu'ils sont déclenchés, entraînent induction de l'enzyme CYP27B1 (1 α -hydroxylase). Cette enzyme induit à son tour la production de vitamine D ACTIVE (1,25(OH) $_2$ D). La 1,25(OH) $_2$ D se lie au récepteur de la vitamine D ainsi qu'aux récepteurs X des rétinoïdes, qui se lient ensuite aux éléments de réponse à la vitamine D., déverrouillant l'ADN et ciblant les gènes qui codent pour les protéines ([Adams and Hewison, 2008](#)). TLR2/1 se lie aux peptidoglycanes présents sur les bactéries Gram-positives telles que les streptocoques et les staphylocoques. Le TLR4 est activé par les LPS que l'on trouve sur les bactéries gram-négatives, les salmonelles et *Escherichia coli*.

Les peptides antimicrobiens humains comprennent : a-défensines humaines (HNP1-4 et HD-5,6), b-défensines humaines (hBD-1 à 4) et la cathélicidine (LL-37). Outre leurs propriétés antibactériennes, antivirales et antifongiques, ces peptides antimicrobiens ont également d'autres propriétés de régulation immunitaire. La cathélicidine a de nombreuses autres fonctions, notamment chimiotaxie, la production de cytokines, la prolifération cellulaire, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la cicatrisation des plaies, etc., qui ont été passées en revue dans la littérature ([Niyonsaba, et al., 2006](#); [Otte, et al., 2009](#)).

Le temps de réponse pour la production de ces peptides antimicrobiens est très rapide et le temps qui s'écoule entre la reconnaissance et la production de protéines de défense spécifiques est de l'ordre de quelques minutes. Toutefois, le système immunitaire inné ne conserve pas la mémoire d'une exposition antérieure. L'interaction avec la micro flore et la synergie de ces antimicrobiens commencent tout juste à être comprises ([Nijnik and Hancock, 2009](#); [Niyonsaba and Ogawa, 2005](#)).

Troisièmement, la sécrétion de peroxyde d'hydrogène dans les monocytes humains est également activée par la 1,25(OH) $_2$ D, ce qui entraîne une augmentation potentiel de sursaut oxydatif ([Cohen,](#)

[et al., 1986](#)). Quatrièmement, la vitamine D joue un rôle dans l'attraction d'autres cellules immunitaires pour favoriser la cicatrisation des plaies ou lutter contre l'infection ([Heilborn, et al., 2003](#); [Heilborn, et al., 2010](#)). La vitamine D est essentielle à l'activation des cellules T spécifiques de l'antigène. la division des lymphocytes T spécifiques de l'antigène si le système immunitaire inné ne parvient pas à lutter contre l'infection ([von Essen, et al., 2010](#)).

Enfin, la vitamine D peut empêcher une réaction inflammatoire excessive dans le système immunitaire adaptatif. en évitant que l'inflammation n'endommage davantage les cellules ou les tissus ([Hewison, et al., 2003](#)). L'inflammation est supprimée par la vitamine D en limitant la production excessive de TNF α et d'IL-12 qui sont des cytokines pro inflammatoires ([Cantorna, et al., 2008](#)).

III.1.3. Carence en vitamine D et diabète

Carence en vitamine D et diabète Il existe de plus en plus de preuves que la carence en vitamine D peut contribuer à l'apparition du diabète ([Scragg, et al., 2004](#); [Wimalawansa, 2018](#)) . Cette hypothèse est étayée par le fait que des polymorphismes du récepteur de la vitamine D (VDR) ont été associés au diabète ([Sentinelli, et al., 2016](#)) . Il semble que la supplémentation en vitamine D puisse prévenir l'apparition du diabète de type 2 (DT2) ([Sergeev, 2016](#); [Wimalawansa, 2018](#)) . Nous verrons plus loin que la vitamine D agit pour contrôler de nombreux processus qui déclenchent l'apparition du diabète, tels que la formation de Ca²⁺ et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). En effet, la vitamine D contrôle l'expression des gènes dont la fonction est de garantir que les niveaux de Ca²⁺ et d'ERO sont suffisants. Maintenus à leurs faibles niveaux physiologiques normaux. ([Berridge, 2015](#)).

Une autre action importante de la vitamine D est de maintenir le contrôle mitochondrial normal de la bioénergie cellulaire ([Calton, et al., 2015](#)). La vitamine D joue également un rôle en réduisant l'inflammation qui aide à contrôler la résistance à l'insuline qui est un facteur majeur du diabète ([Wimalawansa, 2016](#)). L'une des principales causes du diabète est l'obésité.

III.1.4. Vitamine D et cancer

Plusieurs niveaux de preuve soutiennent la relation entre la vitamine D et le cancer : (1) de faibles taux circulants de vitamine sont associés à un risque accru de développer un cancer, (2) ,(3) l'agressivité d'un cancer est plus faible en été lorsque la production de vitamine D est plus élevée, (4) les polymorphismes des gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation de la vitamine D affectant le risque de développer un cancer. Cette relation est étayée

par des études in vitro et des études épidémiologiques. De nombreuses études in vitro ont démontré que l'exposition de cellules tumorales à de fortes concentrations élevées de composés de vitamine D inhibe leur prolifération et induit une différenciation. De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence l'association entre les facteurs susceptibles de réduire les niveaux de vitamine D. (par exemple, la géographie et la latitude, les antécédents d'exposition au soleil, le mode de vie) et l'augmentation des taux de cancer, soulignant les effets proactifs de la lumière du soleil et de niveaux élevés de vitamine D sur différents types de tumeurs ([Ali and Vaidya, 2007](#); [Boscoe and Schymura, 2006](#); [Feskanich, et al., 2004](#); [Jacobs, et al., 2004](#); [Janowsky, et al., 1999](#); [Lowe, et al., 2005](#); [Ma, et al., 1998](#); [Robsahm, et al., 2004](#)).

Apperlyen 1941, a suggéré pour la première fois que la différence d'incidence du cancer observée en Amérique du Nord à différentes latitudes (gradient nord-sud : élevé au nord, faible au sud), était corrélée à la production cutanée de vitamine D dans le corps humain et les zones à forte exposition solaire ([Bertino, 2016](#); [Garland and Garland, 1980](#)).

En 1981 il a été démontré que le 1,25(OH)₂D, à des concentrations nanomolaires, pouvait d'inhiber de manière significative la prolifération des cellules de mélanome humaines et de stimuler la différenciation des cellules de leucémie myéloïde (([Hsieh, et al., 1991](#); [Morelli, et al., 2001](#); [Wali, et al., 1990](#)). De nombreuses études ont confirmé l'existence d'une association entre de faibles taux sériques de vitamine D et l'incidence et la mortalité de plusieurs types de tumeurs comme le mélanome, le cancer du sein, de la prostate, colorectal, de l'ovaire, du rein, de l'œsophage, de l'estomac et de la gorge. Néanmoins, l'œsophage, l'estomac, le lymphome non hodgkinien (([Grant, et al., 2011](#); [Hutchinson, et al., 2010](#); [Pilz, et al., 2008](#)). Cependant, les données sur la vitamine D et le cancer sont souvent contradictoires, avec une variabilité considérable.

III.1.5. Vitamine D et le cardiovasculaire

Les résultats d'enquêtes nationales récentes ont montré une association entre de faibles taux de 25(OH)D et des facteurs de risque cardiovasculaire importants ([Chonchol and Scragg, 2007](#); [Martins, et al., 2007](#)), et ont confirmé les résultats d'études précliniques et cliniques qui ont démontré les effets positifs de la vitamine D et de ses analogues sur la fibrinolyse, les lipides sanguins, la thrombogénicité, la régénération endothéliale et les cellules musculaires lisses ([Dobnig, et al., 2008](#); [Wu-Wong, et al., 2006](#)).

L'ensemble de ces résultats suggère fortement que la 25(OH)D a des effets bénéfiques que la 25(OH)D, dont certains sur le système cardiovasculaire, qui sont indépendants du métabolisme du

calcium. Plusieurs mécanismes pourraient être responsables de l'effet protecteur du calcitriol sur les lésions athérosclérotiques et la calcification vasculaire. Premièrement, les cellules lisses vasculaires expriment des récepteurs de la vitamine D. Le calcitriol inhibite la prolifération de ces cellules avec un afflux aigu de calcium dans les cellules ([Wu-Wong, et al., 2006](#)).

Deuxièmement, un manque de calcitriol entraîne une augmentation des taux sériques d'hormone parathyroïdienne (PTH). L'excès de PTH peut, au moins en partie, favoriser les maladies cardiovasculaires en augmentant la contractilité cardiaque et la calcification du myocarde ([Rostand and Drüeke, 1999](#)). Troisièmement, des études expérimentales ont montré que le calcitriol supprime la libération cytokines inflammatoires telles que le facteur de nécrose tissulaire (TNF- α), l'enzyme de croissance (TNF- α), IL-6 et IL-10. Il existe aujourd'hui de plus en plus de preuves que les processus inflammatoires jouent rôle important dans le développement d'une pathologie vasculaire ([de Boer, et al., 1997](#); [Zittermann, et al., 2005](#)).

Quatrièmement, le calcitriol est un régulateur endocrinien négatif du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). un rôle central dans la régulation de la pression artérielle, des électrolytes et de l'hémostase volumétrique. Le traitement au calcitriol réduit la pression artérielle, l'activité de la rennine plasmatique et les niveaux d'angiotensine II dans le plasma ([Li, et al., 2002](#)). Cinquièmement, la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires. et la migration, ainsi que les processus ostéogéniques peuvent contribuer à la calcification vasculaire qui peut même éventuellement provoquer la thrombogénèse ([Gunta, et al., 2013](#)).

Sixièmement, la vitamine D joue un rôle dans la sensibilité à l'insuline, qui joue un rôle dans les diabètes et dans le syndrome métabolique ([Lavie, et al., 2011](#)). L'hypertension essentielle est liée à plusieurs perturbances dans le métabolisme du calcium systémique et cellulaire. Les taux de calcium ionisé ou ultra filtrable extracellulaires sont diminués tandis que les concentrations intracellulaires de calcium cytosolique augmentent. L'apport alimentaire en calcium est souvent plus faible et la perte rénale de calcium est plus élevée chez les sujets hypertendus que chez les sujets normotendus.. Des études épidémiologiques ont démontré une association inverse entre le taux de calcium alimentaire et le taux de calcium rénal chez les sujets hypertendus. Construit une association inverse entre les taux sériques de 25(OH)D et la pression artérielle diastolique ([McCarron, et al., 1987](#)). De plus, les Afro-Américains ont une prévalence significativement plus élevée. de l'hypertension diastolique et ont des taux de 25(OH)D plus faibles inférieurs à ceux des Américains de race blanche ([MacGregor and Cappuccio, 1993](#)).

Lors d'essais cliniques, l'administration quotidienne de 5 µg de vitamine D n'a montré aucun effet sur la pression artérielle chez les sujets normotendus. Cependant, certaines études ont démontré un effet hypotenseur avec 0,75 µg de vitamine D par jour chez des patients hypertendus ([Scragg, et al., 1992](#)).

