

AVIS

relatif à la couverture des besoins de la population générale en vitamine D et en fer

21 juin 2022

Introduction et contexte de la saisine.....	4
Méthode de travail (fer-vitamine D)	5
Recherche documentaire	5
Auditions et contributions	6
Données épidémiologiques	6
1. PROBLEMATIQUE DU FER	7
1.1 Le statut en fer de la population française adulte	7
1.1.1 Etudes en population générale adulte.....	7
1.1.1.1 Etude SU.VI.MAX (1998)	7
1.1.1.2 L'étude ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé, 2006).....	8
1.1.1.3 Etude ESTEBAN (2015-2016)	9
1.1.2 Etude en populations précaires.....	10
1.1.3 Etude portant sur les populations des Départements d'Outre-Mer.....	10
1.2 Les conséquences des différents niveaux de statut en fer sur la santé	11
1.2.1 Effets défavorables des différents niveaux de déficiences en fer	11
1.2.2 Effets défavorables liés à des apports importants en fer ou à des réserves en fer élevées	12
1.2.2.1 Fer et risque de cancers	12
1.2.2.2 Fer et maladies cardiovasculaires.....	13

1.2.2.3	Fer et diabète de type 2.....	13
1.2.2.4	Le risque de surcharge en fer.....	14
1.3	Etat des connaissances sur les politiques de prévention de la déficience en fer en France, en Europe et en Amérique du nord.....	14
1.4	Discussion concernant l'intérêt et/ou les risques de mesures de santé publique (préventives ou curatives) pour améliorer le statut en fer de la population (ou de groupes à risque) 15	
	Références.....	17
2.	PROBLEMATIQUE DE LA VITAMINE D.....	20
2.1.1	Population générale.....	23
2.1.1.1	L'étude ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé, 2006).....	23
2.1.1.2	Etude ESTEBAN.....	24
2.1.1.3	Etude SUVIMAX.....	25
2.1.1.4	L'étude VARIETE (2011).....	25
2.1.1.5	Populations des départements d'Outre-Mer.....	25
2.1.2	Populations spécifiques.....	25
2.1.2.1	Populations précaires : Etudes ABENA 1 et 2.....	25
2.1.2.2	Sujets avec phototypes 5-6 (peau foncée) en France Métropolitaine.....	26
2.1.2.3	Sujets avec indice de masse corporelle très élevé.....	26
2.1.3	Conclusion des données épidémiologiques.....	26
2.2	Les effets de la vitamine D.....	28
2.2.1	Vitamine D, métabolisme minéral et osseux et pathologies osseuses.....	28
2.2.2	Vitamine D et autres organes.....	28
2.2.2.1	Vitamine D et système musculaire.....	29
2.2.2.2	Vitamine D et système cardiovasculaire.....	30
2.2.2.3	Vitamine D et maladies infectieuses.....	30
2.2.2.4	Vitamine D et système immunitaire.....	32
2.2.2.5	Vitamine D et métabolisme glucidique.....	32
2.2.2.6	Vitamine D et système neurologique.....	33
2.2.2.7	Vitamine D et survenue de cancer.....	33
2.2.2.8	Vitamine D et survie globale.....	34
2.2.2.9	Vitamine D et douleur.....	35
2.2.2.10	Vitamine D et pathologies respiratoires.....	35
2.2.2.11	Effets défavorables d'un excès en vitamine D.....	36
2.2.2.12	Conclusion des données sur les effets de la vitamine D.....	37
2.3	Etat des connaissances sur les politiques de prévention de la déficience en vitamine D	38

2.3.1	Définition des différentes interventions identifiées et évaluées.....	38
2.3.2	Etat des connaissances sur les politiques d'enrichissement de l'alimentation en vitamine D.....	39
2.3.2.1	Population générale	39
2.3.2.2	Etudes françaises.....	42
2.3.3	Supplémentation médicamenteuse en vitamine D.....	43
2.3.3.1	En général.....	43
2.3.3.2	Surpoids et obésité	44
2.3.3.3	Sujets à peau foncée	44
2.3.3.4	Problématique des dosages avant supplémentation	44
2.3.3.5	Au total	45
2.4	Conclusion	46
2.4.1	Le HCSP a pris en considération les éléments suivants :	46
2.4.2	En conséquence, le HCSP recommande :	47
2.4.2.1	En population générale	47
2.4.2.2	Groupes particuliers.....	48
2.4.2.3	Recommandations de recherche	48
	Références.....	50
	Annexe 1 - Saisine.....	65
	Annexe 2 - Composition du groupe de travail.....	67
	Annexe 3 - Liste des personnes auditionnées et des contributions	68
	Annexe 4 - Référentiel de l'analyse critique et rappel méthodologique sur les essais cliniques.....	70
	Annexe 5 - Liste des requêtes pour la recherche documentaire	74
	Annexe 6 - Les aliments les plus riches en vitamine D.....	79
	Annexe 7 - Définition du statut vitaminique D.....	82
	Annexe 8 - Score de prédiction de la vitamine D	83
	Annexe 9 - Compléments alimentaires contenant de la vitamine D.....	86
	Glossaire	
	88

Introduction et contexte de la saisine

Le HCSP a publié le 16 février 2017 l'avis « Révision des repères alimentaires pour les adultes du futur Programme national nutrition santé 2017-2021 »[1]. La Direction générale de la santé (DGS) a demandé le 18 juillet 2017 une réflexion supplémentaire au HCSP sur deux points concernant le fer et la vitamine D. En effet, ces repères s'appuyaient sur un avis de l'ANSES [2,3], et les levées de contraintes effectuées par l'ANSES dans le cadre de son modèle, montrent la nécessité d'analyser la couverture du besoin en fer et en vitamine D de la population générale adulte ; cette couverture étant non atteignable par le régime alimentaire proposé. Des mesures de santé publique plus globales sont potentiellement à prendre.

L'ANSES estime en effet qu'une étude sur l'évaluation du statut en fer et en vitamine D de la population est nécessaire, en amont de la mise en place de mesures de gestion adéquates. Le HCSP est également saisi sur l'opportunité d'une surveillance du statut martial des femmes ayant un besoin de fer élevé. En effet, l'analyse par l'ANSES de la couverture des besoins nutritionnels permet d'obtenir des solutions satisfaisantes pour 80% des femmes, tandis que 20% des femmes ont des besoins en fer plus élevés qui sont difficilement couverts par l'alimentation actuelle.

Concernant la vitamine D, l'ANSES [2] juge que « A l'exception de quelques rares nutriments, les solutions proposées permettent de couvrir le besoin nutritionnel de la quasi-totalité de la population : cependant, la couverture du besoin en vitamine D n'est pas atteignable compte tenu de l'offre et des habitudes de consommation observées. ». Le modèle ne tenait pas compte de l'exposition solaire étant donné la difficulté d'estimer la synthèse endogène de la population, très variable selon les individus.

Le présent avis concerne exclusivement des questions relatives aux problématiques en population générale **adulte** et non les questions en lien avec des pathologies, ou des populations spécifiques comme les femmes enceintes et allaitantes, les enfants ou les personnes plus âgées (femmes dès la ménopause et hommes de plus de 65 ans).

Pour répondre aux questions posées, le HCSP a pris en considération :

- Les données concernant le statut en fer et en vitamine D de la population française, son évolution au cours des dernières décennies, et l'identification d'éventuels groupes à risque au sein de la population ;
- Les effets potentiels sur la santé d'une déficience ou d'un excès d'apports en fer en vitamine D sur la santé ;
- Les politiques de prévention menées en France, Europe et Amérique du nord (dépistage, conseils nutritionnels, supplémentation, enrichissement) et leur impact sur le statut en fer et en vitamine D de la population ;
- Les arguments justifiant la mise en place de mesures pour améliorer le statut en fer et/ou en vitamine D de la population (ou de sous-groupes à risque de la population) et les éventuels risques à augmenter les apports en fer et/ou en vitamine D en population générale.

Méthode de travail (fer-vitamine D)

Pour la réponse à la saisine, un groupe de travail (GT) *ad hoc*, composé de 12 membres, a été constitué (cf. annexe 2).

Recherche documentaire

La recherche documentaire a été réalisée par les membres du GT et par la Direction documentation veille et archives de Santé publique France (SpF), ainsi que par la documentaliste du secrétariat générale du HCSP pour la mise à jour complémentaire. Le questionnement, les mots-clefs et le périmètre ont été validés en réunion par les membres du GT.

La base de données bibliographiques Medline, interface PubMed, a été interrogée et complétée par celles de la BDSP et de la Cochrane. La recherche a été basée d'abord sur une période de 10 ans jusqu'à février 2018, puis une revue de la littérature complémentaire aux travaux arrêtés durant la pandémie couvre la période du 1^{er} mars 2018 au 18 juin 2021 (cf annexe 5).

Le rappel des critères méthodologiques requis pour retenir les résultats d'une étude est en annexe 4, et la liste des requêtes en annexe 5 (articles en français et en anglais).

On notera que pour répondre aux questions soulevées dans le cadre de cet avis, le groupe de travail s'est basé à la fois sur des études mécanistiques/expérimentales (par exemple sur des modèles animaux ou cellulaires), des études épidémiologiques observationnelles évaluant l'association entre les expositions concernées (le taux de fer sérique et de ferritine d'une part, la concentration de 25-hydroxyvitamine D (25OHD) ou les apports en vitamine D d'autre part) et l'incidence ou l'évolution de telle ou telle pathologie (pour lesquelles « l'Evidence Based Medicine » considère qu'on ne doit pas tirer de conclusion de causalité, même si les résultats de ces études sont supportés par les études mécanistiques), et, sur les études d'intervention contrôlées. Le groupe de travail a pris en compte les revues de littérature et les méta-analyses de ces différentes études tout en ne perdant pas de vue que celles-ci mélangent souvent les résultats d'études, en particulier d'intervention, qui diffèrent fortement en terme de population étudiée, de dose administrée, de modalité d'administration (doses journalières, hebdomadaires ou bolus de fortes doses), de forme administrée (vitamine D2 ou D3), ou de statut initial de la population (statut en 25OHD de la population étudiée par exemple). Les méta-analyses considérées aujourd'hui comme ayant la plus haute valeur scientifique sont celles pour lesquelles les résultats individuels de tous les participants aux différentes études incluses étaient disponibles (méta-analyses en IPD ou « individual patients data »). Les lettres à la rédaction, les éditoriaux, notes ou autres opinions ont été exclus.

Il y a deux grands types de méta-analyse : la première est la méta-analyse sur données individuelles. La seconde est la méta-analyse sur données agrégées (résumées), i.e. généralement extraites de publications. La méta-analyses sur données individuelles demeure la méthode de référence. Elle permet une vérification et une analyse approfondie des données [4] (Aho, 2020). « Selon Jolliffe [5], les revues systématiques et les méta-analyses de données agrégées incluant au moins certains des essais randomisés sont toutes limitées par le manque d'accès aux données individuelles des participants, ce qui empêche la conduite d'analyses de sous-groupes pour explorer si des facteurs au niveau individuel peuvent modifier les réponses à la supplémentation en vitamine D.

Il s'agit d'une omission importante, car la distribution inégale de ces facteurs de confusion entre les participants dans différents contextes pourrait expliquer la variation des résultats observés entre les essais. Par ailleurs, les effets de la supplémentation en vitamine D peuvent être plus marqués ou limités aux individus ayant un statut initial en vitamine D plus faible, car on peut

s'attendre à ce que ces individus tirent le plus grand bénéfice d'un remplacement de la vitamine D ».

Auditions et contributions

Conformément aux méthodes de travail du HCSP, le commanditaire (DGS) de la saisine a été rencontré au début des travaux afin de préciser la saisine, le contexte et les attentes.

Une série d'auditions d'une durée d'1 heure à 1 heure 30, avec envoi préalable d'une trame d'entretien indicative ont été réalisées. Des contributions écrites ont également été sollicitées auprès de certains experts et sociétés savantes afin de compléter les informations fournies lors des auditions, ou pour les experts pour lesquels une audition n'a pu être organisée.

Chaque audition a fait l'objet d'un compte-rendu d'audition –réalisé à l'aide d'un organisme prenant note des verbatims des échanges– validé par la personne auditionnée. Ces comptes rendus ont été utilisés pour la rédaction du rapport mais ne figurent pas *in extenso* dans le rapport.

Les personnes auditionnées étaient les personnes de l'ANSES responsables des rapports ayant servi de support au présent avis, des spécialistes de la nutrition et de l'épidémiologie, et des spécialistes de la vitamine D et du fer.

Les sociétés savantes dont la spécialité est en lien avec les problématiques du fer et de la vitamine D ont été sollicitées pour répondre à une trame de questions. La plupart de ces sociétés ont répondu par écrit et ont fourni des documents très contributifs.

La liste des personnes/structures auditionnées ainsi que celles des organismes ayant fourni des contributions écrites est présentée à l'annexe 3. Les liens d'intérêt ont été notés pour chacune des personnes auditionnées. Ces comptes rendus ont été utilisés pour la rédaction du rapport mais ne figurent pas *in extenso* dans le rapport.

Données épidémiologiques

Les données spécifiques de l'étude Esteban concernant la vitamine D et le fer ont été communiquées par Santé publique France avant leur publication au Groupe de Travail et ont été prises en compte dans le rapport.

1. PROBLEMATIQUE DU FER

1.1 Le statut en fer de la population française adulte

L'évaluation du statut en fer de la population repose sur l'utilisation de marqueurs biologiques mesurables par des prélèvements sanguins, permettant d'évaluer différents niveaux de déficiences en fer allant de la déplétion des réserves en fer (évaluée par la ferritine sérique) jusqu'à l'anémie ferriprive (objectivée par le dosage de l'hémoglobine couplée à d'autres anomalies des marqueurs du statut en fer). En effet, seules les études utilisant des marqueurs biologiques permettent de conclure sur la réalité du statut en fer de la population. Les enquêtes nutritionnelles évaluant les apports alimentaires en fer des individus et des populations et les comparant aux besoins nutritionnels moyens ou toutes formes d'expression des apports nutritionnels conseillés ne permettent pas de conclure sur la prévalence des états de déplétion des réserves en fer, de carence en fer ou d'anémie ferriprive dans la population. Les besoins nutritionnels conseillés étant définis pour couvrir les besoins de 97,5 % de la population, le fait de ne pas les satisfaire ne préjuge pas de la couverture réelle de ceux-ci au niveau individuel. De ce fait, seules les études utilisant des marqueurs biologiques fiables reflétant un stade du statut en fer ont été retenues par le groupe de travail. Pour pouvoir prendre en compte l'évolution du statut en fer au cours des dernières décennies et juger si nous sommes face à une aggravation ou une amélioration du statut en fer de la population française, le groupe de travail a intégré de façon exhaustive les études anciennes et récentes reposant sur le dosage de marqueurs biologiques pertinents et réalisées en population générale.

La revue des données épidémiologiques ne concerne que les populations adultes couvertes par la saisine, conformément à la méthodologie et au périmètre de la saisine exposés au préalable.

Les définitions suivantes ont été utilisées afin de qualifier le statut en fer dans la population (cf tableau n° 1).

Tableau n° 1 : Définitions des statuts en fer en population générale utilisés dans le rapport

Statut en fer	Biomarqueur	Seuil utilisé
Déplétion totale des réserves en fer	Ferritine sérique	<12 à 15 µg/l
Réserves en fer faibles	Ferritine sérique	15-30 µg/l
Anémie	Hémoglobine (Hb)	<12 g/dl chez les femmes <13 g/dl chez les hommes
Anémie ferriprive	Hémoglobine + ferritine sérique	Hb<12 g/dl chez les femmes Hb<13 g/dl chez les hommes ET Ferritine <15 µg/l

1.1.1 Etudes en population générale adulte

1.1.1.1 Etude SU.VI.MAX (1998)

Au cours du suivi de la cohorte SU.VI.MAX (Galan 1998), l'évaluation du statut en fer a été réalisée chez 6648 femmes âgées de 35 à 60 ans et 3283 hommes âgés de 45 à 60 ans à l'aide de différents marqueurs biologiques. Cette étude a estimé que 20 % de la population des femmes entre 18 et 50 ans présentait une déplétion totale des réserves en fer définie par une ferritine effondrée (<12 µg/l) et 4 à 5 % une anémie ferriprive (ferritine effondrée + Hb < 12 g/dl).

22,7 % des femmes en âge de procréer et 5,3 % des femmes ménopausées présentaient une déplétion totale des réserves en fer (ferritine sérique < 15 µg/l). Une anémie ferriprive a été retrouvée chez respectivement, 4,4 % et moins de 1 % de ces femmes. La déplétion des réserves

en fer était deux fois supérieure chez les femmes utilisant un dispositif intra utérin (28,1%) par rapport à celles utilisant une contraception orale (13,6 %). Chez les hommes, les états de déplétion des réserves en fer et les anémies ferriprives étaient extrêmement rares.

A noter qu'une étude plus récente réalisée en 2006 (Grondin 2008) a confirmé ces résultats chez des étudiantes de l'université d'Auvergne : 20 % d'entre elles présentaient une ferritine effondrée (<15 µg/l) mais cette étude n'incluait pas le dosage de l'Hb et donc ne permet pas de savoir si une proportion importante de ces étudiantes étaient anémiées.

1.1.1.2 L'étude ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé, 2006)

L'étude ENNS a été réalisée en 2006 et a évalué le statut en fer de 3 115 adultes âgés de 18 à 74 ans sélectionnés de façon aléatoire et résidant en France métropolitaine (Rapport ENNS, Santé publique France/InVS)^a. Les résultats de cette étude montrent que :

- 4,5 % des femmes présentaient une anémie (hémoglobine <12 g/dl) ainsi que 1,9 % des hommes (hémoglobine <13 g/dl). Parmi les femmes en âge de procréer, la prévalence de l'anémie s'élevait à 5,7 % contre 2,6 % pour les femmes ménopausées.
- 5,1 % présentaient une déplétion totale des réserves en fer (ferritine < 15,0 µg/l) et 10,5 % des réserves considérées comme faibles (15-30 µg/l). Les femmes étaient davantage concernées que les hommes : 8,7 % d'entre elles présentaient une déplétion totale et 18,0 % des réserves faibles, contre respectivement 1,3 % et 2,6 % des hommes.
- Les femmes en âge de procréer présentaient les prévalences de déplétions des réserves en fer et réserves faibles les plus élevées, respectivement 13,5 % et 25,5 %. La fréquence des réserves faibles en fer atteignait en particulier les femmes en âge de procréer de 18-29 ans.

Chez les femmes en âge de procréer, 3,0 % d'entre elles présentaient à la fois une hémoglobinémie < 12 g/dl et une ferritinémie < 15 µg/l, marqueurs d'une anémie ferriprive, tandis que 2,8 % avaient une hémoglobinémie <12 g/dl et une ferritinémie ≥ 15 µg/l.

Tableau n°2 : Prévalence de l'anémie, des déplétions en fer, des risques de déplétions en fer et de l'anémie ferriprive

	Femmes non ménopausées			Femmes ménopausées	Femmes 18-74 ans	Hommes 18-74 ans
	18-39 ans	≥ 40 ans	Ensemble			
Anémie ¹ (en %)	6,5	4,9	5,7	2,6	4,5	1,9
Statut en fer (en %)						
Déplétion totale des réserves ²	16,3	10,3	13,5	0,4	8,7	1,3
À risque de déplétion ³	33,1	16,9	25,5	5,7	18,1	2,6
Anémie ferriprive ⁴ (en %)	2,3	3,7	3,0	0,0	1,9	0,5

1. Hémoglobine < 12 g/dl (femmes) et < 13 g/dl (hommes).

2. Ferritine sérique < 15 µg/l.

3. 15 µg/l ≤ ferritine sérique < 30 µg/l.

4. Anémie et déplétion totale des réserves en fer.

Champ : France métropolitaine (hors Corse), population âgée de 18 à 74 ans résidant en ménage ordinaire.

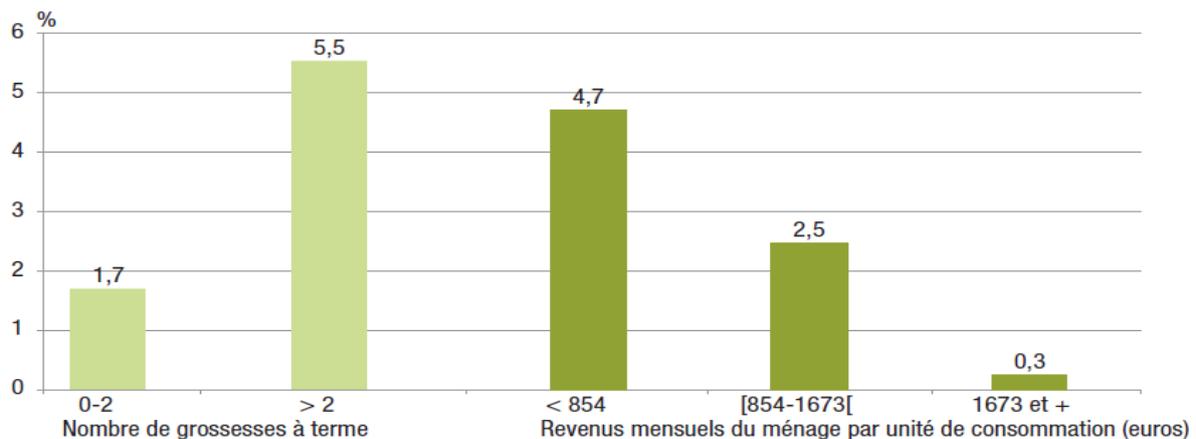
Sources : Étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007.

L'analyse des prévalences d'anémie ferriprive en fonction du niveau de revenus et du nombre de grossesses menées à terme montre d'importantes inégalités sociales, la prévalence d'anémie

^a<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/ENNS-etude-nationale-nutrition-sante>

ferriprive étant de 4,7 % chez les femmes non ménopausées ayant de bas revenus contre 0,3 % pour les femmes non ménopausées à hauts revenus (cf graphique n° 1).

Graphique n° 1 : Prévalence de l'anémie ferriprive selon le nombre de grossesses à terme et les revenus mensuels chez les femmes non ménopausées



Champ : France métropolitaine (hors Corse), femmes de 18-74 ans non ménopausées résidant en ménage ordinaire.

Sources : Étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007.

Au total, dans l'étude nationale ENNS, l'anémie (hémoglobine < 12 g/dl) concernait près de 6 % des femmes en âge de procréer. Les réserves en fer, estimées par le dosage de la ferritine, étaient faibles (15-30 µg/l) chez un quart des femmes en âge de procréer et 13 % présentaient une déplétion totale de leurs réserves (< 15 µg/l). Au total, 3 % des femmes en âge de procréer présentaient une anémie ferriprive (anémie accompagnée d'une déplétion totale des réserves en fer).

1.1.1.3 Etude ESTEBAN (2015-2016)

L'étude ESTEBAN réalisée en 2015-2016 (Santé Publique France) porte sur 2320 sujets sélectionnés de façon aléatoire au niveau national.

La prévalence de l'anémie chez les femmes non ménopausées est de l'ordre de 5,2 % chez les 18-39 ans et 9,4 % chez les plus de 40 ans sans évolution significative depuis ENNS réalisée avec la même méthodologie en 2006.

En termes de réserves en fer, une déplétion en fer est retrouvée chez 23,0 % des femmes âgées de 18 à 39 ans et 15,3 % des plus de 40 ans non ménopausées sans évolution significative depuis ENNS en 2006.

La prévalence de l'anémie ferriprive est de l'ordre de 2,8 % chez les femmes âgées de 18 à 39 ans et 5,5 % chez les 40 ans et plus non ménopausées sans évolution significative depuis ENNS en 2006.

Chez les hommes, on ne retrouve pas d'anémie ferriprive et aucune évolution depuis 2006.

1.1.2 Etude en populations précaires

Le statut en fer de bénéficiaires de l'aide alimentaire a été évalué dans le cadre des enquêtes Abena de Santé Publique France^b, réalisées en 2004-2005 et en 2011-2012 :

Lors de l'enquête réalisée en 2004-2005, chez 1 164 bénéficiaires de l'aide alimentaire dans quatre zones urbaines de France métropolitaine (Paris, Seine-Saint-Denis, Dijon, Marseille), des prévalences très élevées de l'anémie ferriprive avaient été relevées chez les femmes (12,5 % chez les femmes en âge de procréer) alors qu'elles étaient quasiment nulles chez les hommes (cf. tableau n°3 ci-dessous). Une déplétion totale des réserves en fer a été observée chez 21,8 % des femmes. Les éléments disponibles en 2011-2012, portant sur 2019 sujets indiquent une amélioration possible de la situation concernant les anémies ferriprives (2,3 % chez les femmes) et la déplétion des réserves en fer (11,5 %). Toutefois, il faut rester attentif au fait que les caractéristiques des populations étudiées ont évolué (population plus âgée, de niveau socioéconomique un peu moins défavorable).

Tableau n°3 : Evolution des prévalences des anomalies des marqueurs biologiques nutritionnels entre 2004-2005 et 2011-2012 selon le sexe – enquêtes Abena (%)

	Hommes			Femmes			Total		
	2004-2005 N=87	2011-2012 N=128	p ^a	2004-2005 N=156	2011-2012 N=182	p ^a	2004-2005 N=243	2011-2012 N=310	p ^a
Anémie ^b	4,8	4,0	NS	19,5	5,4	**	12,9	4,9	*
Carence en fer ^c	0,1	3,7	***	21,8	11,5	NS	12,0	8,5	NS
Anémie ferriprive ^c	0,0	1,3	***	12,5	2,3	**	6,8	1,9	*

1.1.3 Etude portant sur les populations des Départements d'Outre-Mer

Le statut en fer a également été mesuré dans le cadre de l'étude Kannari^c par Santé publique France, menée en Martinique et en Guadeloupe en 2013-2014.

Chez les femmes non ménopausées, l'anémie ferriprive concernait alors le double, en proportion, de ce qui avait été observé dans l'hexagone en 2006-2007, et restait supérieure à celle observée dans l'étude Abena. Les déplétions des réserves en fer étaient particulièrement élevées en Martinique, sans différence statistique néanmoins avec la Guadeloupe (voir tableau n°4 ci-dessous).

^b <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Alimentation-et-etat-nutritionnel-des-beneficiaires-de-l-aide-alimentaire>.

^c http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2016/4/pdf/2016_4_2.pdf

Tableau n° 4 : Statut en folates et en fer chez les adultes de 18 ans et plus en Guadeloupe et Martinique. Prévalence des déficits par département et par sexe (enquête Kannari 2013-2014)

	Statut en fer				
	n	Anémie	Déplétion réserves en fer	Anémie ferriprive	Saturation transferrine basse
Guadeloupe et Martinique	666	15,8	5,2	1,9	20,5
Hommes	272	12,4	<0,1	<0,1	17,4
Femmes	394	18,8	9,6	3,4	23,3
<i>Dont femmes non ménopausées</i>	<i>153</i>	<i>19,6</i>	<i>20,3</i>	<i>6,7</i>	<i>34,7</i>
Guadeloupe	258	16,6	3,6	2,0	17,8
Hommes	100	12,8	0,0	0,0	11,4
Femmes	158	16,8	6,6	3,8	23,2
<i>Dont femmes non ménopausées</i>	<i>60</i>	<i>19,4</i>	<i>13,7</i>	<i>7,2</i>	<i>29,6</i>
Martinique	408	15,0	6,6	1,7	23,0
Hommes	172	12,0	0,2	0,1	22,7
Femmes	236	20,8	12,6	3,1	23,3
<i>Dont femmes non ménopausées</i>	<i>93</i>	<i>19,9</i>	<i>26,6</i>	<i>6,2</i>	<i>39,6</i>

Anémie : hémoglobine <12 g/dL (femmes) ; <13 g/dL (hommes).

