



Reçu le :
25 mars 2010
Accepté le :
6 septembre 2010

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Vitamine D : un acteur majeur en santé ?

Vitamin D revisited: A cornerstone of health?

J. Bacchetta^{a,*,b,c,d}, B. Ranchin^b, L. Dubourg^{c,e}, P. Cochat^{b,c}

^a *Division of Pediatric Nephrology, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, États-Unis*

^b *Centre de référence des maladies rénales rares, service de néphrologie et rhumatologie pédiatriques, hôpital Femme-Mère-Enfant, 69477 Bron, France*

^c *Université de Lyon, 69008 Lyon, France*

^d *Inserm U 831, 69003 Lyon, France*

^e *Service d'exploration fonctionnelle rénale et métabolique, hôpital Édouard-Herriot, 69003 Lyon, France*

Summary

There is a recent renewed interest in vitamin D metabolism and pathophysiology, due to its recent description as a hormone with a positive impact on global health rather than a strictly bone hormone: vitamin D could be a protective factor against infection, autoimmunity, cardiovascular morbidity, and cancer. By contrast, vitamin D deficiency appears to be increasingly frequent worldwide. We propose a review of these new aspects of vitamin D metabolism, with a focus on vitamin D status in a local pediatric cohort. There is an urgent need for revisiting current guidelines on vitamin D supplementation and for closely monitoring serum vitamin D in children with chronic diseases, i.e., at greater risk of cardiovascular impairment, bone morbidity, infectious disease, and acute inflammation.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

La connaissance de la physiologie de la vitamine D a considérablement progressé, la faisant passer du rôle d'hormone à tropisme purement phosphocalcique et osseux à celui d'hormone jouant un rôle global sur la santé (anti-infectieux, anti-inflammatoire, antitumoral et protecteur cardiovasculaire). En parallèle à cette description d'effets pléiotropes à la fois dans des modèles cellulaires, des modèles animaux et des études cliniques, de plus en plus d'études épidémiologiques ont montré l'importance de la carence en vitamine D dans la population générale. Nous proposons une revue de la littérature, en l'illustrant de données lyonnaises sur le statut vitaminique D d'une population pédiatrique. À la lumière de ces nouvelles données physiopathologiques d'une part et au vu de la proportion d'enfants français semblant souffrir de déficit en vitamine D d'autre part, il apparaît urgent de réfléchir à une actualisation des recommandations actuelles de supplémentation systématique en vitamine D et de surveiller régulièrement les concentrations sériques de vitamine D chez les enfants souffrant de pathologies chroniques, d'autant plus qu'ils sont à risque de poussées inflammatoires, de complications osseuses, cardiovasculaires ou infectieuses.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunité, Os, Vitamine D

1. Introduction

La vitamine D est une hormone liposoluble dont la biosynthèse commence au niveau cutané sous l'effet du rayonne-

ment ultraviolet, et se termine au niveau rénal par l'hydroxylation en position 1, après plusieurs étapes successives (*fig. 1*). Elle existe sous 2 formes principales : la forme de stockage (25 OH vitamine D₃ ou calcidiol) et la forme active (1-25 OH₂ vitamine D₃ ou calcitriol) [1]. La 1-25 OH₂ vitamine D₃ est une hormone stéroïde qui agit au niveau cellulaire après une liaison initiale cytoplasmique

* Auteur correspondant.

e-mail : justine.bacchetta@chu-lyon.fr, j.bacchetta@laposte.net

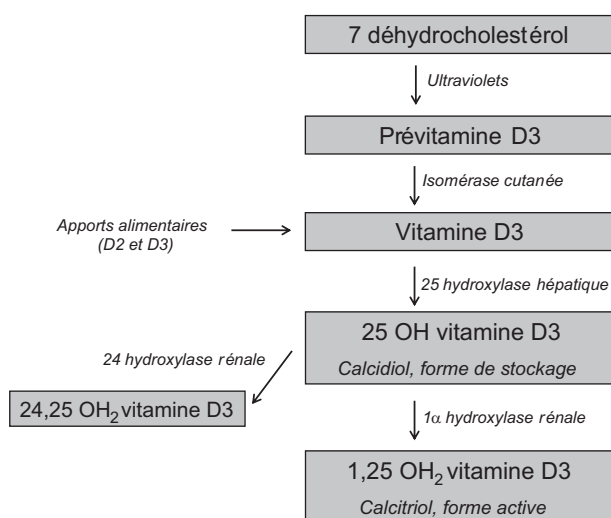


Figure 1. Les grandes étapes de la biosynthèse de la vitamine D.

au récepteur de la vitamine D (VDR) qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, puis migration dans le noyau de la cellule et fixation sur une séquence *retinoic X receptor* (RXR). L'hétérodimère ainsi formé se fixe sur le *vitamin D responsive element* (VDRE) et déclenche l'expression ou la répression des gènes cibles contrôlés par la vitamine D [1,2]. Même si classiquement, la 25 OH vitamine D3 est considérée comme une forme de stockage sans activité biologique, il est important de noter que le VDR peut également se lier à elle, avec cependant une affinité 3 fois plus faible qu'avec la 1-25 OH₂ vitamine D3 [2].