Supplémentation à court terme de 20 µg de vitamine D/j a réduit de manière significative la diastolique. Une réduction de la pression artérielle diastolique et systolique a été observée tients légèrement hypertendus après 6 semaines d'exposition aux UV-B ([Scragg, et al., 1992](#)). Une normalisation de l'augmentation du taux de calcium intracellulaire semble être une mesure importante pour réduire la pression artérielle, ce qui peut expliquer les effets thérapeutiques des inhibiteurs chez les patients hypertendus ([Dustan, 1990](#); [Harris and Dawson-Hughes, 1998](#)).

Une faible activité de l'adénylate cy-clase peut entraîner une diminution de la recapture du calcium dans le réticulum sarcoplasmique et peut contribuer à une accumulation de calcium libre intracellulaire et à une l'augmentation de la réactivité vasculaire et de la pression artérielle ([Zittermann, 2003](#)).

III.2. Données issues d'études épidémiologique :

Tableau III.1. Résumé des effets de la vitamine D sur la santé ([Heaney, 2008](#)).

Musculoskeletal health	700–1000 IU of vitamin D daily reduced fall risk in elderly patients by 19% (13) 482–770 IU of vitamin D daily reduced non-vertebral fractures by 20% and hip fractures by 18% (14)
Multiple sclerosis	In white patients, the risk of MS was significantly decreased with increasing serum 25(OH)D levels (28)
Diabetes	Serum levels of 25(OH)D were inversely correlated with serum insulin levels and glucose concentrations during an oral glucose tolerance test (30) Odds ratio for diabetes in individuals with serum levels of 25(OH)D \geq 81 nmol/l compared with those with levels \leq 43.9 nmol/l was 0.25 in Whites and 0.17 in Mexican-Americans. No difference in African-Americans (31). 700 IU of vitamin D3 plus 500 mg of calcium daily vs. placebo found a lower overall rise in fasting blood glucose levels and a lower increase in insulin resistance over a three year period in the treatment group (32)
Cardiovascular health	Men with 25(OH)D levels \leq 15 ng/ml had an increased risk for myocardial infarction (MI) compared with those with \geq 30 ng/ml (33) Patients in the lower two quartiles of serum 25(OH)D levels (7.6 and 13.3 ng/ml) had higher all-cause and cardiovascular mortality compared with the highest quartile (28.4 ng/ml) (34) Relationship between low vitamin D levels at baseline and a higher risk of cardiovascular and cerebrovascular death may exist (35)
Immunity	1,25(OH) ₂ D induces cathelicidins and other anti-microbial peptides (38) Addition of vitamin D supplementation to tuberculosis treatment regimens was superior to standard treatment alone (40)
Colorectal cancer	Serum 25(OH)D levels near 92.5 nmol/l was associated with 50% colon cancer risk compared with levels of < 15 nmol/l (24)
Pancreatic cancer	Intake of vitamin D \geq 600 IU/day was associated with a lower risk for pancreatic cancer (25)
Gastrointestinal cancer	Incremental increase of serum 25(OH)D by 25 nmol/l was associated with a 45% decrease in digestive system cancer mortality (26)
Breast cancer	30% decrease in breast cancer incidence was observed between the highest to lowest quintiles of serum 25(OH)D levels (29)
All cancer incidence	Incremental increase of serum 25(OH)D by 25 nmol/l was associated with a 17% reduction in total cancer incidence (26)
All cancer mortality	Incremental increase of serum 25(OH)D by 25 nmol/l was associated with a 29% decrease in all cancer mortality (26)
All cause mortality	Average of 528 IU of vitamin D daily had a 7% decrease in all cause mortality compared with the untreated group (36, 37)

Des études épidémiologiques ont permis d'établir un lien entre la vitamine D et plusieurs aspects de la santé et de la maladie (tableau 1), notamment la densité minérale osseuse et le risque de fracture, les tumeurs malignes gastro-intestinales et la sclérose en plaques ([Bischoff-Ferrari, et al., 2005](#); [Bischoff-Ferrari, et al., 2009](#)).

Tableau III.2. Résumé des essais cliniques sur le cancer ([Plum and DeLuca, 2010](#)).

Sujets	Schéma de traitement	Résultat	Refs
Cancer du sein			
Patients atteints d'un cancer du sein avancé (n = 19)	<ul style="list-style-type: none"> . 100 µg calcipotriol . une fois par jour . Durée : 6 semaines 	Cinq patients se sont retirés avant la fin du traitement ; trois ont montré une réduction (50 %) diamètre des lésions ; cinq ont eu une progression de la maladie ; et cinq n'ont pas eu de	(Bower, et al., 1991) .
Patients atteints d'un cancer du sein avancé (n = 14)	<ul style="list-style-type: none"> . . Orale une fois par jour . Durée : 10-234 jours 	Quatre patients ont vu leur maladie se stabiliser stabilisation de la maladie depuis plus de 3 mois ; aucune amélioration n'a été observée	(Gulliford, et al., 1998) .
Femmes ménopausées (n = 36 282 réparties en deux groupes)	<ul style="list-style-type: none"> . 200 UI de vitamine D , + 500 mg de calcium . Orale ; deux fois par jour . Durée : 7 ansDurée : 7 ansDurée : 7 ansDurée : 7 ans 	Pas de différence dans l'incidence du cancer du sein par rapport au placebo	(Chlebowski, et al., 2008) .
Cancer colorectal			
Patients atteints d'un cancer colorectal avancé (n = 6)	<ul style="list-style-type: none"> . 1. 100 UI de vitamine D , +1 500 mg de calcium . Orale ; deux fois par jour . Durée : 13-147 jours . 	Deux patients ont vu leur maladie se stabiliser stabilisation de la maladie depuis plus de 3 mois ; aucune amélioration n'a été observée	(Gulliford, et al., 1998) .

Femmes ménopausées (n = 36 282 réparties en deux groupes)	. 200 UI de vitamine D , + 500 mg de calcium .Orale ; deux fois par jour .Durée : 7 ans	Aucune différence dans l'incidence du cancer colorectal par rapport au placebo	(Wactawski- Wende, et al., 2006).
Femmes ménopausées (n = 1. 179 réparties en trois groupes)	.1. 100 UI de vitamine D , +1 500 mg de calcium . Oral ; une fois par jour . Durée : 4 ans	Incidence plus faible du cancer colorectal par rapport au calcium seul	(Lappe, et al., 2007).
Cancer de la tête et du cou			
Patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (n = 12)	. 20 µg ou 40 µg de calcidiol . Oral ; une fois par jour . Durée : 6 semaines	Pas de réduction de la masse tumorale	(Lathers, et al., 2001)
Leucémie			
Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (n = 29)	. Calcitriol + cytarabine , hydroxyurée . Durée : 3+ semaines	45% ont eu une rémission complète et 34% une rémission ont eu une rémission partielle	(Slapak, et al., 1992)
Cancer du foie			
Patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé (n = 33)	.10 µg EB1089 . Oral ; une fois par jour . Durée : 12+ semaines	Deux patients ont eu une réponse complète ; 12 patients ont eu une stabilisation de la maladie. patients ont vu leur maladie se stabiliser	(Dalhoff, et al., 2003).
Lymphome			
Patients atteints de lymphome non hodgkinien de bas grade (n = 32)	. 1 µg d'alfacalcidol . Oral ; une fois par jour . Durée : 3+ semaines	Quatre patients ont obtenu une rémission partielle et quatre ont présenté une rémission complète ;	(Cunningham, et al., 1985).

		stabilisation de la maladie chez 10 patients	
mixte			(Raina, et al., 1991) .
atteints de tumeurs malignes avancées (n = 42)	<ul style="list-style-type: none"> . 1. 3-45 µg par m ' ILX23-7553 . Oral ; une fois par jour pendant 5 jours toutes les 2 semaines . Durée : 12-243 jours (moyenne - 54) 	Huit patients ont eu une maladie stable pendant 40-243 jours	
Patients atteints de tumeurs solides avancées (n = 30)	<ul style="list-style-type: none"> . 10-96 µg calcitriol + gefitinib . Intraveineux ; une fois par semaine (pas semaine 2) . Durée : médiane - 8 semaines 	Trois patients ont vu leur maladie se stabiliser d'une durée de 4 à 8 mois	(Wieder, et al., 2003) .
Patients atteints de tumeurs solides avancées (n = 20)	<ul style="list-style-type: none"> . 57-163 mg de calcitriol + gefitinib + dexaméthasone -intraveineuse ; une fois par semaine (pas la semaine 2) -durée : médiane =8 semaines. 	Aucune activité antitumorale n'a été observée	(Fakih, et al., 2007) .
Cancer du pancréas			
Patients atteints d'un cancer du pancréas inopérable (n = 14)	<ul style="list-style-type: none"> . 10-15 mg EB1089 . Voie orale ; une fois par jour . Durée : 8+ semaines 	Cinq patients ont vu leur maladie se stabiliser	(Evans, et al., 2002) .
Cancer de la prostate			
Patients atteints d'un cancer de la prostate (n = 13)	<ul style="list-style-type: none"> . - 0,5-1,5 mg de calcitriol . - Voie orale ; une fois par jour .-Durée : 3+ semaines 	Deux patients ont vu leur taux de PSA diminuer de 25 % et 45 % ; aucune autre réponse n'a été observée. et 45% ;	(Osborn, et al., 1995) .

		aucune autre réponse observée	
Patients atteints d'un cancer de la prostate récurrent (n = 7)	.0,5-2,5 mg de calcitriol - Voie orale ; une fois par jour -Durée : 6-15 mois	Six patients sur sept ont vu leur taux d'augmentation du PSA	(Gross, et al., 1998) .
Patients atteints d'un cancer (n = 25)	-5-15mgde doxercalciférol - Orale ; une fois par jour -Durée : 8+ semaines	Deux patients ont eu des réponses partielles et cinq ont vu leur maladie se stabiliser pendant ≥ 6 mois	(Liu, et al., 2002) .
Patientsprésentant une augmentation du taux de PSA après prostatectomie ou irradiation pour cancer de la prostate (n = 22)	- 0,5 mg par kg de calcitriol - Voie orale ; une fois par semaine -Durée : 2-25+ mois (médiane = 10 mois)	Trois patients ont eu une réduction du PSA de 10-47% ; trois patients ont eu une augmentation du temps de doublement du PSA.	(Beer, et al., 2003) .
Patientsprésentant..une augmentation du taux de PSA après.prostatectomie..ou irradiation pour cancer de la prostate (n = 20)	.5-12,5mg de doxercalciférol .- Orale ; une fois par jour .-Durée : 8+ semaines	Six patients ont vu leur maladie se stabiliser pendant 6 mois	(Liu, et al., 2003) .
Patients atteints d'un cancer de la prostate (n = 37)	- 0,5 mg par kg de calcitriol + docétaxel .- Voie orale ; une fois par semaine .-Durée : 8-93+ semaines (médiane = 43 semaines)	30 patients sur 37 ont présenté une réduction de 50 % ou plus du taux de PSA ; réponse partielle de 50 % ou plus du taux de PSA ; une réponse partielle a été observée chez 8 des 15 patients maladie mesurable	(Beer, et al., 2003) .

Patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sans androgène (n = 17)	- 0,5 mg par kg de calcitriol + carboplatine - Voie orale ; une fois par semaine -Durée : 3-44+ semaines (médiane = 13 semaines)	un patient a vu son taux de PSA diminuer de 50 % ; quatre patients ont eu une réduction de 24 à 38 % du taux de PSA	(Beer, et al., 2004)
Patients atteints d'un cancer de la prostate androgéno-insensibilisé (n = 18)	.5-25 mg de paricalcitol. - Intraveineuse ; trois fois par semaine -Durée : inconnue	Un patient a vu son taux de PSA diminuer de 23 % et un autre patient a vu son taux de de 23 % du PSA et un autre patient a montré une diminution de l'APS en fonction de la dose ; aucun effet sur la survie n'a été observé. aucun effet sur la survie n'a été observé	(Schwartz, et al., 2005).
Patients atteints d'un cancer de la prostate (n = 24)	- 60 mg de calcitriol + docétaxel + estramustine - Voie orale ; une fois toutes les 3 semaines -Durée : moyenne = cinq cycles ou cinq doses decalcitriol	55% des patients ont répondu aux critères de critères de réponse au PSA	(Tiffany, et al., 2005)
Patients atteints d'un cancer de la prostate (n = 35)	8-12 mg de calcitriol + dexaméthasone ar voie orale ; trois fois par semaine -Durée : 12+ semaines	Huit patients ont eu une diminution du PSA de 50% pendant au moins 28 jours	(Trump, et al., 2006)
Les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique de la prostate (n = 250 répartis en deux groupes).	- 45 mg de calcitriol (DN-101) + docétaxel - Voie orale ; une fois par semaine -Durée : médiane = 18,3 mois	Aucune réponse statistiquement significative du PSA n'a été observée par rapport au placebo. statistiquement significative n'a été observée par rapport au	(Beer, et al., 2007).

		placebo ; aucune réponse tumorale n'a été observée ; une de survie a été observée	
--	--	---	--

Les résultats des essais cliniques limités présentés dans le TABLEAU 2 ne sont pas cohérents. Le plus grand nombre d'essais cliniques de la vitamine D ont été menés chez des patients atteints cancer de la prostate. La thérapie la plus prometteuse était celle dans laquelle la 1,25-(OH)₂ D₃ était dose élevée (45 µg) une fois par semaine en association avec le docétaxel. Cependant, L'essai de phase III a été interrompu prématurément car le taux de survie dans le groupe traité était inférieur à celui du groupe placebo ([DeLuca, 1974](#)) ([Gulliford, et al., 1998](#)). Pour le cancer colorectal, un essai d'intervention a été mené sur 36 282 patients ayant reçu de la vitamine D. Un petit essai utilisant près de trois fois plus de vitamine D a montré une réduction du risque de cancer. ([Lappe, et al., 2007](#); [Wactawski-Wende, et al., 2006](#)).

Le seul essai d'intervention de grande envergure pour le cancer du sein ne soutient pas l'utilisation de la vitamine D pour la prévention de ce cancer.. En outre, deux études de moindre envergure utilisant des analogues hormonaux de la vitamine D n'ont pas fourni de preuves solides pour le traitement du cancer du sein avancé ([Plum and DeLuca, 2010](#)).

III.3. Carence en vitamine D et développement de maladies

III.3.1. Conséquences d'une carence en vitamin D

La principale fonction de la vitamine D est de fournir et de maintenir une quantité adéquate de calcium et de phosphore dans l'organisme afin de faciliter une fonction métabolique optimale. De faibles niveaux de vitamine D ont été associés à une série de troubles. L'association entre un faible taux de vitamine D et des maladies osseuses telles que le rachitisme et l'ostéoporose est bien connue. ([Heaney, 2003](#); [Heaney, 2005](#)) Une association positive entre le taux de vitamine D et une faible masse osseuse chez les hommes et les femmes saoudiens a été démontrée récemment. "En outre, la carence en vitamine D nuit au succès de la reproduction ([Bodnar, et al., 2010](#); [Lewis, et al., 2010](#)) et à la capacité de combattre les infections, en particulier la tuberculose, les infections virales et la grippe ([Chesney, 2010](#); [Ginde, et al., 2009](#); [Nnoaham and Clarke, 2008](#)).

Elle peut précipiter ou aggraver les conditions auto-immunes ([Zhang and Wu, 2010](#)), et augmenter l'incidence des décès associés aux maladies cardiaques, ([Semba, et al., 2010](#)) aux accidents vasculaires cérébraux secondaires à l'hypertension, aux "maladies inflammatoires de

l'intestin", à la faiblesse musculaire et aux chutes, ([Bischoff-Ferrari, et al., 2004](#); [Pfeifer, et al., 2002](#)) aux fractures et aux cancers du sein, du colon et de la prostate. "Plusieurs sources de données ont montré que la vitamine D réduit le risque de cancer colorectal. ([Giovannucci, 2005](#); [Gorham, et al., 2005](#)) Les autres cancers qui peuvent être sensibles à la vitamine D sont le cancer du sein, du poumon, de l'ovaire et de la prostate. ([Grant, 2006](#)) D'autres troubles dans lesquels le rôle de la vitamine D est activement étudié sont les troubles auto-immuns tels que la sclérose en plaques (SEP), le diabète de type 1 et l'arthrite rhumatoïde. ([Hyppönen, 2010](#); [Merlino, et al., 2004](#)) L'effet de la vitamine D sur la pathogenèse et le contrôle de l'asthme a également fait l'objet d'études approfondies ([Brehm, et al., 2009](#); [Litonjua and Weiss, 2007](#)).

Chapitre IV : Fardeau mondial de la carence en vitamine D

Chapitre IV. Fardeau mondial de la carence en vitamine D

IV.1. Canada

Les résultats de cette étude suggèrent fortement que le fardeau personnel et économique de la maladie au Canada pourrait être considérablement réduit. si le niveau moyen de 25(OH)D sérique était de 67 nmol/L à un niveau optimal de 105 nmol/L. Cependant, étant donné que la mise en œuvre et l'observance prend du temps et que la vitamine D est bénéfique pour la santé à tous les stades de la vie, il est possible d'envisager des D, certains effets d'un faible taux de vitamine D à un stade précoce de la vie peuvent ne jamais être totalement surmontés., Il faudrait donc plusieurs années pour que les effets bénéfiques se concrétisent pleinement. Ces résultats devraient susciter l'intérêt des individus, des chercheurs et des professionnels de la santé. Des organisations et des agences au Canada pour l'évaluation des effets de la vitamine D sur la santé, d'une production et de l'apport de vitamine D et de modifier les pratiques et les recommandations ([Grant, et al., 2010](#)).

IV.2. Royaume- Uni

Charge économique Une estimation de l'impact sur les dépenses de santé du NHS d'un faible statut en vitamine D pendant la grossesse a été calculée. sur la base des coûts associés à la pré-éclampsie. En 2012, le nombre de cas de pré-éclampsie était estimé à 29 389 . Pour un coût de traitement estimé à 9 278 £ par cas, le coût total pour le NHS en Angleterre et au Pays de Galles a été estimé à 272,68 millions de livres sterling Le risque de pré-éclampsie attribuable à un faible statut en vitamine D a été estimé à 14,04%. Cela signifie que 4 126 cas de prééclampsie auraient pu être évités si le statut en vitamine D était adéquat. Le coût total des cas évitables est de 38,3 millions de livres sterling. Sur la base de la préparation de vitamine D actuellement autorisée chez pour les femmes enceintes, à raison de 400 UI/jour, 2 gouttes par jour, une un seul flacon suffirait pour 250 jours à partir de la 10e semaine. À un coût estimé de 27 £ par flacon/femme, les dépenses totales associées à la supplémentation universelle en vitamine D (y compris le coût des gouttes de vitamine D ; à l'exclusion des autres coûts du programme) est de 19,7 millions de livres sterling. L'impact net de la supplémentation en vitamine D est estimé à 18,6 millions de livres sterling.

Une analyse de sensibilité a été réalisée sur le pourcentage d'AR, afin d'explorer l'impact de l'incertitude entourant l'effet thérapeutique de la supplémentation en vitamine D sur le risque de prééclampsie et la prévalence de l'insuffisance en vitamine D. En supposant que la supplémentation en vitamine D était 50 % plus efficace que ce qui est actuellement rapportée (c'est-à-dire OR $\frac{1}{4}$ 0,875), le pourcentage d'EI serait de 6,5 % (la moitié de l'estimation actuelle).

En outre, en supposant que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D pendant la grossesse était la moitié des niveaux actuels (c'est-à-dire 24,5 %) ; le pourcentage de RA serait de 7,6 %. Cela suggère que l'estimation de l'impact dans l'analyse actuelle est très sensible à l'effet du traitement de la supplémentation en vitamine D sur la pré-éclampsie ([Kamudoni, et al., 2016](#)).

IV.3. Inde

Dans ce numéro de Indian Pediatrics, Rana et ses collègues ont résumé les résultats de l'enquête nationale sur la nutrition (Comprehensive National Nutrition Survey) et ont décrit le lourd fardeau que représente l'obésité pour les enfants de moins de cinq ans. ([Rana, et al., 2023](#)).

La carence en vitamine D définie comme une concentration sérique de 25(OH)D inférieure à 12 ng/mL (30 nmol/L), a été constatée chez 14%, 18%, et 24 % des enfants âgés de 1 à 4 ans, de 5 à 9 ans et de 10 à 19 ans, respectivement. La carence en vitamine D était associée à la résidence urbaine, à un revenu familial plus élevé, à la fréquentation scolaire, un IMC plus élevé, un prélèvement hivernal et un régime végétarien. Chez les adolescents, une plus grande proportion de femmes (34 %) que d'hommes (14 %) présentait une carence en vitamine D, et moins de 3 heures d'activité physique par semaine étaient associées à une carence en vitamine D ([Ramot, et al., 2022](#)).

Dans le rapport original de la Comprehensive Nutrition nationale ([Health, et al., 2019](#)), les enfants sikhs présentaient la plus grande fréquence de carence en vitamine D, allant de 50 à 72 % selon le groupe d'âge. Les variations géographiques entre les États étaient notables et ne suivaient pas strictement un gradient nord-sud. Nombre de ces facteurs de risque de carence en vitamine D correspondent à une exposition moindre au soleil dans les groupes et sont cohérents avec les facteurs de risque rapportés dans d'autres populations ([Thacher, 2023](#)).