Déplétion des réserves en fer : ferritine <15 microg/L.

Anémie ferriprive : anémie et déplétion des réserves en fer.

Saturation par le fer de la transferrine : fer (micromol/L)/(transferrine (g/L)*25) <0,15 (femmes) ; <0,20 (hommes).

L'ensemble de ces analyses utilise des méthodes de pondération. Cf. section méthodes du texte.

1.2 Les conséquences des différents niveaux de statut en fer sur la santé

Bien que présent dans l'organisme en quantité extrêmement faible (4 g chez les hommes et 2,5 g chez les femmes, soit 0,005 % du poids corporel), le fer intervient sous forme hémique et non hémique dans de nombreux compartiments de l'organisme et de nombreuses fonctions métaboliques. Le fer joue un rôle majeur dans la constitution de l'hémoglobine, des cellules musculaires et dans de multiples structures enzymatiques. Les questions relatives au fer concernent à la fois les problématiques liées aux insuffisances d'apports avec leurs différents niveaux de déficiences objectivées biologiquement (déplétion, carence, anémie ferriprive), et les excès d'apports de fer.

1.2.1 Effets défavorables des différents niveaux de déficiences en fer

La conséquence classique de la déficience en fer est l'anémie ferriprive avec des symptômes bien connus chez l'adulte : intolérance à l'exercice physique, dyspnée d'effort, asthénie, diminution des performances physiques et intellectuelles, décompensation d'une insuffisance respiratoire chez un patient avec une insuffisance respiratoire ou cardiaque pré-existante. Chez la femme enceinte, les conséquences sont bien connues (Ruivard 2017) (anémie, sensibilité aux infections ...) comme chez le nouveau-né (prématurité, petit poids de naissance ...).

Dans un numéro spécial récent de l'*American Journal of Clinical Nutrition* consacré au déficit en fer publié en décembre 2017 (Vol 106, Suppl 6), il est établi qu'une déficience en fer avec un taux d'hémoglobine inférieur à 120 g/L chez la femme ou 130 g/L chez l'homme (anémie par carence en fer) est associée à une diminution de la capacité aérobie et de l'endurance, une dyspnée et une fatigue importante.

Mais si les conséquences délétères des anémies ferriprives (qui touchent 3 à 4 % des femmes en âge de procréer) sont bien établies et reconnues, la question majeure en termes de santé publique est celle de savoir si la déficience en fer sans anémie (stade de déplétion des réserves en fer) a des conséquences, compte tenu de sa prévalence assez élevée chez les femmes en âge de procréer.

Quelques rares études retrouvent une association entre l'auto-perception de la santé ou du bien-être et le niveau de ferritine sérique [Grondin 2008 ; Patterson 2001] mais d'autres ne retrouvent aucun lien avec la qualité de vie auto-perçue [Rigas 2015]. De la même façon certaines études ont retrouvé un effet favorable de la supplémentation martiale chez des femmes sportives non anémiques sur les capacités à un exercice physique d'endurance [Hinton 2000] ou sur la fatigabilité musculaire [Brutsaert 2003], cependant, d'autres études ne retrouvent pas d'effet [Burden 2015]. D'une façon générale, les résultats des études sur les effets des déplétions en fer sur la qualité de vie ou différentes performances fonctionnelles ne sont pas convaincants.

De plus, il apparaît clairement qu'une déficience en fer n'entraîne aucun risque carcinologique et des arguments sont même avancés pour un effet protecteur (Zacharski 2008). De même, une carence en fer ne s'accompagne pas d'un risque cardio-vasculaire athéroscléreux augmenté ; certains ont même avancé qu'une partie de la relative protection cardio-vasculaire dont bénéficient les femmes par rapport aux hommes pourraient être due à leur plus faible statut en fer.

1.2.2 Effets défavorables liés à des apports importants en fer ou à des réserves en fer élevées

1.2.2.1 Fer et risque de cancers

L'hypothèse d'un effet défavorable des apports en fer sur les cancers est basée sur la relation observée entre apports en viande rouge (source de fer héminique) et cancer colorectal (WCRF/Inca : niveau de preuve qualifié de « convaincant » ; rapports ANSES). Si de nombreux travaux épidémiologiques ont retrouvé une association prospective entre apport de fer héminique et cancer, cette relation a également été observée pour d'autres localisations de cancers. Plusieurs méta-analyses ont été publiées sur le sujet ces dernières années :

- la méta-analyse de Fonseca et al. (2014) décrit une augmentation du risque de cancer colorectal [RR = 1,08 ; 95% CI, 1,00–1,17], du colon (RR = 1,12 ; 95% CI, 1,03–1,22) pour une augmentation de 1 mg/jour de l'apport en fer héminique. Cette augmentation de risque n'est pas significative pour le sein (RR = 1,03 ; 95% CI, 0,97–1,09) et le poumon (RR = 1,12; 95% CI, 0,98–1,29).
- la méta-analyse de Qiao et al. (2013) retrouve une augmentation du risque de cancer colorectal en fonction du niveau des apports alimentaires de fer héminique : étude des comparaisons des niveaux d'apports les plus élevés en fer héminique versus les plus bas : RR = 1,14 (95 % CI = 1,04-1,24). Analyses dose-réponse : RR = 1,11 (95 % CI = 1,03-1,18) pour une augmentation de 1 mg/jour d'apport alimentaire de fer héminique.
- la méta-analyse de Bastide et al. (2011) décrit également une augmentation du risque de cancer du côlon (RR = 1,18 (95% CI: 1,06-1,32)) chez les sujets ayant les apports alimentaires les plus élevés en fer héminique (provenant de la viande rouge) vs. ceux ayant les apports les plus faibles.

En revanche, dans une étude de cohorte réalisée par Hara et al. (2012), aucune association n'a été retrouvée entre apports alimentaires en fer héminique et risque de cancer colorectal (mais cette étude a été réalisée au Japon où les habitudes alimentaires sont différentes). De la même façon, l'étude de cohorte de Kabat et al. (2010), aux Etats-Unis, n'a pas observé d'association avec le risque de cancer du sein.

Dans une publication récente, Diallo et al (2016) ont analysé les relations prospectives entre les apports alimentaires en fer et le risque de cancer du sein chez 4646 femmes participant à la cohorte SU.VI.MAX (essai d'intervention testant l'impact d'une supplémentation par des nutriments

antioxydants à doses nutritionnelles, sans supplémentation martiale associée). Après un suivi moyen de 12,6 ans, 188 cas de cancers du sein incidents ont été diagnostiqués. Les apports totaux de fer étaient associés prospectivement avec une augmentation du risque de cancer du sein (HR Tertile d'apports le plus élevé 3 vs. Tertile d'apports le moins élevé 1 =1,67 (1,02- 2,71), P-trend=0.04). Cette association était observée dans le groupe placebo (HRT3 vs. T1=2,80 (1,42-5,54), P-trend=0.003), mais pas dans le groupe bénéficiant de la supplémentation (P-trend=0,7, P-interaction=0,1).

1.2.2.2 Fer et maladies cardiovasculaires

Dans une revue systématique portant sur les relations entre apports en fer et maladies cardiovasculaires, Munoz et al. (2013) analysent les résultats de 55 études publiées au cours des 32 dernières années. Cette analyse a retrouvé que 27 études supportaient l'hypothèse d'un effet délétère d'apports en fer élevés, que 20 ne trouvaient aucun lien et que 8 montraient une relation dans le sens inverse.

En revanche, dans une méta-analyse récente (Fang et al, 2015), l'apport alimentaire de fer héminique apparaît associé significativement avec une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (MCV) : le risque relatif poolé (RR) pour une augmentation de 1 mg/jour de l'apport en fer héminique est de 1,07 (intervalle de confiance à 95 % : 1,01 to 1,14, I² = 59,7%). En revanche, il n'a pas été retrouvé de lien entre l'apport de fer non héminique et le risque de MCV.

1.2.2.3 Fer et diabète de type 2

L'hypothèse d'un effet délétère d'apports élevés en fer sur la survenue du diabète de type 2 provient initialement de l'observation d'une forte prévalence de diabète en cas d'hémochromatose, ainsi que de l'hypothèse d'une action pro-oxydante du fer mesurée sur des modèles cliniques.

Dans une méta-analyse (Orban et al. 2014), les auteurs rapportent un risque relatif poolé de diabète de type 2 plus élevé lorsque l'on compare les groupes ayant les niveaux de ferritine les plus élevés aux groupes ayant les niveaux les plus faibles, que ce soit dans des études transversales, ou dans des études prospectives, ainsi qu'après ajustement sur l'inflammation (RR 1,67, intervalle de confiance à 95% : 1,41-1,99). La différence moyenne observée était de 43,54 ng/mL (IC 95% 28,14-58,94) de ferritine en plus chez les sujets diabétiques. Le risque relatif d'une augmentation de la saturation de la transferrine \geq 50 % était de 1,59 (IC 95% 1,28-1,97). La ferritine et un niveau cliniquement élevé de saturation de la transferrine étaient fortement associés à un risque plus élevé de diabète de type 2 au global et dans les études prospectives. Le niveau de ferritine était aussi significativement associé après ajustement sur l'inflammation.

Dans la méta-analyse de Kunutsor et al. (2013), le risque relatif poolé de diabète de type 2 en comparant les niveaux de ferritine (dernier et premier quintiles) était de 1,73 (IC 95% 1,35-2,22) ; trois études évaluaient les associations entre les apports alimentaires en fer héminique et risque de diabète de type 2, avec un risque relatif de 1,28 (IC 95% 1,16-1,41). Dans des analyses dose-réponse, une augmentation de 5 ng/l du niveau de ferritine et de 5 mg d'apports en fer était associée à une augmentation du risque de 1,01 (IC 95% 0,99-1,02) et de 3,24 (2,05-5,10) respectivement.

Dans la méta-analyse de Zhao et al (2012), le risque relatif poolé comparant la catégorie de ferritine la plus haute vs. la plus faible était de 1,66 (IC 95%: 1,15-2,39) pour les études prospectives, 2,29 (95% CI: 1,48-3,54) pour les études transversales avec une hétérogénéité significative (Q=14,84, p=0,01, I² =66,3%; Q=44,16, p=0,001, I² =88,7%). Le risque poolé comparant les catégories d'apports en fer héminique les plus élevés vs. les plus faibles était de 1,31 (95% CI: 1,21-1,43) avec une hétérogénéité significative (Q=1,39, p=0,71, I² =0%).

Dans la méta-analyse de Bao et al. (2012), le risque relatif poolé (basé sur cinq études) comparant les apports les plus élevés en fer héminique versus les plus faibles était de 1,33 (95% CI 1,19 to 1,48; $P < 0,001$). Le risque poolé pour une augmentation de 1 mg d'apport journalier en fer héminique était de 1,16 (1,09 to 1,23, $P < 0,001$). Le statut en fer (mesuré par la ferritine, le récepteur soluble à la transferrine ou le ratio entre ces deux mesures) était significativement associé au risque de diabète de type 2. Le risque relatif poolé comparant les individus avec le statut le plus élevé versus le plus faible en ferritine était de 1,70 (1,27-2,27, $P < 0,001$) avant ajustement sur les biomarqueurs inflammatoires et de 1,63 (1,03-2,56, $P = 0,036$) après ajustement. Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre les apports en fer totaux, les apports en fer non héminique ou la supplémentation en fer.

1.2.2.4 Le risque de surcharge en fer

L'excès de fer (surcharge en fer) comporte des risques pour la santé au cours de l'hémochromatose génétique (cirrhose, cancer du foie, etc.). Ce risque n'est pas à négliger dans l'optique d'un enrichissement en fer touchant la population générale : la fréquence de la mutation C282Y sur le gène HFE est en effet élevée (7,6%) en France [European Association for the Study of the Liver, 2010]. Il paraît difficile d'envisager d'augmenter les apports en fer des individus sans avoir éliminé une hémochromatose génétique par une analyse sanguine du coefficient de saturation de la transferrine (valeur prédictive négative excellente (97% si coefficient de saturation de la transferrine $< 45\%$)) [John, 2011].

La première cause de surcharge en fer dans la population générale française n'est pas l'hémochromatose génétique mais l'hépatosidérose dysmétabolique qui concerne environ 20% des hommes avec un syndrome métabolique, soit une grande partie de la population masculine après 50 ans ; les femmes peuvent également être atteintes (1 femme pour 4 à 5 hommes). Il est possible que la surcharge en fer de l'hépatosidérose dysmétabolique soit un simple témoin du syndrome métabolique mais qu'il n'entraîne pas de sur-risque cardio-vasculaire [Lainé 2017]. Il n'existe pas de données disponibles actuellement sur l'éventuel risque de cancer lié à cette surcharge. L'apport de fer oral n'aggraverait sans doute pas considérablement la surcharge dans cette pathologie car, contrairement à l'hémochromatose génétique, la régulation de l'absorption du fer est conservée (hepcidine haute). L'origine de cette surcharge reste pour l'instant largement inconnue, mais une hypothèse mise en évidence chez l'animal serait que l'absorption du fer serait augmentée au cours de la constitution de la surcharge pondérale : selon cette hypothèse, un apport élevé en fer pendant cette période pourrait être délétère pour la santé [Le Guenno, 2007].

1.3 Etat des connaissances sur les politiques de prévention de la déficience en fer en France, en Europe et en Amérique du nord

D'une façon générale, différentes politiques nationales ont été mises en place en France, en Europe et en Amérique du Nord, visant à améliorer le statut nutritionnel des populations ; elles incluent de fait la question du statut en fer mais pas nécessairement de façon explicite par l'implémentation de mesures spécifiques. En France, les nouveaux repères alimentaires du PNNS proposés par le HCSP [Avis du 16 février 2017] ne paraissent pas de nature à conduire à une détérioration du statut en fer de la population. Même si, dans les nouveaux repères, il existe pour la première fois, une recommandation explicite visant à limiter la consommation de viande (hors volailles) et de charcuterie (qui sont des sources importantes de fer héminique de meilleure biodisponibilité), l'ensemble des repères concernant la consommation des autres produits animaux, des légumineuses et légumes secs (sources de fer non héminique) devraient permettre d'atteindre une couverture des besoins adéquates pour la grande majorité de la population. De plus, l'augmentation de la consommation de fruits et de légumes qui est recommandée constitue un facteur positif sur le plan du fer compte-tenu de leur richesse en vitamine C qui facilite

l'absorption du fer non héminique. De plus, la recommandation d'une limitation de la consommation de viandes hors volailles et de charcuteries telle que proposée semble utile en terme de limitation des apports en fer héminique dont la consommation importante semble être impliquée dans le risque de maladies chroniques (cancers, MCV, diabète...).

L'impact direct des politiques nutritionnelles générales de santé publique développées dans les pays étrangers est difficile à mesurer en ce qui concerne le statut en fer. Les données de surveillance nutritionnelle permettent de suivre le statut nutritionnel, notamment en fer, dans les populations, mais il est bien entendu difficile d'en attribuer les effets aux seules politiques publiques nutritionnelles.

Il n'existe pas actuellement de politique de prévention spécifique au fer en dehors de l'enrichissement systématique des farines céréalieres réalisées au Royaume Uni, aux États-Unis et au Canada pour lesquelles il n'existe pas d'évaluation à proprement parler. Par ailleurs, les recommandations alimentaires américaines et britanniques, qui abordent sommairement la problématique du fer ne fournissent pas d'arguments supplémentaires pour promouvoir une augmentation des apports en fer par l'enrichissement des aliments (ou *via* des compléments alimentaires) dans les populations en général.

Une politique d'enrichissement systématique des farines céréalieres a aussi existé au Danemark jusqu'en 1987. Après l'arrêt de l'enrichissement, une étude réalisée en 1994 n'a montré aucune aggravation de la situation concernant le statut en fer de la population sans augmentation de la prévalence de l'anémie ferriprive ou de la déplétion des réserves en fer par rapport à 1984 (Milman et al., 1999 ; Milman et al. 2000).

Il existe, en France comme dans de nombreux pays, certaines catégories d'aliments enrichis en fer par les industriels, notamment les céréales de petit déjeuner (qui sont néanmoins plus ciblés vers les enfants). Certains aliments diététiques ou aliments issus de l'agriculture biologique sont également enrichis (en particulier les produits céréaliers), dans les limites réglementaires. De fait, le niveau d'enrichissement choisi par les industriels ne répond pas à des prérogatives de santé publique officielles.

Concernant le dépistage des anémies ferriprives et la supplémentation martiale, il existe des recommandations de prise en charge clinique lors de dépistages d'anémie ferriprive et ceci rentre dans le cadre de la prise en charge thérapeutique individuelle par les professionnels de santé. Néanmoins, en France comme aux États-Unis, la supplémentation martiale systématique n'est pas recommandée.

1.4 Discussion concernant l'intérêt et/ou les risques de mesures de santé publique (préventives ou curatives) pour améliorer le statut en fer de la population (ou de groupes à risque)

Il existe à priori quatre types d'intervention en santé publique dans le domaine de la prévention des déficiences en fer dont la mise en place et le choix ne se justifient qu'en fonction de la fréquence du problème, sa distribution et son intensité au niveau de la population générale, l'identification d'éventuels groupes à risques, et la capacité de démontrer les conséquences délétères des niveaux de déficience sur la santé des individus ainsi que l'innocuité de leur correction pour l'ensemble de la population. Ces interventions en santé publique sont les suivantes :

1. La diffusion de recommandations nutritionnelles dans la population visant à promouvoir les apports en fer ou l'amélioration de sa biodisponibilité,
2. Le dépistage des déficiences en fer ayant des conséquences sur la santé,

3. La supplémentation en fer de populations à risque spécifique
4. L'enrichissement en fer d'aliments touchant préférentiellement les populations cibles nécessitant un renforcement de leurs apports

D'après les études épidémiologiques disponibles, les risques de formes évoluées de déficience en fer correspondant aux anémies ferriprives sont assez faibles en population générale (3 à 4 % des femmes en âge de procréer) et la situation semble stable et ne pas s'aggraver depuis plusieurs décennies. Les prévalences observées chez les femmes non ménopausées en population générale sont conformes à l'objectif de santé publique du PNNS2 (3%) avec cependant des inégalités sociales : les femmes en âge de procréer en situation de grande précarité ou dans les Départements d'Outre-Mer, paraissent à risque élevé d'anémie ferriprive.

Les seuls états de déplétions des réserves en fer, uniquement objectivables par le dosage de la ferritine sérique touchent des fractions plus importantes de la population des femmes en âge de procréer (8 à 16 % selon les tranches d'âge) avec également une prévalence plus élevée dans les populations précaires et des départements d'Outre-mer.

Si les conséquences cliniques délétères des anémies ferriprives sont indéniables (mais ne concernent qu'une faible fraction de la population générale), les conséquences des déficiences en fer caractérisées par une seule déplétion des réserves en fer sans anémie ne semblent pas poser de réels problèmes en termes de conséquences sur la santé. De plus, des apports élevés de fer (essentiellement de fer héminique) ou un statut en fer caractérisé par des réserves en fer importantes pourraient être associés à des risques vis-à-vis de certaines pathologies chroniques. Il semble notamment exister une convergence de conclusions sur les risques associés avec certaines pathologies (cancer, diabète, voire MCV), notamment en rapport avec les apports de fer héminique.

Compte-tenu de ces éléments, parmi les quatre types de mesure possibles, il n'existe pas d'arguments scientifiques suffisants justifiant l'enrichissement en fer d'un ou plusieurs aliments vecteurs pour la population adulte, compte-tenu de la faible fréquence des anémies ferriprives en population générale et de l'impact non démontré des états de déplétion des réserves en fer sur la santé, qui, de plus, ne concernent que les femmes en âge de procréer. Il existerait plutôt des arguments plaidant contre une mesure de ce type compte-tenu des potentiels effets négatifs d'apports supplémentaires en fer, notamment chez des sujets qui ont déjà des apports élevés en fer.

Conclusion

Il est recommandé de concentrer les mesures de prévention sur les groupes à risques concernés par les anémies ferriprives : femmes en âge de procréer à risque élevé (faible niveau socio-économique, grandes multipares, département d'outre-mer). Vis-à-vis des femmes en âge de procréer à risque élevé de ces populations spécifiques, il apparaît intéressant de coupler à la fois un dépistage et une éventuelle supplémentation martiale : dépistage par le médecin traitant d'une anémie ferriprive, orienté en fonction de facteurs de risque et d'un tableau clinique évocateur. Une supplémentation martiale limitée dans le temps sera prescrite si nécessaire. Les conditions pratiques de ce dépistage et de la prise en charge pour ces populations devraient être définies par la HAS.

Il n'y a pas d'éléments suggérant un risque lié à la prise d'une supplémentation dans le cadre d'un traitement d'une anémie ferriprive limité dans le temps, notamment sur la survenue de pathologies chroniques à long terme, ce d'autant que ces stratégies sont ciblées vers des populations souffrant d'anémie.

Sur la base des données disponibles, il ne semble pas opportun de chercher à augmenter les apports en fer pour l'ensemble de la population, sans distinction de groupes à risque de déficience. En revanche, une information claire sur ce qui est conseillé ou non, auprès de populations spécifiques à définir serait probablement utile sur ce thème.

Références

Galan P, Yoon HC, Preziosi P, Viteri F, Valeix P, Fieux B, Briançon S, Malvy D, Roussel A, Favier A, Hercberg S. Determining factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX Study. *Eur J Clin Nutr*, 1998, 52, 383-8.

Grondin MA, Ruivard M, Perrève A et al. Iron status and Health related quality of life among female students. *J Am Coll Nutr* 2008 ;27:337-41.

Santé Publique France/InVS, rapport ENNS 2006 ://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/ENNS-etude-nationale-nutrition-sante)

Santé Publique France/InVS, rapport ABENA, <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Alimentation-et-etat-nutritionnel-des-beneficiaires-de-l-aide-alimentaire>.

Santé Publique France/InVS, Consommations alimentaires et biomarqueurs nutritionnels chez les adultes de 16 ans et plus en Guadeloupe et Martinique. Enquête Kannari 2013-2014. Publié le 3 février 2016. Mis à jour le 6 septembre 2019

De Benazé C, Galan P, Wainer R, Hercberg S. Prévention de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse par une supplémentation martiale précoce. *Rev. Epidem. et Santé Publ.* 1989 ; 37 : 109-118

Harvey T, Zkik A, Auges M, Clavel T. Assessment of iron deficiency and anemia in pregnant women: an observational French study. *Womens Health (Lond)*. 2016;12:95-102.

Resseguier AS, 2018, mémoire de M2, Clermont-Ferrand

Ruivard M. Carences en fer in « Diagnostics difficiles en médecine Interne » 4ème édition, MALOINE 2017.

Patterson AJ, Brown WJ, Roberts DC. Dietary and supplement treatment of iron deficiency results in improvements in general health and fatigue in Australian women of childbearing age. *J Am Coll Nutr* 2001;20:337-42

Rigas AS, Pedersen OB, Sørensen CJ, Sørensen E, Kotzé SR, Petersen MS, Thørner LW, Hjalgrim H, Erikstrup C, Ullum H. No association between iron status and self-reported health-related quality of life in 16,375 Danish blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. *Transfusion* 2015; 55:1752-6

Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol* 2000;88:1103-11.

Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:441-8.

Burden RJ, Pollock N, Whyte GP, Richards T, Moore B, Busbridge M, Srai SK, Otto J, Pedlar CR. Effect of Intravenous Iron on Aerobic Capacity and Iron Metabolism in Elite Athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:1399-407.

Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamayeva G, Baron JA, Dalman RL, Malenka DJ, Ozaki CK, Lavori PW. Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:996-1002.

Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and cancer risk—a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jan;23(1):12-31.

Qiao L, Feng Y. Intakes of heme iron and zinc and colorectal cancer incidence: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control*. 2013 Jun;24(6):1175-83.

Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Feb;4(2):177-84.

Hara A, Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Shimazu T, Sawada N, Yamaji T, Takachi R, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Zinc and heme iron intakes and risk of colorectal cancer: a population-based prospective cohort study in Japan. *Am J Clin Nutr*. 2012 Oct;96(4):864-73.

Kabat GC, Cross AJ, Park Y, Schatzkin A, Hollenbeck AR, Rohan TE, Sinha R. Intakes of dietary iron and heme-iron and risk of postmenopausal breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2010 Dec;92(6):1478-83.

Diallo A, Deschasaux M, Partula V, Latino-Martel P, Srouf B, Hercberg S, Galan P, Fassier P, Guéraud F, Pierre FH, Touvier M. Dietary iron intake and breast cancer risk: modulation by an antioxidant supplementation. *Oncotarget*, 2016, 7(48):79008-79016.

Fang X, An P, Wang H, Wang X, Shen X, Li X, Min J, Liu S, Wang F. Dietary intake of heme iron and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Jan;25(1):24-35.

Muñoz-Bravo C, Gutiérrez-Bedmar M, Gómez-Aracena J, García-Rodríguez A, Navajas JF. Iron: protector or risk factor for cardiovascular disease? Still controversial. *Nutrients*. 2013 Jul 1;5(7):2384-404.

Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2012 Oct 10;10:119. doi: 10.1186/1741-7015-10-119.

Fernández-Cao JC, Aranda N, Ribot B, Tous M, Arijia V. Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr*. 2017 Oct;13(4). doi: 10.1111/mcn.12400.

Fu S, Li F, Zhou J, Liu Z. The Relationship Between Body Iron Status, Iron Intake And Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jan;95(2):e2383.

Khambalia AZ, Aimone A, Nagubandi P, Roberts CL, McElduff A, Morris JM, Powell KL, Tasevski V, Nassar N. High maternal iron status, dietary iron intake and iron supplement use in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study and systematic review. *Diabet Med*. 2016 Sep;33(9):1211-21.

Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J, Kain K. Ferritin levels and risk of type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 May;29(4):308-18.

Orban E, Schwab S, Thorand B, Huth C. Association of iron indices and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Jul;30(5):372-94.

Zhao Z, Li S, Liu G, Yan F, Ma X, Huang Z, Tian H. Body iron stores and heme-iron intake in relation to risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7(7):e41641.

Zhao L, Lian J, Tian J, Shen Y, Ping Z, Fang X, Min J, Wang F. Dietary intake of heme iron and body iron status are associated with the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Asia Pac J Clin Nutr. 2017;26(6):1092-1106.

European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol 2010; 53: 3–22.

John ATS , Stuart KA, Crawford DHG. Testing for HFE-related haemochromatosis. Aust Prescr 2011;34:73-6.<https://doi.org/10.18773/austprescr.2011.046>

Lainé F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V, Bonnet F, Calès P, Bardou-Jacquet E, Sacher-Huvelin S, Causse X, Beusnel C, Renault A, Bellissant E, Deugnier Y; Study Group. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. Hepatology 2017;65:465-474.

Le Guenno G, Chanséaume E, Ruivard M, Morio B, Mazur A. Study of iron metabolism disturbances in an animal model of insulin resistance. Diabetes Res Clin Pract 2007;77:363-70.

Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis du 16 février 2017 relatif à la révision des repères alimentaires pour les adultes du futur Programme national nutrition santé 2017-2021.<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=600>

Milman N, Ovesen L, Byg K, Graudal N. Iron status in Danes updated 1994. I: prevalence of iron deficiency and iron overload in 1332 men aged 40-70 years. Influence Of blood donation, alcohol intake, and iron supplementation. Ann Hematol. 1999;78:393-400

Milman N, Byg KE, Ovesen L. Iron status in Danes 1994. II: Prevalence of iron deficiency and iron overload in 1319 Danish women aged 40-70 years. Influence of blood donation, alcohol intake and iron supplementation. Ann Hematol. 2000;79:612-21

2. PROBLEMATIQUE DE LA VITAMINE D

En pratique, la vitamine D de l'organisme provient à 80 - 90% de la biosynthèse cutanée sous l'effet des rayonnements ultraviolets (UV) du soleil. Seuls 10 à 20% de la vitamine D proviennent d'une source exogène, via l'absorption d'aliments riches en vitamine D.