Jusqu'à une époque récente, la concentration minimale satisfaisante en vitamine D était définie comme celle permettant de prévenir la survenue du rachitisme carenciel chez l'enfant et de l'ostéomalacie chez l'adulte, soit environ 8 ng/mL (20 nmol/L) [3]. Cependant, en 2010, la plupart des experts internationaux s'accordent pour fixer chez l'adulte le seuil du déficit en vitamine D à 20 ng/mL (50 nmol/L) de 25 OH vitamine D et celui de l'insuffisance en vitamine D à 30 ng/mL (75 nmol/L) [3]. Pour l'enfant, il n'y a pas de consensus et on considère qu'une concentration sérique minimale de 20 ng/mL est nécessaire [4].

La connaissance de la physiologie de la vitamine D a considérablement progressé ces dernières années, la faisant passer du rôle d'hormone à tropisme purement phosphocalcique et osseux à celui d'hormone jouant un rôle global sur la santé (anti-infectieux, anti-inflammatoire, antitumoral et protecteur cardiovasculaire) [3]. En parallèle à cette description d'effets pléiotropes, de plus en plus d'études épidémiologiques ont montré l'importance de la carence en vitamine D dans la population générale. Nous proposons une revue de la littérature sur ce sujet, en illustrant de données lyonnaises sur le statut vitaminique D d'une population pédiatrique.

2. Vitamine D et physiologie du métabolisme phosphocalcique et osseux

Les principaux rôles de la vitamine D dans la régulation de la calcémie, de la phosphatémie et de l'homéostasie osseuse sont bien connus. Au niveau intestinal, la vitamine D stimule l'absorption de calcium et de phosphore, permettant ainsi de maintenir un état de normocalcémie nécessaire pour une minéralisation osseuse adéquate. Au niveau rénal, la vitamine D stimule la réabsorption tubulaire de calcium. La vitamine D inhibe également la synthèse de parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant et phosphaturiant [1]. À l'inverse, la PTH stimule l'expression de la 1α hydroxylase, pour stimuler la conversion de 25 OH en 1-25 OH₂ vitamine D3. C'est l'inverse avec le *fibroblast growth factor 23* (FGF 23), une hormone hyperphosphaturiant, qui inhibe la synthèse de la 1α hydroxylase et stimule la synthèse de la 24 hydroxylase (les 2 mécanismes associés induisant donc une diminution de la 1-25 OH₂ vitamine D3) avec un rétrocontrôle positif de la 1-25 OH₂ vitamine D3 sur la synthèse de FGF 23 par l'ostéocyte [5]. L'ensemble de ces régulations est représenté dans la fig. 2. Au niveau osseux, la 1-25 OH₂ vitamine D3 n'a pas d'effet direct sur la minéralisation, mais elle agit par le maintien d'une calcémie et d'une phosphatémie efficaces [2]. Au niveau ostéoblastique, elle stimule la sécrétion de nombreuses protéines spécifiques (par exemple, ostéocalcine, ostéoprotégérine et RANK ligand) alors qu'au niveau ostéoclastique, elle stimule la différenciation des précurseurs myélomonocytaires en lignées ostéoclastiques [2].

Lorsque la concentration sérique en 25 OH vitamine D excède 200 ng/mL, ce qui est exceptionnel en pratique, les effets toxiques de la vitamine D peuvent théoriquement s'observer, tout particulièrement l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie.

3. Vitamine D en pratique quotidienne

La vitamine D peut être de forme D2 ou D3, la forme D2 (ergocalciférol) étant d'origine végétale alors que la forme D3 (cholécalférol) est celle d'origine animale. En cas de supplémentation quotidienne, on peut donner indifféremment les formes D2 ou D3, alors qu'en cas de supplémentation mensuelle ou trimestrielle, il faut préférer une forme D3 du fait de sa demi-vie plus longue. Ainsi, la vitamine D3 semble au moins 3 fois plus efficace que la vitamine D2, même si les 2 peuvent avoir un effet biologique [4,6].