IV.4. L'Asie

Effet de la localisation géographique sur la prévalence de l'hypovitaminose D Nous avons trouvé des études répondant à nos critères d'inclusion dans 6 des 8 pays d'Asie du Sud. Aucune étude n'a été trouvée du Bhoutan et des Maldives. Nous avons constaté que l'Afghanistan n'a la prévalence la plus élevée et le Sri Lanka a la prévalence la plus faible de l'hypovitaminose D en Asie du Sud.

Effet du sexe sur la prévalence de l'hypovitaminose D Toutes les études que nous avons trouvées ont été menées soit sur les deux sexes, soit uniquement sur les enfants et adolescents de sexe féminin.

Prévalence de l'hypovitaminose D dans différents groupes d'âge Dans cette section, nous avons classé les participants à l'étude en quatre groupes en fonction de leur âge., 1 mois à 5 ans (nourrissons et enfants d'âge préscolaire) (nouveau-nés), 6 à 18 ans (enfants d'âge scolaire), et enfants d'âge préscolaire), et autres (<20 ans). Nous avons constaté qu'en Asie du Sud, les nourrissons et les enfants d'âge préscolaire ont les taux les plus bas et les nouveau-nés. enfants d'âge préscolaire ont la plus faible prévalence d'hypovitaminose d. Le résultat global de l'étude montre un degré élevé d'hétérogénéité. (I 2=99.72% ; p<0.0001). Effet du cadre de l'étude sur la prévalence de l'hypovitaminose D La plupart des études sélectionnées étaient communautaires (24 sur 41) et les autres étaient réalisées en milieu hospitalier (17 sur 41). En outre, les études communautaires (62 % ; IC 95 % : 43 % à 80 %) présentait une prévalence élevée d'hypovitaminosis D par rapport au milieu hospitalier (58 % ; IC 95 % : 41 % à 74 %). Cependant, un degré élevé d'hétérogénéité a été observé dans les deux contextes d'étude (Communauté : I 2=99,83 ; p<0,0001, Hôpital : I 2=98.40 ; p<0.0001) ([Siddiquee, et al., 2022](#)).

IV.5. Pays méditerranéen

Le statut en vitamine D dépend d'un certain nombre de facteurs génétiques, géographiques et liés au mode de vie, notamment le sexe, l'âge, la pigmentation de la peau, l'exposition au soleil, habitudes alimentaires, la prise de suppléments et l'exercice physique ([Mithal, et al., 2009](#)).

La carence en 25-hydroxyvitamine D est désormais reconnue comme un problème de santé publique, en raison de son association importante avec la réduction de la densité minérale osseuse., la fragilité, le cancer, le diabète et les maladies cardiovasculaires ([Lippi, et al., 2014](#); [Targher, et al., 2012](#)). Pris dans leur ensemble, ces résultats peuvent avoir au moins deux implications significatives. Premièrement, la charge élevée et constamment croissante de la carence en 25-hydroxyvitamine D observée dans notre population soulève la question de savoir si une politique régionale (ou nationale) en matière d'alimentation doit être mise en place de d'enrichissement des aliments dans la région méditerranéenne, puisque des données épidémiologiques similaires ont été rapportées pour d'autres pays voisins ([Wahl, et al., 2012](#)).

Il est également intéressant de noter que De Rui et al ont récemment montré que l'inscription régulière à des activités telles que le cyclisme et le jardinage était efficace pour limiter la probabilité d'une surcharge pondérale ([De Rui, et al., 2014](#)).

En tant que mesure complémentaire, la promotion de l'activité en plein air devrait donc également être envisagée pour augmenter la 25-hydroxyvitamine D et favoriser la santé et la forme

physique. La révision des intervalles de référence de la vitamine D sérique totale pourrait être une deuxième mesure importante. La plupart des études qui ont tenté de définir l'intervalle de référence de la 25-hydroxyvitamine D dans le sérum de la 25-hydroxyvitamine D dans la population adultes en bonne santé ont été réalisées il y a plus de dix ans. L'espérance de vie a constamment augmenté (d'approximativement 3 ans) au cours de la dernière décennie dans la plupart des pays occidentaux ([Conti, 2014](#)), ainsi que dans nos régions ([Mazzocchetti, et al., 2014](#)).

Cette tendance peut avoir contribué à augmenter encore le fardeau de la 25-hydroxyvitamine de sujets présentant une carence en 25-hydroxyvitamine D dans la population générale.

Chapitre V : Prévention et traitement de la carence en vitamine D

Chapitre V. Prévention et traitement de la carence en vitamine D

V.1. Carence en vitamine D et recommandations actuelles

L'éradication du rachitisme a constitué un pas de géant pour la santé du squelette des jeunes. Cependant, fortifier les aliments et les boissons avec suffisamment de vitamine D pour prévenir le rachitisme mais éviter l'hypercalcémie n'a pas éliminé la carence en vitamine D ([Williams, 2022](#)).

La carence en vitamine D est fréquente aux États-Unis et dans le monde entier. La cause la plus fréquente de cette carence est un apport insuffisant (oral ou cutané). Dans une étude réalisée à partir de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2011 à 2014, près de 20 % de la population américaine présentaient des valeurs sériques de 25-hydroxyvitamine D catégorisées comme "à risque d'inadéquation" (définies comme 30 à 49 nmol/L ou 12 à 19 ng/mL), et 5% ont été catégorisés comme "à risque de carence" (< 30 nmol/L ou 12 ng/mL). ([Herrick, et al., 2019](#)).

Ces intervalles de référence peuvent être inférieures à ce que la plupart des cliniciens considèrent comme déficient. Par exemple, de nombreuses études ont trouvé un seuil recommandé de 50 nmol/L (20 ng/mL) pour la santé osseuse est insuffisant pour réduire le risque de chute ou de fracture ([Liu, et al., 2018](#)).

V.2. Treatment de la carence en vitamine D

Pour les patients présentant une carence en vitamine D confirmée en laboratoire, c'est-à-dire une concentration de 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L), traitement à la vitamine D doit être mis en œuvre. Chez les patients présentant une carence en vitamine D un dosage thérapeutique dépendant de l'âge et du poids corporel, selon les recommandations régionales ou nationales disponibles, avec une durée de traitement de 1 à 3 mois Le premier suivi de la concentration en 25(OH)D doit être effectué ne doit pas avoir lieu moins de 8 à 12 semaines après le début du traitement ([Haq, et al., 2018](#); [Holick, et al., 2011](#); [Płudowski, et al., 2013](#); [Wimalawansa, 2011](#); [Wimalawansa, 2012](#)).

Entre-temps, il est important de connaître la ou les maladies coexistantes avant le début du traitement. La posologie doit être la suivante (les fourchettes dépendent du poids corporel) : pour les nouveau-nés (c'est-à-dire moins d'un mois) 1000 UI/jour (25 mg/jour) ; pour les nourrissons plus d'un mois et les tout-petits 2000-3000 UI/jour (50-75mg/ jour) ; pour les enfants et les adolescents âgés de 1 à 18 ans 3000-5000 UI/ jour (75-125mg/jour) ; pour les adultes et les

personnes âgées 7000-10 000 UI/ jour (175-250 mg/jour) ou 50 000 UI/semaine (1250 mg/semaine) ([Płudowski, et al., 2013](#)). De plus, pour les patients souffrant de malabsorption intestinale, la vitamine D doit être administrée en doses orales plus importantes, jusqu'à 50 000 UI/2-3 fois par semaine ou des doses intramusculaires de vitamine D si elles sont disponibles. Il est également possible de s'exposer au soleil. alternative ou à une lumière solaire simulée, soit à partir d'un appareil lumineux avec lit de bronzage qui émet des rayons UVB ([Dabai, et al., 2012](#)).

Les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique grave ou d'une maladie rénale chronique sont les seuls groupes qui nécessitent l'utilisation de métabolites activés de la vitamine D activés. En cas de maladie hépatique chronique, il est recommandé d'utiliser le calcifediol, s'il est disponible, et pour les maladies rénales chroniques - l'alfacalcidiol ou la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (calcitriol).

Les patients souffrant d'une maladie rénale chronique doivent également recevoir une quantité suffisante de vitamine D pour maintenir des taux sanguins de 25(OH)D d'au moins 30 ng/mL (75 nmol/L). Maladies de la granulomatose (par exemple, la sarcoïdose) et certains lymphomes doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. car les patients souffrant de ces maladies peuvent devenir hypercalcémie lorsque les concentrations en 25(OH)D sont supérieures à 30 ng/ mL (75 nmol/L). Ces patients doivent maintenir un taux sanguin de 25(OH)D entre 20 et 30 ng/mL pour prévenir l'ostéomalacie et l'hypercalcémie. Les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire et hypercalcémiques doivent être traités pour leur carence en vitamine D car il n'y a pas de risque d'aggravation de l'hypercalcémie. Certains patients atteints d'hyperparathyroïdie tertiaire due à une carence chronique en vitamine D ou à une insuffisance rénale chronique peuvent souvent bénéficier d'une réduction de leur PTH et de leur calcium sériques par un traitement à la vitamine D afin d'atteindre une concentration de 25(OH)D d'au moins 30 ng/mL (75 nmol/L) ([Wacker and Holick, 2013](#)).

Tableau V.1. Besoins minimaux en vitamine D tels que définis par les lignes directrices de l'Endocrine Society ([Williams, 2022](#)).

TABLE 1

Minimum requirements for vitamin D as defined by the Endocrine Society guidelines

Patient characteristics	Minimum requirement	Comments ^a
Age 19–50	600 IU/day	Increasing and maintaining the 25(OH)D level consistently above 30 ng/mL may require at least 1,500–2,000 IU/day
Age 51–70	600 IU/day	To maximize bone health and muscle function
Age ≥ 65	800 IU/day	For the prevention of falls and fractures
Pregnant and lactating female patients	600 IU/day	At least 1,500–2,000 IU/day may be needed to maintain a blood level of 25(OH)D above 30 ng/dL
Adults with obesity		Give at least 2 to 3 times more vitamin D to meet bodily requirements

^aWith the recommendation not to exceed 4,000 IU daily maintenance dose.

IU = international units; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D

Based on information in reference 10.

Est-il possible d'obtenir suffisamment de vitamine D exclusivement par l'alimentation ? Malgré l'enrichissement de produits de consommation courante comme le lait, les sources alimentaires de vitamine D sont peu nombreuses, et même les sources les plus riches consommées en portions raisonnables ne fournissent qu'un petit pourcentage de la dose journalière recommandée. ([Williams, 2022](#)).

([Williams, 2022](#)).

Tableau V.2. Teneur en vitamine D de certaines aliments ([Williams, 2022](#)).