L'exposition aux UV est donc très importante pour couvrir les besoins en vitamine D ; la période d'ensoleillement, dépendant en particulier de facteurs d'ordre géographique (latitude), saisonniers (ensoleillement plus faible pendant l'hiver) ou météorologiques, il est de ce fait complexe d'établir des recommandations permettant de prendre en compte l'ensemble de ces éléments alimentaires et concernant l'ensoleillement.

L'Institut national du cancer (INCa) dans un avis publié sur la base de dire d'experts en 2011 (vitamine D et cancers, 2011) [6] rapportait que « pour un individu à peau claire, une exposition au soleil de midi de 5-10 min, 2 à 3 fois par semaine, des avant-bras et visage, est suffisante pour produire lors d'une journée ensoleillée la vitamine D nécessaire à l'organisme. Pour les personnes à peau foncée ou par temps nuageux, 30 minutes sont nécessaires. » ; la balance bénéfice-risque de cette exposition nécessite d'être appréciée de façon personnalisée. En effet, la formulation de recommandations sur les modalités de cette exposition solaire suffisante est complexe. Elle doit prendre en compte d'une part, l'effet défavorable d'une absence totale d'exposition solaire et les facteurs environnementaux et individuels qui influencent la synthèse cutanée de la vitamine D et, d'autre part, les risques potentiels de l'exposition solaire. Deux avis du HCSP ont précisé les recommandations d'exposition solaire en fonction des index UV [7,8] dans un objectif de protection des populations des risques de cancers cutanés. Le HCSP a noté qu'il était important de prévenir les risques liés à l'exposition solaire (cancers cutanés) en tenant compte du fait que si le soleil a des effets bénéfiques sur la vitamine D, ces effets peuvent être atteints par de courtes durées d'exposition : les doses d'UVB nécessaires à la synthèse de vitamine D varient selon les types cutanés, la latitude du lieu d'habitation, de la saison et de l'heure d'exposition solaire, mais ces doses d'UVB sont inférieures à la dose qui provoque un érythème.

Effet des apports alimentaires de vitamine D

Les sources principales de vitamine D dans l'alimentation sont essentiellement les poissons gras (en particulier marins et sauvages), huiles de foie de poisson (morue notamment), œufs, fromages et produits laitiers en particulier s'ils sont enrichis (vitamine D3-cholecalciférol) et certains champignons (vitamine D2-ergocalciférol) [9-11]^d (table CIQUAL, cf annexe 6):

D'après les rapports des instances internationales, le statut en vitamine D cible correspondant à un taux sanguin de 20 ng/mL pourrait être atteint pour des apports alimentaires en vitamine D de 15 µg/jour (600 UI) à partir de 4 ans selon l'*Institute of Medicine* (IOM) et l'*European Food Safety Authority* (EFSA), et de 20 µg/jour (800 UI) à partir de 71 ans selon l'IOM si l'exposition solaire est minimale, et donc la synthèse endogène de vitamine D nulle ou minimale [12,13].

Récemment, Cashman et al, 2017 [14] ont redosé de façon centralisée et avec la méthode de référence la 25 hydroxyvitamine D (25OHD) chez 882 individus issus de 7 essais randomisés et ont comparé ces résultats avec des données recueillies auprès des individus sur les apports alimentaires en vitamine D. En utilisant une méta-régression basée sur les résultats individuels des

^d CIQUAL, composition nutritionnelle des aliments. ANSES.

[https://ciqual.anses.fr/#/constituants/52100/vitamine-d-\(%C2%B5g-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/52100/vitamine-d-(%C2%B5g-100g))

participants aux études considérées, ils ont trouvé que la dose de vitamine D nécessaire pour prévenir chez 97% de la population une carence (25OHD <10ng/mL) serait d'environ 10 µg/jour (400 UI/j), et d'environ 26 µg/jour (1040 UI/j) pour prévenir une insuffisance (< 20 ng/mL). Cette étude a recruté des individus avec une exposition solaire 'moyenne', alors que les travaux de l'IOM et EFSA ont considéré une production par l'épiderme nulle ou très limitée.

Cette publication est la seule à ce jour qui repose sur l'utilisation de la méthode de référence pour tous les dosages et qui a utilisé une méthode statistique basée sur des données individuelles. Cette méthodologie devrait devenir la référence pour les études de ce type à venir.

Des valeurs d'apports alimentaires conseillés ont été définies en France [3] mais compte tenu des habitudes alimentaires en France [15] et des recommandations de limiter la consommation de poisson [16], il semble difficile d'obtenir un apport à hauteur de ces valeurs par l'alimentation seule. A noter qu'aux Etats-Unis, les experts de l'*Institute of Medicine* (IOM) nord-américain proposent pour la population générale, des apports qui doivent permettre d'atteindre une concentration considérée comme suffisante [13].

En France, les références nutritionnelles, ont été basés sur l'hypothèse d'une couverture de 50-70% des besoins par synthèse endogène. Ils sont de 5 µg/jour à partir de 3 ans et de 10-15 µg/jour chez la personne âgée (moins exposée au soleil) [17,18]. Le rapport de l'ANSES [2] fait l'hypothèse d'une absence d'exposition solaire en raison de la difficulté d'estimer la synthèse endogène de la population, très variable selon les individus ; compte tenu des habitudes alimentaires en France [15] et des recommandations de limiter la consommation de poisson [16], l'ANSES estime que « la couverture du besoin nutritionnel en vitamine D n'est pas atteignable ».

Etant donné que les apports en vitamine D ne permettent pas de préjuger du statut en vitamine D des individus, du fait de la synthèse endogène, **le présent avis repose essentiellement sur les études portant sur le statut biologique en vitamine D.**

Seuils de concentration en vitamine D

Il existe un débat sur les seuils de concentration en 25OHD qui définissent la carence, l'insuffisance, le statut satisfaisant [19]. Il est classiquement considéré qu'un statut en vitamine D > 20 ng/mL permet d'assurer une minéralisation osseuse satisfaisante pour la majorité de la population (97,5%), limitant ainsi les risques de fractures, chutes et ostéoporose [20]. L'insuffisance (ou déficience) en vitamine D peut alors être définie comme un statut en vitamine D se situant entre 10 ng/mL et 20 ng/mL (50 nmol/L) en population générale (adultes apparemment en bonne santé) [12,19,21,22]. Les manifestations cliniques directement liées à une carence en vitamine D, soit le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez les adultes, sont susceptibles d'être observées lorsque le statut en vitamine D est <10 ng/mL (25 nmol/L : carence, « severe deficiency »).

On peut distinguer deux types de populations :

- la population générale (c'est-à-dire les gens apparemment en bonne santé) qui doit atteindre chez une majorité de personnes (sans dosage préalable) une concentration de 25OHD de 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) considérée comme suffisante dans cette population [13] ;
- les patients atteints de maladies chroniques pour lesquelles des effets bénéfiques de la vitamine D sont suggérés par de nombreuses études observationnelles et expérimentales

mais dont le niveau de preuves est encore faible selon les règles les plus strictes de « l'Evidence-Based Medicine ». Chez ces patients, il n'y a pas de consensus et les experts sont partagés entre une concentration minimale de 20 ng/mL (comme en population générale [23] ou de 30 ng/mL [24].

L'évaluation du statut en vitamine D de la population repose, dans la littérature scientifique, sur un dosage sanguin, aboutissant à la définition de différents statuts en vitamine D utilisés dans les études internationales. Les méthodes de dosage biologique n'ont cependant pas, jusqu'à une date très récente, été homogènes, ce qu'il faut prendre en compte dans l'analyse des études et les conclusions qu'on peut en tirer ; par ailleurs, comme nous le verrons, la caractérisation des populations étudiées n'est pas toujours parfaitement précisée, ainsi que les données de latitude et de saisonnalité (ce qui est important compte tenu notamment des variations d'ensoleillement).

Dosage de la vitamine D :

Le dosage sanguin de la 25 hydroxyvitamine D (25OHD) n'est pas simple compte tenu de la nature hautement hydrophobe de sa molécule et de sa liaison étroite avec sa protéine porteuse (VDBP). De plus, la 25OHD existe sous deux formes principales, la 25 OH vitamine D2 (ou ergocalciférol) et la 25 OH vitamine D3 (ou cholécalciférol), et en France la supplémentation des patients peut se faire sous les 2 formes (spécialités contenant de la vitamine D2 ou de la vitamine D3). Il est donc primordial que les trousse de dosage puissent reconnaître de la même manière les deux formes de 25OH D+.

Les annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale réalisés par l'ANSM, portant sur des données d'octobre 2015 ont été publiées en mars 2017 [25]. Deux échantillons ont été constitués, l'un d'un pool sérique natif sans surcharge (VITD151) et l'autre d'un pool sérique surchargé en 25 OH vitamine D2 (VITD152). La dispersion inter-techniques globale des kits de dosages de 25OHD les plus utilisés était importante (VITD151 : CVTr = 24,1% - VITD152 : CVTr = 33,1%) et quelques trousse ou techniques utilisées présentaient une précision intra-réactif améliorable avec des coefficients de variation (CV) inter-laboratoires intra-réactif supérieurs à 10%. De plus pour l'évaluation de la 25OH vitamine D2 une nette tendance à la sous-estimation des résultats était observée dans l'échantillon (VITD152).

Récemment, deux procédures de mesure en LC-MS/MS ont été reconnues comme référence par le JCTLM (*Joint Commity for Tracability in Laboratory Medicine*) et leur utilisation devrait permettre une meilleure traçabilité des dosages [26]. De plus, un matériau de référence (SMR972) présentant des valeurs certifiées de 25 OH vitamine D2, 25 OH vitamine D3 et de 3-épi 25 OH vitamine D est disponible. Enfin, un programme de standardisation a été mis en place depuis novembre 2010 [27]. L'harmonisation des dosages devrait être réalisable dans les années à venir. Ce programme comporte deux étapes. La première consiste en la calibration des concentrations en 25OH vitamine D3 et en 25OH vitamine D2 à partir de 40 sérums dont la valeur a été déterminée par la technique de référence développée par le NIST et l'université de Gand. La seconde phase consiste à vérifier la calibration via le dosage en aveugle de 10 échantillons de sérum envoyés tous les 3 mois.

Actuellement, les laboratoires de biologie médicale n'ont pas standardisé leurs méthodes de référence pour le dosage de vitamine D.

Quelques méta-analyses très rigoureuses ont homogénéisé les dosages en reprenant tous les sérums des patients pour doser la vitamine D.

2.1 Le statut en vitamine D de la population française adulte (données épidémiologiques)

Pour les études épidémiologiques, les définitions suivantes retenues au niveau international ont été utilisées afin de qualifier le statut en vitamine (vit) D dans la population (voir annexe 7 sur le statut en vitamine D) :

En population générale :

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Carence en vitamine D = 25OHD < 10 ng/mL (< 25 nmol/L)- Insuffisance ou déficience en vitamine D = 25OHD entre 10 et 20 ng/mL (entre 25 et 50 nmol/L)- Statut vitaminique D adéquate = 25OHD entre 20 et 50-60 ng/mL (entre 50 et 125-150 nmol/L) |
|---|

Dans le cadre de pathologies spécifiques, en particulier pour les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose, des seuils spécifiques permettent de définir le statut en vitamine D. Des recommandations ont été émises pour ces populations par les sociétés savantes [28,29], dont certaines ont été auditionnées ou interrogées par écrit (la liste et les sites figurent en annexe 3).

2.1.1 Population générale

Parmi les études décrites ci-dessous, il convient de distinguer celles dont la méthodologie permet de disposer de données à visée représentative de la population, réalisées par Santé Publique France (études ENNS puis ESTEBAN et Kannari pour les DOM) de celles portant sur des échantillons non représentatifs. Par ailleurs, les études ENNS et Esteban permettent d'apporter des informations sur l'évolution temporelle, ayant été réalisée avec une méthodologie similaire à quelques années d'intervalle.

On notera également que, dans certaines des autres études épidémiologiques, les participants recrutés étaient en bonne santé [étude VARIETE où un examen clinique et biologique extensif sans anomalie était un préalable au recrutement] et/ou particulièrement intéressés par la nutrition [étude Suvimax] avec la conséquence possible d'une sous-évaluation de la fréquence des déficits/insuffisances en vitamine D. Par ailleurs, étant donnée l'hétérogénéité des méthodes de dosage utilisées dans les différentes études, les résultats sont à interpréter avec précaution.

2.1.1.1 L'étude ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé, 2006)

L'Étude nationale nutrition santé (ENNS), réalisée en 2006-2007 par Santé Publique France [30] a permis de recueillir le statut en vitamine D (concentration sanguine en 25-hydroxyvitamine D [25OHD]) dans un échantillon d'adultes (18-74 ans) représentatif de la population française [9,31].

Dans cette étude, la concentration moyenne en 25OHD était de 23,3ng ng/mL (étendue : 4,6 ng/mL – 79,5 ng/mL), 4,4 % des sujets avaient une concentration de 25OHD < 10 ng/mL, 40,8% < 20ng/mL et pour 79,2% < 30 ng/mL. La prévalence des déficiences sévères en vitamine D (< 5 ng/mL) était quasi nulle. Aucune différence statistiquement significative n'était observée selon le sexe ni selon l'âge [32].

Une analyse spécifique publiée dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire [9] a permis de préciser les relations entre statut en vitamine D et les niveaux d'ensoleillement des départements de résidence, ainsi que les facteurs de risque de déficit.

Le risque de déficit modéré à sévère était associé au fait d'être né hors d'Europe (OR ajusté = 2,1 ; $p < 0,02$), de ne pas partir en vacances (ORa = 1,7 ; $p < 0,01$), d'avoir un niveau d'activité physique bas (ORa = 1,9, $p < 0,01$), d'être sédentaire (ORa = 1,6 ; $p < 0,01$) et de résider dans une zone à faible ensoleillement (ORa = 2,7 ; $p < 0,01$).

Le risque de déficit sévère était associé au fait d'être né hors d'Europe (ORa = 10,7 ; $p < 10^{-3}$), de vivre seul (ORa = 2,8 ; $p < 10^{-3}$) et de ne pas partir en vacances (ORa = 4,6 ; $p < 10^{-3}$) mais était indépendant du niveau d'activité physique et de sédentarité.

Tableau n° 5 : Concentrations sériques moyennes en 25(OH)D (ng/ml) et distribution (%) selon les valeurs seuils, la durée moyenne d'ensoleillement du département de résidence et la saison parmi les adultes de 18-74 ans en France métropolitaine. Etude nationale nutrition santé (ENNS), 2006-2007

	Concentration (ng/ml)				Distribution (%)		
	N*	Moyenne	IC95%	P	<10 ng/ml	<20 ng/ml	<30 ng/ml
Durée moyenne d'ensoleillement du département de résidence (h/an)							
≥2 100							
Juin-septembre	58	33,9	[28,0-39,9]	< 0,01	0,0	14,5	39,5
Octobre-janvier	80	28,3	[23,7-32,9]		0,6	26,7	69,1
Février-mai	74	22,8	[20,3-25,3]		3,4	36,7	79,4
[1 850-2 100[
Juin-septembre	121	25,4	[23,5-27,3]	< 0,01	1,2	27,0	75,0
Octobre-janvier	113	23,6	[21,8-25,4]		3,0	35,7	77,2
Février-mai	206	21,1	[19,3-22,8]		4,9	49,6	84,9
[1 650-1 850[
Juin-septembre	154	27,6	[25,9-29,2]	< 10 ⁻³	0,3	20,5	64,3
Octobre-janvier	73	22,3	[20,1-24,5]		0,0	49,2	87,4
Février-mai	205	19,0	[17,5-20,4]		10,9	60,2	94,9
<1 650							
Juin-septembre	150	25,6	[23,6-27,6]	< 10 ⁻³	2,9	30,3	67,8
Octobre-janvier	124	22,8	[20,9-24,6]		5,4	40,1	80,4
Février-mai	229	18,5	[16,7-20,2]		10,2	64,6	93,6

* Effectifs bruts avant redressement.

2.1.1.2 Etude ESTEBAN

Plus récemment, Santé publique France a réalisé l'étude ESTEBAN (étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition) [33]. Elle fait suite à l'étude nationale nutrition santé –ENNS– réalisée en 2006. Ces deux études, s'inscrivent dans le cadre du programme national nutrition santé mis en place par le ministère en charge de la Santé. L'étude ESTEBAN [34] a permis de disposer du statut en vitamine D (concentration sanguine en 25-hydroxyvitamine D [25OHD]) dans un échantillon de 2344 adultes (18-74 ans) représentatif de la population française en 2015. Dans cette étude, après pondération et redressement, la concentration moyenne en 25OHD était de 23,4 ng/mL [22,6 ; 24,2] chez les hommes et de 25,4 ng/mL [24,6-26,2] chez les femmes ; 6,5% des sujets avaient une concentration de 25OHD < 10 ng/mL, 34,5% pour une concentration < 20ng/mL, et 72,9% pour une concentration < 30ng/mL. Ces prévalences sont de 6,8% pour des concentrations < 10 ng/mL, de 37,1% pour une concentration <20ng/mL et 76,4% pour une concentration <30ng/mL, si l'on exclut les adultes ayant pris un traitement de vitamine D ou des compléments en vitamine D dans les 3 mois qui précèdent le dosage.

Entre 2006 et 2015, la prévalence de la carence (<10 ng/mL) est restée faible en France Métropolitaine. Globalement la situation semble assez stable, avec des évolutions contrastées chez les hommes et les femmes.

2.1.1.3 Etude SUVIMAX

Au sein de l'étude SUVIMAX, (1994), le statut vitaminique D d'un échantillon de 1 569 participants a été évalué : 765 hommes âgés de 45 à 65 ans et 804 femmes âgées de 35 à 60 ans sélectionnés aléatoirement dans 20 villes françaises regroupées en 9 régions géographiques [35]. La concentration moyenne de 25OHD (\pm écart type) était de $24,4 \pm 12$ ng/mL ($24,8 \pm 12$ ng/mL chez les hommes, $24,0 \pm 12$ ng/mL chez les femmes). Les valeurs de 25OHD étaient les plus basses dans la région Nord ($17,2 \pm 8,4$ ng/mL) et les plus hautes dans le Sud-Ouest ($37,6 \pm 15,2$ ng/mL) ; 14 % des sujets présentaient une concentration de 25OHD < 12 ng/mL.

Une 2^{ème} étude transversale a été menée en 2007-2009 et a analysé le statut vitaminique D de 1 824 autres sujets participant à l'étude SUVIMAX, 833 hommes et 991 femmes [36] [37]. Dans cette étude, la concentration moyenne de 25OHD (\pm écart-type) était de $20 \pm 10,3$ ng/mL, 14,8 % des sujets avaient une concentration de 25OHD < 10 ng/mL, 57,7 % avaient une concentration < 20 ng/mL, 83,9% avaient une concentration < 30 ng/mL.

2.1.1.4 L'étude VARIETE (2011)

Plus récemment, l'étude VARIETE a inclus 892 sujets âgés de 18 à 89 ans, dont 463 hommes, issus de la population générale française [38]. Tous étaient d'origine caucasienne. Dans cette étude la concentration moyenne en 25OHD était similaire chez les hommes ($24,1 \pm 8,2$ ng/mL) et chez les femmes ($23,4 \pm 8,0$ ng/mL), 6,3% des sujets avaient une concentration de 25OHD < 10 ng/mL, 9,9% une concentration de < 12 ng/mL, 34,6% une concentration de < 20 ng/mL, et 80,3% une concentration de < 30 ng/mL.

Le risque de déficience modérée à sévère (25OHD < 20 ng/mL) était associé de façon indépendante au fait de résider dans le nord de la France (OR = 1,91), d'avoir eu le dosage de 25OHD entre janvier et mars (OR = 7,74), un IMC (indice de masse corporelle) ≥ 24 kg / m² (OR = 1,81) et un âge > 60 ans (OR = 1,99).

Enfin, des concentrations sériques de 25OHD inférieures à 27 ng/mL étaient associées à des valeurs plus élevées de l'hormone parathyroïdienne (PTH).

2.1.1.5 Populations des départements d'Outre-Mer

Dans l'enquête KANNARI [39] réalisée par Santé Publique France en Guadeloupe (651 sujets) et en Martinique (662 sujets) en 2013-2014, les déficiences sévères en vitamine D étaient inexistantes mais des niveaux sub-optimaux étaient fréquemment observés. En revanche, 42,6% présentaient un statut considéré comme insuffisant ; ainsi, 55,8% avaient un statut suffisant en vitamine D, sans différence entre les départements (statut d'insuffisance vitaminique D : Guadeloupe : 44,8% ; Martinique : 40,4% ; NS). Les femmes présentaient une prévalence d'insuffisance vitaminique D plus élevée que les hommes (48,2% vs. 35,7% ; p = 0,04).

2.1.2 Populations spécifiques

2.1.2.1 Populations précaires : Etudes ABENA 1 et 2

Le statut en vitamine D a été étudié dans les études Abena 1 et 2, réalisées en 2004-2005 et 2011-2012 auprès des personnes recevant de l'aide alimentaire en France (étude décrite dans le chapitre Fer) [40]. En bref, l'étude portait sur des adultes de 18 ans ou plus ayant eu recours à l'aide alimentaire au cours de l'hiver 2011-2012, dans six territoires urbains : Paris, Marseille, Grand-Dijon, Seine-Saint-Denis, Val-de-Marne et Hauts-de-Seine (les quatre premiers territoires étant communs avec la première étude Abena réalisée en 2004-2005). Il s'agit d'une étude transversale, l'inclusion des personnes enquêtées ayant eu lieu de novembre 2011 à mi-avril 2012. Les personnes ont été tirées au sort aléatoirement selon un plan stratifié à deux degrés, avec un tirage au sort de structures distribuant de l'aide alimentaire, puis d'usagers au sein de

chaque structure sélectionnée. Au total, 77 structures distribuant de l'aide alimentaire ont participé, et sur 2 019 participants un échantillon de 422 personnes a accepté de participer à l'examen biologique. Les analyses ont été réalisées sur données pondérées et tiennent compte du plan de sondage. Les évolutions ont été analysées sur les quatre territoires communs aux deux études.

En 2004-2005, 75,5 % des individus (69,3 % des hommes et 80,5 % des femmes) présentaient des taux sanguins de 25OHD correspondant à des carences (<10 ng/mL) et 22,0 % (29,6 % et 18,3 % respectivement) se situaient entre 10 et 20 ng/mL. En 2011-2012, la prévalence des carences était de 44,5 % (48,1 % chez les hommes, 42,2 % chez les femmes) et des déficiences de 44,3 % (42,4 % chez les hommes et 45,4 % chez les femmes). Malgré ce net recul des carences, dans les deux études il n'y avait pratiquement aucun individu avec des valeurs satisfaisantes. Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte tenu des effectifs faibles de ces études et des changements de population entre les deux enquêtes. Néanmoins, ils soulignent une prévalence élevée des déficits en vitamine D, qui peut être le résultat combiné d'apports alimentaires faibles et d'une synthèse endogène faible.

2.1.2.2 Sujets avec phototypes 5-6 (peau foncée) en France Métropolitaine

Il n'y a pas à notre connaissance d'étude française publiée dédiée à cette question. Toutefois, dans le cadre d'une étude menée chez des patients drépanocytaires adultes vivants en Île-de-France [41], un groupe contrôle de sujets sains de même origine ethnique (avec phototype 5-6), vivant également en Île-de-France a été constitué. Les sujets du groupe contrôle ont été recrutés par la CPAM de Bobigny, 185 sujets contrôles (74 hommes, âge moyen $32,1 \pm 8,3$ ans) ont été inclus et le dosage de 25OHD a été réalisé chez 93 d'entre eux. La valeur moyenne de 25OHD était de $11,1 \pm 6,1$ ng/mL. Dans cette population, la moitié des sujets présentait une carence en vitamine D. Ces résultats sont à interpréter avec prudence car la représentativité de ces sujets par rapport à la population générale est inconnue.

2.1.2.3 Sujets avec indice de masse corporelle très élevé

Une étude française a rapporté le statut vitaminique D de 202 patients obèses avant chirurgie bariatrique (22 hommes, âge moyen $40,5 \pm 10,3$ ans, IMC moyen $45,9 \pm 6,5$ kg/m²) [42]. La concentration sérique moyenne de 25OHD était de $13,4 \pm 9,1$ ng/mL. La majorité d'entre eux (80%) avaient des valeurs de 25OHD inférieures à 20 ng/mL.

2.1.3 Conclusion des données épidémiologiques

En conclusion, il est difficile de comparer les résultats de ces études du fait des différences de méthodes et parfois de seuils utilisés, l'ensemble de ces études permet néanmoins d'apporter des éléments de réflexion et d'alerte sur certains groupes à risque.

Les comparaisons les plus pertinentes sont celles des études transversales à visée représentative, réalisées avec une méthodologie rigoureuse, et répétées dans le temps, menées en population générale (ENNS et Esteban) et en populations précaires (Abena 1 et 2). En population générale, la situation semble assez stable, avec des évolutions contrastées chez les hommes et les femmes. En population précaire, les résultats des études Abena montrent, dans un contexte d'aide alimentaire, une proportion de personnes en état de carence élevée, cette proportion a été réduite de moitié lors de la deuxième étude, mais 90% de personnes sont encore en insuffisance.

Enfin, les données épidémiologiques sont clairement insuffisantes pour certains groupes à risque tels que les personnes présentant une obésité de classe III (IMC > 40 kg/m²) et les personnes s'exposant peu au soleil surtout si elles ont un phototype 5 ou 6.

Tableau n°6 : Synthèse des données de concentration en vitamine D issues des études épidémiologiques en France

(F=femmes, H=hommes)

Références	Année	N	Classes d'âge (ans)	[25OHD] moyenne (ng/mL)	25OHD <10 ³ ng/mL (%) ²	25OHD <20 ng/mL (%)	25OHD <30 ng/mL (%)
<i>Population générale représentative</i>							
ENNS [30]	2006	2006	18-74	23,3	4,4	40,8	79,2
ESTEBAN [33],[34]	2015	2344	18-74	24,4	6,5	34,5	72,9
KANNARI [39]	2013-2014	682	≥18	/	0,3	5,0	42,6
<i>Populations précaires</i>							
Abena1 [43]	2004-2005	243	≥18	/	75,5	97,5	100
Abena2 [40]	2011-2012	310	≥18	/	44,5	88,8	97,8
<i>Etudes complémentaires non représentatives</i>							
VARIETE [38]	2011	892	18 à 89	23,8	6,3	34,6	80,3
SUVIMAX 1 ¹ [35]	1994	1569	≥35F ≥45H	24,4	14 ²	NR	75 (<31ng/mL)
SUVIMAX 2 [36]	2007-2009	1824	≥55	20	14,8	57,7	83,9
Sujets de phototype 5-6 Ile de France [41]		93	Age moyen 32,1±8,3	11,1	50 (<9 ng/mL)	90 (<19 ng/mL)	99,5 (<33 ng/mL)
Sujets obèses [42]		202		13,4	/	80%	91%
Sujets âgés institutionnalisés [44]		126		3,2	98		

¹ Hors période estivale

² La carence est définie par un statut en vitamine 25OHD <10ng/mL sauf exception – dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX le seuil retenu était <12ng/mL

2.2 Les effets de la vitamine D

2.2.1 Vitamine D, métabolisme minéral et osseux et pathologies osseuses

La vitamine D est un élément clé de l'homéostasie du calcium et du phosphore [45,46]. La vitamine D (sous sa forme biologiquement active la 1,25(OH)₂D) favorise notamment l'absorption intestinale de calcium et de phosphore, la réabsorption de calcium au niveau rénal et la mobilisation de calcium et de phosphore à partir de la matrice osseuse. Ces mécanismes se mettent en place pour compenser une baisse de calcium sanguin et sont notamment contrôlés par la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH).