En termes de dosages biologiques, 2 pièges sont à éviter :

- plusieurs méthodes de dosages de 25 OH vitamine D sont disponibles sur le marché qui mesurent soit la D2 et la D3 ensemble, soit uniquement la D3, soit la D2 et la D3 avec une plus faible affinité pour la D2 : il faut donc bien connaître le kit de dosage utilisé avant de conclure à une inefficacité de la supplémentation en D2 si le kit ne dose que la D3 [4] ;

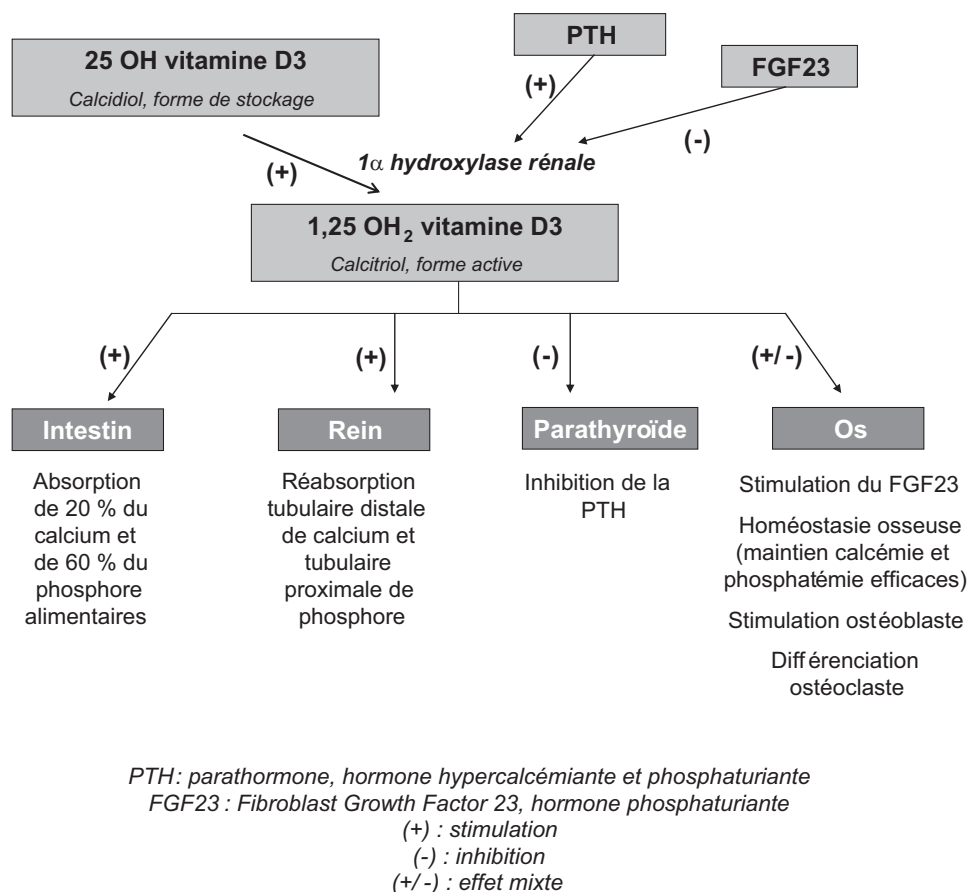


Figure 2. Vitamine D et homéostasie phosphocalcique.

• les dosages de la 25 OH vitamine D et de la 1-25 OH₂ vitamine D sont disponibles, mais ils évaluent 2 étapes différentes de la biosynthèse de la vitamine D, et doivent donc s'interpréter de manière différente, comme rappelé à titre d'exemple pour la distinction des rachitismes en fonction de l'étiologie dans le [tableau I](#).

Pour une supplémentation médicamenteuse, plusieurs formes de vitamine D sont disponibles sur le marché :

• la **vitamine D3 (colécalciférol, Uvédose®)** et la **vitamine D2 (ergocalciférol, Stérogyl® ou Uvestérol®)** sont données en prévention ou en traitement des carences en vitamine D ;

• la **1α-hydroxycolécalférol (Un-Alfa®)** ou **calcitriol** de synthèse (Rocaltrol®) donnés **par exemple en cas d'insuffisance rénale ou de rachitisme d'origine génétique**.

Les noms commerciaux et les indications thérapeutiques sont donnés à titre indicatif et ne sont pas exhaustifs.

4. Nouvelles données de physiologie sur la vitamine D

Au cours de la dernière décennie, de nombreuses données ont permis de montrer que la vitamine D avait un effet protecteur

Tableau I

Intérêt clinique des 2 dosages différents de la vitamine D pour le diagnostic étiologique des rachitismes.