TABLE 2 Vitamin D content of selected foods			
Food	Micrograms per serving	International units per serving	Percent of daily value ^a
Cod-liver oil, 1 tablespoon	34.0	1,360	170
Trout (rainbow), farmed, cooked, 3 ounces	16.2	645	81
Salmon (sockeye), cooked, 3 ounces	14.2	570	71
Mushrooms, white, raw, sliced, exposed to ultraviolet light, ½ cup	9.2	366	46
Milk, 2% milkfat, vitamin D fortified, 1 cup	2.9	120	15
Soy, almond, and oat milks, vitamin D fortified	2.5–3.6	100–144	13–18
Ready-to-eat cereal, fortified with 10% of the daily value ^a for vitamin D, 1 serving	2.0	80	10
Sardines (Atlantic), canned in oil, drained, 2 sardines	1.2	46	6
Egg, 1 large, scrambled ^b	1.1	44	6
Liver, beef, braised, 3 ounces	1.0	42	5
Tuna (light), canned in water, drained, 3 ounces	1.0	40	5
Cheese, cheddar, 1 ounce	0.3	12	2

^aDaily value (DV) was developed by the US Food and Drug Administration to help consumers compare the nutrient contents of foods and dietary supplements within the context of a total diet. The DV for vitamin D is 20 µg (800 IU) for adults and children age 4 years and older. Foods providing 20% or more of the DV are considered to be high sources of a nutrient, but foods providing lower percentages of the DV also contribute to a healthful diet.

^bThe vitamin D is in the yolk.

Based on information in reference 1.

V.3. Vitamine D : Minimum, maximum, optimum

Les concentrations exactes de 25(OH)D définissent la carence et la suffisance en vitamine D. L'objectif de la supplémentation en vitamine D est d'atteindre et de maintenir les concentrations optimales de 25(OH)D sans effets indésirables. LA 25(OH)D est le substrat de la 25(OH)D-1α-hydroxylase (CYP27B1) dans les tissus rénaux et extra-rénaux. pour la synthèse de la 1,25(OH)2D. Il a été que seulement 50 % de l'activité maximale de la 25(OH)D-1α-hydroxylase (Km) est atteinte lorsque la concentration de 25(OH)D est proche de 40 ng/mL (100 nm), ce qui dépend à son tour d'un apport adéquat en vitamine D quantités ([Norman, 2008](#)).

Des preuves supplémentaires sont apparues sur les concentrations minimales de 25(OH)D nécessaires pour déclencher un certain nombre d'effets extra-squelettiques. La majorité de ces études ont révélé des concentrations optimales de 25(OH)D se situant entre 30 et 50 ng/mL (75-125 nmol/L), proches du Km de la 1 α -hydroxylase ([Norman, 2008](#)).

Cinétique de la 25(OH)D-1 α -hydroxylase et résultats de nombreuses méta-analyses, d'essais contrôlés randomisés et d'études d'observation fournissent des données convaincantes selon lesquelles une concentration cible de 25(OH)D est susceptible de répondre aux besoins des tissus humains contenant des récepteurs de la vitamine D (VDR). le récepteur de la vitamine D (VDR) est d'environ 40 ng/mL (100 nmol/L). ([Garland, et al., 2014](#); [Grant, 2016](#); [Harant, et al., 1997](#); [Holick, 2006](#); [Holick, 2007](#); [Llewellyn, et al., 2010](#); [Pludowski, et al., 2013](#); [Scragg, 1981](#); [Souberbielle, et al., 2010](#)). Cependant, les différences de concentration minimale efficace en fonction des tissus peuvent varier ([Anderson, et al., 2010](#); [Morris and Anderson, 2010](#)).

Cette dernière suggestion a conduit à l'idée qu'une concentration critique différente de 25(OH)D est requise par la 1 α -hydroxylase pour synthétiser la 1,25(OH) $_2$ D dans les actions endocrines par rapport aux voies autocrines/paracrines ([Anderson, et al., 2010](#); [Norman, 2008](#)). Si la disponibilité de 25(OH)D tombe en dessous des concentrations critiques spécifiques, la cellule ou le tissu entre dans une phase d'hypersensibilité., entre dans un état de carence en vitamine D avec ses conséquences métaboliques locales ([Norman, 2008](#)), tandis que la 25(OH)D sérique peut encore se situer dans la "soi-disant" plage normale.

Lorsque les cellules ou les tissus sont exposés à des niveaux physiologiquement sous-optimaux ou pathologiques de 25(OH)D, la carence en vitamine D peut se manifester par un manque d'oxygène. Ou pathologiques de la concentration de 25(OH)D (c'est-à-dire inférieurs à ceux nécessaire pour assurer une activité efficace de la 1 α -hydroxylase), il est probable qu'il se produise un effet délétère spécifique au tissu. ([Anderson, et al., 2010](#); [Morris and Anderson, 2010](#); [Norman, 2008](#)).

Une concentration minimale efficace de 25(OH)D associée au risque le plus faible de troubles osseux et d'ostéoporose est un facteur de risque pour la santé. Spedding et al ([Spedding, et al., 2013](#)) ont proposé une. Comme l'ont démontré les chercheurs australiens, une concentration minimale efficace de 25(OH)D semblent plus faibles pour les maladies du squelette, par exemple le rachitisme (10 ng/mL ; 25(OH)D (10 ng/mL ; 25 nmol/L) ou les fractures ostéoporotiques (20 ng/mL ; 50 nmol/L), la comparaison pour prévenir la mortalité prématurée (30 ng/ mL ; 75 nmol/L) ou des maladies non squelettiques, y compris la dépression (30 ng/mL ; 75 nmol/L), le diabète et

les maladies cardiovasculaires (32 ng/ mL ; 80 nmol/L), les chutes et les infections des voies respiratoires (38 ng/mL ; 95 nmol/L) et le cancer (40 ng/mL ; 100 nmol/L) ([Spedding, et al., 2013](#)).

V.4. Moins, c'est parfois plus bénéfique

Un nombre croissant de suppléments de vitamine D en vente libre dans les pharmacies et sur Internet, accompagné de campagnes médiatiques et de publicités sur les produits, a suscité des inquiétudes au sein de la communauté médicale quant à la sécurité de la vitamine D. En fait, la communauté médicale s'est inquiétée de l'innocuité de la vitamine D, en raison des tactiques/erreurs publicitaires, certains consommateurs peuvent croire aux miracles selon lesquels l'apport en vitamine D est synonyme de avantages pour la santé. Bien que cela ne soit pas nécessairement vrai, un tel comportement peut conduire à un surdosage.. Si elle est utilisée de manière inappropriée, l'auto-administration à long terme de vitamine D peut conduire à un surdosage peut entraîner une hypercalcémie. et l'hypercalciurie ([Shea and Berg, 2017](#)).

Ainsi, la communauté médicale et les décideurs en matière de santé publique devraient être alertés et prendre des mesures proactives pour minimiser ces risques dus à l'ignorance et aux tactiques de marketing. Il est recommandé d'éduquer les consommateurs et d'aborder des questions importantes telles que le dosage efficace ([Shea and Berg, 2017](#)).

Un outil simple et efficace pour aider à prévenir la sur consommation incontrôlée de vitamine D au sein d'une population en bonne santé. est une directive pour une La recommandation d'un apport maximal tolérable ([Haq, et al., 2018](#); [Holick, et al., 2011](#); [Ross, et al., 2011](#); [Wimalawansa, 2012](#)) est un outil simple et efficace pour prévenir une sur consommation incontrôlée de vitamine D dans une population en bonne santé. De manière surprenante, les valeurs limites supérieures rapportées jusqu'à présent sont généralement acceptables pour un âge donné, indépendamment de l'âge de l'enfant. Quelle que soit la source de référence, contrairement aux doses de vitamine D recommandées qui sont contestées et prévenir les carences en de vitamine D et la définition des concentrations de 25(OH)D reflétant la suffisance en vitamine D. Les directives mondiales, régionales ou nationales soulignent que les doses quotidiennes de vitamine D qui ne présentent aucun risque sont illustrées dans. En outre, la dose de 10 000 UI/j a également été considérée comme le niveau sans effet no observé et indésirable (NOAEL) permettant d'élucider les limites de sécurité de la vitamine D ([Holick, et al., 2011](#)).

V.5. Toxicité de la vitamine D

La toxicité de la vitamine D peut résulter d'une sur correction de la carence en vitamine D. Des rapports de cas ont mis en cause des erreurs de fabrication, un surdosage par les patients ou les prescripteurs, ou une combinaison de ces facteurs ([Galior, et al., 2018](#)) Aucun rapport n'est peut-être plus poignant que celui de ([Zhou, et al., 2017](#)) d'un homme de 80 ans qui a présenté des signes et symptômes compatibles avec une toxicité de la vitamine D, notamment une confusion, une dysarthrie et une démarche ataxique, et qui présentait un serum de calcium de 14,4 mg/dL en présence d'un taux d'hormone parathyroïdienne de 11,5 mg/dL. et d'un taux de 25(OH)D de 365 ng/mL. On lui avait prescrit un comprimé de vitamine D de 50 000 UI par semaine, mais à un moment donné, il a commencé à le prendre quotidiennement avec ses autres médicaments. Tous ses symptômes ont disparu après un bref séjour à l'hôpital, au cours de laquelle le supplément de vitamine D a été arrêté et l'hypercalcémie a été traitée ([Williams, 2022](#)).

Conclusion

Conclusion

La carence en vitamine D est très répandue, mais la littérature à l'appui de la supplémentation en vitamine D est insatisfaisante à ce jour. À moins que des sources de financement importantes ne soient utilisées pour la recherche sur la vitamine D il semble judicieux de se concentrer sur les populations déficientes en vitamine D avec un taux d'événements élevé. La vitamine D n'est manifestement pas une panacée, mais elle peut constituer une thérapie adjuvante importante, peu coûteuse et sûre pour de nombreuses maladies et étapes de la vie., y compris la grossesse, l'enfance et la vieillesse.

À l'échelle mondiale, la carence en vitamine D est restée prévalente entre 2000 et 2022. La forte prévalence de la carence en vitamine D augmenterait la charge mondiale de morbidité. Par conséquent, les gouvernements, les décideurs politiques, les professionnels de la santé et les particuliers devraient prêter attention à la forte prévalence de la carence en vitamine D et faire de sa prévention une priorité de santé publique.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Adams, J.S. and Hewison, M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism* 2008;4(2):80-90.
- Aiba, I., *et al.* Characterization of rat and human CYP2J enzymes as Vitamin D 25-hydroxylases. *Steroids* 2006;71(10):849-856.
- Alamoudi, L.H., *et al.* Awareness of vitamin D deficiency among the general population in Jeddah, Saudi Arabia. *Journal of nutrition and metabolism* 2019;2019.
- Ali, M.M. and Vaidya, V. Vitamin D and cancer. *Journal of cancer research and therapeutics* 2007;3(4):225-230.
- Amoutzopoulos, B., *et al.* Rationalisation of the UK Nutrient Databank for Incorporation in a Web-Based Dietary Recall for Implementation in the UK National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme. *Nutrients* 2022;14(21):4551.
- Anderson, P.H., *et al.* Bone CYP27B1 gene expression is increased with high dietary calcium and in mineralising osteoblasts. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2010;121(1-2):71-75.
- Autier, P. and Gandini, S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2007;167(16):1730-1737.
- Balachandar, R., *et al.* Relative Efficacy of Vitamin D2 and Vitamin D3 in improving Vitamin D status: Systematic review and meta-Analysis. *Nutrients* 2021;13(10):3328.
- Basit, S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *British journal of biomedical science* 2013;70(4):161-172.
- Baynes, K., *et al.* Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344-347.
- Beckman, M.J., *et al.* Human 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase, a multicatalytic enzyme. *Biochemistry* 1996;35(25):8465-8472.
- Beer, T.M., *et al.* Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):123-128.
- Beer, T.M., Garzotto, M. and Katovic, N.M. High-dose calcitriol and carboplatin in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2004;27(5):535-541.
- Beer, T.M., *et al.* High-dose weekly oral calcitriol in patients with a rising PSA after prostatectomy or radiation for prostate carcinoma. *Cancer* 2003;97(5):1217-1224.
- Beer, T.M., *et al.* Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(6):669-674.
- Bell, N.H., *et al.* Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *The Journal of clinical investigation* 1985;76(1):370-373.
- Berger, U., *et al.* Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1988;67(3):607-613.