Le manque de vitamine D est associé à une réduction de l'absorption intestinale de calcium [47], et de la calcémie, et à une augmentation de la concentration sérique de PTH [35,48,49]. Une carence au long cours conduit à un défaut majeur de minéralisation osseuse, et possiblement à moyen-long terme à une ostéomalacie chez l'adulte et à du rachitisme chez l'enfant [50]. Ces deux pathologies sont devenues très rares dans notre pays.

Par ailleurs, il semble exister une relation dose-effet entre les niveaux de vitamine D circulante (25OHD) et la densité minérale osseuse dans deux études de la cohorte NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), et une étude de la cohorte MESA (*Multi-ethnic Study of Atherosclerosis*) et l'étude MrOs (*Osteoporotic Fractures in Men Study*) incluant plus de 26 000 sujets adultes d'origines variées (mexicaine, afro-américaine, hispanique et caucasienne) [51–54]. Ces études suggèrent par ailleurs que la relation entre le niveau de vitamine D circulante et la densité minérale osseuse varient en fonction de l'origine ethnique.

Concernant l'effet de la vitamine D sur le tissu osseux, la troisième mise à jour de la méta-analyse Cochrane par Avenell [55] a pris en compte les données disponibles concernant les effets de la supplémentation en vitamine D chez les personnes âgées. Il est à noter que la majorité des études d'intervention prises en compte dans la méta-analyse concernaient des personnes très âgées (médiane ou moyenne d'âge de 80 ans et plus pour douze des études incluses) et/ou institutionnalisées, ainsi que des participants avec une ostéoporose avérée. Cette méta-analyse a conclu qu'il y avait un fort niveau de preuve pour affirmer que la vitamine D seule était peu susceptible de prévenir la survenue des fractures (11 essais, 27693 participants ; RR 1,12, IC 95% 0,98 – 1,29) aux doses et formulations testées jusqu'à présent chez les populations âgées. En revanche, elle concluait avec un fort niveau de preuve que l'association vitamine D et calcium permettait de réduire le risque de fractures de la hanche ou d'autres types de fractures (9 essais, 49 853 participants ; RR 0,84, IC 95% [0,74 – 0,96]).

2.2.2 Vitamine D et autres organes

En dehors de ses effets reconnus sur le système osseux, on observe une certaine ubiquité du récepteur à la vitamine D (VDR) et de la conversion de 25OHD en 1,25(OH)₂D dans les cellules de l'organisme [56,57]. Ainsi, la connaissance de la physiologie de la vitamine D a considérablement progressé ces dernières années, avec la mise en évidence de ses récepteurs dans la plupart des tissus, influençant l'expression génique d'un tiers du génome et en particulier son implication dans la prolifération et la différenciation cellulaire, l'apoptose et l'angiogénèse. La vitamine D est passée du rôle de vitamine à tropisme purement phosphocalcique et osseux à celui d'une hormone pléiotrope jouant un rôle global sur la santé (anti-infectieux, anti-inflammatoire, anti-tumoral, protecteur cardiovasculaire entre autres). Ainsi, la vitamine D se comporterait davantage comme une hormone que comme une vitamine.

L'intérêt pour la vitamine D a fortement augmenté, comme en témoigne le nombre d'articles scientifiques portant sur le sujet ces dernières années. Au-delà de l'homéostasie calcique, la vitamine D semble donc impliquée dans de nombreux processus physiologiques : formation et maintien d'un squelette sain [11,58,59], développement du cartilage de conjugaison, remodelage osseux), croissance et développement des muscles squelettiques [60–63], régulation cellulaire [11,58] (prolifération, croissance, différenciation, apoptose), fonctionnement normal du système immunitaire limitant infections, réponses auto-immunes et processus inflammatoire [60,61,63,64], développement normal du cerveau et fonctionnement neuronal au niveau central et périphérique [60,61,65,66], régulation de la sécrétion d'insuline et du système rénine-angiotensine, fonctionnement des cellules musculaires cardiaques [60,61,67].

Si la vitamine D est un acteur déterminant fort pour le déterminisme phospho-calcique, elle agit plutôt comme cofacteur pour d'autres fonctions physiologiques, et dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'identifier, avec un niveau de preuve élevé, un lien direct avec les pathologies.

L'élargissement des effets reconnus de la vitamine D aux autres organes a conduit à un corpus scientifique extrêmement riche, non encore stabilisé, qu'il n'est pas possible dans le cadre limité de cet avis de rendre de façon exhaustive. Les éléments présentés ci-dessous se rapportent donc aux éléments liés aux pathologies les plus importantes d'un point de vue de la santé publique, en se référant toujours au cadre de la saine, à savoir les effets en population générale.

Si de nombreuses études observationnelles suggèrent que l'insuffisance en vitamine D pourrait être associée à des anomalies de différentes fonctions de l'organisme, les résultats des essais disponibles à l'heure actuelle n'ont souvent pas permis de confirmer une relation causale entre le statut en vitamine D et ces différentes pathologies.

Les méta-analyses d'essais cliniques les plus importantes sont présentées ci-dessous. Les sujets abordés en termes de bénéfices du statut en vitamine D sont diversifiés.

Autier et coll [68] ont publié une revue de toutes les méta-analyses d'essais cliniques concernant les possibles impacts de la vitamine D sur un certain nombre de conditions et de maladies chroniques : maladies cardiovasculaires, inflammatoires, infectieuses, troubles du métabolisme glucidique, surpoids et obésité, sclérose en plaque, troubles de l'humeur, déclin cognitif, détérioration du fonctionnement physique et mortalité toutes causes. **Les essais d'intervention ne confirmaient pas les hypothèses issues des études d'observation**, et globalement ne montraient pas d'effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D sur la survenue de ces pathologies. Dans 34 essais incluant 2805 individus avec des concentrations sériques de 25OHD < 50 nmol/L à l'inclusion, la supplémentation avec des doses de 50 µg et plus n'a pas montré de meilleurs résultats. La supplémentation chez les personnes âgées (principalement des femmes) avec des doses de 20 µg et plus semblait réduire faiblement la mortalité toutes causes.

Nous décrivons toutefois les différents effets de la vitamine D étudiés dans la littérature :

2.2.2.1 Vitamine D et système musculaire

Les cellules musculaires sont une cible connue de la vitamine D car elles expriment le récepteur de la vitamine D (VDR) [69]. L'activation du VDR par la vitamine D régule des nombreux gènes ainsi que l'absorption de la 25OHD par les cellules musculaires [69–72]. De nombreuses études observationnelles ont montré que le déficit en vitamine D s'associe à une diminution de la masse et de la force musculaire [72], des performances physiques et à une augmentation de la graisse intramusculaire [73], de l'instabilité et des chutes [74,75]. De même, la vitamine D joue un rôle essentiel dans le maintien de la morphologie musculaire. Les sujets porteurs des mutations invalidantes dans le gène du VDR ou avec une carence sévère en vitamine D montrent une atrophie

musculaire généralisée. Le manque de vitamine D semble également associé à des douleurs musculaires et à la fibromyalgie [76–78].

2.2.2.2 Vitamine D et système cardiovasculaire

- Pression artérielle : La vitamine D est importante dans le contrôle de la pression artérielle puisqu'en inhibant la production de rénine, elle est un puissant régulateur endocrinien négatif du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) [79]. Plusieurs études observationnelles dans la population générale ont montré l'existence d'une corrélation inverse entre la pression artérielle et la concentration circulante de 25OHD [80,81], le risque de développer une hypertension artérielle étant multiplié par 3 lorsque la concentration circulante de 25OHD est < 15 ng/mL [82–84].
- La revue et méta-analyse d'études observationnelles cas-témoin, cohortes prospectives et rétrospectives de Zhang [85] a montré que l'augmentation du taux sérique de 25OHD est significativement associée à une baisse de la mortalité toutes causes confondues et à une baisse de la mortalité cardiovasculaire chez les patients dialysés. Les études étaient très hétérogènes par exemple suivi de 4 mois à 9 ans, et facteurs de confusion non pris en compte : maladies cardio-vasculaires, taux de PTH, l'âge des patients et supplémentation en vit D ; dans ces études observationnelles, la causalité n'est pas établie.
- Maladies cardiovasculaires : La déficience en vitamine D semble associée à des événements cliniques tels que l'insuffisance cardiaque congestive [86], la cardiopathie ischémique, l'artériopathie périphérique et l'accident vasculaire cérébral [87–89] ; association qui persiste dans les études prospectives [82,90,91]. Cependant, cette relation entre vitamine D et maladies cardiovasculaires est complexe et apparaît plutôt comme une courbe en « J » inversée où le risque augmente fortement lorsque la 25OHD est en dessous de 20 ng/mL, mais s'élève aussi modestement lorsqu'elle dépasse les 40 ng/mL [92,93]. Une relation similaire semble également exister entre la vitamine D et les calcifications cardiovasculaires et valvulaires [94,95].

Al Anouti [96] n'a pas montré d'impact de la supplémentation de la vitamine D sur les marqueurs lipidiques de patients dyslipidémiques, celle-ci pouvait même augmenter les taux de triglycérides.

De même la méta-analyse de Bahrami à partir de 4 essais randomisés [97] n'a pas montré d'impact de la supplémentation en vit D sur des marqueurs liés aux maladies cardiovasculaires.

Au total, aucune des études n'a permis de démontrer un impact favorable sur les marqueurs cardio-vasculaires et encore moins sur les données cliniques.

Par ailleurs, il a été montré un lien entre déficit en vitamine D (< 20 ng/l) et dysfonction érectile [98]. L'absence de prise en compte des facteurs potentiels de confusion dont l'âge, maladies cardio-vasculaires, diabète, etc., tous liés à des dysfonctions érectiles nuit à l'interprétation de cette étude.

2.2.2.3 Vitamine D et maladies infectieuses

Il est expérimentalement démontré que la vitamine D participe à la régulation de l'immunité innée. Elle favorise la synthèse du métabolite actif de la vitamine D, le calcitriol, lequel stimule la production d'un puissant bactéricide, la cathélicidine, par les monocytes et les macrophages et capable de détruire le mycobactérium tuberculosis [99]. La plus large méta-analyse, incluant sept études observationnelles publiées entre 1980 et 2006, a montré une augmentation du risque de tuberculose active en cas de diminution de la concentration de 25OHD circulante. Dans une étude

espagnole, un statut vitaminique D optimal semblait être un facteur protecteur des individus sains lorsqu'ils étaient exposés à des patients atteints de tuberculose active. En effet, aucun de ces sujets avec une [25OHD] > 30 ng/mL ne montrait de conversion ou positivité au test de la tuberculine, alors que 20% des sujets déficients en vitamine D montraient un test à la tuberculine positif [100]. Une cohorte péruvienne de Aibana et al sur la prévention de la tuberculose « autour d'un cas » [101], n'apporte pas d'élément en faveur de l'impact de la vitamine D. La méta-analyse (données agrégées) est réalisée à partir d'études dont le protocole est différent : dans certaines, il n'y a pas de notion de contact avec un patient tuberculeux. Elle montre un effet peu important mais uniquement chez les patients VIH : les patients VIH présentant un déficit important en vit D (< 25 nmol/L) avaient 4 fois plus de risque de contracter la tuberculose que ceux ayant un statut normal. Seul un essai randomisé pourrait montrer l'intérêt d'un traitement par vitamine D chez les patients en contact avec un patient tuberculeux.

Un statut vitaminique D optimal pourrait également être associé à un plus faible risque d'infections des voies aériennes supérieures par le virus de la grippe [102,103], et d'infection au VIH (virus de l'immunodéficience humaine) [104]. Une concentration sérique de 25OHD > 30 ng/mL serait associée à une meilleure réponse au traitement antiviral de l'hépatite C. Le virus HCV reste indétectable chez 86 % des patients avec un statut vitaminique optimal 6 mois après le traitement alors que ce pourcentage n'est que de 42 % lorsque la 25OHD est < 20 ng/mL [105]. Des résultats similaires ont été également observés chez des patients VIH séropositifs et atteints d'hépatite C chronique [106].

La pandémie du Covid-19 a été l'occasion de très nombreuses études observationnelles, d'essais randomisés et des méta-analyses.

La méta-analyse de Bassatne et al [107], à partir de 31 études observationnelles de qualité médiocre, montre une relation non significative entre faible taux de vitamine D (< 20 ng/mL) et le devenir des patients Covid. La revue systématique et méta-analyse de Liu [108] à partir d'études de forte hétérogénéité, a révélé des biais significatifs de publication des études sur la vitamine D. Cette méta-analyse de très faible niveau de preuve suggère qu'un faible taux sérique de vitamine D était faiblement associé à un risque plus élevé d'infection par le SARS-CoV-2.

Le rapport du HCSP relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab) du 28 janvier 2021 conclut qu'il n'existe aucune donnée robuste disponible à ce jour pour recommander l'utilisation de vitamine D pour le traitement des patients atteints de Covid-19.

Depuis ce rapport, un essai randomisé bien mené sur la vitamine D versus placebo [109] n'a pas montré de diminution de la durée d'hospitalisation de patients Covid.

La HAS dans son avis « Veille sur les médicaments de la COVID-19 » [110] note « A ce jour, la preuve d'efficacité de la vitamine D dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées ». On retrouve les mêmes remarques dans les recommandations québécoises et analyses pharmacologiques suisses [111,112].

L'équipe de Joliffe a réalisé des méta-analyses d'essais randomisés :

- L'ajout de la vitamine D à un traitement antituberculeux [5] n'a pas montré d'effet sur la culture de l'expectoration et/ou la conversion du frottis. Malgré un résultat positif dans une sous-population, selon les auteurs, il n'y a pas assez d'argument pour recommander la supplémentation dans cette sous-population.
- Une deuxième méta-analyse des essais sur l'impact de la supplémentation en vitamine D sur les exacerbations des BPCO définies par la nécessité de la mise en route d'un traitement par corticoïdes ou antibiotique [113]. La supplémentation n'a pas influencé le

taux global d'exacerbations modérées/sévères de la BPCO (rapport des taux d'incidence ajustés (aIRR) 0,94, IC 95 % 0,78 à 1,13), mais les a réduits chez les patients dont le taux initial de 25-hydroxyvitamine D était inférieur à 25 nmol/L, mais pas chez ceux dont le taux était supérieur. Le niveau de preuve reste faible puisqu'il s'agit d'objectifs secondaires et de sous-groupes.

Une méta-analyse de données agrégées d'essais randomisés sur la vit D (et autres nutriments) [114] a suggéré que la supplémentation en vitamine D réduirait de 3% le risque d'infections respiratoires aiguës et raccourcirait la durée des symptômes ; mais la réduction de la durée des symptômes des infections respiratoires est tellement faible (6,2 j à 5,8 j) que l'intérêt paraît minime.

2.2.2.4 Vitamine D et système immunitaire

La vitamine D exerce un effet immunorégulateur bien démontré d'un point de vue mécanistique. Conjointement avec le calcium, elle stimule la production d'interleukine 4 (IL-4), de TGFbeta (*Transforming Growth Factor beta*) [115]. La vitamine D diminue ainsi la prolifération cellulaire lymphocytaire, la production de plusieurs cytokines et serait un facteur de prévention de certaines maladies auto-immunes. Des études observationnelles ont retrouvé une association entre les concentrations circulantes basses de vitamine D et l'apparition de maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [116].

D'autres études sont non probantes ou de niveau de preuve trop faible pour apporter un argument du lien entre vitamine D et lupus [117].

Une méta-analyse de Gubatan et al [118] à partir d'études observationnelles, prospectives ou rétrospectives (très faible hétérogénéité), a montré un faible lien entre le taux bas de vit D et ces maladies inflammatoires de l'intestin (borne inférieure de l'IC proche de 1). Les auteurs considèrent qu'un faible taux de 25OHD est un biomarqueur de l'activité de la maladie et que ce déficit peut être lié à une mauvaise absorption de la vit D alimentaire, ou une exposition solaire insuffisante.

2.2.2.5 Vitamine D et métabolisme glucidique

Il est établi que les cellules bêta-pancréatiques sont susceptibles de répondre adéquatement à la vitamine D : elles expriment le VDR et l'enzyme nécessaire à la synthèse du calcitriol, la 1alpha-hydroxylase [119]. Le gène de l'insuline contient également l'élément de réponse à la vitamine D (VDRE) dans sa région promotrice [120], ce qui permettrait à la vitamine D de stimuler la sécrétion d'insuline. Elle stimulerait l'expression du récepteur de l'insuline dans les cellules cibles et diminuerait la résistance à l'insuline. Une étude observationnelle chez l'enfant a montré que ceux ayant un déficit en vitamine D avaient un risque de développer un diabète de type I et de type II accru [121]. Quelques études observationnelles ont montré une corrélation inverse entre la concentration circulante de 25OHD et la prévalence du diabète de type 2, une diminution de la sécrétion d'insuline, la valeur de l'HbA1c, la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique [122,123]. Il existe une corrélation négative entre l'HbA1c et la 25OHD même chez des sujets non diabétiques dans la population générale [121,124].

Une méta-analyse d'essais randomisés d'une supplémentation en vitamine D chez des patients ayant un diabète de type II [125] n'a pas montré d'impact de la vitamine D sur les marqueurs glucidiques et cardiovasculaires (HbA1C, tension artérielle, cholestérol total et HDL). Il a été retrouvé une petite diminution du cholestérol LDL avec la supplémentation en vitamine D, mais d'autres études ont montré un effet inverse et donc un effet néfaste de la supplémentation en vitamine D sur le taux de cholestérol. Mais à nouveau cette étude pêche par les analyses multiples

non corrigées, qui par excès d'analyses statistiques, peuvent donner un résultat significatif par hasard.

2.2.2.6 Vitamine D et système neurologique

La vitamine D est essentielle pour le développement normal du cerveau pendant la vie fœtale comme dans le maintien de fonctions cognitives aux âges ultérieurs. Ainsi, la déficience en vitamine D a été associée à l'incidence de schizophrénie et de dépression nerveuse [126,127]. L'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer est également associée à une concentration plasmatique basse de 25OHD, comme l'ont démontré des études prospectives et une récente et large méta-analyse [128,129]. Le manque de vitamine D serait aussi associée avec un risque accru de sclérose en plaque [130].

« Une revue systématique de Jayedi [131] à partir de 8 études (sept cohortes prospectives et une étude rétrospective) de forte hétérogénéité, a recherché le lien entre le taux sérique en vitamine D et une démence ou maladie d'Alzheimer : au total, pour l'ensemble des études, il n'y a pas de lien entre un taux sérique de 10 à 20 ng/L et la démence (les auteurs ont défini un taux normal comme > 20ng/mL).

- Dans des sous-groupes : un lien a été trouvé entre faible taux de vit D (<10 ng/mL) et une démence ou maladie d'Alzheimer ;
- Mais à l'inverse, un taux suffisant de vit D (10-20 ng/mL) n'est pas associé à la démence ;
- A chaque augmentation de 10 ng du taux sérique de vit D, il est retrouvé une diminution du risque de démence (sur une durée d'au moins 13 ans), avec une association dose-réponse ;
- Et une étude a montré une augmentation significative du risque de démence à un taux sérique supérieur à 35 ng/mL.

Les auteurs suggèrent une probable courbe en U représentant le lien entre les taux de vit D et les démences (avec un point bas à 25 ng/mL). De ce fait, les auteurs mettent en garde sur le risque de supplémentation (et d'automédication) avec la vitamine D émettant l'hypothèse que cette supplémentation puisse augmenter le risque de démence. La grande hétérogénéité des études, et donc des résultats des analyses groupées, ainsi que les résultats fusionnés pour les démences et l'Alzheimer dans certaines études complique beaucoup l'interprétation. Des ajustements sur les facteurs cardio-vasculaires auraient été nécessaires.

Enfin, la dépression anténatale et celle du post-partum seraient associées au statut de vitamine D [132].

2.2.2.7 Vitamine D et survenue de cancer

Il est connu que les personnes vivant dans les latitudes les plus hautes présentent une incidence accrue du lymphome d'Hodgkin et du cancer du côlon, pancréas, prostate, ovaires, sein et autres, comparés à ceux vivant dans les latitudes plus équatoriales [90,133–139]. Plusieurs études prospectives et rétrospectives ont montré que lorsque la concentration circulante de 25OHD est inférieure à 20 ng/mL, le risque de cancer du côlon, prostate et sein augmenterait de 30-50 % [90,133,134,136]. L'étude Nurses' Health Study (32 826 participants) a montré une diminution de 47 % du risque de développer un cancer si la 25OHD était > 39,9 ng/mL [134]. Également, dans l'étude Women's Health Initiative, les femmes ayant une valeur de 25OHD < 12,0 ng/mL avaient un risque de développer un cancer colorectal augmenté de 253 % [140]. Néanmoins, selon le Continuous Update Project mené par le Fonds mondial de recherche sur le cancer (World Cancer Research Fund) et l'Institut américain pour la recherche sur le cancer (American Institute for Cancer Research) qui évaluent les niveaux de preuve dans le but d'établir des recommandations nutritionnelles en matière de prévention cancer [141], les données disponibles

permettent d'indiquer un niveau de preuve « limité-suggestif » pour une seule localisation de cancer suggérant une relation causale entre de faibles taux sériques de vitamine D et le risque de cancer colorectal (cf. tableau n° 7 de la méta-analyse ci-dessous). Pour les autres localisations étudiées (bouche, pharynx, larynx, vésicule biliaire, estomac, foie, sein, ovaire, prostate, vessie, peau), il n'a pas été possible de conclure au regard du manque de littérature disponible.

La méta-analyse de Park [142] a montré un effet protecteur de l'exposition au soleil sur l'incidence du lymphome malin non hodgkinien (LMNH) mais n'a pas montré d'impact de la prise de vitamine D sur la survenue de LMNH. Les auteurs discutent le fait que l'exposition au soleil/UVR^e soit liée à d'autres facteurs sociaux et environnementaux et si les auteurs ont exclu les expositions professionnelles, les expositions de loisirs et de cadre de vie n'ont pas été analysées alors qu'elles peuvent fortement impacter l'état de santé.

Tableau n° 7 : CUP dose-response meta-analysis of vitamin D intake and the risk of colorectal cancer

Cancer	Type	Total no. of studies	No. of studies in meta-analysis	No. of cases	Risk estimate (95% CI)	Increment	I ² (%)	Conclusion ¹	Date of CUP cancer report ²
Colorectum ³	Dietary ⁴	15	10	5,171	0.95 (0.93–0.98)	100 IU/day	11	Limited – suggestive: Decreases risk	2017
	Serum or plasma	12	11	4,801	0.92 (0.85–1.00)	30 nmol/L	54		
	Supplements ^{4,5}	3	2	415	0.93 (0.88–0.98)	100 IU/day	0		

- 1 See Definitions of WCRF/AICR grading criteria (Section 1: Other dietary exposures and the risk of cancer: a summary matrix) for explanations of what the Panel means by 'limited – suggestive'.
- 2 Throughout this Third Expert Report, the year given for each cancer site is the year the CUP cancer report was published, apart from for nasopharynx, cervix and skin, where the year given is the year the SLR was last reviewed. Updated CUP cancer reports for nasopharynx and skin will be published in the future.
- 3 The evidence for vitamin D and colorectal cancer is derived from studies on dietary intake, supplements and serum or plasma levels.
- 4 Dose–response meta-analyses for dietary vitamin D and vitamin D supplements and the risk of colorectal cancer have not been updated. Results from the 2010 CUP colorectal cancer SLR are presented; see CUP colorectal cancer SLR 2016, Appendix 6.
- 5 The evidence for vitamin D supplements is for the risk of colon cancer only; no conclusion was drawn for rectal cancer.

Selon les méta-analyses de Bjelakovic [143] et d'Autier [68], et la revue systématique de Rejnmark [144], il n'existe à ce jour pas d'argument scientifique clair pour affirmer que la supplémentation en vitamine D augmente ou diminue la survenue de cancer à partir des essais randomisés.

2.2.2.8 Vitamine D et survie globale

Il existe un lien entre les concentrations circulantes basses de 25OHD et l'augmentation du risque de mortalité dans la population générale. Deux études prospectives, à partir de la cohorte NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), laquelle a inclus 13 331 sujets entre 1988 et 1994, suivis jusqu'en 2000, ont démontré une corrélation inverse entre la concentration circulante de 25OHD et la mortalité. Les sujets dans le quartile le plus bas de 25OHD (< 17,8 ng/mL) avaient un risque de décès augmenté de 26 % [145,146]. Les autres études peuvent être résumées dans les résultats de deux méta-analyses récentes. La première rapporte les résultats de 73 études observationnelles comportant au total 849 412 sujets, avec une moyenne d'âge de 63 ans. Les sujets dans le quartile le plus bas de 25OHD avaient un risque de mortalité accru de 35 %. Pour chaque diminution de 10 ng/mL dans la 25OHD le risque de mortalité augmentait de 16 % [147]. La deuxième méta-analyse a inclus 14 études réalisées entre 2006 et 2010, soit

^e Radiations ultra-violettes

62 548 sujets de la population générale, et a montré une réduction de 31 % du risque de décès pour une concentration de 25OHD comprise entre 30-35 ng/mL vs inférieure [148].

Dans leur dernière méta-analyse de 2017, Autier et al [149] ont conclu que des bénéfices modestes mais significatifs de la supplémentation sur la mortalité étaient visibles uniquement chez les personnes âgées institutionnalisées.

La recherche documentaire (26 études) et méta-analyse (13 études) de Marcos-Pérez [150] a constaté une association entre de faibles niveaux de 25OHD et la fragilité dans presque toutes les études incluses dans la revue.

La revue systématique de Caristia [151] à partir de 20 cohortes et études cas-témoins n'a pas retrouvé de lien entre le statut en vitamine D et les marqueurs de vieillissement (longévité, absence de maladie, capacité physique, cognitive et sociale, qualité de vie...(objectif principal non atteint). Des résultats positifs d'objectifs secondaires (non prévus à l'avance) sont retrouvés : un faible taux de vitamine D est associée à la mortalité toutes causes et les auteurs concluent à une association forte entre longévité et vit D. Il est retrouvé que le statut 25OHD serait un biomarqueur prédictif de la mortalité toutes causes, des événements/fonctions pulmonaires, des événements cardiovasculaires/coronariens, des fractures de hanche, des décès précoces et/ou prématurés, et de l'incidence de la sarcopénie. Par contre, le statut en vitamine D n'est pas prédictif de la survenue de cancers (en particulier du cancer de la prostate et du cancer colorectal) ; il n'a pas été montré de lien entre vitamine D circulante et la fragilité, l'incidence de la dépression, les capacités cognitives et la performance physique ; aucune association n'a été trouvée avec le risque de chutes, ainsi qu'avec la densité minérale osseuse, la fonction cognitive, les événements cardio-métaboliques et cancéreux dans les populations adultes qui étaient apparemment en bonne santé au début des études. Les auteurs précisent que l'association de la vit D avec la mortalité toutes causes et les événements respiratoires ne semblent pas avoir de valeur clinique pertinente et que des essais cliniques sont indispensables avant de conclure.

2.2.2.9 Vitamine D et douleur

La revue de Straube [152] n'a pas retrouvé d'effet bénéfique significatif de la vitamine D pour différentes pathologies douloureuses.