	Rachitisme carentiel	Rachitisme par mutation de la 1α hydroxylase (VDDR1)	Rachitisme par mutation du VDR (VDDR2)	Rachitisme hypophosphatémique
Calcémie	Normale ou diminuée	Diminuée	Diminuée	Normale
Phosphatémie	Normale ou diminuée	Diminuée	Diminuée	Diminuée
Phosphatases alcalines	Augmentées	Augmentées	Augmentées	Augmentées
Parathormone	Augmentée	Augmentée	Augmentée	Normale
25 OH vitamine D	Diminuée	Normale	Normale	Normale
1-25 OH ₂ vitamine D	Diminuée, parfois augmentée	Diminuée	Augmentée	Normale

VDDR1 : vitamin D dependent rickets type 1 ; VDDR2 : vitamin D dependent rickets type 2 ; VDR : récepteur de la vitamine D.

contre les infections, les pathologies auto-immunes, les cancers et les affections cardiovasculaires. Ainsi, un déficit en vitamine D est un facteur de risque de survenue de diabète de type 1, de cancer (et en particulier cancers du côlon, de la prostate et du sein), de maladies inflammatoires ou dysimmunitaires (sclérose en plaques, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux) et d'infection (tuberculose, épisodes ORL hivernaux) [7-15]. Ces associations sont d'ailleurs cohérentes avec la notion épidémiologique classique d'un risque accru de diabète et de pathologies dysimmunitaires quand la latitude augmente. Le [tableau II](#) présente de manière non exhaustive différentes études visant à évaluer l'impact du déficit en vitamine D sur la survenue de certaines pathologies [3,12,13,16-40].

Au niveau cellulaire, la vitamine D pourrait inhiber la voie des lymphocytes TH1 en stimulant la voie TH2 [29], alors qu'au niveau cytokinique, l'activation du VDR induit à la fois une diminution des cytokines pro-inflammatoires (*tumor necrosis factor* α [TNF α]), interleukine 1, interféron γ) et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (notamment, l'interleukine 10). À noter également que la vitamine D entraîne une augmentation des agents antithrombotiques (antithrombine 3 et thrombomoduline notamment) [41].

Parallèlement à ces effets hormonaux systémiques, la vitamine D semble agir comme une cytokine, avec un rôle paracrine local sur la croissance et la différenciation cellulaires, l'apoptose, l'angiogenèse et l'immunomodulation [1,3]. En effet, si la 1- α hydroxylation est essentiellement rénale, des synthèses locales de vitamine D par cette enzyme ont également été décrites au niveau de nombreux types cellulaires (macrophages, ostéoblastes, kératinocytes, cellules placentaires) [1].

Près d'un siècle après le prix Nobel de Niels Finsen pour ses travaux sur le traitement de la tuberculose par l'exposition solaire (1903), 2 propriétés connues depuis plus de 2 décennies semblent essentielles au niveau du système immunitaire : l'inhibition de la prolifération lymphocytaire T par la vitamine D d'une part, et la capacité des macrophages à synthétiser cette vitamine d'autre part [42,43]. La connaissance de la biologie de la vitamine D au niveau du macrophage a en effet récemment progressé de manière considérable. La 1-25 OH₂ vitamine D₃ produite localement active le macrophage grâce à la synthèse d'un peptide antimicrobien cationique, la cathélicidine, impliqué dans la première ligne de défense contre *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent pathogène responsable de la tuberculose [44]. Liu et al. ont démontré que des macrophages en culture dans un milieu pauvre en 25 OH vitamine D étaient incapables de synthétiser la cathélicidine et de se défendre contre *M. tuberculosis* [45]. La cathélicidine est présente au niveau systémique et peut être dosée dans le sérum par un dosage de type Elisa [46]. Chez des patients adultes en hémodialyse, Gombart et al. ont récemment montré que des concentrations sériques de cathélicidine dans le tertile inférieur étaient associées à un risque accru de

mortalité par infection [47]. Ainsi, la vitamine D semble avoir un rôle fondamental et global pour la santé, avec des effets pléiotropes, à la fois locaux et systémiques.

5. Déficit en vitamine D : pourquoi est-il de plus en plus fréquent ? Situation dans la population pédiatrique française

Le déficit en vitamine D est fréquent dans la population générale et encore plus chez les patients souffrant de pathologies chroniques : ainsi, d'après 2 études récentes, 77 et 58 % des enfants souffrant de maladie rénale chronique (respectivement aux États-Unis et en Grande-Bretagne), ont un déficit en vitamine D, malgré les recommandations pédiatriques internationales de prise en charge de l'ostéodystrophie rénale [48-50].

Chez les adultes, l'étude de Melamed et al. à partir des données du *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) a montré une augmentation significative de la mortalité, toutes causes confondues, quand la concentration en 25 OH vitamine D diminuait [16], dans un contexte où seulement 20 % de la population étudiée avait une 25 OH vitamine D supérieure à 30 ng/mL [51].

Plusieurs explications sont avancées pour expliquer l'augmentation importante de la prévalence du déficit en vitamine D :

- la tendance à l'autolimitation de l'exposition solaire, liée à des activités quotidiennes réalisées de plus en plus souvent à l'intérieur et à des campagnes d'information pour réduire le risque de cancer de la peau ;
- la relative pauvreté des alimentations occidentales en vitamine D ;
- l'augmentation de la prévalence de l'obésité à l'échelle mondiale, puisqu'il semble y avoir un lien fort entre métabolisme de la vitamine D, surpoids et adipocytes [3,52].