- Berridge, M.J. Vitamin D: a custodian of cell signalling stability in health and disease. *Biochemical Society transactions* 2015;43(3):349-358.
- Bertino, J.R. Landmark Study: The Relation of Solar Radiation to Cancer Mortality in North America. *Cancer research* 2016;76(2):185.
- Bikle, D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology* 2014;21(3):319-329.
- Bischoff-Ferrari, H.A., *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2009;339.
- Bischoff-Ferrari, H.A., *et al.* Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *The American journal of clinical nutrition* 2004;80(3):752-758.
- Bischoff-Ferrari, H.A., *et al.* Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 2005;293(18):2257-2264.
- Bischoff-Ferrari, H.A., *et al.* Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 2009;169(6):551-561.
- Bodnar, L.M., *et al.* Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr* 2010;140(5):999-1006.
- Boonen, S., *et al.* Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcified tissue international* 2006;78:257-270.
- Boscoe, F.P. and Schymura, M.J. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993–2002. *BMC cancer* 2006;6(1):1-9.
- Bouillon, R., *et al.* Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews* 2008;29(6):726-776.
- Bower, M., *et al.* Topical calcipotriol treatment in advanced breast cancer. *Lancet* 1991;337(8743):701-702.
- Brehm, J.M., *et al.* Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;179(9):765-771.
- Calton, E.K., Keane, K.N. and Soares, M.J. The potential regulatory role of vitamin D in the bioenergetics of inflammation. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2015;18(4):367-373.
- Cantorna, M.T., Yu, S. and Bruce, D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Molecular aspects of medicine* 2008;29(6):369-375.
- Carlberg, C. Molecular endocrinology of vitamin D on the epigenome level. *Molecular and cellular endocrinology* 2017;453:14-21.
- Carlberg, C. and Polly, P. Gene regulation by vitamin D3. *Critical reviews in eukaryotic gene expression* 1998;8(1):19-42.
- Cashman, K.D. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcified tissue international* 2020;106(1):14-29.
- Cashman, K.D., *et al.* Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American journal of clinical nutrition* 2016;103(4):1033-1044.

- Castillo, A.I., *et al.* Synergistic activation of the prolactin promoter by vitamin D receptor and GHF-1: role of the coactivators, CREB-binding protein and steroid hormone receptor coactivator-1 (SRC-1). *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)* 1999;13(7):1141-1154.
- Cheng, J.B., *et al.* Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101(20):7711-7715.
- Chesney, R.W. Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin. *The Journal of pediatrics* 2010;156(5):698-703.
- Ching, S., *et al.* Mammary adipocytes bioactivate 25-hydroxyvitamin D₃ and signal via vitamin D₃ receptor, modulating mammary epithelial cell growth. *Journal of cellular biochemistry* 2011;112(11):3393-3405.
- Chlebowski, R.T., *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(22):1581-1591.
- Chonchol, M. and Scragg, R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney international* 2007;71(2):134-139.
- Chun, R.F., Adams, J.S. and Hewison, M. Back to the future: a new look at 'old' vitamin D. *The Journal of endocrinology* 2008;198(2):261-269.
- Clairmont, A., *et al.* Induction of gap junctional intercellular communication by vitamin D in human skin fibroblasts is dependent on the nuclear vitamin D receptor. *Carcinogenesis* 1996;17(6):1389-1391.
- Clemens, T.L., *et al.* Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet (London, England)* 1982;1(8263):74-76.
- Cohen, M.S., *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ activates secretion of hydrogen peroxide by human monocytes. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 1986;136(3):1049-1053.
- Conti, A.A. The perception of the ageing process through time: historical highlights. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* 2014;84(3):246-247.
- Courbebaisse, M., *et al.* VITamin D supplementation in renAL transplant recipients (VITALE): a prospective, multicentre, double-blind, randomized trial of vitamin D estimating the benefit and safety of vitamin D₃ treatment at a dose of 100,000 UI compared with a dose of 12,000 UI in renal transplant recipients: study protocol for a double-blind, randomized, controlled trial. *Trials* 2014;15:430.
- Cunningham, D., *et al.* Alfacalcidol as a modulator of growth of low grade non-Hodgkin's lymphomas. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6503):1153-1155.
- Dabai, N.S., Pramyothin, P. and Holick, M.F. The effect of ultraviolet radiation from a novel portable fluorescent lamp on serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels in healthy adults with Fitzpatrick skin types II and III. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 2012;28(6):307-311.
- Dalhoff, K., *et al.* A phase II study of the vitamin D analogue Seocalcitol in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2003;89(2):252-257.

- Dardenne, O., *et al.* Correction of the abnormal mineral ion homeostasis with a high-calcium, high-phosphorus, high-lactose diet rescues the PDDR phenotype of mice deficient for the 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase (CYP27B1). *Bone* 2003;32(4):332-340.
- de Boer, O.J., *et al.* Costimulatory molecules in human atherosclerotic plaques: an indication of antigen specific T lymphocyte activation. *Atherosclerosis* 1997;133(2):227-234.
- De Rui, M., *et al.* Vitamin D deficiency and leisure time activities in the elderly: are all pastimes the same? *PLoS One* 2014;9(4):e94805.
- DeLuca, H.F. Vitamin D: the vitamin and the hormone. *Federation proceedings* 1974;33(11):2211-2219.
- DeLuca, H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition* 2004;80(6 Suppl):1689s-1696s.
- DeLuca, H.F. and Schnoes, H.K. Metabolism and mechanism of action of vitamin D. *Annual review of biochemistry* 1976;45:631-666.
- Dobnig, H., *et al.* Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Archives of internal medicine* 2008;168(12):1340-1349.
- Dobnig, H., *et al.* Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Archives of internal medicine* 2008;168(12):1340-1349.
- Donohue, M.M. and Demay, M.B. Rickets in VDR null mice is secondary to decreased apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Endocrinology* 2002;143(9):3691-3694.
- Dowd, D.R. and MacDonald, P.N. The 1,25-dihydroxyvitamin D3-independent actions of the vitamin D receptor in skin. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2010;121(1-2):317-321.
- Dusso, A.S., Brown, A.J. and Slatopolsky, E. Vitamin D. *American journal of physiology. Renal physiology* 2005;289(1):F8-28.
- Dustan, H.P. Obesity and hypertension in blacks. *Cardiovascular drugs and therapy* 1990;4 Suppl 2:395-402.
- Eliot, M. and Park, E. Brennemann's Practice of pediatrics. *Vol. I, Chapt* 1938;36:62.
- Evans, T., *et al.* A phase II trial of the vitamin D analogue Seocalcitol (EB1089) in patients with inoperable pancreatic cancer. *British journal of cancer* 2002;86(5):680-685.
- Fakih, M.G., *et al.* A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous calcitriol in combination with oral gefitinib in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1216-1223.
- Feskanich, D., *et al.* Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2004;13(9):1502-1508.
- Freedman, L.P., Arce, V. and Perez Fernandez, R. DNA sequences that act as high affinity targets for the vitamin D3 receptor in the absence of the retinoid X receptor. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)* 1994;8(3):265-273.

- Galior, K., Grebe, S. and Singh, R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients* 2018;10(8).
- Garland, C.F. and Garland, F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *International journal of epidemiology* 1980;9(3):227-231.
- Garland, C.F., *et al.* Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *American journal of public health* 2014;104(8):e43-50.
- Genuis, S.J., *et al.* Vitamin D status of clinical practice populations at higher latitudes: analysis and applications. *International journal of environmental research and public health* 2009;6(1):151-173.
- Gibney, K.B., *et al.* Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clinical infectious diseases* 2008;46(3):443-446.
- Ginde, A.A., Mansbach, J.M. and Camargo, C.A., Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine* 2009;169(4):384-390.
- Giovannucci, E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer causes & control : CCC* 2005;16(2):83-95.
- Giovannucci, E. Can vitamin D reduce total mortality? *Archives of Internal Medicine* 2007;167(16):1709-1710.
- Giovannucci, E. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts. *Annals of epidemiology* 2009;19(2):84-88.
- Giovannucci, E., *et al.* 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Archives of internal medicine* 2008;168(11):1174-1180.
- Giovannucci, E., *et al.* Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98(7):451-459.
- Glass, C.K. and Rosenfeld, M.G. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. *Genes & development* 2000;14(2):121-141.
- Gorham, E.D., *et al.* Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2005;97(1-2):179-194.
- Gorham, E.D., *et al.* Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *American journal of preventive medicine* 2007;32(3):210-216.
- Grant, W.B. The likely role of vitamin D from solar ultraviolet-B irradiance in increasing cancer survival. *Anticancer research* 2006;26(4a):2605-2614.
- Grant, W.B. Roles of Solar UVB and Vitamin D in Reducing Cancer Risk and Increasing Survival. *Anticancer research* 2016;36(3):1357-1370.
- Grant, W.B., Juzeniene, A. and Moan, J.E. Review Article: Health benefit of increased serum 25(OH)D levels from oral intake and ultraviolet-B irradiance in the Nordic countries. *Scandinavian journal of public health* 2011;39(1):70-78.
- Grant, W.B., *et al.* An estimate of the economic burden and premature deaths due to vitamin D deficiency in Canada. *Molecular nutrition & food research* 2010;54(8):1172-1181.