2.2.2.10 Vitamine D et pathologies respiratoires

Martineau et al ont mené deux méta-analyses successives [153,154] : la première, incluant un nombre modeste d'essais chez des patients ayant un asthme léger à modéré, a suggéré que la vitamine D réduisait le risque d'exacerbation sévère et d'utilisation du système de soin. La deuxième, menée à partir de 25 essais (11321 participants âgés de 0 à 95 ans), a objectivé une réduction du risque d'infection respiratoire chez tous les participants (ORa 0,88 ; IC 95% 0,81-0,96). Surtout, les effets étaient singulièrement plus importants chez les personnes avec un taux bas de 25OHD (25OHD < 25 nmol/L (ORa 0,30 ; IC 95% 0,17-0,53) que chez les autres (25OHD ≥25 nmol/L (ORa 0,75 ; IC 95% 0,60-0,95).

La méta-analyse de Wang [155] sur des données agrégées à partir de 8/14 études n'a pas montré de différence significative entre la supplémentation en vitamine D et le placebo sur la survenue de crise d'asthme (MD : 0,67 95%CI (-3,83, 5,16)), mais avec une forte hétérogénéité (P < 0,00001, I²=86%). La supplémentation en vitamine D a été associée à une amélioration significative du VEMS chez les patients souffrant d'une insuffisance en vitamine D et d'une limitation du volume d'air expiré (VEMS initial < 80 %) (MD^f : 8,30, 95 %CI (5,95, 10,64), sans hétérogénéité (P=0,40, I²=0)). Aucun effet protecteur de ce type n'a été observé chez les patients sans limitation des

^f moyenne des différences

volumes d'air expiré. La supplémentation en vit D a été associée à l'amélioration du VEMS en % chez les adultes (MD : 4,65 95%CI (0,02, 9,28)) mais avec une forte hétérogénéité (P=0,006, I²=72%), aucun effet protecteur n'a été observé chez les enfants. Dans un sous-groupe de 7 études (dont 6 incluant des patients avec déficience initiale en vit D), la supplémentation a été associée à une réduction du taux d'exacerbation de l'asthme par rapport au placebo ((RR :0,73 95%CI (0,58, 0,92), avec une faible hétérogénéité (P=0,39, I²=5%)). Les études incluses comportent de nombreux biais, hétérogénéité et imprécision qui rendent les résultats globaux peu solides. Selon les auteurs, l'hétérogénéité des études rendent les conclusions difficiles à extrapoler à la pratique clinique.

2.2.2.11 Effets défavorables d'un excès en vitamine D

- **Intoxication aiguë**

Différentes études ont montré qu'une intoxication aiguë à la vitamine D était exceptionnelle et forcément liée à une ingestion de très fortes doses pharmacologiques de vitamine D, des mécanismes physiologiques permettant d'éviter toute intoxication à la vitamine D liée à une exposition prolongée au soleil via la production de composés inactifs [60]. La toxicité de la vitamine D est principalement liée à l'induction d'une hypercalcémie, avec pour symptômes : fatigue, faiblesse musculaire, anorexie, nausée, vomissements, constipation, arythmie, tachycardie, calcification des tissus mous, retard de croissance, perte de poids.

- **Possibles effets délétères de supplémentation excessive à plus ou moins long terme**

Cependant, la toxicité aiguë n'est pas le seul paramètre à prendre en compte. Une supplémentation excessive en vitamine D au long cours peut exceptionnellement induire une hypercalcémie précédée en générale par une hypercalciurie propice à la formation de calculs rénaux ou à un dysfonctionnement rénal [156]. L'induction d'une hypercalcémie résultant d'un statut excessif en vitamine D n'est toutefois observée que pour des niveaux très élevés de vitamine D ingérée (jusqu'à 10 000UI soit 250 µg/jour : NOAEL- No Observed Adverse Effect Level) ou de concentrations en 25OHD (jusqu'à 200 ng/mL). **L'apport maximal tolérable pour la vitamine D a ainsi été fixé à 100 µg/jour (4000UI)** par l'Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA) et l'*Institute of Medicine* américain (IOM) [13,156,157].

Certains travaux récents ont par ailleurs montré qu'une dose orale de 500 000 UI de vitamine chez des femmes âgées de plus de 70 ans a été associée à un risque accru de fractures et de chutes particulièrement au cours des trois premiers mois suivant l'administration [158]. Plus récemment, une étude a comparé trois dosages mensuels (60 000 UI de vitamine D3 versus 24 000 UI de vitamine D3 plus 300 µg de calcifédiol versus 24 000 UI de vitamine D3). Il a été observé significativement plus de chutes dans les groupes 60 000 UI de vitamine D3 et 24 000 UI de vitamine D3 + calcifédiol par rapport au groupe de 24 000 UI de vitamine D3 seule [159]. Certaines études ont également montré que des doses très importantes de supplémentation en vitamine D pouvaient conduire à une augmentation de risque de fractures ou de chutes [157].

L'ESCEO (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*) recommande une concentration sérique minimale de 20 ng/mL chez les patients souffrant d'ostéoporose, mais convient qu'au-dessus du seuil de 20 ng/mL, il n'y a pas de preuve claire de bénéfices de la supplémentation [160].

Enfin, les effets d'un statut élevé en vitamine D maintenu sur le long terme doivent également être considérés (aspects chroniques) [10]. Des études d'observation ont en effet montré que le risque de différents événements de santé associé au statut en vitamine D pouvait être modélisé par une « courbe en U ou en J », des concentrations trop faibles ou trop élevées en 25OHD pouvant être associées à une augmentation de risque. Cette augmentation de risque associée à un statut élevé en vitamine D a été observée notamment pour la mortalité (NHANES III) [145], les maladies

cardiovasculaires (*Framingham Offspring Study*) [82], ou les cancers (notamment cancer de la prostate et cancer du pancréas) [10,157]. Ainsi, les conséquences d'un statut élevé en vitamine D maintenu sur le long terme ne sont pas entièrement connues. Si le seuil limite de référence pour la concentration en 25OHD a pu être considéré par certains auteurs comme étant de 60 ng/mL (voire 100ng/mL) [21], l'IOM et le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC/IARC) estiment qu'un statut élevé (seuil d'incertitude pour les effets de la vitamine D) correspondrait à des concentrations en 25OHD supérieures à 50 ng/mL et 40 ng/mL respectivement [10,13,23].

La méta-analyse Cochrane par Avenell et al. retrouvait une augmentation très faible mais significative des symptômes gastro-intestinaux (15 essais, 47761 participants ; RR = 1,04, [1,00 - 1,08]), et des maladies rénales associées à la prise de vitamine D et à l'hypercalcémie (11 essais, 46548 participants, RR = 1,16, [1,02 à 1,33]) mais pas d'augmentation de la mortalité associée à la prise de calcium et de vitamine D [55]. D'après la méta-analyse de Bjelakovic et al., (sur la mortalité) [161], la prise isolée de vit D (D3 ou D2) n'augmentait pas le risque d'hypercalcémie (15 essais, 11323 participants ; RR = 1,36 [0,85 - 2,18]), alors que la prise isolée de vit D sous sa forme active (alfacalcidol ou calcitriol) augmentait significativement le risque d'hypercalcémie dans une méta-analyse de faible ampleur (3 essais ; 710 participants ; RR = 3,18 [1,17 - 8,68]). Dans une deuxième méta-analyse (sur le cancer), Bjelakovic et al. [143] n'ont pas montré d'hypercalcémie associée à la prise de vit D quelle que soit la forme d'ingestion (vit D2 ou D3 : 5879 participants dans 4 essais ; RR = 1,41 [0,64 - 3,09] et vit D (calcitriol) : 2 essais avec 332 participants ; RR = 4,03 [0,56 - 29,22]). La supplémentation combinée en vitamine D3 et calcium augmentait le risque de lithiase rénale (4 essais, 42876 participants ; RR = 1,17 [1,02 - 1,34]) [143].

2.2.2.12 Conclusion des données sur les effets de la vitamine D

La vitamine D est un élément clé de l'homéostasie du calcium et du phosphore.

La vitamine D de l'organisme provient à 80 - 90% de la biosynthèse cutanée sous l'effet des rayonnements ultraviolets du soleil. Seuls 10 à 20% proviennent d'une source exogène, via l'absorption d'aliments riches en vitamine ; ainsi la « vitamine » D se rapproche plus d'une hormone que d'une vitamine.

Les messages de vulgarisation, scientifiques et publicitaires, peuvent parfois prêter à confusion.

Effets d'un statut faible en vitamine D

Des données physiopathologiques et observationnelles suggèrent que l'insuffisance en vitamine D pourrait avoir des conséquences délétères sur différentes fonctions de l'organisme. Les données sur l'équilibre du système musculo-squelettique semblent montrer l'importance de l'association vitamine D-calcium pour diminuer les fractures chez les personnes âgées ou institutionnalisées. Il faut noter qu'il existe une variation en fonction de l'origine ethnique entre densité osseuse et le taux de vitamine D.

La carence au long cours de vitamine D conduit à l'ostéomalacie chez l'adulte et au rachitisme chez l'enfant, mais ces pathologies sont devenues très rares.

Les résultats des essais disponibles à l'heure actuelle n'ont pas permis d'atteindre un consensus sur les relations établies entre la vitamine D et autres organes et pathologies.

En effet, des résultats contrastés ont été obtenus entre les études d'observation (cohortes) et les études d'intervention (essais contrôlés randomisés), ne permettant pas de montrer une relation causale entre la vitamine D et les différentes pathologies.

Le déficit en vitamine D est associé dans certaines études à un déficit de la force et de la fonction musculaire (performances), une hypertension artérielle, une association plus importante d'infections (respiratoire...), d'asthme, de diabète, de dépression et de démence, ainsi qu'une augmentation des cancers, particulièrement le cancer colo-rectal ; le déficit en vitamine D est associé à une mortalité plus importante selon certaines études.

De plus, les méta-analyses réalisées sur plus d'une centaine d'études portant sur des pathologies, syndromes ou états physiologiques spécifiques n'ont pas permis de montrer d'éléments probants, peut-être du fait du manque d'essais de bonne qualité et/ou des résultats contradictoires de ces essais.

Les études interventionnelles : si des associations entre statut en vitamine D et maladies sont peut-être le reflet d'une santé dégradée, seuls des essais interventionnels peuvent montrer l'intérêt d'un supplément en vitamine D.

A ce jour, il y a très peu d'éléments en faveur d'un lien de causalité entre la concentration sérique en vitamine D et certaines des pathologies étudiées (cf ci-dessus) : une corrélation n'est pas équivalente à une causalité.

Les résultats sur les chutes sont complexes : il existe des études montrant que la vitamine D seule peut diminuer les chutes, tandis qu'un excès de vitamine D peut les augmenter.

Effets d'un statut élevé en vitamine D

Les effets d'un statut élevé en vitamine D maintenu sur le long terme doivent également être considérés (aspects chroniques) [10]. Des études d'observation ont montré que le risque de différents événements de santé associé au statut en vitamine D pouvait être modélisé par une « courbe en U ou en J », des concentrations trop faibles ou trop élevées en 25OHD pouvant être associées à une augmentation de risque. Cette augmentation de risque associée à un statut élevé en vitamine D a été observée notamment pour la mortalité (NHANES III) [145], les maladies cardiovasculaires (Framingham Offspring Study) [82], ou les cancers (notamment cancer de la prostate et cancer du pancréas) [10,157] ou les démences [131]. Ainsi, les conséquences d'un statut élevé en vitamine D maintenu sur le long terme ne sont pas entièrement connues. Si le seuil limite de référence pour la concentration en 25OHD a pu être considéré par certains auteurs comme étant de 60 ng/mL (voire 100ng/mL) [21], l'IOM et le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC/IARC) estiment qu'un statut élevé (seuil d'incertitude pour les effets de la vitamine D) correspondrait à des concentrations en 25OHD supérieures à 50 ng/mL et 40 ng/mL respectivement [10,13,23].

Les risques d'intoxication aiguë en vitamine D, en dehors de pathologies exceptionnelles, sont pratiquement nuls. En revanche, il semble exister de possibles effets négatifs de fortes doses, il est nécessaire d'étudier les quantités et la fréquence des prises de vitamine D.

2.3 Etat des connaissances sur les politiques de prévention de la déficience en vitamine D

2.3.1 Définition des différentes interventions identifiées et évaluées

Les éléments fournis par l'ANSES montrent que le suivi des recommandations nutritionnelles ne permet pas d'atteindre les apports recommandés en vitamine D en population générale adulte. En tenant compte des réserves émises sur les relations entre les apports en vitamine D (alimentation, compléments...) et le statut biologique des populations, le groupe de travail a examiné trois types d'interventions possibles en populations :

- * Enrichissement des denrées alimentaires en vitamine D

L'enrichissement (ou fortification) correspond à l'ajout intentionnel d'un nutriment dans un aliment, afin d'obtenir des teneurs dans ce nutriment supérieures à celles observées naturellement. L'enrichissement doit tenir compte de la matrice initiale de l'aliment pouvant faire l'objet de l'enrichissement (aliment vecteur), de la cible potentielle (l'aliment doit être consommé en quantité suffisante dans la population cible) et de l'environnement réglementaire dans lequel cet enrichissement est réalisé (volontaire ou obligatoire). Dans le cas de la vitamine D, les vecteurs les plus souvent utilisés sont les produits laitiers, qui contiennent naturellement de la vitamine D et dont la matrice est donc compatible avec un ajout volontaire.

* Supplémentation médicamenteuse en vitamine D

La supplémentation correspond à la délivrance d'un nutriment sous forme pharmacologique sur prescription médicale et cible les individus les plus à risque de carence ou d'insuffisance nutritionnelle.

* Compléments alimentaires

Des apports spécifiques en nutriments peuvent également provenir de la consommation de compléments alimentaires, en vente libre. D'une façon générale, l'utilisation de compléments alimentaires n'est pas recommandée (cf annexe 9).

Les messages de vulgarisation, voire publicitaires peuvent parfois prêter à confusion, insistant sur la notion de vitamine sans tenir compte de la complexité des effets sur la santé et des risques potentiels d'une prise en auto-médication.

Il n'existe pas de données sur la consommation de compléments alimentaires en vente libre et donc sur le risque potentiel lié à des prescriptions de vitamine D chez des personnes qui, par ailleurs, consommeraient déjà de fortes doses de compléments alimentaires à base de vitamine D.

2.3.2 Etat des connaissances sur les politiques d'enrichissement de l'alimentation en vitamine D

En ce qui concerne les politiques d'enrichissement, le groupe de travail s'est appuyé sur les évaluations des politiques publiques mises en place dans différents pays. Les études d'évaluation de ces différentes politiques de prévention de la déficience en vitamine D reposaient soit sur des indicateurs de santé des populations, ou bien sur des critères intermédiaires issus des dosages biologiques de la vitamine D sur de larges échantillons.

2.3.2.1 Population générale

L'Organisation Mondiale de la Santé, dans ses '*Guidelines on food fortification with micronutrients*' [162] convient que l'enrichissement du lait et de la margarine est une stratégie utile dans le cas d'une faible exposition solaire qui est un facteur de risque important de carence en vitamine D. L'objectif est d'apporter 200 UI/J en plus des apports alimentaires.

Aux États-Unis depuis les années 1930 [163], l'enrichissement des laits est systématique.

La Commission Européenne autorise l'enrichissement des aliments en vitamine D sans caractère obligatoire. Les aliments concernés et la proportion d'aliments concernés varient selon les pays : principalement les produits laitiers (lait, yaourts, fromages blancs), les margarines, les céréales du petit-déjeuner, certaines huiles, le jus d'orange [156,164]. D'autres aliments comme la farine, le pain ou des champignons et levures exposés aux UV [165,166] pourraient être enrichis. L'enrichissement de plusieurs aliments et boissons à dose modérée (*versus* un enrichissement à forte dose d'un petit nombre de produits) pourrait être étudié comme une stratégie plus efficace et plus sûre d'augmenter les apports en population générale [166].

En ce qui concerne l'enrichissement en vitamine D des aliments, les expériences dans d'autres pays ne sont pas concluantes, en l'absence d'évaluation suffisante, et ne permettent pas de faire des propositions dans ce sens pour la France. A noter que, depuis 2001 (arrêté du 11/10/2001, J.O. 19/10/2001), l'enrichissement volontaire en Vitamine D est autorisé dans le lait et les produits laitiers [167].

L'enrichissement des aliments est le plus souvent effectué sur la base du volontariat dans différents pays d'Europe et en Amérique du Nord, à l'exception des laits et formules infantiles dont l'enrichissement est obligatoire selon la législation dans l'EU, aux États-Unis et au Canada [164,168,169]. Au Canada, l'enrichissement est obligatoire pour le lait et la margarine. En Suède et en Islande, l'enrichissement du lait est obligatoire (depuis 2007). Les margarines sont enrichies au Royaume-Uni et en Suède (niveau minimum de vitamine D requis). Les Pays-Bas recommandent l'enrichissement des margarines et n'autorisent l'enrichissement que pour les lait et substituts et l'huile [166]. Aux États-Unis, bien que volontaire, l'enrichissement du lait est quasi universel (programme d'enrichissement du lait dans les années 1930) [163].

En 2003, le gouvernement finlandais a régulé la quantité de vitamine D contenue dans les laits et les yaourts à 0,5 µg (20UI)/100 g et dans la margarine à 10 µg (400UI)/100g. A la suite de cette régulation, la proportion d'hommes (données de l'armée) avec une concentration sérique de 25OHD <25 nmol/L est passée de 19% en janvier 2003 à seulement 5% en janvier 2004 [170]. En 2010, le National Board of Nutrition a même doublé les recommandations [171]. En 2012, une étude nutritionnelle dans le pays démontrait que 60% des apports alimentaires de vitamine D étaient dus à la consommation de ces produits [172].

Une étude rétrospective Irlandaise a comparé les apports alimentaires en vitamine D d'une population adulte en 1999 et en 2009 sachant qu'une politique d'enrichissement des aliments en vitamine D avait été proposée en Irlande entre ces 2 dates [173]. Les résultats montraient une petite augmentation des apports alimentaires passant entre les 2 dates de 2,9 à 3,5 µg/j en moyenne et cette augmentation des apports en vitamine D semblait liée à l'enrichissement des aliments en vitamine D, car les apports ne variaient pas dans le sous-groupe des sujets qui ne consommaient pas d'aliments enrichis. Les apports moyens en vitamine D dans le sous-groupe des sujets qui consommaient des aliments enrichis étaient de 7,6 et 8,7 µg/j en 1999 et 2009 respectivement ; ainsi, même avec l'enrichissement, les apports restaient inférieurs aux apports recommandés par l'EFSA.

En Grande Bretagne et en Irlande, l'enrichissement du lait et des margarines était obligatoire jusqu'en 2006, et actuellement, la plupart des laits et margarines sont encore enrichis, mais sur la base de la décision des industriels [174]. La législation européenne autorise également l'enrichissement d'autres aliments comme les céréales du petit déjeuner sans aucune obligation [174]. Cependant, dans le rapport du Scientific Advisory Committee on Nutrition 2016 [19] les apports en vitamine D de la population adulte < 65 ans sans supplémentation (c.-à-d. uniquement alimentaires) étaient de 2,8 µg/j (112 UI) et la supplémentation ne permettait qu'une augmentation modeste à 3,9 µg/j (156 UI) pour les hommes et à 3,4 µg/j (136 UI) pour les femmes [19]. Ce rapport faisait état d'une meilleure efficacité de la supplémentation spécifique dans la population âgée puisque les apports alimentaires étaient de 3,3 µg/j (132 UI) mais passait au-dessus de 5 µg/j (200UI) avec les suppléments en vitamine D soit environ 50 % des apports minimum recommandés [19].

Ces apports étaient toutefois insuffisants pour obtenir des concentrations sériques en 25OHD cibles, puisque les adultes de moins de 65 ans avaient une concentration plasmatique moyenne de 17,4 ng/mL pour les hommes et de 18,9 ng/mL pour les femmes. Parmi eux, 24 % des hommes et 21,7 % des femmes avaient un taux <10 ng/mL. La situation était à peu près identique chez les

sujets de plus de 65 ans avec des concentrations plasmatiques de 25OHD de 18,8 ng/mL pour les hommes et de 17,0 ng/mL pour les femmes [19].

A la suite des études en Irlande, en Grande-Bretagne et aux États-Unis, l'Allemagne s'est posée la question de l'enrichissement des aliments. Jusqu'à ce jour, l'enrichissement systématique en vitamine D des aliments est une pratique interdite en Allemagne. Une équipe a cependant estimé le rapport coût/bénéfice à partir d'une modélisation médico-économique de l'enrichissement alimentaire en calcium et en vitamine D (sur des bases épidémiologiques). Dans cette étude, le surcoût de l'enrichissement était évalué à 41 millions d'euros par an ce qui était bien inférieur aux coûts épargnés par la réduction des fractures. Le bénéfice net de cet enrichissement était évalué à 332 millions d'euros pour l'année 2025 et à 378 millions en 2050 soit un rapport de 9 pour 1 [175]. Ce bénéfice n'incluait que les bénéfices sur les fractures, faisant l'hypothèse que l'enrichissement n'avait pas d'effet extra-osseux. Il est à noter qu'il ne s'agit pas de la seule étude médico-économique dont les résultats sont favorables à la supplémentation [176].

Aux États-Unis, l'*Institute Of Medicine*, dans son rapport de 2010 [13], estimait que les apports moyens nécessaires pour la population sont de 10 µg/j (400 UI), mais qu'afin d'obtenir une concentration sérique suffisante pour 97,5 % de la population, il faut recommander des apports de 15 µg/j (600 UI) pour les moins de 70 ans et 20 µg/j (800 UI) pour les plus de 70 ans. Pour l'IOM des apports de 600 UI par jour (soit 15 µg) avant 70 ans et de 800 UI/J (soit 20 µg) après 70 ans permettraient que 97,5% de la population générale aient une 25OHD > 20 ng/mL et cela sans aucun danger de surdosage (ce groupe considère que 4000 UI/j soit 100 µg sont sans danger). La méthodologie utilisée par l'IOM pour définir ces apports a été critiquée.

Depuis 2004, le lait et la margarine sont enrichis en vitamine D au Canada [174,177]. Par exemple, les recommandations concernant le lait stipulent qu'il doit apporter entre 300 et 400 UI de vitamine D par jour et pour la margarine, celle-ci doit contenir 530 IU/100 g [177].

Aux États-Unis, alors qu'il n'y a aucune obligation de renforcer la teneur en vitamine D pour le lait excepté pour le lait dit « fortifié », la plupart des laits sont enrichis en vitamine D. L'enrichissement est autorisé dans de nombreux produits mais de façon encadrée au niveau fédéral par le *Code of Federal Regulations (CFR): 21 CFR 184.1* [178].

Finalement, il y a plus de produits enrichis aux États-Unis qu'au Canada, mais seul le Canada oblige l'enrichissement dans certains produits : la margarine et le lait. Ainsi, les principaux aliments apportant de la vitamine D sont le lait et les céréales du petit déjeuner aux États-Unis et le lait et la margarine au Canada [178].

Il faut cependant être prudent dans ces conclusions car il s'agit souvent d'un argument « marketing » et les analyses de ces produits ne retrouvent pas toujours les concentrations annoncées en vitamine D [177,179].

Ces politiques nutritionnelles ne permettent pas des apports en vitamine D suffisants pour observer une normalisation des concentrations sériques de 25OHD : les concentrations moyennes de 25OHD observées aux États-Unis sont en deçà de 28 ng/mL et seulement de 16 ng/mL pour les noirs Américains car les apports moyens sont évalués entre 150 et 200 UI/J malgré la supplémentation [178,180,181].

Certaines études de simulation suggèrent que l'introduction d'aliments enrichis en vitamine D permettrait d'augmenter les apports en vitamine D en atteignant notamment les apports recommandés en cas d'exposition minimale au soleil, tout en restant en deçà des limites de sécurité (en particulier en l'absence de prise de compléments alimentaires en vitamine D). Ces études ont notamment été conduites en se basant sur les consommations de populations dérivées

d'enquêtes nationales au Danemark (femmes de 18-50 ans, introduction des aliments enrichis suivants : yaourt, œufs, fromage, crackers) [182], au Royaume-Uni, Pays-Bas et Suède (respect des recommandations associées aux apports de poisson, viande et margarine et augmentation des niveaux d'enrichissement pour le lait et la margarine) [183]. Enfin une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés a montré que la consommation d'aliments enrichis permettait d'augmenter le statut en vitamine D de façon dose-dépendante [173]

Les approches traditionnelles d'enrichissement en vitamine D (lait...) pourraient être diversifiées dans de nouvelles approches : œufs par l'alimentation des poules, champignons, pain, viande, poissons et huiles. Cela nécessite des recherches technologiques [184].

L'enrichissement d'aliments pour des personnes en bonne santé a été étudié dans l'étude de Tangestani [185], à partir de 20 essais randomisés très hétérogènes. L'analyse suggère que la densité osseuse moyenne a augmenté de manière significative après avoir reçu des aliments fortifiés en vitamine D3 (et une baisse de la parathormone) ; mais il n'a pas été montré d'impact sur les marqueurs de remodelage osseux. Toutefois des analyses multiples ont été utilisées et des analyses de sensibilité sur des sous-groupes montrent des résultats non homogènes : les aliments enrichis en vit D ont amélioré la densité osseuse d'une part dans les études menées sur les deux sexes, d'autre part quand l'âge inférieur à 35 ans, et avec une dose de vitamine D supérieure à 400 UI/j et une dose de calcium supérieure à 1000 mg/j. En outre, la vitamine D par le biais d'aliments non laitiers était plus efficace dans les localisations vertébrales (plutôt que fémoral) et dans les études de faible qualité. Ce sont dans les sous-groupes avec supplémentation en vit D > 4000 UI/jour que l'impact était notable sur la parathormone ; cette hétérogénéité, les analyses multiples, l'absence de groupe comparateur dans certaines études limitent la portée de ces résultats.

Une autre méta-analyse [186] a étudié l'impact de la consommation de yaourts enrichi en vitamine D sur le taux sérique de vitamine D et en objectif secondaire les taux de parathormone. La consommation de yaourts enrichis en vitamine D augmente effectivement le taux sérique de vitamine D et diminue le taux sérique de parathormone. Les quantités de vit D ajoutées sont variables et du calcium a été ajouté dans certaines études. Ces résultats de niveau de preuve très faible, parfois en contradiction avec les études précédentes, ne sont pas en faveur d'une supplémentation.

2.3.2.2 Etudes françaises

Concernant l'utilité de la fortification alimentaire en vitamine D en France chez les sujets âgés et les femmes ménopausées, deux études françaises d'enrichissement de l'alimentation en vitamine D sont disponibles :

- Femmes âgées institutionnalisées [187]

Trente-sept femmes institutionnalisées, âgées de $84,8 \pm 8,1$ ans, avec une faible teneur en 25OHD ($5,5 \pm 1,7$ ng/mL) ont été incluses dans un essai multicentrique ouvert. Elles ont consommé pendant 1 mois deux portions de fromage blanc (deux fois 100 g) fournissant quotidiennement 686 kJ (164 kcal), 2,5µg de vitamine D (100 UI), 302 mg de calcium et 14,2 g de protéines. A l'issue de l'étude, la concentration sérique moyenne de 25OHD avait modestement augmenté à $6,3 \pm 1,7$ ng/mL, soit une augmentation de 0,8 ng/mL (ou une augmentation de 14,5 %) ($p=0,005$) et restait toujours dans les zones carencielles.