Dans une cohorte lyonnaise monocentrique prospective transversale ayant pour but de déterminer des valeurs de référence du FGF 23 en fonction du débit de filtration glomérulaire (mesuré par clairance de l'inuline), de l'âge et du sexe [5], nous avons pu montrer qu'une grande majorité d'enfants, qu'ils soient insuffisants rénaux ou pas, étaient carencés en vitamine D ([tableau III](#)). En effet, dans cette cohorte de 227 enfants (119 garçons, âge 11 ± 4 ans, poids 37 ± 16 kg, taille 140 ± 20 cm, débit de filtration glomérulaire 98 ± 34 mL/min pour $1,73 \text{ m}^2$) (résultats exprimés en moyenne $\pm$ déviation standard), plus de la moitié avaient une fonction rénale normale (entre 90 et 140 mL/min pour $1,73 \text{ m}^2$). Ces résultats confirment la prévalence importante de déficit en 25 OH vitamine D dans une population pédiatrique française, chez des enfants régulièrement suivis et donc a priori plus susceptibles de recevoir une supplémentation vitaminique D à l'entrée de l'hiver... Malheureusement, cette donnée n'était pas disponible pour l'analyse.

Tableau II**Déficit en vitamine D et risque de survenue de pathologies systémiques ou dysimmunitaires.****Adultes**

Évènement	Résultats	Réf
Mortalité globale	NHANES III (13 331 adultes américains) : association entre 25 OH-D basse et âge, sexe féminin, ethnies non caucasiennes, diabète, tabagisme et IMC élevé. D'une manière générale, avoir une concentration sérique en 25 OH-D dans le quartile le plus bas (< 17,8 ng/mL) augmente le risque de mortalité de 26 % Cohorte prospective de 3258 patients ayant une coronarographie, suivi médian 7,7 ans : une concentration sérique basse de 25 OH-D à l'inclusion est un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire et de mortalité globale	[16] [17]
Diabète de type 2	Méta-analyse (13 études observationnelles et 18 essais thérapeutiques) : l'association entre 25 OH-D et devenir « cardiométabolique » est incertaine, notamment en ce qui concerne la survenue de diabète de type 2	[18]
Cancer du sein	Méta-analyse (2 études, 1760 sujets) : les femmes avec une concentration sérique en 25 OH-D aux environs de 52 ng/mL (correspondant à des apports journaliers de 4000 UI) ont un risque de cancer du sein diminué de 50 % par rapport aux femmes avec concentration sérique en 25 OH-D inférieure à 13 ng/mL	[19]
Cancer du côlon	Méta-analyse (17 études) : relation inverse entre concentration sérique en 25 OH-D et risque d'adénome colique Méta-analyse (8 études) : relation inverse entre concentration sérique en 25 OH-D et risque de cancer colorectal Méta-analyse (5 études) : la prise quotidienne de 1000 à 2000 UI de vitamine D3 pourrait diminuer le risque de cancer colorectal	[20] [21] [22]
Maladies cardiovasculaires	NHANES III : association entre concentration sérique basse de 25 OH-D et artériopathie périphérique NHANES III (16 603 adultes) : les adultes avec pathologie cardiovasculaire (angor, infarctus ou accident vasculaire cérébral) ont après ajustement une proportion plus importante de déficit en 25 OH-D par rapport aux adultes sans pathologie cardiovasculaire (29 % vs 21 %, $p < 0,001$) Cohorte prospective de 3316 patients ayant une coronarographie, suivi médian 7,7 ans : une concentration sérique basse de 25 OH-D à l'inclusion est un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire et de survenue d'accident vasculaire cérébral. Résultats similaires pour le risque de dysfonction myocardique et de mort subite	[17] [23–26]
Obésité	Association entre 25 OH-D basse et obésité (au moins 2 facteurs à prendre en compte : rétention de vitamine D dans le tissu adipeux et gain de poids plus important en situation de déficit en vitamine D) Chez les personnes obèses avec chirurgie (by-pass intestinal), augmentation rapide de la 25 OH-D en postopératoire, en parallèle de la perte de poids	[3] [27]
Polyarthrite rhumatoïde	Association entre concentration basse en 25 OH-D et augmentation du risque de survenue de polyarthrite rhumatoïde d'une part, et entre concentration basse en 25 OH-D et plus importante activité de la pathologie d'autre part	[12] [28] [29]
Lupus	Étude de 123 patients avec diagnostic récent de lupus (et 240 témoins) : chez les patients lupiques caucasiens, 25 OH-D significativement plus basse Étude de cohorte, 186 389 femmes américaines : il ne semble pas exister d'association entre apports de vitamine D et risque de survenue de lupus Chez les patients lupiques, corrélation inverse entre 25 OH-D sérique et activité de la pathologie	[13] [30] [31]
Sclérose en plaques	L'hypovitaminose D semble être associée au risque de sclérose en plaques. Par ailleurs, des polymorphismes spécifiques de la 1 α hydroxylase sont associés à la sclérose en plaques	[32]