- Gross, C., *et al.* Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *J Urol* 1998;159(6):2035-2039; discussion 2039-2040.
- Guilland, J.-C. La vitamine D (Coll. Professions santé). Lavoisier; 2015.
- Gulliford, T., *et al.* A phase I study of the vitamin D analogue EB 1089 in patients with advanced breast and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;78(1):6-13.
- Gunta, S.S., Thadhani, R.I. and Mak, R.H. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease. *Nature reviews. Nephrology* 2013;9(6):337-347.
- Gupta, R.P., *et al.* CYP3A4 is a human microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2004;19(4):680-688.
- Haq, A., *et al.* Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2018;175:4-11.
- Harant, H., *et al.* 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and a variety of its natural metabolites transcriptionally repress nuclear-factor-kappaB-mediated interleukin-8 gene expression. *European journal of biochemistry* 1997;250(1):63-71.
- Harris, S.S. and Dawson-Hughes, B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *The American journal of clinical nutrition* 1998;67(6):1232-1236.
- Haussler, M.R., *et al.* Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 2011;25(4):543-559.
- Haussler, M.R., *et al.* The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1998;13(3):325-349.
- Health, M.o., Family Welfare , G.o.I., UNICEF and Council, P. Comprehensive national nutrition survey (CNNS) national report. In.: Ministry of Health and Family Welfare New Delhi (India); 2019.
- Heaney, R.P. Vitamin D, nutritional deficiency, and the medical paradigm. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;88(11):5107-5108.
- Heaney, R.P. The Vitamin D requirement in health and disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2005;97(1-2):13-19.
- Heaney, R.P. Vitamin D in health and disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2008;3(5):1535-1541.
- Heilborn, J.D., *et al.* The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *The Journal of investigative dermatology* 2003;120(3):379-389.
- Heilborn, J.D., *et al.* Topical treatment with the vitamin D analogue calcipotriol enhances the upregulation of the antimicrobial protein hCAP18/LL-37 during wounding in human skin in vivo. *Experimental dermatology* 2010;19(4):332-338.
- Herrick, K.A., *et al.* Vitamin D status in the United States, 2011-2014. *The American journal of clinical nutrition* 2019;110(1):150-157.

- Hess, A.F. Rickets including Osteomalacia and Tetany. *Rickets including Osteomalacia and Tetany*. 1930.
- Hess, A.F. and Weinstock, M. Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultra-violet irradiation. *Journal of Biological Chemistry* 1924;62(2):301-313.
- Hess, A.F., Weinstock, M. and Helman, F.D. The antirachitic value of irradiated phytosterol and cholesterol. I. *Journal of Biological Chemistry* 1925;63(2):305-308.
- Hewison, M. Vitamin D and innate immunity. *Current opinion in investigational drugs (London, England : 2000)* 2008;9(5):485-490.
- Hewison, M., *et al.* Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2003;170(11):5382-5390.
- Hewison, M., *et al.* Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Molecular and cellular endocrinology* 2004;215(1-2):31-38.
- Holick, M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American journal of clinical nutrition* 2004;79(3):362-371.
- Holick, M.F. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *Southern medical journal* 2005;98(10):1024-1027.
- Holick, M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic proceedings* 2006;81(3):353-373.
- Holick, M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. In, *Mayo Clinic proceedings*. Elsevier; 2006. p. 353-373.
- Holick, M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation* 2006;116(8):2062-2072.
- Holick, M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation* 2006;116(8):2062-2072.
- Holick, M.F. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs & aging* 2007;24(12):1017-1029.
- Holick, M.F. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine* 2007;357(3):266-281.
- Holick, M.F. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and an up-to-date perspective. In, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 2015. p. 561-564.
- Holick, M.F., *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96(7):1911-1930.
- Holick, M.F. and Chen, T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition* 2008;87(4):1080s-1086s.
- Holick, M.F., Matsuoka, L.Y. and Wortsman, J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet (London, England)* 1989;2(8671):1104-1105.
- Hsieh, J.C., *et al.* Human vitamin D receptor is selectively phosphorylated by protein kinase C on serine 51, a residue crucial to its trans-activation function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991;88(20):9315-9319.

- Huldschinsky, K. Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1919;45(26):712-713.
- Hutchinson, M.S., *et al.* Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. *European journal of endocrinology* 2010;162(5):935-942.
- Hyppönen, E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes, obesity & metabolism* 2010;12(9):737-743.
- Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin, D. and Calcium. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Ross, A.C., *et al.*, editors, *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US)
- Copyright © 2011, National Academy of Sciences.; 2011.
- Jacobs, E.T., *et al.* Plasma levels of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and the risk of prostate cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2004;89-90(1-5):533-537.
- Janowsky, E.C., *et al.* Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Public health nutrition* 1999;2(3):283-291.
- Jenster, G., *et al.* Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997;94(15):7879-7884.
- Jiang, Y.J. and Bikle, D.D. LncRNA: a new player in $1\alpha, 25(\text{OH})(2)$ vitamin D(3) /VDR protection against skin cancer formation. *Experimental dermatology* 2014;23(3):147-150.
- Jones, G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American journal of clinical nutrition* 2008;88(2):582s-586s.
- Jones, G. 100 years of vitamin D: Historical aspects of vitamin D. *Endocrine Connections* 2022;11(4).
- Jones, G., Prosser, D.E. and Kaufmann, M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of biochemistry and biophysics* 2012;523(1):9-18.
- Jones, G., Strugnell, S.A. and DeLuca, H.F. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological reviews* 1998;78(4):1193-1231.
- Kamudoni, P., Poole, C. and Davies, S.J. An estimate of the economic burden of vitamin D deficiency in pregnant women in the United Kingdom. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2016;32(8):592-597.
- Khanim, F.L., *et al.* Altered SMRT levels disrupt vitamin D₃ receptor signalling in prostate cancer cells. *Oncogene* 2004;23(40):6712-6725.
- Kilkinen, A., *et al.* Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *American journal of epidemiology* 2009;170(8):1032-1039.
- Kwok, R.P., *et al.* Nuclear protein CBP is a coactivator for the transcription factor CREB. *Nature* 1994;370(6486):223-226.
- Lappe, J.M., *et al.* Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85(6):1586-1591.

- Larsen, E.R., Mosekilde, L. and Foldspang, A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2004;19(3):370-378.
- Lathers, D.M., *et al.* Phase IB study of 25-hydroxyvitamin D(3) treatment to diminish suppressor cells in head and neck cancer patients. *Hum Immunol* 2001;62(11):1282-1293.
- Lavie, C.J., Lee, J.H. and Milani, R.V. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58(15):1547-1556.
- Lawson, D.E., *et al.* Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 1971;230(5291):228-230.
- Leo, C. and Chen, J.D. The SRC family of nuclear receptor coactivators. *Gene* 2000;245(1):1-11.
- Lewis, S., *et al.* Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. *Molecular nutrition & food research* 2010;54(8):1092-1102.
- Li, J., *et al.* 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2008;112(1-3):122-126.
- Li, Y.C., *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *The Journal of clinical investigation* 2002;110(2):229-238.
- Lippi, G., Sanchis-Gomar, F. and Montagnana, M. Biological markers in older people at risk of mobility limitations. *Current pharmaceutical design* 2014;20(19):3222-3244.
- Litonjua, A.A. and Weiss, S.T. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;120(5):1031-1035.
- Liu, G., *et al.* Phase I trial of 1 α -hydroxyvitamin d(2) in patients with hormone refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(9):2820-2827.
- Liu, G., *et al.* Phase II study of 1 α -hydroxyvitamin D2 in the treatment of advanced androgen-independent prostate cancer. *Clinical Cancer Research* 2003;9(11):4077-4083.
- Liu, X., Baylin, A. and Levy, P.D. Vitamin D deficiency and insufficiency among US adults: prevalence, predictors and clinical implications. *The British journal of nutrition* 2018;119(8):928-936.
- Llewellyn, D.J., *et al.* Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Archives of internal medicine* 2010;170(13):1135-1141.
- Lo, C.W., *et al.* Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *The American journal of clinical nutrition* 1985;42(4):644-649.
- Lowe, L.C., *et al.* Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations, vitamin D receptor genotype and breast cancer risk in a UK Caucasian population. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2005;41(8):1164-1169.
- Ma, J., *et al.* Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States physicians. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 1998;7(5):385-390.
- MacGregor, G.A. and Cappuccio, F.P. The kidney and essential hypertension: a link to osteoporosis? *Journal of hypertension* 1993;11(8):781-785.

- Makin, G., *et al.* Target cell metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ to calcitroic acid. Evidence for a pathway in kidney and bone involving 24-oxidation. *The Biochemical journal* 1989;262(1):173-180.
- Martinez, M.E., *et al.* Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1996;88(19):1375-1382.
- Martins, D., *et al.* Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine* 2007;167(11):1159-1165.
- Matsuoka, L.Y., *et al.* Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 1987;64(6):1165-1168.
- Mawer, E.B., *et al.* Ultraviolet irradiation increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin-D-replete adults. *Mineral and electrolyte metabolism* 1984;10(2):117-121.
- Mazzocchetti, A., Caranci, N. and Addis, A. [Population ageing and health implication. Thinking time trends in Emilia-Romagna Region]. *Recenti progressi in medicina* 2014;105(5):191-197.
- McCarron, D.A., Morris, C.D. and Bukoski, R. The calcium paradox of essential hypertension. *The American journal of medicine* 1987;82(1b):27-33.
- Medzhitov, R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature reviews. Immunology* 2001;1(2):135-145.
- Mellanby, E. An experimental investigation on rickets. 1919. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 1989;5(2):81-87.
- Merlino, L.A., *et al.* Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis and rheumatism* 2004;50(1):72-77.
- Miller, J. and Gallo, R.L. Vitamin D and innate immunity. *Dermatologic therapy* 2010;23(1):13-22.
- Mithal, A., *et al.* Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis international* 2009;20:1807-1820.
- Mithal, A., *et al.* Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2009;20(11):1807-1820.
- Morelli, S., *et al.* The stimulation of MAP kinase by 1,25(OH)₂-vitamin D₃ in skeletal muscle cells is mediated by protein kinase C and calcium. *Molecular and cellular endocrinology* 2001;173(1-2):41-52.
- Morris, H.A. and Anderson, P.H. Autocrine and paracrine actions of vitamin d. *The Clinical biochemist. Reviews* 2010;31(4):129-138.
- Mosekilde, L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives. *Nutrition reviews* 2008;66(10 Suppl 2):S170-177.
- Munger, K.L., *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama* 2006;296(23):2832-2838.
- Nijnik, A. and Hancock, R.E. The roles of cathelicidin LL-37 in immune defences and novel clinical applications. *Current opinion in hematology* 2009;16(1):41-47.