- Femmes ménopausées [188]

Soixante et onze femmes ménopausées en bonne santé, âgées de $56,6 \pm 3,9$ ans, avec un faible apport spontané de calcium et de vitamine D ont été incluses dans une étude randomisée pour consommer deux portions quotidiennes de fromage blanc (2 ×100 g) (traitées, n = 36) ou non (témoins, n = 35) pendant 6 semaines. Les apports quotidiens apportés par ces deux portions

étaient les suivants : 661 kJ, 2,5 µg de vitamine D (100 UI), 400 mg de calcium et 13,8 g de protéines. La concentration sérique basale de 25OHD était similaire dans les deux groupes (22,9 ± 6,7 ng/mL pour les témoins versus 23,6 ± 8,3 ng/mL pour le groupe traité). Après 6 semaines, la concentration de 25OHD a augmenté de façon similaire et très modeste dans les deux groupes (+3,4 ± 6,9 ng/mL) pour les témoins versus +3,6 ± 4,2 ng/mL pour le groupe traité).

Comme on peut le constater, l'enrichissement des aliments en vitamine D à cette dose-là ne suffit pas à maintenir un statut en vitamine D adéquat dans ces deux populations à risque.

Au total, peu de politiques d'enrichissement ont été évaluées à travers le monde. L'impact sur les concentrations sériques en 25OHD n'est pas concluant. Excepté en Finlande où cette politique a été associée à une réduction de la proportion d'individus carencés (de 19 % à 5 %), dans les autres pays, aucun effet significatif n'a pu être mis en évidence, l'enrichissement n'a pas permis d'atteindre les objectifs du statut en vitamine D adéquat en population (soit une 25OHD > 30 ng/mL).

Pour atteindre les niveaux recommandés d'apport alimentaire de vitamine D, il faudrait diversifier les aliments enrichis. Les approches traditionnelles d'enrichissement en vitamine D (lait...) pourraient être complétées par de nouvelles approches : œufs par l'alimentation des poules, champignons, pain, viande, poissons et huiles. Cela nécessite des recherches technologiques [184].

2.3.3 Supplémentation médicamenteuse en vitamine D

2.3.3.1 En général

Il n'existe pas de recommandations officielles nationales portant sur la prévention de la déficience en vitamine D chez l'adulte en France. Les bénéfices sur la santé en dehors de ces cas disposent d'un socle scientifique insuffisant pour émettre des recommandations claires au niveau national en population générale. Seuls les effets d'une supplémentation en cas de carence avérée, associée à des signes cliniques d'ostéoporose ou d'ostéomalacie sont indiscutables.

Par ailleurs, il existe des recommandations souvent anciennes, sans support de littérature actualisée, ou par accord professionnel sont proposées par des sociétés savantes (en particulier pour les populations spécifiques, femmes enceintes, femmes ménopausées).

La supplémentation de certains groupes est envisagée [189,190] comme les personnes s'exposant peu au soleil ou pas du tout, avec une peau fortement pigmentée, ou avec des besoins particuliers du fait de traitements ou de pathologies les rendant plus à risque d'insuffisance en vitamine D ou d'ostéoporose, les personnes obèses ou celles suivant des régimes alimentaires particuliers limitant les apports possibles en vitamine D. Ces prescriptions se font sous contrôle d'un professionnel de santé.

Le collège de médecine générale propose une supplémentation d'emblée sans dosage en cas de facteurs de risque individuels, car certains facteurs de risque sont observables (obésité, peau foncée, phototype, port de vêtements couvrants) et les autres sont identifiables lors de l'entretien médical. Selon le collège, ces éléments cliniques renseignés par l'observation et l'anamnèse permettent d'estimer le risque de carence en vitamine D.

Un score de prédiction d'une insuffisance en vitamine D (VDIP), basé sur des facteurs de risques cliniques et socio-économiques, est en cours d'étude de validité. Son objectif est de guider les stratégies diagnostiques et thérapeutiques individuelles (supplémentation médicamenteuse pour la vitamine D). Ce score [191] a vocation d'être un outil d'aide à la détection d'individus présentant

une insuffisance en vitamine D au sein d'une population d'adultes en bonne santé n'appartenant pas à un groupe identifié comme particulièrement « à risque » (ex. femmes ménopausées, personnes âgées) (cf annexe 8).

2.3.3.2 Surpoids et obésité

Les niveaux plus faibles de 25OHD sérique observés chez les personnes obèses seraient dus au stockage de la vitamine D dans le tissu adipeux. A exposition solaire ou supplémentation en vitamine D *per os* identique, la 25OHD augmenterait donc moins chez les personnes obèses que chez les personnes de poids normal [192]. Les personnes obèses auraient donc des besoins plus importants en vitamine D pour atteindre un niveau similaire de 25OHD [193]. Une étude récente a montré que la supplémentation en vitamine D devait être 2 à 3 fois plus élevée chez les individus obèses et 1,5 fois plus élevée chez les personnes en surpoids par rapport aux sujets de poids normal [194]. A noter que ces doses plus élevées ne s'accompagnaient pas de risque d'hypercalcémie.

Chez les adultes obèses, l'*US Endocrine Society* recommande des apports compris entre 3000-6000 UI/j (soit 2 à 3 supérieur aux sujets de poids normal) pour une cible de 30 ng/mL [24].

Il n'y a pas à notre connaissance de politique de supplémentation médicamenteuse en vitamine D concernant les personnes obèses ou en surpoids en France mais ces études soulignent l'importance de prescrire des doses de vitamine D plus importantes chez ces sujets pour obtenir une cible identique.

2.3.3.3 Sujets à peau foncée

Les sujets à peau foncée (phototypes 5 et 6) vivant sous nos latitudes ont une synthèse cutanée de vitamine D diminuée et sont donc à risque de présenter une insuffisance en vitamine D.

Néanmoins les études transversales disponibles incluant des sujets de diverses origines ethniques suggèrent que la relation entre le statut en vitamine D et la densité minérale osseuse serait moins forte que dans les populations caucasiennes, voire nulle pour les personnes à peau noire [53,195]. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer des biomarqueurs pour la densité osseuse.

2.3.3.4 Problématique des dosages avant supplémentation

Il faut rappeler que les dosages de vitamine D ne sont utiles que dans des situations très spécifiques. Devant une augmentation rapide et importante de la prescription de dosages de vitamines D, les institutions de nombreux pays ont émis des recommandations. En France, l'étude du nombre de prescriptions de dosages sériques de la vitamine D (25OHD or 1-25(OH)2D) dans l'EGB a montré une augmentation de 9 620 en 2008 à 81 641 en 2013, soit une multiplication par un facteur de 7,5 en 5 ans [196]. La HAS a émis des recommandations en novembre 2013 : le dosage de 25OHD doit être réservé au diagnostic de rachitisme et d'ostéomalacie, aux mentions des AMM des médicaments de l'ostéoporose et à certaines situations particulières : personnes âgées faisant des chutes répétées, suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation, traitement chirurgical de l'obésité chez l'adulte. Depuis 2013, en dehors des indications préconisées par la HAS, le dosage de 25OHD n'est plus remboursé [197]. En 2015, une nette diminution du nombre de dosages a été observée (données Ameli : diminution de 48 %).

Ce rapport s'accorde avec l'ensemble des recommandations nationales et internationales pour ne pas recommander de dosage biologique systématique de la 25OHD pour dépister une carence en vitamine D en population générale mais réserver ce dosage à ces situations bien spécifiques.

2.3.3.5 Au total

La supplémentation médicamenteuse systématique en vitamine D en population générale n'est pas envisageable dans l'état des connaissances actuelles.

Au vu de l'augmentation rapide du corpus scientifique disponible, certaines recommandations ciblées seront à reconsidérer pour des populations particulières : le développement de scores permettrait de guider le clinicien dans l'identification des facteurs de risques avant une exploration complémentaire et/ou une supplémentation du patient.

Parmi les populations à risque (cf supra), le dépistage de la carence par dosage sanguin peut être approprié pour déterminer la supplémentation. Toutefois la qualité actuelle des dosages reste problématique. Les laboratoires de biologie médicale sont appelés à utiliser des méthodes de référence pour le dosage de la vitamine D.

2.4 Conclusion

Le HCSP rappelle que le présent avis couvre la population générale adulte, à l'exclusion de groupes particuliers.

2.4.1 Le HCSP a pris en considération les éléments suivants :

La vitamine D de l'organisme provient à 80–90% de la biosynthèse cutanée sous l'effet des rayonnements ultraviolets du soleil. Seuls 10 à 20% provient d'une source exogène, via l'absorption d'aliments riches en vitamine ; ainsi la « vitamine » D se rapproche plus d'une hormone que d'une vitamine, ce qui ajoute une difficulté aux messages de vulgarisation.

Les ressources alimentaires de vitamine D sont essentiellement les poissons gras, les œufs et les fromages. La part de l'alimentation en vitamine D étant limitée, elle peut contribuer à un statut adéquat en vitamine D, mais ne couvre pas l'ensemble des besoins.

La détermination du statut en vitamine D reste imprécis. Les données reliant les différents niveaux de vitamine D sérique et les risques pour la santé sont à interpréter avec prudence. Les techniques de dosage des laboratoires de biologie médicale ne sont pas encore standardisées. La dispersion inter-techniques des kits de dosages est de 24% à 33% et les coefficients de variation inter-laboratoires intra-réactifs sont supérieurs à 10%. En l'absence de référentiel biologique valide, le dépistage de la carence en vitamine D par un dosage sanguin de la 25OHD n'a pas lieu d'être pratiqué en population générale.

Les études épidémiologiques estiment la proportion de la population générale en carence (<10 ng/mL) de 25OHD à 4,4% en 2006 (ENNS) [32] et 6,5% en 2015 [33](ESTEBAN). Celle-ci semble stable au cours du temps mais resterait néanmoins présente et susceptible d'être réduite. La proportion de la population générale en insuffisance (< 20 ng/mL) était estimée à 40,8% en 2006 et 34,5% en 2015.

Dans deux départements d'Outre-mer la situation est plus préoccupante : en Guadeloupe et Martinique, la carence était inexistante mais la prévalence de l'insuffisance atteignait 42%. Au sein des populations précaires, bien que la prévalence de la carence semble avoir beaucoup diminué (44% vs 75%), elle doit être recherchée et prise en charge.

Les résultats des politiques d'enrichissement réalisées dans certains pays sont très difficiles à interpréter et le niveau de preuve actuel est insuffisant pour promouvoir de telles actions en population générale.

En l'absence de référentiel biologique valide, le dépistage de la carence en vitamine D par un dosage sanguin de la 25OHD n'a pas lieu d'être pratiqué en population générale.

Il existe des groupes de population ayant un risque plus élevé de présenter une insuffisance ou carence en vitamine D :

- Les personnes en **situation précaire** (cf supra).
- Les personnes **obèses**
- Les personnes **ne s'exposant pas au soleil** : personnes vivant en institution (hébergement collectif, établissements de long séjour, prisons) ou portant des vêtements très couvrants

- Les personnes présentant une **peau très pigmentée** vivant sous des latitudes élevées
- Les personnes **atteintes de pathologies risquant d'être aggravées par une insuffisance en vitamine D** (patients ostéoporotiques ou à fort risque ostéoporotique) ou entraînant des besoins accrus en vitamine D (pathologies endocriniennes, défauts d'absorption, insuffisance rénale...).

Ces différents facteurs de risque cumulés peuvent accroître le risque de carence en vitamine D (précarité, peau foncée, obésité, exposition solaire inexistante) ; toutefois, cette observation est limitée étant donnée la rareté des données disponibles concernant les personnes obèses et les personnes à phototype 5 ou 6 en France.

A l'heure actuelle, les éléments à disposition suggèrent que le statut en vitamine D est associé à de nombreux mécanismes physiopathologiques en dehors du métabolisme osseux. Les essais de supplémentation médicamenteuse ne permettent pas à ce jour de confirmer un effet positif (ou délétère) sur la plupart des pathologies potentiellement associées à l'insuffisance en vitamine D en population générale. Seules certaines études semblent montrer que des traitements associant calcium et vitamine D seraient efficaces pour la prévention des fractures chez les personnes âgées et/ou institutionnalisées et les personnes présentant une ostéoporose avérée.

Les risques d'intoxication aiguë en vitamine D, en dehors de pathologies exceptionnelles, sont pratiquement nuls. En revanche, on manque de données sur de possibles effets négatifs de fortes doses administrées de façon régulière sur les moyens et long termes.

Il n'existe pas d'études sur la consommation de compléments alimentaires en vente libre et donc sur le risque potentiel lié à des prescriptions de vitamine D chez des personnes qui, par ailleurs, consommeraient de fortes doses de compléments alimentaires à base de vitamine D.

2.4.2 En conséquence, le HCSP recommande :

Pour améliorer le statut en vitamine D de la population, il convient de distinguer 2 situations, celle de la population générale et celle de groupes particuliers.

2.4.2.1 En population générale

- **Afin de favoriser un statut adéquat en vitamine D :**

La « vitamine D » se comportant comme une hormone et provenant pour 80-90% d'une synthèse cutanée sous l'effet des UV solaires et des apports nutritionnels pour les 10-20% restants, il convient :

- d'assurer une **exposition solaire modérée mais suffisante**. La balance bénéfice-risque de cette exposition doit être appréciée en tenant compte de l'effet défavorable d'une absence totale d'exposition solaire, en appréciant les facteurs environnementaux et individuels qui influencent la synthèse cutanée de la vitamine D et les risques potentiels de l'exposition solaire. Deux avis du HCSP ont précisé les recommandations d'exposition solaire en fonction des index UV [7-8] ;
- de consommer **des aliments riches en vitamine D** en cohérence avec les recommandations nutritionnelles (ce sont essentiellement les poissons gras à hauteur toutefois d'une portion par semaine, huiles de foie de morue, les œufs, fromages et produits laitiers (2 par jour)). L'enrichissement en vitamine D des aliments peut-être volontaire (autorisé dans le lait et

les produits laitiers depuis 2001) [167], mais les expériences dans d'autres pays ne sont pas concluantes et ne permettent pas d'encourager des propositions dans ce sens pour la France;

- d'éviter l'auto-prescription de compléments alimentaires riches en vitamine D, le risque potentiel de consommation de fortes doses de compléments alimentaires à base de vitamine D étant encore inconnu à l'heure actuelle.

2.4.2.2 Groupes particuliers

Pour les groupes de personnes adultes considérées comme plus exposées cités ci-dessus, ces mesures de prévention générale pourraient ne pas être suffisantes. Aussi, la tâche revient aux professionnels de santé de surveiller le statut en vitamine D de certaines de ces personnes. Il convient donc :

- de renforcer l'**information et la formation des professionnels** de santé pour contribuer à l'identification des personnes soumises à des risques particuliers, en s'aidant si nécessaire de scores validés.

Facteurs de risques recherchés par l'anamnèse et l'observation clinique :
<ul style="list-style-type: none"> ○ l'âge ○ le phototype cutané ○ l'absence d'exposition solaire : le port habituel d'un vêtement opaque couvrant les membres supérieurs jusqu'aux poignets, les membres inférieurs, avec voile ou couvre-chef (vêtements de travail et uniformes inclus), l'absence d'opportunités d'exposition solaire (balcon, jardin, lieu de vacances), un confinement à l'intérieur ○ l'obésité (IMC > 30 kg/m²) ○ l'existence d'une maladie chronique, ou de certains médicaments au long cours (corticothérapies, anticonvulsivants, etc.) ○ un contexte de pauvreté ou de précarité

- de mettre en place la réglementation nécessaire pour les laboratoires de biologie médicale en vue de généraliser l'utilisation de méthodes de référence pour le dosage de vitamine D ;
- en cas de prescription d'une supplémentation au patient, de se référer aux tableaux des doses appropriées.

Le HCSP rappelle qu'on ne dispose pas actuellement de données scientifiques suffisantes pour recommander une supplémentation systématique dans les groupes à risques identifiés.

2.4.2.3 Recommandations de recherche

La revue de la littérature montre les voies de recherche clinique à développer :

- Les conséquences des déficits en vitamine D sur la morbidité ;
- La validation de scores basés sur des facteurs de risques cliniques et socio-économiques de carence en vitamine D pour guider les stratégies diagnostiques et thérapeutiques individuelles. Sont en cours d'études de validité et d'indication, le score VDIP [191] ou le score de l'étude SCOPYD ;
- L'intérêt clinique et la sécurité de la supplémentation (à différents dosages, fréquence et mode d'administration) selon le statut en vitamine D ; les stratégies de supplémentation doivent prendre

en compte l'appartenance à un groupe à risque et plus globalement l'accumulation des facteurs de risque[§] ;

- Le danger lié à la prescription d'une supplémentation en vitamine D chez des personnes qui, par ailleurs, utiliseraient de fortes doses de compléments alimentaires en vente libre ;
- Les modalités d'exposition solaire optimale pour un statut optimal de vitamine D (et un moindre risque cutané) en fonction de l'âge, du type de peau, de la latitude, de la saison, de l'heure de la journée.

Ces préconisations élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, sont susceptibles d'évoluer en fonction des nouvelles données.

Avis rédigé par un groupe d'experts constitué de membres du Haut Conseil de la santé publique et de personnalités extérieures.

Avis validé par les membres de la commission spécialisée « Commission spécialisée maladies chroniques » du HCSP le 21 juin 2022 : pas de conflit d'intérêt, 9 votants sur 18 membres qualifiés ; le texte a été approuvé par 9 votes pour, pas d'abstention, pas de vote contre.

[§] Il ne suffit pas de vérifier que les taux sériques de vitamine D sont adéquats ou que la densité osseuse est optimale, mais l'objectif doit être un objectif clinique (diminution des fractures...).

Références

1. Haut Conseil de la santé publique. Révision des repères alimentaires pour les adultes du futur Programme national nutrition santé 2017-2021 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2017 févr [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=600>
2. ANSES. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.ANSES.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
3. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Actualisation des repères du PNNS : révision des repères de consommation alimentaire. Rapport d'expertise collective. [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.ANSES.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
4. Méta-analyse : les bases méthodologiques – Partie I | HYGIENES [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.hygies.net/publication-scientifique/meta-analyse-les-bases-methodologiques-partie-i>
5. Jolliffe DA, Ganmaa D, Wejse C, Raqib R, Haq MA, Salahuddin N, et al. Adjunctive vitamin D in tuberculosis treatment: meta-analysis of individual participant data. *Eur Respir J*. 2019;53(3).
6. INCA (Institut national du cancer). UV (artificiels et solaires), vitamine D et cancers non cutanés - Rapport intégral - [Internet]. 2011 [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/UV-artificiels-et-solaires-vitamine-D-et-cancers-non-cutanes-Rapport-integral>
7. Haut Conseil de la santé publique. Recommandations sanitaires associées aux index UV (complément) [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=887>
8. Haut Conseil de la santé publique. Recommandations sanitaires associées aux index UV [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2019 mai [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=723>
9. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oleko A, Malon A, Deschamps V, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *BEH*. avril 2012;16-17:189-94.
10. IARC Working Group Reports Vol. 5. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Vitamin D and Cancer. 2008.
11. Jones G, Ross AC, Caballero B, Cousins R, Tucker K, Ziegler T. Vitamin D. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. 11th edition. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2012;278-292. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*,. 11th éd. Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2012. p. 278-92.
12. EFSA.. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal* [Internet]. 29 juin 2016; Disponible sur: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4547>
13. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011

- [cité 26 sept 2018]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
14. Cashman KD, Ritz C, Kiely M, Odin Collaborators null. Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses. *Nutrients*. 8 mai 2017;9(5).
 15. ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition [Internet]. 2017 [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.ANSES.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de>
 16. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Consommation de poissons et exposition au méthylmercure. Définition et recommandations de consommation. [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.ANSES.fr/fr/content/consommation-de-poissons-et-exposition-au-m%C3%A9thylmercure>
 17. Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française, Afsaa. 3ème édition. Lavoisier; 2001.
 18. AFSSA. AVIS de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : synthèse [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://www.ANSES.fr/fr/system/files/NUT2007sa0315t2.pdf>
 19. The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). SACN vitamin D and health report [Internet]. Public Health England; 2016. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report>
 20. The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). SACN vitamin D and health report [Internet]. Public Health England; 2016. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report>
 21. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 19 juill 2007;357(3):266-81.
 22. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2012;97(4):1146-52.
 23. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *J Am Diet Assoc*. avr 2011;111(4):524-7.
 24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. juill 2011;96(7):1911-30.
 25. Noel M, Leban M, Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale hGH - PTH - 25 OH Vitamine D. 2017 p. 22.
 26. Cavalier E, Souberbielle JC. Vitamin D and its metabolites: from now and beyond. *EJIFCC*. juill 2018;29(2):105-10.

27. Wise SA, Tai SSC, Burdette CQ, Camara JE, Bedner M, Lippa KA, et al. Role of the National Institute of Standards and Technology (NIST) in Support of the Vitamin D Initiative of the National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. *J AOAC Int.* 1 sept 2017;100(5):1260-76.
28. Haute Autorité de Santé. Les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. [cité 13 déc 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose
29. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du Rhumatisme.* oct 2018;85(5):428-40.
30. Santé Publique France. ENNS : étude nationale nutrition santé [Internet]. 2006 [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/ENNS-etude-nationale-nutrition-sante>
31. Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, et al. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr.* sept 2009;102(5):733-43.
32. Castetbon K, Hercberg S. Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006). Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS) [Internet]. Institut de veille sanitaire; 2007 [cité 13 déc 2018] p. 74p. Disponible sur: http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3481
33. Santé publique France. Esteban : étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition [Internet]. 2018 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Nutrition-et-sante/Enquetes-et-etudes/Esteban-etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition>
34. ESEN (Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle). Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban) 2014-2016. Volet nutrition. Chapitre Dosages biologiques : vitamines et minéraux [Internet]. Saint-Maurice : Santé publique France, 61 p; 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/rapport-synthese/etude-de-sante-sur-l-environnement-la-biosurveillance-l-activite-physique-et-la-nutrition-esteban-2014-2016.-volet-nutrition.-chapitre-dosages>
35. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):439-43.
36. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, et al. Determinants of vitamin D status in Caucasian adults: influence of sun exposure, dietary intake, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, and genetic factors. *J Invest Dermatol.* févr 2015;135(2):378-88.
37. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2014;99(4):1196-203.

38. Souberbielle JC, Massart C, Brailly-Tabard S, Cavalier E, Chanson P. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in healthy French adults: the VARIETE study. *Endocrine*. août 2016;53(2):543-50.
39. Castetbon K. Consommations alimentaires et biomarqueurs nutritionnels chez les adultes de 16 ans et plus en Guadeloupe et Martinique. *Enquête Kannari 2013-2014*. :11.
40. Grange D, Castelbon K, et coll. Alimentation et état nutritionnel des bénéficiaires de l'aide alimentaire [Internet]. *Santé Publique France*. 2013 [cité 24 oct 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Alimentation-et-etat-nutritionnel-des-beneficiaires-de-l-aide-alimentaire>
41. Courbebaisse M, Mehel H, Petit-Hoang C, Ribeil JA, Sabbah L, Tuloup-Minguez V, et al. Carboxy-terminal fragment of fibroblast growth factor 23 induces heart hypertrophy in sickle cell disease. *Haematologica*. 2017;102(2):e33-5.
42. Coupaye M, Breuil MC, Rivière P, Castel B, Bogard C, Dupré T, et al. Serum vitamin D increases with weight loss in obese subjects 6 months after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. avr 2013;23(4):486-93.
43. Bellin-Lestienne C, Deschamps V, Noukpoapé A, Hercberg S, Castetbon K. Alimentation et état nutritionnel des bénéficiaires de l'aide alimentaire. Étude Abena, 2004–2005. Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers Saint-Maurice. 2007;74 p.
44. Fardellone P, Sebert JL, Garabedian M, Bellony R, Maamer M, Agbomson F, et al. Prevalence and biological consequences of vitamin D deficiency in elderly institutionalized subjects. *Rev Rhum Engl Ed*. oct 1995;62(9):576-81.
45. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
46. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*. oct 1998;78(4):1193-231.
47. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. janv 2003;77(1):204-10.
48. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. juill 2006;84(1):18-28.
49. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int*. juill 2006;70(2):345-50.
50. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on B, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 5(1142-1152).
51. Barbour KE, Zmuda JM, Strotmeyer ES. Correlates of trabecular and cortical volumetric bone mineral density of the radius and tibia in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res*. 5(1017-1028).

52. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 1 mai 2004;116(9):634-9.
53. Van Ballegooijen AJ, Robinson-Cohen C, Katz R, Criqui M, Budoff M, Li D, et al. Vitamin D metabolites and bone mineral density: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Bone.* sept 2015;78:186-93.
54. Gutiérrez OM, Farwell WR, Kermah D, Taylor EN. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int.* juin 2011;22(6):1745-53.
55. Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 avr 2014;(4):CD000227.
56. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* juill 2013;88(7):720-55.
57. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* août 2008;88(2):491S-499S.
58. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* juill 2005;289(1):F8-28.
59. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, et al. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem.* 16 avr 2004;279(16):16754-66.
60. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* juill 2013;88(7):720-55.
61. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* juill 2005;289(1):F8-28.
62. Beudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2014;99(11):4336-45.
63. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients.* 30 sept 2013;5(10):3993-4021.
64. Zasloff M. Sunlight, vitamin D, and the innate immune defenses of the human skin. *J Invest Dermatol.* nov 2005;125(5):xvi-xvii.
65. Assmann KE, Touvier M, Andreeva VA, Deschasaux M, Constans T, Hercberg S, et al. Midlife plasma vitamin D concentrations and performance in different cognitive domains assessed 13 years later. *Br J Nutr.* 28 mai 2015;113(10):1628-37.
66. Van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, Verhaar HJJ, van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH. The association between vitamin D and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev.* sept 2013;12(4):1013-23.

67. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. mars 2010;65(3):225-36.
68. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 1 déc 2017;5(12):986-1004.
69. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Mokbel N. Vitamin D signaling regulates proliferation, differentiation, and myotube size in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 2(347-357).
70. Abboud M, Gordon-Thomson C, Hoy AJ, Balaban S, Rybchyn MS, Cole L, et al. Uptake of 25-hydroxyvitamin D by muscle and fat cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. oct 2014;144 Pt A:232-6.
71. Abboud M, Puglisi DA, Davies BN, Rybchyn M, Whitehead NP, Brock KE, et al. Evidence for a specific uptake and retention mechanism for 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in skeletal muscle cells. *Endocrinology*. sept 2013;154(9):3022-30.
72. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev*. févr 2013;34(1):33-83.
73. Gilsanz V, Kremer A, Mo AO, Wren TAL, Kremer R. Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2010;95(4):1595-601.
74. Dhesi JK, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Jackson SHD, Swift CG, et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res*. mai 2002;17(5):891-7.
75. Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr*. avr 2002;75(4):611-5.
76. Badsha H, Daher M, Ooi Kong K. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. *Clin Rheumatol*. août 2009;28(8):971-3.
77. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis*. août 2010;69(8):1448-52.
78. De Torrenté de la Jara G, Péroud A, Favrat B. Female asylum seekers with musculoskeletal pain: the importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *BMC Fam Pract*. 23 janv 2006;7:4.
79. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. juill 2002;110(2):229-38.
80. Feneis JF, Arora RR. Role of vitamin D in blood pressure homeostasis. *Am J Ther*. déc 2010;17(6):e221-229.
81. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. mai 2007;49(5):1063-9.

82. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 29 janv 2008;117(4):503-11.
83. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. mars 2013;28(3):205-21.
84. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, LifeLines Cohort Study investigators, Jorde R, Dieffenbach AK, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. sept 2014;2(9):719-29.
85. Zhang Y, Darssan D, Pascoe EM, Johnson DW, Pi H, Dong J. Vitamin D status and mortality risk among patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nephrol Dial Transplant*. 1 oct 2018;33(10):1742-51.
86. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*. 1 oct 2010;106(7):963-8.
87. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, 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. *Arch Intern Med*. 11 juin 2007;167(11):1159-65.
88. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol*. sept 1990;19(3):559-63.
89. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 1 déc 2008;102(11):1540-4.
90. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 9 juin 2008;168(11):1174-80.
91. Kojima G, Bell C, Abbott RD, Launer L, Chen R, Motonaga H, et al. Low dietary vitamin D predicts 34-year incident stroke: the Honolulu Heart Program. *Stroke*. août 2012;43(8):2163-7.
92. Dror Y, Giveon SM, Hoshen M, Feldhamer I, Balicer RD, Feldman BS. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2013;98(5):2160-7.
93. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Schwarz P, Heegaard AM, Lind B. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2012;97(8):2644-52.
94. Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int*. avr 2011;79(7):708-14.
95. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol*. févr 2013;24(2):179-89.

96. AlAnouti F, Abboud M, Papandreou D, Mahboub N, Haidar S, Rizk R. Effects of Vitamin D Supplementation on Lipid Profile in Adults with the Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 30 oct 2020;12(11).
97. Bahrami LS, Ranjbar G, Norouzy A, Arabi SM. Vitamin D supplementation effects on the clinical outcomes of patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 31 2020;10(1):12923.
98. Crafa A, Cannarella R, Condorelli RA, La Vignera S, Calogero AE. Is There an Association Between Vitamin D Deficiency and Erectile Dysfunction? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 14 mai 2020;12(5).
99. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 24 mars 2006;311(5768):1770-3.
100. Arnedo-Pena A, Juan-Cerdán JV, Romeu-Garcia A, Garcia-Ferrer D, Holguín-Gómez R, Iborra-Millet J, et al. Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contacts of tuberculosis patients: a cross-sectional and case-control study. *BMC Infect Dis*. 15 déc 2011;11:349.
101. Aibana O, Huang CC, Aboud S, Arnedo-Pena A, Becerra MC, Bellido-Blasco JB, et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(9):e1002907.
102. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 23 févr 2009;169(4):384-90.
103. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*. oct 2007;135(7):1095-1096; author reply 1097-1098.
104. Campbell GR, Spector SA. Toll-like receptor 8 ligands activate a vitamin D mediated autophagic response that inhibits human immunodeficiency virus type 1. *PLoS Pathog*. 2012;8(11):e1003017.
105. Abu-Mouch S, Fireman Z, Jarchofsky J, Zeina AR, Assy N. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. *World J Gastroenterol*. 21 déc 2011;17(47):5184-90.
106. Mandorfer M, Reiberger T, Payer BA, Ferlitsch A, Breitenecker F, Aichelburg MC, et al. Low vitamin D levels are associated with impaired virologic response to PEGIFN+RBV therapy in HIV-hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS*. 14 janv 2013;27(2):227-32.
107. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, El Zein O, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021;119:154753.
108. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. mars 2021;104:58-64.
109. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 2021;325(11):1053-60.

110. Haute Autorité de santé. Veille sur les médicaments de la COVID-19 [Internet]. 2021. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/veille_covid_fevrier_2021.pdf
111. Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux. COVID-19 et Supplémentation en vitamine D [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/traitements-specifiques-a-la-covid-19/vitamine-d.html>
112. Hôpitaux universitaires de Genève. Vitamine D et COVID-19 : évaluation pharmacologique [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/vitamine-d-et-covid-19.pdf>
113. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2019;74(4):337-45.
114. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2021;6(1).
115. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. sept 2008;8(9):685-98.
116. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*. sept 2010;9(11):709-15.
117. Islam MA, Khandker SS, Alam SS, Kotyla P, Hassan R. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. nov 2019;18(11):102392.
118. Gubatan J, Chou ND, Nielsen OH, Moss AC. Systematic review with meta-analysis: association of vitamin D status with clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(11-12):1146-58.
119. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SLF, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. mai 2004;89-90(1-5):121-5.
120. Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*. févr 2003;84(2-3):223-30.
121. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 3 nov 2001;358(9292):1500-3.
122. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. mai 2004;79(5):820-5.
123. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. juill 2010;121(1-2):425-9.
124. Power D. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. févr 2006;29(2):476; author reply 476-477.

125. Swart KM, Lips P, Brouwer IA, Jorde R, Heymans MW, Grimnes G, et al. Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 01 2018;107(6):1043-53.
126. Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging.* 1999;3(1):5-7.
127. McGrath J, Selten JP, Chant D. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration—data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res.* 1 avr 2002;54(3):199-212.
128. Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, Brugg B, Beauchet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol.* sept 2012;25(3):121-7.
129. Sommer I, Griebler U, Kien C, Auer S, Klerings I, Hammer R, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 13 2017;17(1):16.
130. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 20 déc 2006;296(23):2832-8.
131. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response †. *Nutr Neurosci.* nov 2019;22(11):750-9.
132. Aghajafari F, Letourneau N, Mahinpey N, Cosic N, Giesbrecht G. Vitamin D Deficiency and Antenatal and Postpartum Depression: A Systematic Review. *Nutrients.* 12 avr 2018;10(4).
133. Ahonen MH, Zhuang YH, Aine R, Ylikomi T, Tuohimaa P. Androgen receptor and vitamin D receptor in human ovarian cancer: growth stimulation and inhibition by ligands. *Int J Cancer.* 1 avr 2000;86(1):40-6.
134. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* sept 2004;13(9):1502-8.
135. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* mars 2007;103(3-5):708-11.
136. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med.* mars 2007;32(3):210-6.
137. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev.* juin 2005;10(2):94-111.
138. Holick MF. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:1-15.
139. Luscombe CJ, French ME, Liu S, Saxby MF, Jones PW, Fryer AA, et al. Prostate cancer risk: associations with ultraviolet radiation, tyrosinase and melanocortin-1 receptor genotypes. *Br J Cancer.* 16 nov 2001;85(10):1504-9.

140. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 25 mai 2006;354(21):2287-2288; author reply 2287-2288.
141. World cancer Research, American Institute for Cancer Research. Other dietary exposures and the risk of cancer [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/other-dietary-exposures.pdf>
142. Park HY, Hong YC, Lee K, Koh J. Vitamin D status and risk of non-Hodgkin lymphoma: An updated meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0216284.
143. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 23 juin 2014;(6):CD007469.
144. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0180512.
145. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 11 août 2008;168(15):1629-37.
146. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc*. sept 2009;57(9):1595-603.
147. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 1 avr 2014;348:g1903.
148. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. janv 2012;95(1):91-100.
149. LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, Pappas M, Chou R. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 20 janv 2015;162(2):109-22.
150. Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Proietti S, Bonassi S, Costa S, Teixeira JP, et al. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 30 juill 2020;12(8).
151. Caristia S, Filigheddu N, Barone-Adesi F, Sarro A, Testa T, Magnani C, et al. Vitamin D as a Biomarker of Ill Health among the Over-50s: A Systematic Review of Cohort Studies. *Nutrients*. 6 oct 2019;11(10).
152. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 mai 2015;(5):CD007771.
153. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 sept 2016;9:CD011511.
154. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 15 févr 2017;356:i6583.

155. Wang M, Liu M, Wang C, Xiao Y, An T, Zou M, et al. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respir Med.* 2019;150:85-94.
156. EFSA. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal* [Internet]. 2012; Disponible sur: [10.2903/j.efsa.2012.2813](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2813)
157. Sanders KM, Nicholson GC, Ebeling PR. Is high dose vitamin D harmful? *Calcif Tissue Int.* févr 2013;92(2):191-206.
158. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 12 mai 2010;303(18):1815-22.
159. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* févr 2016;176(2):175-83.
160. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* avr 2013;29(4):305-13.
161. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 10 janv 2014;(1):CD007470.
162. WHO (Organisation mondiale de la santé). Guidelines on food fortification with micronutrients [Internet]. WHO. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241594012/en/>
163. Pachón H. History of Food Fortification and Global Experience of Large Scale Food Fortification, Food fortification Initiative [Internet]. 2016. Disponible sur: http://ffinetwork.org/about/Food_fortification_history.pdf
164. NIH (National Institute of Health), Office of Dietary Supplements. Vitamin D-Fact Sheet for Health professionals [Internet]. 2018 [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
165. Allen RE, Dangour AD, Tedstone AE, Chalabi Z. Does fortification of staple foods improve vitamin D intakes and status of groups at risk of deficiency? A United Kingdom modeling study. *Am J Clin Nutr.* août 2015;102(2):338-44.
166. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* déc 2014;39(4):322-50.
167. J.O. Arrêté du 11 octobre 2001 relatif à l'emploi de vitamine D dans le lait et les produits laitiers frais (yaourts et laits fermentés, fromages frais) de consommation courante [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000407085&categorieLien=id>
168. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull.* déc 2014;39(4):322-50.

169. Abrahamsen B. Bespoke or one size fits all-Vitamin D fortification, targeted supplementation in risk groups or individual measurement? *Maturitas*. 2017;103:1-2.
170. Laaksi IT, Ruohola JPS, Ylikomi TJ, Auvinen A, Haataja RI, Pihlajamäki HK, et al. Vitamin D fortification as public health policy: significant improvement in vitamin D status in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr*. août 2006;60(8):1035-8.
171. Lamberg-Allardt C, Brustad M, Meyer HE, Steingrimsdottir L. Vitamin D - a systematic literature review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res*. 2013;57.
172. Helldan A, Raulio S, Kosola M. The National FINDIET 2012 Survey. ISBN 978-952-245-950-3 (painettu); 978-952-245-951-0 (verkko) THL. Raportti 16/2013, 187 s. Helsinki. 2013.
173. Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *J Nutr*. juin 2012;142(6):1102-8.
174. Cashman KD, Kiely M. Tackling inadequate vitamin D intakes within the population: fortification of dairy products with vitamin D may not be enough. *Endocrine*. janv 2016;51(1):38-46.
175. Sandmann A, Amling M, Barvencik F, König HH, Bleibler F. Economic evaluation of vitamin D and calcium food fortification for fracture prevention in Germany. *Public Health Nutr*. juill 2017;20(10):1874-83.
176. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. *Prog Biophys Mol Biol*. avr 2009;99(2-3):104-13.
177. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1710S-6S.
178. Calvo MS, Whiting SJ. Survey of current vitamin D food fortification practices in the United States and Canada. *J Steroid Biochem Mol Biol*. juill 2013;136:211-3.
179. Calvo MS. Dietary considerations to prevent loss of bone and renal function. *Nutrition*. août 2000;16(7-8):564-6.
180. Vatanparast H, Calvo MS, Green TJ, Whiting SJ. Despite mandatory fortification of staple foods, vitamin D intakes of Canadian children and adults are inadequate. *J Steroid Biochem Mol Biol*. juill 2010;121(1-2):301-3.
181. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS Data Brief*. mars 2011;(59):1-8.
182. Grønberg IM, Tetens I, Ege M, Christensen T, Andersen EW, Andersen R. Modelling of adequate and safe vitamin D intake in Danish women using different fortification and supplementation scenarios to inform fortification policies. *Eur J Nutr*. 3 janv 2018;
183. Harika RK, Dötsch-Klerk M, Zock PL, Eilander A. Compliance with Dietary Guidelines and Increased Fortification Can Double Vitamin D Intake: A Simulation Study. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(3-4):246-55.
184. Cashman KD, Kiely M. Chapter 63 - Vitamin D and Food Fortification. In: Feldman D, éditeur. *Vitamin D (Fourth Edition)* [Internet]. Academic Press; 2018 [cité 8 janv 2020]. p. 109-27.

- Disponible sur:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128099636000638>
185. Tangestani H, Djafarian K, Emamat H, Arabzadegan N, Shab-Bidar S. Efficacy of vitamin D fortified foods on bone mineral density and serum bone biomarkers: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(7):1094-103.
 186. Gasparri C, Perna S, Spadaccini D, Alalwan T, Girometta C, Infantino V, et al. Is vitamin D-fortified yogurt a value-added strategy for improving human health? A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Dairy Sci*. oct 2019;102(10):8587-603.
 187. Bonjour JP, Benoit V, Pourchaire O, Ferry M, Rousseau B, Souberbielle JC. Inhibition of markers of bone resorption by consumption of vitamin D and calcium-fortified soft plain cheese by institutionalised elderly women. *Br J Nutr*. oct 2009;102(7):962-6.
 188. Bonjour JP, Benoit V, Rousseau B, Souberbielle JC. Consumption of vitamin D-and calcium-fortified soft white cheese lowers the biochemical marker of bone resorption TRAP 5b in postmenopausal women at moderate risk of osteoporosis fracture. *J Nutr*. avr 2012;142(4):698-703.
 189. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr*. mars 2012;19(3):316-28.
 190. NICE. Vitamin D: supplement use in specific population groups | Guidance and guidelines | [Internet]. 2014 [cité 3 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph56>
 191. Deschasaux M, Souberbielle JC, Andreeva VA, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, et al. Quick and Easy Screening for Vitamin D Insufficiency in Adults: A Scoring System to Be Implemented in Daily Clinical Practice. *Medicine (Baltimore)*. févr 2016;95(7):e2783.
 192. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25OHD in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. juill 2013;136:195-200.
 193. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, Armas LAG. 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D₃ supplementation among obese adults. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2013;98(12):4845-51.
 194. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS ONE*. 2014;9(11):e111265.
 195. Gutierrez OM, Farwell WR, Kermah D. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. In: *Osteoporos Int*. 2011.
 196. Caillet P, Goyer-Joos A, Viprey M, Schott AM. Increase of vitamin D assays prescriptions and associated factors: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 4 sept 2017;7(1):10361.
 197. Haute Autorité de Santé -. Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Rapport d'évaluation [Internet]. 2013 [cité 3 oct 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation

198. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier JM, Lafaie L, Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* nov 2020;204:105771.
199. NICE. The guidelines manual: appendices B–I Appendix B: Methodology [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/process/pmg10/chapter/appendix-b-methodology-checklist-systematic-reviews-and-meta-analyses>
200. Mousa A, Naderpoor N, Teede H, Scragg R, de Courten B. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 01 2018;76(5):380-94.
201. Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, et al. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr.* sept 2009;102(5):733-43.
202. Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol.* 5 déc 2011;347(1-2):80-9.
203. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 1 févr 2003;88(2):296-307.
204. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res.* déc 2007;22 Suppl 2:V28-33.
205. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* sept 2006;92(1):17-25.
206. Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3e éd. Afsaa, editor. 2001. Lavoisier. In.
207. Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients.* 2010;2(5):482-95.
208. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet.* 9 janv 1982;1(8263):74-6.
209. Commission internationale de l'Eclairage. Rationalizing Nomenclature for UV doses and effects on humans [Internet]. World Metereological Organization. CIE 209:2014; 2014. Disponible sur: http://files.cie.co.at/724_cie209_2014.pdf
210. Gilchrest BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* août 2008;88(2):570S-577S.

Annexes

Annexe 1 - Saisine



DIRECTION GENERALE DE LA SANTE
Sous-direction de la prévention des risques
liés à l'environnement et à l'alimentation
Bureau Alimentation et Nutrition
Programme National Nutrition Santé (PNNS)
DGS/EA3 n°104

Isabelle de Guido-Vincent-Genod
☎ : 01.40.56.68.47
isabelle.de-guido@sante.gouv.fr

Paris, le

18 JUL. 2017

Le Directeur général de la santé
à
Monsieur le Président
du Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP

OBJET : Repères alimentaires du PNNS : saisine complémentaire

Ref : saisine DGS du 22 juillet 2016

Dans le cadre de l'actualisation des repères alimentaires du Programme national nutrition santé, le Haut conseil de la santé publique a été saisi par la Direction générale de la santé le 22 juillet 2016, afin, notamment, de fournir une analyse visant à ce que la formulation qui sera retenue pour ces repères prenne en compte la dimension santé publique. L'avis du HCSP publié en février 2017, clair et synthétique, va permettre, sur la base d'une saisine de la Direction générale de la santé à l'Agence Nationale de Santé Publique d'actualiser les repères alimentation du PNNS existants et de les traduire en support d'information pour la population générale.

Deux points nécessitent néanmoins une réflexion supplémentaire :

- Les levées de contraintes, effectuées par l'Anses dans le cadre de son modèle, interrogent sur de potentielles décisions de santé publique plus globales, en particulier concernant :
 - **La couverture du besoin en vitamine D** de la population générale adulte non atteignable par le régime alimentaire proposé. L'Anses estime en effet qu'une étude sur l'évaluation du statut en vitamine D de la population est nécessaire en amont de la mise en place de mesures de gestion adéquates.

En parallèle, l'Anses a attiré l'attention, dans un avis de mai 2017, sur les risques associés à la consommation de compléments alimentaires destinés aux femmes enceintes contenant de la vitamine D notamment.

- **La préconisation d'une surveillance du statut martial des femmes ayant un besoin en fer élevé.** Environ 20% des femmes ont des besoins en fer élevés qui sont difficilement couverts par l'alimentation actuelle. Ainsi, l'Anses préconise une surveillance du statut martial pour les femmes susceptibles d'avoir un besoin en fer élevé.

Je sollicite l'avis du HCSP sur ces deux recommandations de l'Anses (vitamine D et fer) impliquant de potentielles décisions de santé publique.

- Les populations particulières

L'Anses a publié en janvier 2017 un avis sur l'actualisation des repères alimentaires pour la population adulte. L'absence d'avis publié à ce jour par l'Anses sur les **populations particulières** (enfants, femmes enceintes, personnes âgées, etc.) et le calendrier envisagé par l'Anses pour les enfants (rendu attendu au plus tôt à partir de mi-2019, à l'issue des travaux menés sur les autres populations particulières) risque d'engendrer un manque de cohérence du message de santé publique au sein d'une même famille durant ce laps de temps.

Durant la période intermédiaire nécessaire à l'Anses pour élaborer des repères spécifiques, compte tenu de ces nouveaux critères pour les adultes, le HCSP considère-t-il qu'il y a lieu de faire évoluer les repères enfants (2005) afin de délivrer un message cohérent au sein d'une famille ?

Si oui, je sollicite le HCSP pour proposer une adaptation des repères pour les enfants, entre 3 ans et 18 ans, en cohérence avec les nouveaux repères adulte pour cette période intermédiaire.

Je sollicite un avis du HCSP sur ces deux points en 2 temps :

- Vitamine D et fer : **fin décembre 2017** ;
- Repères enfants : **fin mars 2018**.

Mes services se tiennent à votre disposition pour vous apporter toute information complémentaire.

Le Directeur Général de la Santé,


Professeur Benoît VALLET

Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Agathe Billette de Villemeur, HCSP, Commission spécialisée maladies chroniques (CSMC)

Corinne Delamaire, Santé publique France

Valérie Deschamps, Santé publique France

Liana Euller-Ziegler, HCSP, CSMC, pilote du groupe de travail jusqu'en mars 2021, †

Virginie Halley des Fontaines, HCSP, CSMC, pilote du groupe de travail (par la suite)

Serge Herberg, EREN, CHU Avicenne, Université Paris 13, co-pilote du groupe de travail

Chantal Julia, EREN, CHU Avicenne, Université Paris 13

Anne-Marie Schott, HCSP, CSMC

Secrétariat général du HCSP

Marie France d'Acromont, coordinatrice de la Commission maladies chroniques du HCSP

Le groupe de travail a bénéficié pour la recherche documentaire de l'appui important de Santé publique France et en particulier de Manon Jeuland qui est particulièrement remerciée, ainsi que de l'appui de Figen Eker, documentaliste au SG-HCSP pour la recherche complémentaire.

Annexe 3 - Liste des personnes auditionnées et des contributions

Nom	Spécialité/fonction	Structure	date
Katia Castetbon	Professeur d'épidémiologie	Ecole de santé publique, université libre de Bruxelles	24 janvier 2018
Irini Margaritis, Anne Morise, Aymeric Dopter	Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition coordinatrice scientifique adjoint de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition	ANSES	2 février 2018
Ambroise Martin	Ancien professeur des Universités (Nutrition) – Praticien Hospitalier (Biologie)	Université Claude Bernard Lyon I, Faculté de Médecine Lyon-Est - Hospices Civils de Lyon	24 janvier 2018
Marc Ruivard	Chef de service Médecine Interne,	CHU Estaing Clermont-Ferrand	18 décembre 2017
Jean-Claude Souberbielle	Laboratoire d'explorations fonctionnelles	Hôpital Necker-Enfants-malades	6 avril 2018

Liste des contributions

Société savante	Site internet	Nom	Spécialité/fonction	Structure	Date
		Mathilde Touvier Mélanie Deschasaux	Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN)	UMR U1153 Inserm, U1125 Inra, Cnam, Université Paris 13-Sorbonne Paris Cité	février 2018
Association française des diététiciens nutritionnistes	http://afdno.org/				avril 2018
Collège National des Généralistes-Enseignants	https://www.cnge.fr				avril 2018
GRIO Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses	http://www.grio.org				avril 2018
Société Française d'Endocrinologie (SFE)	http://sfendocrino.org/				avril 2018

Société Française de nutrition	http://sf-nutrition.org/				février 2019
Société Francophone de néphrologie et transplantation (SFNDT)	http://www.sfndt.org/sn/index.php				mars 2018

Annexe 4 - Référentiel de l'analyse critique et rappel méthodologique sur les essais cliniques

Source : HCSP Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19 du 25 novembre 2020. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=954>

Les études randomisées

Pour s'assurer de l'efficacité d'un traitement, y compris d'une vitamine, il faut comparer l'évolution de la maladie avec et sans ce traitement ; la comparaison doit porter sur des groupes de patients exposés ou non au médicament/vitamine.

Cette comparaison non biaisée ne peut être obtenue que par un essai randomisé, c'est-à-dire dans lequel l'exposition ou non au médicament/vitamine résulte d'un tirage au sort. Il n'est pas possible de comparer un groupe de patients traités sur une période donnée à des patients non traités avec ce même médicament à une période antérieure. Ceci est d'autant plus important que les soins de support et les traitements habituels évoluent au cours du temps et peuvent modifier l'état général du patient.

Le tirage au sort, mené indépendamment des investigateurs, est une garantie que le choix du traitement ne sera pas influencé par les caractéristiques des patients, leur âge ou la présence d'autres maladies ; dans la mesure du possible, la randomisation^h doit être accompagnée par un insu, qui consiste à cacher au patient, au professionnel en charge du patient et à l'évaluateur de l'évolution, quel traitement a été utilisé.

La randomisation par un tirage au sort constitue le meilleur moyen de s'assurer que les distributions pour les facteurs connus comme pour les facteurs non connus sont équilibrées dans les différents brasⁱ des études, et qu'il n'y a pas de risque d'attribuer à tort au médicament testé une différence qui s'explique par un ou des facteurs de confusion (âge, facteurs de risque de mortalité, comorbidités, niveau socio culturel, sexe...)^j.

Ainsi, seul un essai randomisé permet d'obtenir des groupes de patients comparables car ayant les mêmes caractéristiques démographiques, cliniques, facteurs de risque, signes de gravité, aspects virologiques.... Si les groupes ne sont pas comparables, l'interprétation des faits observés est biaisée.

Les essais comparatifs, randomisés, contrôlés, double insu, offrent la meilleure garantie d'une démonstration robuste.

Le but de ces essais est d'évaluer l'efficacité ou la tolérance d'un traitement (médicamenteux ou non), d'une intervention ou d'une stratégie thérapeutique en répondant à 3 questions principales :

- La différence observée est-elle statistiquement significative ou est-elle simplement due au hasard ?
- Le nouveau médicament est-il meilleur (en termes de pertinence clinique) que rien ou qu'un autre médicament ou que la prise en charge de référence ?

^h Tirage au sort de sujets pour les répartir au hasard dans deux ou plusieurs groupes devant faire l'objet d'une comparaison

ⁱ Terme souvent utilisé dans les études randomisées pour désigner chacun des groupes comparés

^j Dans ce contexte : exposition au soleil...

- La différence des résultats observés est-elle imputable au traitement ? il faut tenir compte de l'évolution spontanée de la maladie (par exemple, un rhume guérit spontanément en cinq jours).

La clause d'ambivalence doit être respectée, c'est-à-dire que chaque patient doit pouvoir recevoir le traitement prévu dans chacun des bras de l'étude (absence de contre-indication à l'une ou l'autre des interventions planifiées).

Il ne suffit pas qu'un essai soit dit contrôlé ; il faut d'autres critères comme un objectif défini a priori (figurant dans le protocole initial), un effectif suffisant et justifié a priori, une stratification (tirage au sort mené au sein de sous-groupes) des patients a priori si des comparaisons doivent porter sur ces sous-groupes, des critères d'évaluation principaux et éventuellement secondaires définis a priori, si des comparaisons doivent porter sur ces sous-groupes, ces critères ne doivent pas être modifiés au cours de l'essai.

La population incluse doit correspondre à la population cible de la vie réelle pour que l'essai soit pertinent. Ceci est possible en limitant les critères de non inclusion ou d'exclusion (ainsi, enrôler des patients jeunes sans facteur de risque dans une pathologie qui est grave chez les patients âgés et/ou avec facteur de risque identifié n'est pas pertinent).

De même, un critère principal uniquement microbiologique (sauf exception) n'est pas pertinent.

L'analyse doit être faite en intention de traiter : la totalité des patients doit être identifiable et les patients décédés et/ou en échec (y compris les échecs par effets indésirables) doivent être comptabilisés en tant que tels (et non exclus comme perdus de vue par exemple).

- L'analyse critique permet justement de repérer, au sein des essais randomisés, ceux qui pèchent par des biais.

Enfin, il faut que le critère principal soit cliniquement pertinent.

Les études observationnelles

Il ne peut pas y avoir de mise en évidence d'une relation de cause à effet sans comparaison. Ceci est un fondement absolu de la recherche scientifique, quelle que soit la discipline. Les études observationnelles sans groupe contrôle ne permettent pas de retenir que les effets observés sont liés au traitement administré.

Des exceptions existent mais sont rares et correspondent à des situations où une évolution habituellement péjorative est fortement modifiée par le médicament. L'efficacité du médicament est dans ces situations loin d'être marginale. Ainsi, historiquement, pour certaines maladies avec morbi-morbidité très élevée, les études observationnelles non comparatives ont été suffisantes pour prouver l'efficacité de certains médicaments.

Plusieurs études observationnelles comparatives aboutissant à des conclusions similaires peuvent avoir un intérêt, mais n'ont jamais la force d'un essai randomisé bien mené. En revanche, l'accumulation d'études observationnelles concordantes a un intérêt pour suggérer, en condition réelles, un défaut de sécurité d'un médicament, à condition que ces études soient comparatives et bien menées : pour pallier l'absence de randomisation, il est en effet indispensable que la conception et l'analyse de ces études observationnelles tiennent compte des différences attendues et observées sur les caractéristiques des groupes comparés (âge, stade ou ancienneté de la maladie, maladies associées...).

Une étude observationnelle, même comparative, qui ne caractérise pas les différences entre groupes ou n'en tient pas suffisamment compte par des techniques d'appariement ou

d'ajustement n'a aucune valeur scientifique. De plus, les facteurs étudiés liés à la maladie doivent être analysés conjointement (analyse multivariée par exemple ou utilisation d'un score ou d'appariement de propension). Contrairement à un essai randomisé bien mené, ces études ne neutralisent que les caractéristiques et facteurs pronostiques (âge, comorbidités, ...) qui ont été mesurés et inclus dans l'analyse multivariée et ces ajustements sont souvent incomplets.

Les études observationnelles ne permettent pas de prouver un élément de causalité : « corrélation n'est pas causalité ». En effet, l'existence d'un déficit en vitamine D ou en fer peut être la signature d'une pathologie sans en être la cause.