Tableau II (Suite)

Enfants		
Évènement	Résultats	Réf
Santé globale	6271 enfants entre 1 et 21 ans évalués (NHANES) 9 % de déficit, 61 % d'insuffisance Association entre concentration sérique basse en 25 OH-D et augmentation de la PTH et de la pression artérielle systolique, et diminution de la calcémie et du HDL cholestérol	[34]
Diabète de type 1	Méta-analyse (5 études) : une supplémentation précoce en vitamine D est un facteur protecteur vis à vis de la survenue de diabète de type 1, avec probablement un effet dose-dépendant	[35]
Asthme et infections respiratoires	Revue : 2 facteurs à prendre en compte : un déficit précoce en vitamine D est associé à un risque augmenté d'asthme d'une part, et chez les enfants asthmatiques, un déficit en vitamine D (25 OH-D < 30 ng/mL) est un facteur associé à une augmentation de la fréquence des exacerbations d'autre part NHANES III : le risque d'infections des voies respiratoires hautes est plus élevé en cas de 25 OH-D basse (< 10 ng/mL), par comparaison aux personnes avec une 25 OH-D > 30 ng/mL (OR : 1,36 ; $p = 0,04$) Chez les enfants asthmatiques, la 25 OH-D sérique est négativement corrélée à la concentration sérique en IgE et au nombre d'aéroallergènes positifs (prick-tests) Chez les enfants asthmatiques, il existe une association entre 25 OH-D basse et besoins plus élevés en corticoïdes inhalés Étude de 55 enfants avec bronchiolite, 50 enfants avec pneumopathies et 92 contrôles : les enfants admis en réanimation/soins intensifs pour infection respiratoire basse étaient plus souvent déficitaires en 25 OH-D par rapport aux contrôles	[36-40]
Périnatalité ^a	Un déficit en 25 OH-D chez la mère serait un facteur de risque de prématurité et de chorio-amnionite	

NHANES III : Third National Health and Nutrition Examination Survey ; 25 OH-D : 25 OH vitamine D ; PTH : parathormone ; IMC : indice de masse corporelle ; OR : odds ratio.

^a Holick, résultats non publiés (présentés en 2010).

6. Recommandations actuelles de supplémentation des enfants en vitamine D

L'académie américaine de pédiatrie a publié en 2008 des recommandations d'apports journaliers d'au moins 400 UI/j chez les enfants sains, y compris les adolescents [8], en insistant sur les groupes à risque de carence vitaminique D : enfants avec peau pigmentée, anciens prématurés, enfants nés de mère déficitaires en vitamine D, enfants en allaitement maternel exclusif et enfants vivant sous des latitudes élevées [4]. En parallèle, la limite supérieure d'apports quotidiens en vitamine D a été fixée par les instances américaines (Food and Nutrition Board) à 2000 UI. Une revue publiée par Bischoff-Ferrari et al. en 2006 concluait que pour amener 50 % d'une population à des concentrations supérieures à 30 ng/mL, il faudrait des apports journaliers de 1000 UI, indépendamment de l'origine ethnique [53].

En France, les schémas de supplémentation en vitamine D chez l'enfant sont classiquement les suivants : apports journaliers entre 0 et 18 mois (dose entre 600 et 1000 UI/j, doublée en cas de facteur de risque de carence), puis apports journaliers ou ponctuels chez les enfants de 18 mois à 5 ans

(1000 UI/j ou 100 000 UI tous les 3 mois) et enfin apports ponctuels de 5 à 13 ans (100 000 UI par an, à l'entrée de l'hiver). Plusieurs études ont bien montré qu'il existait un déficit en vitamine D dans des populations d'adolescents français non malades, notamment en fin de puberté [54,55]. Il en est découlé les recommandations du programme national nutrition santé (PNNS 2004) : pour tous les enfants de plus de 3 ans et les adolescents, les apports conseillés en vitamine D sont de 5 µg (200 UI) par jour, avec les conseils diététiques suivants : consommer au moins 2 fois par semaine du poisson (en privilégiant les poissons gras, apportant entre 3 et 20 µg, soit 15 à 800 UI de vitamine D pour 100 mg), consommer des produits enrichis en vitamine D (par exemple, certains laits, certains produits laitiers de consommation courante, certaines huiles végétales) et s'exposer régulièrement mais raisonnablement au rayonnement solaire (15 à 30 min/j, avec une photoprotection nécessaire lors des situations de fort ensoleillement). À ces conseils, s'ajoutent également la nécessité d'apports calciques suffisants et la promotion d'une activité physique régulière, les 2 étant nécessaires pour optimiser le pic de masse osseuse et ainsi limiter le risque de fractures sur le très long terme.