- Niyonsaba, F., Nagaoka, I. and Ogawa, H. Human defensins and cathelicidins in the skin: beyond direct antimicrobial properties. *Critical reviews in immunology* 2006;26(6):545-576.
- Niyonsaba, F. and Ogawa, H. Protective roles of the skin against infection: implication of naturally occurring human antimicrobial agents beta-defensins, cathelicidin LL-37 and lysozyme. *Journal of dermatological science* 2005;40(3):157-168.
- Nnoaham, K.E. and Clarke, A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology* 2008;37(1):113-119.
- Norman, A.W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006;147(12):5542-5548.
- Norman, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American journal of clinical nutrition* 2008;88(2):491s-499s.
- Omdahl, J.L., *et al.* Overview of regulatory cytochrome P450 enzymes of the vitamin D pathway. *Steroids* 2001;66(3-5):381-389.
- Osborn, J.L., *et al.* Phase II trial of oral 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) in hormone refractory prostate cancer. *Urol Oncol* 1995;1(5):195-198.
- Otte, J.M., *et al.* Effects of the cathelicidin LL-37 on intestinal epithelial barrier integrity. *Regulatory peptides* 2009;156(1-3):104-117.
- Palacios, C. and Gonzalez, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2014;144:138-145.
- Pálmer, H.G., *et al.* Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *The Journal of cell biology* 2001;154(2):369-387.
- Parfitt, A.M., Qiu, S. and Rao, D.S. The mineralization index--a new approach to the histomorphometric appraisal of osteomalacia. *Bone* 2004;35(1):320-325.
- Pascussi, J.M., *et al.* Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *The Journal of clinical investigation* 2005;115(1):177-186.
- Pfeifer, M., Begerow, B. and Minne, H.W. Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2002;13(3):187-194.
- Pike, J.W., *et al.* Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression. *Vitamins and hormones* 2016;100:21-44.
- Pilz, S., *et al.* Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008;17(5):1228-1233.
- Pittas, A.G., *et al.* The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes care* 2007;30(4):980-986.
- Pludowski, P., *et al.* Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmunity reviews* 2013;12(10):976-989.

- Pludowski, P., *et al.* Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska* 2013;64(4):319-327.
- Plum, L.A. and DeLuca, H.F. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature reviews. Drug discovery* 2010;9(12):941-955.
- Polly, P., *et al.* VDR-Alien: a novel, DNA-selective vitamin D(3) receptor-corepressor partnership. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2000;14(10):1455-1463.
- Rabenberg, M., *et al.* Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis. *BMC public health* 2018;18(1):845.
- Rachez, C., *et al.* Ligand-dependent transcription activation by nuclear receptors requires the DRIP complex. *Nature* 1999;398(6730):824-828.
- Rachez, C., *et al.* A novel protein complex that interacts with the vitamin D3 receptor in a ligand-dependent manner and enhances VDR transactivation in a cell-free system. *Genes & development* 1998;12(12):1787-1800.
- Raina, V., *et al.* Alfacalcidol is a nontoxic, effective treatment of follicular small-cleaved cell lymphoma. *Br J Cancer* 1991;63(3):463-465.
- Rajakumar, K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics* 2003;112(2):e132-e135.
- Rajakumar, K., *et al.* SOLAR ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. *American journal of public health* 2007;97(10):1746-1754.
- Ramot, R., *et al.* Effect of Maternal Supplementation With Two Different Doses of Vitamin D During Lactation on Vitamin D Status, Anthropometry and Bone Mass of Infants: A Randomized Controlled Trial. *Indian pediatrics* 2022;59(4):276-282.
- Rana, G., *et al.* Prevalence and Correlates of Vitamin D Deficiency Among Children and Adolescents From a Nationally Representative Survey in India. *Indian pediatrics* 2023;60(3):202-206.
- Robsahm, T.E., *et al.* Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer causes & control : CCC* 2004;15(2):149-158.
- Rochel, N., *et al.* The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. *Molecular cell* 2000;5(1):173-179.
- Ross, A.C., *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96(1):53-58.
- Rostand, S.G. and Drüeke, T.B. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney international* 1999;56(2):383-392.
- Saccone, D., Asani, F. and Bornman, L. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene* 2015;561(2):171-180.
- Sarafin, K., *et al.* Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey. *The American journal of clinical nutrition* 2015;102(5):1044-1050.

- Schleicher, R.L., *et al.* National estimates of serum total 25-hydroxyvitamin D and metabolite concentrations measured by liquid chromatography–tandem mass spectrometry in the US population during 2007–2010. *The Journal of nutrition* 2016;146(5):1051-1061.
- Schleicher, R.L., *et al.* National Estimates of Serum Total 25-Hydroxyvitamin D and Metabolite Concentrations Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in the US Population during 2007-2010. *J Nutr* 2016;146(5):1051-1061.
- Schuster, I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochimica et biophysica acta* 2011;1814(1):186-199.
- Schwalfenberg, G. Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2007;53(5):841-854.
- Schwartz, G.G., *et al.* Phase I/II study of 19-nor-1alpha-25-dihydroxyvitamin D₂ (paricalcitol) in advanced, androgen-insensitive prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(24 Pt 1):8680-8685.
- Scragg, R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *International journal of epidemiology* 1981;10(4):337-341.
- Scragg, R., *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D₃ and its relation to physical activity and other heart disease risk factors in the general population. *Annals of epidemiology* 1992;2(5):697-703.
- Scragg, R., Sowers, M. and Bell, C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care* 2004;27(12):2813-2818.
- Scragg, R., Sowers, M. and Bell, C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care* 2004;27(12):2813-2818.
- Semba, R.D., *et al.* Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *European journal of clinical nutrition* 2010;64(2):203-209.
- Sentinelli, F., *et al.* The vitamin D receptor (VDR) gene rs11568820 variant is associated with type 2 diabetes and impaired insulin secretion in Italian adult subjects, and associates with increased cardio-metabolic risk in children. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2016;26(5):407-413.
- Sergeev, I.N. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and type 2 diabetes: Ca²⁺-dependent molecular mechanisms and the role of vitamin D status. *Hormone molecular biology and clinical investigation* 2016;26(1):61-65.
- Shaffer, P.L. and Gewirth, D.T. Structural basis of VDR-DNA interactions on direct repeat response elements. *The EMBO journal* 2002;21(9):2242-2252.
- Shea, R.L. and Berg, J.D. Self-administration of vitamin D supplements in the general public may be associated with high 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Annals of clinical biochemistry* 2017;54(3):355-361.
- Shipley, P., *et al.* Studies on experimental rickets. *J Biol Chem* 1921;45(2):343-348.
- Siddiqee, M.H., *et al.* High burden of hypovitaminosis D among the children and adolescents in South Asia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Health, Population and Nutrition* 2022;41(1):10.
- Skinner, H.G., *et al.* Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006;15(9):1688-1695.

- Slapak, C.A., *et al.* Treatment of acute myeloid leukemia in the elderly with low-dose cytarabine, hydroxyurea, and calcitriol. *Am J Hematol* 1992;41(3):178-183.
- Smolders, J., *et al.* The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2009;8(7):621-626.
- Souberbielle, J.-C., Maruani, G. and Courbebaisse, M. Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale* 2013;42(10):1343-1350.
- Souberbielle, J.C., *et al.* Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity reviews* 2010;9(11):709-715.
- Sözen, T., Özişik, L. and Başaran, N.Ç. An overview and management of osteoporosis. *European journal of rheumatology* 2017;4(1):46.
- Spedding, S., *et al.* Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients* 2013;5(12):5127-5139.
- Stumpf, W.E., *et al.* Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science (New York, N.Y.)* 1979;206(4423):1188-1190.
- Takeyama, K., *et al.* 25-Hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science (New York, N.Y.)* 1997;277(5333):1827-1830.
- Targher, G., Pichiri, I. and Lippi, G. Vitamin D, thrombosis, and hemostasis: more than skin deep. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2012;38(1):114-124.
- Thacher, T.D. The Burden of Vitamin D Deficiency in Indian Children: The Time is Right for Vitamin D Food Fortification. *Indian pediatrics* 2023;60(3):181-182.
- Tiffany, N.M., *et al.* High dose pulse calcitriol, docetaxel and estramustine for androgen independent prostate cancer: a phase I/II study. *J Urol* 2005;174(3):888-892.
- Trump, D.L., *et al.* Phase II trial of high-dose, intermittent calcitriol (1,25 dihydroxyvitamin D₃) and dexamethasone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 2006;106(10):2136-2142.
- Usui, E., *et al.* Unique property of liver mitochondrial P450 to catalyze the two physiologically important reactions involved in both cholesterol catabolism and vitamin D activation. *FEBS letters* 1990;274(1-2):175-177.
- von Essen, M.R., *et al.* Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nature immunology* 2010;11(4):344-349.
- Wacker, M. and Holick, M.F. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-148.
- Wactawski-Wende, J., *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354(7):684-696.
- Wahl, D.A., *et al.* A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Archives of osteoporosis* 2012;7:155-172.
- Wali, R.K., *et al.* 1,25(OH)₂ vitamin D₃ stimulates membrane phosphoinositide turnover, activates protein kinase C, and increases cytosolic calcium in rat colonic epithelium. *The Journal of clinical investigation* 1990;85(4):1296-1303.
- Wang, Y., Zhu, J. and DeLuca, H.F. Where is the vitamin D receptor? *Archives of biochemistry and biophysics* 2012;523(1):123-133.

- White, J.H. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infection and immunity* 2008;76(9):3837-3843.
- Wieder, R., *et al.* Pharmacokinetics and safety of ILX23-7553, a non-calcemic-vitamin D3 analogue, in a phase I study of patients with advanced malignancies. *Invest New Drugs* 2003;21(4):445-452.
- Williams, S.E. Vitamin D supplementation: Pearls for practicing clinicians. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2022;89(3):154-160.
- Wimalawansa, S. Vitamin D: what clinicians need to know. *Sri Lanka Journal of Diabetes Endocrinology and Metabolism* 2012;2(2).
- Wimalawansa, S. Vitamin D deficiency is a surrogate marker for visceral fat content, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and future metabolic complications. *J. Diabetes Metab. Disord. Control* 2016;3(1):1-10.
- Wimalawansa, S.J. Vitamin D: an essential component for skeletal health. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2011;1240:E1-12.
- Wimalawansa, S.J. Vitamin D in the new millennium. *Current osteoporosis reports* 2012;10(1):4-15.
- Wimalawansa, S.J. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2018;175:177-189.
- Wortsman, J., *et al.* Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition* 2000;72(3):690-693.
- Wu-Wong, J.R., *et al.* Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006;186(1):20-28.
- Zehnder, D., *et al.* Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86(2):888-894.
- Zhang, H.L. and Wu, J. Role of vitamin D in immune responses and autoimmune diseases, with emphasis on its role in multiple sclerosis. *Neuroscience bulletin* 2010;26(6):445-454.
- Zhou, C., *et al.* Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *The Journal of clinical investigation* 2006;116(6):1703-1712.
- Zhou, K., Assalita, S. and Williams, S.E. Confusion and hypercalcemia in an 80-year-old man. *Cleveland Clinic journal of medicine* 2017;84(4):281-286.
- Zhou, Q., *et al.* Vitamin D supplementation could reduce the risk of acute cellular rejection and infection in vitamin D deficient liver allograft recipients. *International immunopharmacology* 2019;75:105811.
- Zhu, J. and DeLuca, H.F. Vitamin D 25-hydroxylase - Four decades of searching, are we there yet? *Archives of biochemistry and biophysics* 2012;523(1):30-36.
- Zhu, J.G., *et al.* CYP2R1 is a major, but not exclusive, contributor to 25-hydroxyvitamin D production in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013;110(39):15650-15655.

Zittermann, A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *The British journal of nutrition* 2003;89(5):552-572.

Zittermann, A., Schleithoff, S.S. and Koerfer, R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *The British journal of nutrition* 2005;94(4):483-492.