En pratique, les apports en vitamine D peuvent être de 2 types : les apports endogènes (grâce à la biotransformation

Tableau III

Le déficit en vitamine D est indépendant du débit de filtration glomérulaire (DFG) dans une population pédiatrique française suivie en néphrologie pédiatrique.

Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73 m ²)	> 140	90–139	60–89	30–59	p
n	20	116	61	28	
Âge (années)	10 ± 5	11 ± 4	12 ± 4	13 ± 4	*d
Z-score taille	0,2 ± 1,2	0,0 ± 1,6	–0,1 ± 1,4	–1,0 ± 0	*cd
Z-score poids	0,7 ± 1,8	0,4 ± 2,2	0,5 ± 2,3	–0,1 ± 2,7	
25 OH vitamine D, moyenne ± S.D. (ng/mL)	22 ± 11	24 ± 10	26 ± 10	23 ± 7	
25 OH, médiane (ng/mL)	24	22	26	23	
Proportion d'insuffisance en 25 OH vitamine D (%)	30	37	39	50	**
Proportion de déficit en 25 OH vitamine D (%)	45	41	34	39	**
Proportion d'enfants carencés en 25 OH vitamine D (%)	75	78	73	89	**
Calcémie (mmol/L)	2,40 ± 0,12	2,42 ± 0,09	2,45 ± 0,11	2,43 ± 0,15	
Phosphatémie (mmol/L)	1,45 ± 0,22	1,42 ± 0,21	1,38 ± 0,22	1,43 ± 0,24	
1-25 OH ₂ vitamine D (pmol/L)	157 ± 58	160 ± 74	157 ± 74	107 ± 51	*cd
Parathormone (pg/mL)	35 ± 16	33 ± 18	50 ± 21	62 ± 28	*bcd

*p < 0,05 pour les comparaisons multigroupes (tests par Anova ou Kruskal Wallis) ; ** : test du Chi² non significatif entre les groupes. Les patients avec un DFG inférieur à 30 mL/min pour 1,73 m² (n = 2) n'ont pas été inclus dans le tableau.

a, p < 0,05 en comparant les 2 groupes 90–139 et supérieur à 140 mL/min pour 1,73 m² ; b, p < 0,05 en comparant les 2 groupes 90–139 and 60–89 mL/min par 1,73 m² ; c, p < 0,05 en comparant les 2 groupes 60–89 and 30–59 mL/min par 1,73 m² ; d, p < 0,05 en comparant les 2 groupes 90–139 and 30–59 mL/min par 1,73 m².

cutanée du déhydrocholestérol sous l'effet des rayons ultraviolets B entre 290 et 315 nm, variable selon le type de pigmentation, la latitude, la période de la journée, la saison, les conditions météorologiques, les vêtements et la photo-protection utilisée) et les apports exogènes (nourriture, supplémentation médicamenteuse ou alimentaire) [1]. Environ 80 % de la vitamine D provient de la biosynthèse cutanée [2] mais dans tous les cas, il faut tenir compte du contexte général de l'enfant et des apports en vitamine D dans son alimentation, avant de prescrire ou non une supplémentation médicamenteuse [8].

Peu d'aliments sont naturellement riches en vitamine D (poissons gras tels saumon, morue, maquereau, sardine...), mais certains aliments sont enrichis, notamment depuis la circulaire du 11 octobre 2001 autorisant la supplémentation en vitamine D dans les laits et produits laitiers frais de consommation courante (Journal officiel de la République française du 19 octobre 2001). En ce qui concerne les préparations lactées pour nourrissons, l'arrêté plus ancien du 13 février 1992 impose l'adjonction de vitamine D dans ces produits (40–100 UI/100 kcal).

Chez les enfants ayant des pathologies chroniques et notamment les enfants exposés à une corticothérapie régulière, il est licite de surveiller régulièrement les concentrations sériques de vitamine D et de les supplémenter si nécessaire [56]. L'académie américaine de pédiatrie, pour sa part, préconise chez ces enfants un suivi trimestriel de la concentration sérique de vitamine D et biennuel de la PTH et des marqueurs osseux [8].

7. Conclusions et perspectives

À la lumière de ces nouvelles données physiopathologiques qui recentrent la vitamine D non plus comme une hormone à tropisme uniquement osseux et phosphocalcique, mais comme une hormone « d'intérêt général », et au vu du nombre élevé d'enfants présentant un déficit en vitamine D, il paraît urgent de réfléchir à une actualisation ou à une intensification des recommandations actuelles de supplémentation en vitamine D, et de surveiller régulièrement les concentrations sériques chez les enfants souffrant de pathologies chroniques, d'autant plus qu'ils sont à risque de poussée inflammatoire, de complications osseuses, cardiovasculaires ou infectieuses. Cela pose les bases pour conduire des études de grande envergure visant à mieux appréhender l'impact d'une supplémentation systématique à grande échelle et pour éliminer de manière certaine les potentiels effets secondaires d'une telle supplémentation.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Remerciements

Justine Bacchetta a reçu une bourse de l'Académie française (Jean-Walter Zellidja, 2009), une bourse de la réunion pédiatrique de la région Rhône-Alpes (RPRRA, 2009) et une bourse Evian/société française de pédiatrie 2010 pour le projet de recherche « Interface vitamine D et macrophages chez l'enfant en dialyse péritonéale ».

Références

- [1] Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 106–14.
- [2] St Arnaud R, Demay MB. Vitamin D biology. In: Glorieux FH, editor. *Pediatric bone, biology and diseases*. London: Elsevier Science; 2003. p. 193–215.
- [3] Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471–8.
- [4] Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398–417.
- [5] Bacchetta J, Dubourg L, Harambat J, et al. The influence of glomerular filtration rate and age on fibroblast growth factor 23 serum levels in pediatric chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1741–8.
- [6] Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387–91.
- [7] Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *Proc Nutr Soc* 2000;59:531–5.
- [8] Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142–52.
- [9] Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3.
- [10] Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2009;29:3687–98.
- [11] Nancy AL, Yehuda S. Prediction and prevention of autoimmune skin disorders. *Arch Dermatol Res* 2009;301:57–64.
- [12] Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:72–7.
- [13] Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:532–7.
- [14] Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, et al. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:793–8.
- [15] Rehman PK. Subclinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr* 1994;40:58.
- [16] Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629–37.
- [17] Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340–9.
- [18] Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307–14.
- [19] Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708–11.
- [20] Wei MY, Garland CF, Gorham ED, et al. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008;17:2958–69.
- [21] Yin L, Grandi N, Raum E, et al. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:13–25.
- [22] Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210–6.
- [23] Melamed ML, Muntner P, Michos ED, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1179–785.
- [24] Kendrick J, Targher G, Smits G, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009;205:255–60.
- [25] Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008;39:2611–3.
- [26] Pilz S, Marz W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927–35.
- [27] de Luis DA, Pacheco D, Izaola O, et al. Clinical results and nutritional consequences of biliopancreatic diversion: three years of follow-up. *Ann Nutr Metab* 2008;53:234–9.
- [28] Oelzner P, Muller A, Deschner F, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193–8.
- [29] Cutolo M, Otsa K, Uprus M, et al. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:59–64.
- [30] Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008;67:530–5.
- [31] Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis* 2010;69:1155–7.
- [32] Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010;133:1869–88.
- [33] Sundqvist E, Baarnhielm M, Alfredsson L, et al. Confirmation of association between multiple sclerosis and CYP27B1. *Eur J Hum Genet* 2010.
- [34] Johnson MD, Nader NS, Weaver AL, et al. Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and plasma glucose and lipid levels in pediatric outpatients. *J Pediatr* 2010;156:444–9.
- [35] Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512–7.
- [36] Ginde AA, Sutherland ER. Vitamin D in asthma: panacea or true promise? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:59–60.
- [37] Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:52e5–8e5.
- [38] Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:995–1000.
- [39] Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:765–71.
- [40] McNally JD, Leis K, Matheson LA, et al. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:981–8.
- [41] Kovacs CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1355–63.

- [42] Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *J Clin Invest* 1984;74:1451–5.
- [43] Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, et al. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983;72:1856–60.
- [44] Adams JS, Ren S, Liu PT, et al. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol* 2009;182:4289–95.
- [45] Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770–3.
- [46] Sorensen O, Cowland JB, Askaa J, et al. An Elisa for hCAP-18, the cathelicidin present in human neutrophils and plasma. *J Immunol Methods* 1997;206:53–9.
- [47] Gombart AF, Bhan I, Borregaard N, et al. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis* 2009;48:418–24.
- [48] Menon S, Valentini RP, Hidalgo G, et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1831–6.
- [49] Belostotsky V, Mughal MZ, Berry JL, et al. Vitamin D deficiency in children with renal disease. *Arch Dis Child* 2008;93:959–62.
- [50] Klaus G, Watson A, Edefonti A, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006;21:151–9.
- [51] Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008;88:558S–64S.
- [52] Li J, Byrne ME, Chang E, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;112:122–6.
- [53] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18–28.
- [54] Zeghoud F, Delaveyne R, Rehel P, et al. Vitamine D et maturation pubertaire. Intérêt et tolérance d'une supplémentation vitaminique D en période hivernale. *Arch Pediatr* 1995;2:221–6.
- [55] Duhamel JF, Zeghoud F, Sempe M, et al. Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Étude interventionnelle multicentrique sur les effets biologiques d'un apport répété de 100 000 UI de vitamine D₃. *Arch Pediatr* 2000;7:148–53.
- [56] Bacchetta J, Harambat J, Cochat P. Corticothérapie prolongée chez l'enfant : quelle place pour un traitement adjuvant dans le syndrome néphrotique ? *Arch Pediatr* 2008;15:1685–92.