Par exemple, une cohorte observationnelle rétrospective [198] a comparé 66 patients ayant reçu de la vitamine D dans la semaine suivant une suspicion de covid à un petit groupe de 7 témoins. L'ensemble des 98 patients recevaient régulièrement de la vitamine D et le choix des patients inclus n'étaient pas expliqués. Il y avait plus de variables d'ajustement que de patients témoins rendant impossible les comparaisons entre les groupes.

Enfin, les études observationnelles comportent des biais^k, dont les biais de sélection, et le biais d'immortalité^l et tous les biais liés à la définition du moment à partir duquel on observe le critère de jugement (jour 0), quand il y a une différence entre le moment où on évalue les critères d'éligibilité et le moment où un traitement est attribué. Dans un essai randomisé, le début du suivi est parfaitement défini au moment de la randomisation. Dans les études observationnelles le début du suivi peut être mal défini, notamment dans le groupe témoin, non traité.

Valeur des revues systématiques et des méta-analyses.

Une revue systématique utilise des méthodes explicites et systématiques pour identifier, évaluer et résumer la littérature selon des critères prédéterminés. Si les méthodes et les critères utilisés pour ce faire ne sont pas décrits ou ne sont pas suffisamment détaillés, il n'est pas possible de faire une évaluation approfondie de la qualité de la revue (selon le guideline du NICE [199]). La méta-analyse permet de quantifier les résultats trouvés dans la revue systématique.

- L'examen porte sur une question appropriée et clairement ciblée qui est pertinente
- L'examen recueille le type d'études considérées comme pertinentes pour la question d'orientation de l'examen
- La recherche documentaire est suffisamment rigoureuse pour identifier toutes les études pertinentes
- La qualité des études est évaluée et rapportée. Et les critères d'exclusion des études sont rigoureusement appliqués. Il faut rester vigilant face à une méta-analyse de données agrégées, avec des études hétérogènes : si les études incluses dans la méta-analyse ont des objectifs différents (la quantité de vitamine D en supplémentation, les méthodes de dosages de la vitaminémie D, etc.) et lorsque les auteurs ont dû réaliser les analyses avec 2 ou 3 études seulement, faute d'objectif commun dans l'ensemble des études. En retirant

^k Biais : Distorsion de l'estimation de l'effet d'un traitement, liée soit à une erreur dans la sélection des observations, soit dans la qualité des mesures faites ou à un défaut de comparabilité des groupes.

^l Biais d'immortalité : Biais observé dans les études thérapeutiques comparant des cohortes de sujets exposés à un traitement à des sujets non exposés, quand la période entre le début du suivi et le début du traitement est considérée à tort comme une période d'exposition ou car elle est exclue de l'analyse

des études avec biais, les résultats deviennent non ou moins significatifs et rigoureusement la méta-analyse n'aurait pas dû inclure ces études avec biais.

- Une description adéquate de la méthodologie utilisée est incluse, et les méthodes utilisées sont appropriées à la question. Le choix des tests utilisés est pertinent et l'hétérogénéité des études est prise en compte
- La validité interne de la revue est analysée et la méta-analyse est reconnue concluante/probante si :
 - o tous ou la plupart des critères de la liste de contrôle ont été remplis, et il est très peu probable que les conclusions soient remises en question.
- Lorsque certains des critères de la liste de contrôle ont été remplis, ou s'ils n'ont pas été décrits de manière adéquate, il est peu probable que les conclusions soient remises en question.
- Mais cette revue ou méta-analyse est peu probante si peu ou pas de critères de la liste de contrôle ont été remplis et les conclusions sont susceptibles ou très susceptibles d'être remises en question. Par exemple :
 - o lorsque des études sur l'obésité sont utilisées pour conclure de manière indirecte que l'hypovitaminose D est liée au diabète [200]. Les comparaisons directes obèrent l'interprétation ;
 - o ou lorsqu'il existe une trop grande hétérogénéité des études. Ainsi les causes du diabète de type 2 sont dues à des raisons autres que l'hypovitaminose D, par exemple, il ya une forte corrélation ($r = -0,319$, 95% = $-0,477$ à $-0,178$, $p = 0,000$) entre IMC et le statut sérique de la vitamine D dans le quartile supérieur de l'IMC et une faible corrélation ($r = -0,083$, 95% = $-0,138$ à $-0,028$, $p = 0,000$) dans le quartile inférieur de l'IMC des patients atteints de diabète de type 2. Par ailleurs une étude a des résultats inverses et les auteurs font l'hypothèse (non vérifiée) que les femmes voilées dans ce pays d'Arabie Saoudite ont reçu une supplémentation systématique en raison de leur absence d'exposition au soleil.
 - o ou encore, on constate des différences importantes dans les techniques de dosage entre les études.
- La validité externe est évaluée : Il s'agit de la mesure dans laquelle les résultats pour les participants à l'étude s'appliquent à l'ensemble de la population source (la population dans laquelle ils ont été choisis). Si l'examen porte sur une "intervention", il convient d'évaluer si elle serait réalisable dans des contextes autres que celui initialement étudié, si elle est limitée par le contexte.

Annexe 5 - Liste des requêtes pour la recherche documentaire

Périmètre : statut martial de la population adulte/articles sur la nutrition humaine

- Quel est le statut en fer de la population française ? Plus largement existe-t-il des données en Europe et Amérique du Nord ? Mots clefs « statut en fer et population » (pour cette question, 20 ans de recul). Pour les autres questions, 10 ans de recul.
- Quelles sont les conséquences sur la santé des différents niveaux de fer ? : De la déficience à l'excès : Mots clefs « statut en fer et santé », « disease condition », « définition » - Existe-t-il des politiques de prévention en France, Europe et Amérique du nord et quel est leur impact sur le statut martial de la population ? Mots clefs « politique de santé publique et fer », « prévention et fer »
- Existe-t-il des politiques de dépistage de la carence en fer en population générale ou de groupes à risques en France, Europe et Amérique du nord? Mots clefs « dépistage et fer »
- Quelles sont les données sur la teneur en fer des compléments alimentaires ? et sur les conséquences cliniques ? Mots clefs « compléments alimentaires et vitamine D » « surdosage et fer »
- Existe-t-il des expériences d'enrichissement de l'alimentation en fer ou de supplémentation en fer de groupes à risque en France, Europe et Amérique du nord ? Mots clefs « enrichissement en fer » « supplémentation en fer »

Compléments :

Dans l'intégrité des recherches, fer peut être remplacé par ferritine

Limiter les recherches aux articles sur l'homme (pas de recherches sur les animaux)

Inclure les questions relatives aux femmes enceintes et allaitantes

Sources à étudier : Revues internationales – revues françaises

20 ans de recul pour le statut en fer, 10 ans pour les autres questions

Périmètre : statut en vitamine D de la population adulte

- Quelles sont les conséquences sur la santé des différents niveaux de vitamine D ? : De la déficience à l'excès : Mots clefs « statut en vitamine D (cf autres mots-clefs ci-dessous) et santé » « santé et carence en vitamine D » (excès, déficience), « santé et hypovitaminose D », « disease condition »
- Existe-t-il des politiques de prévention en France, Europe et Amérique du nord et quel est leur impact sur le statut en vitamine D de la population ? Mots clefs « politique de santé publique et vitamine D », « prévention et vitamine D »
- Existe-t-il des politiques de dépistage de la carence en vitamine D en population générale ou de groupes à risques en France, Europe et Amérique du nord? Mots clefs « dépistage et vitamine D », « dépistage et carence en vitamine D », « dépistage et hypovitaminose D »

- Quelles sont les données sur la teneur en vitamine D des compléments alimentaires ? Quelles conséquences cliniques ? Mots clefs « compléments alimentaires et vitamine D », « surdosage en vitamine D »,

- Existe-t-il des expériences d'enrichissement de l'alimentation en vitamine D ou de supplémentation en vitamine D de groupes à risque en France, Europe et Amérique du nord ?

Mots clefs « enrichissement en vitamine D », « supplémentation en vitamine D »

Limiter les recherches aux articles sur l'homme (pas de recherches sur les animaux)

Inclure les questions relatives aux femmes enceintes et allaitantes

Cf Synonymes pour la Vitamine D ci-dessous

Sources à étudier : Revues internationales – revues françaises:

Recherche sur 10 ans

Synonymes pour la Vitamine D

Français	Anglais
vitamine D	vitamin D
vitamine D2	vitamin D2
vitamine D3	vitamin D3
Cholécalciférol	cholecalciferol
Calcifédiol	calcifediol
Calcidiol	calcidiol
25-hydroxyvitamine D	25-hydroxyvitamin D
25OHD	25OHD
25-hydroxyvitamine D3	25-hydroxyvitamin D3
25OHD3	25OHD3
25-hydroxyvitamine D2	25-hydroxyvitamin D2
Ergocalciférol	ergocalciferol
25OHD2	25OHD2
Calcitriol	calcitriol
carence en vitamine D	vitamin D deficiency
hypovitaminose D	hypovitaminosis D

Détail de la stratégie de recherche

Plusieurs requêtes ont été utilisées pour répondre aux différentes questions de la demande de recherche. Elles sont détaillées ci-dessous.

1) Requêtes Pubmed pour le fer

Question 1 : Quel est le statut en fer de la population française ?

((("iron"[mesh] OR "ferritins"[mesh] OR "iron, dietary"[mesh]) AND "nutritional status"[mesh]) OR "iron status"[tiab]) AND "humans"[mesh] AND ("1998/01/01"[PDAT]:"2018/02/27"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) AND ("france"[tiab] OR "french"[tiab]) = 24 résultats

Question 2 : Plus largement existe-t-il des données en Europe et Amérique du Nord ?

((("iron"[mesh] OR "ferritins"[mesh] OR "iron, dietary"[mesh]) AND "nutritional status"[mesh]) OR "iron status"[tiab]) AND "humans"[mesh] AND ("1998/01/01"[PDAT] : "2018/02/27"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) AND ("europe"[tiab] OR "european"[tiab] OR "north america"[tiab] OR "canada"[tiab] OR "united states"[tiab] OR "canadian"[tiab] OR "american"[tiab]) = 179 résultats

Question 3 : Quelles sont les conséquences sur la santé des différents niveaux de fer ? : De la déficience à l'excès.

((("iron"[mesh] OR "ferritins"[mesh] OR "iron, dietary"[mesh]) AND "nutritional status"[mesh]) OR "iron status"[tiab]) AND ("Disease"[mesh] OR "deficiency" [Subheading] OR "Iron Overload"[Mesh] OR "Iron Metabolism Disorders"[Mesh]) AND "humans"[mesh] AND ("2008/01/01"[PDAT]:"2018/03/02"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) AND ("women"[mesh] OR "pregnant women"[mesh] OR "adult"[mesh] OR "young adult"[mesh] OR "men"[mesh]) = 516 résultats

Question 4 : Existe-t-il des politiques de prévention en France, Europe et Amérique du nord et quel est leur impact sur le statut martial de la population ?

("iron"[mesh] OR "ferritins"[mesh] OR "iron, dietary"[mesh]) AND ("Public Policy"[Mesh] OR "Primary Prevention"[Mesh] OR "health promotion"[mesh] OR "nutrition policy"[mesh] OR "prevention program"[tiab] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) AND ("2008/01/01"[PDAT]:"2018/03/05"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) AND ("north america"[tiab] OR "canada"[tiab] OR "united states"[tiab] OR "canadian"[tiab] OR "american"[tiab] OR "europe"[tiab] OR "european"[tiab] OR "france"[tiab] OR "french"[tiab]) = 45 résultats

Question 5 : Existe-t-il des politiques de dépistage de la carence en fer en population générale ou de groupes à risques en France, Europe et Amérique du nord ?

("iron"[mesh] OR "ferritins"[mesh] OR "iron, dietary"[mesh]) AND ("mass screening"[mesh] OR "screening"[tiab] OR "testing"[tiab]) AND ("2008/01/01"[PDAT]:"2018/03/05"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) AND ("north america"[tiab] OR "canada"[tiab] OR "united states"[tiab] OR "canadian"[tiab] OR "american"[tiab] OR "europe"[tiab] OR "european"[tiab] OR "france"[tiab] OR "french"[tiab]) = 68 résultats

Question 6 : Quelles sont les données sur la teneur en fer des compléments alimentaires ? et sur les conséquences cliniques ?

((("Iron Supplements"[tiab] OR "iron supplementation"[tiab] OR "iron fortification"[tiab] OR "dietary supplements"[mesh] OR "Iron, Dietary/administration and dosage"[Mesh]) AND ("iron content"[tiab] OR "iron level"[tiab])) AND "humans"[mesh] AND ("2008/01/01"[PDAT]:"2018/03/05"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) = 55 résultats

Question 7 : Existe-t-il des expériences d'enrichissement de l'alimentation en fer ou de supplémentation en fer de groupes à risque en France, Europe et Amérique du nord ?

("Iron Supplements"[tiab] OR "iron supplementation"[tiab] OR "iron fortification"[tiab] OR "Iron/administration and dosage"[Mesh] OR "Iron, Dietary/administration and dosage"[Mesh] OR "Ferritins/administration and dosage"[Mesh]) AND "humans"[mesh] AND ("2008/01/01"[PDAT]:"2018/03/05"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) AND ("north america"[tiab] OR "canada"[tiab] OR "united states"[tiab] OR "canadian"[tiab] OR "american"[tiab])

"american"[tiab] OR "europe"[tiab] OR "european"[tiab] OR "france"[tiab] OR "french"[tiab]) = 155 résultats

2) Requêtes complémentaires

Des requêtes simples ont également été effectuées sur la base de données de la Cochrane et de la BDSP.

Cochrane : « iron » OR « ferritin » AND Online Publication Date from Jan 2008 to Mar 2018 = 95 résultats

BDSP : TypDoc=(ARTICLE OR FASCICULE) Mcl=(fer] OR [ferritine]) avec une limite entre 2008 et 2018, en français et en anglais = 112 résultats

Vitamine D Plusieurs requêtes ont été utilisées pour répondre aux différentes questions de la demande de recherche. Elles sont détaillées ci-dessous.

1) Requêtes Pubmed

Question 1 : Quelles sont les conséquences sur la santé des différents niveaux de vitamine D ? : De la déficience à l'excès.

((("vitamin d"[mesh] OR "Ergocalciferols"[mesh] OR "Cholecalciferol"[mesh] OR "calcifediol"[mesh] OR "25-Hydroxyvitamin D 2"[Mesh] OR "25-hydroxyvitamin D"[Supplementary Concept] OR "calcitriol"[mesh] OR "vitamin D2"[tiab] OR "vitamin D3"[tiab] OR "calcidiol"[tiab] OR "25-Hydroxyvitamin d3"[tiab]) AND "nutritional status"[mesh]) OR "vitamin D status"[tiab]) AND "disease"[tiab] AND "humans"[mesh] AND ("2008/01/01"[PDAT]:"2018/03/12"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) AND ("women"[mesh] OR "pregnant women"[mesh] OR "adult"[mesh] OR "young adult"[mesh] OR "men"[mesh]) = 556 résultats

Question 2 : Existe-t-il des politiques de prévention en France, Europe et Amérique du nord et quel est leur impact sur le statut en vitamine D de la population ?

("vitamin d"[mesh] OR "Ergocalciferols"[mesh] OR "Cholecalciferol"[mesh] OR "calcifediol"[mesh] OR "25-Hydroxyvitamin D 2"[Mesh] OR "25-hydroxyvitamin D"[Supplementary Concept] OR "calcitriol"[mesh] OR "vitamin D2"[tiab] OR "vitamin D3"[tiab] OR "calcidiol"[tiab] OR "25-Hydroxyvitamin d3"[tiab]) AND ("Public Policy"[Mesh] OR "Primary Prevention"[Mesh] OR "health promotion"[mesh] OR "nutrition policy"[mesh] OR "prevention program"[tiab] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) AND ("2008/01/01"[PDAT]:"2018/03/12"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) AND ("north america"[tiab] OR "canada"[tiab] OR "united states"[tiab] OR "canadian"[tiab] OR "american"[tiab] OR "europe"[tiab] OR "european"[tiab] OR "france"[tiab] OR "french"[tiab]) = 107 résultats

Question 3 : Existe-t-il des politiques de dépistage de la carence en vitamine D en population générale ou de groupes à risques en France, Europe et Amérique du nord?

("vitamin d/deficiency"[mesh] OR "Ergocalciferols/deficiency"[mesh] OR "Cholecalciferol/deficiency"[mesh] OR "calcifediol/deficiency"[mesh] OR "25-Hydroxyvitamin D 2/deficiency"[Mesh] OR "calcitriol/deficiency"[mesh] OR "vitamin D deficiency"[mesh]) AND ("mass screening"[mesh] OR "screening"[tiab] OR "testing"[tiab]) AND "humans"[mesh] AND ("2008/01/01"[PDAT]:"2018/03/12"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) AND ("north america"[tiab] OR "canada"[tiab] OR "united states"[tiab] OR "canadian"[tiab] OR "american"[tiab] OR "europe"[tiab] OR "european"[tiab] OR "france"[tiab] OR "french"[tiab]) = 74 résultats

Question 4 : Quelles sont les données sur la teneur en vitamine D des compléments alimentaires ? Et sur les conséquences cliniques ?

("vitamin d Supplements"[tiab] OR "vitamin D supplementation"[tiab] OR "vitamin d fortification"[tiab]) AND ("vitamin D level"[tiab] OR "vitamin D content"[tiab]) AND "humans"[mesh] AND ("2008/01/01"[PDAT]:"2018/03/12"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) = 139 résultats

Question 5 : Existe-t-il des expériences d'enrichissement de l'alimentation en vitamine D ou de supplémentation en fer de groupes à risque en France, Europe et Amérique du nord ?

("vitamin d Supplements"[tiab] OR "vitamin D supplementation"[tiab] OR "vitamin d fortification"[tiab]) AND "humans"[mesh] AND ("2008/01/01"[PDAT]:"2018/03/12"[PDAT]) AND (french[Language] OR English[language]) AND ("north america"[tiab] OR "canada"[tiab] OR "united states"[tiab] OR "canadian"[tiab] OR "american"[tiab] OR "europe"[tiab] OR "european"[tiab] OR "france"[tiab] OR "french"[tiab]) = 331 résultats

2) Requêtes complémentaires

Des requêtes simples ont également été effectuées sur la base de données de la Cochrane et de la BDSP.

Cochrane : « vitamin D » AND Publication Year from 2008 to 2018 = 47 résultats

BDSP : TypDoc=(ARTICLE OR FASCICULE) Mcl=(vitamine D) avec une limite entre 2008 et 2018, en français et en anglais = 254 résultats

Annexe 6 - Les aliments les plus riches en vitamine D

Les données présentées sont issues de la Table de composition nutritionnelle Ciqual 2012 réalisée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

Table n° 1 : Teneur en vitamine D (en microgrammes) pour 100 grammes d'un aliment.

Rang	Aliment	Teneur en vitamine D
1	huile de foie de morue	250,00 µg
2	foie de morue (consève)	54,30 µg
3	hareng fumé	22,00 µg
4	hareng grillé	16,10 µg
5	hareng fumé à l'huile	14,50 µg
6	pilchard sauce tomate en boîte (consève)	14,00 µg
7	bouillon de légumes déshydraté	13,80 µg
8	hareng mariné	13,10 µg
9	maquereau frit	12,30 µg
10	sardine grillée	12,30 µg
11	tilapia du Nil d'élevage cru	12,20 µg
12	anchois cru	11,00 µg
13	truite arc en ciel d'élevage cuite au four	11,00 µg
14	sardine à l'huile d'olive	10,80 µg
15	sardine sauce tomate (consève)	10,20 µg
16	perche cuite au four	9,00 µg
17	saumon cuit à la vapeur	8,70 µg
18	maquereau fumé	8,00 µg
19	chocolat en poudre pour bébé	7,93 µg
20	maquereau cuit au four	7,72 µg
21	sardine sans arêtes à l'huile d'olive (consève)	7,40 µg
22	filet de maquereau sauce moutarde (consève)	7,30 µg

Rang	Aliment	Teneur en vitamine D
23	thon cru	7,20 µg
24	sardine à l'huile (consERVE)	7,13 µg
25	thon albacore naturel (consERVE)	6,10 µg
26	filet de maquereau au vin blanc (consERVE)	5,52 µg
27	truite d'élevage fumée	5,20 µg
28	mélange d'huile d'olive et de graines	5,00 µg
29	chocolat noir (40% de cacao minimum) en tablette	< 5 µg
30	thon naturel (consERVE)	4,86 µg
31	graisse de canard	4,80 µg
32	filet de maquereau sauce tomate (consERVE)	4,70 µg
33	saumon d'élevage cru	4,69 µg
34	rascasse crue	4,30 µg
35	carpaccio de saumon	4,23 µg
36	céréales bébé (6 mois et plus)	3,77 µg
37	lait en poudre entier	3,70 µg
38	thon à l'huile (consERVE)	3,56 µg
39	merlan cru	3,42 µg
40	sauce au curry	3,35 µg
41	carpe cuite au four	3,25 µg
42	jaune d'oeuf cru	3,25 µg
43	merlu cuit à l'étouffée	3,20 µg
44	sauce au beurre	3,20 µg
45	poisson cuit (aliment moyen)	3,01 µg
46	mousse de poisson	3,00 µg
47	saumon fumé	2,97 µg
48	foie gras (consERVE)	2,75 µg
49	brochet cuit au four	2,70 µg

Rang	Aliment	Teneur en vitamine D
50	<u>rouget-barbet de roche cuit à l'étouffée</u>	2,67 µg

Annexe 7 - Définition du statut vitaminique D

Le statut vitaminique D est défini par la concentration sérique de 25-hydroxy vitamine D (25OHD).

On distinguera plusieurs situations :

1. Les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose en raison de traitements potentiellement délétères pour le squelette (corticoïdes à forte dose, anti-aromatase, analogues de la GnRH, etc.) ou de maladies associées comme certaines pathologies endocriniennes ou des malabsorptions (maladie coeliaque, mucoviscidose, chirurgie bariatrique type bypass etc.), ainsi que les patients insuffisants rénaux chroniques. Chez ces patients, de nombreux groupes d'experts considèrent que la concentration minimale de 25OHD permettant d'optimiser la santé est de 30 ng/mL (soit 75 nmol/L) [9-11,13,60,201-205]. Le dosage préalable de la 25OHD est justifié ainsi que le dosage pendant la supplémentation vitaminique D afin d'adapter la posologie de vitamine D (on notera l'importance pour ces patients d'avoir des apports calciques « corrects »).
2. La population générale (c'est-à-dire les gens apparemment en bonne santé) pour laquelle les experts de l'Institute of Medicine (IOM) nord-américain proposent des apports nutritionnels conseillés (ANC) qui doivent permettre d'atteindre chez une majorité de personnes (sans dosage préalable) une concentration de 25OHD de 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) considérée comme suffisante dans cette population [206].
3. Les patients atteints de maladies chroniques pour lesquelles des effets bénéfiques de la vitamine D sont suggérés par de très nombreuses études observationnelles et expérimentales mais dont le niveau de preuves est encore insuffisant selon les règles les plus strictes de « l'Evidence-Based Medicine ». Chez ces patients, il n'y a pas de consensus et les experts sont partagés entre une concentration minimale de 20 ng/mL (comme en population générale) [206] ou de 30 ng/mL[9].

Par souci de prudence, la concentration maximale de 25OHD à ne pas dépasser est aujourd'hui fixée entre 50 et 60 ng/mL.

On notera qu'en population générale [207], environ 40-50% des français ont une concentration de 25OHD inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L) et 80 % ont une concentration inférieure à 30 ng/mL (75 nmol/L).

Annexe 8 - Score de prédiction de la vitamine D

Hors prise de compléments alimentaires ou de médicaments, la vitamine D s'obtient principalement à partir d'une synthèse endogène suivant l'exposition de la peau aux UVB et, dans une moindre mesure par l'alimentation : poissons gras (en particulier marins et sauvages), huiles de foie de poisson, œufs, produits laitiers en particulier s'ils sont enrichis (vitamine D3-cholécalciférol), certains champignons (vitamine D2-ergocalciférol) [9-11] . Ainsi, le statut en vitamine D risque d'être insuffisant si la synthèse endogène est limitée et d'autant plus si les apports alimentaires sont faibles. Les facteurs suivants peuvent limiter la synthèse endogène [60, 202-205] dessinant ainsi des groupes d'individus à risque :

- Durée quotidienne d'exposition directe au soleil : exposition au soleil du visage et des bras recommandée pendant 15-30 minutes/jour pour couvrir 50-70% des besoins en vitamine D [9,206]
- Latitude du lieu d'habitation et saison (détermine l'angle de zénith du soleil i.e. la longueur du chemin à parcourir pour les UVB à travers la couche d'ozone) : à des latitudes élevées (Europe), la synthèse de vitamine D est très faible entre les mois d'octobre et mars [166,207]
- Pollution : une atmosphère polluée limite le passage des UVB.
- Pigmentation de la peau : la mélanine est un filtre UV naturel et absorbe les UVB. Les individus avec une peau foncée auront donc besoin d'une quantité plus importante d'UVB (intensité et/ou durée) pour permettre la synthèse de vitamine D comparés à des individus avec une peau claire [208-210].
- Le type de vêtement porté : plus la peau est couverte, moins elle reçoit d'UVB.
- Mode de vie sédentaire en intérieur : les vitres des bâtiments absorbent les UVB.
- Âge : capacité réduite de synthèse (quantité réduite de précurseur).

Dans l'étude ENNS, les facteurs suivants étaient associés au statut en vitamine D et au risque d'insuffisance : sexe, lieu de naissance (Europe ou non), niveau d'éducation, vacances au cours des 12 derniers mois, corpulence, statut tabagique, niveau d'activité physique et sédentarité, saison de prélèvement sanguin, apports en vitamine D (si élevés), niveau d'ensoleillement du lieu de résidence [9]. La plupart de ces facteurs ont également été identifiés dans d'autres études et en particulier dans l'étude SU.VI.MAX (adultes français âgés de 35 à 60 ans) [36], conduisant au développement d'un score de prédiction d'une insuffisance en vitamine D (VDIP, voir Table n°2) pour guider les pratiques de dosages et/ou de supplémentation pour ce nutriment [191].

Table n° 2 : Score VDIP : Prédiction d'une insuffisance en vitamine D

Profil du patient	Points ¹
Sexe	
Homme	0
Femme	1,5
Statut pondéral (IMC, kg/m²)	
<25 (poids normal)	0
≥25-<30 (surpoids)	1,5
≥30 (obésité)	2,5
Activité physique (auto-estimée par le patient)	
Irrégulière	1,5
<1h/jour d'équivalent marche	1,5
≥1h/jour d'équivalent marche	0
Latitude du lieu d'habitation	
<48° N (France : Sud d'une ligne « Bretagne-Alsace »)	0
≥48° N (France : Nord d'une ligne « Bretagne-Alsace »)	2
Période de l'année	
Juin-novembre	0
Décembre-janvier	1,5
Février-mars	2,5
Avril-mai	2
Exposition solaire habituelle (auto-estimée par le patient)	
(Très) faible	3
Modérée	1,5
Forte	0
Phototype (classification de Fitzpatrick)²	
I : Brûle toujours, ne bronze jamais	1,5
II : Brûle facilement, bronze difficilement	1,5
III : Brûle parfois, bronze assez facilement	0
IV : Brûle rarement, bronze facilement	0

V : Brûle rarement, bronze intensément	1,5
VI : Ne brûle jamais, forte pigmentation	1,5
<hr/>	
	Score : somme des points ³
<hr/>	

Ce score [191] a vocation d'être un outil d'aide à la détection d'individus présentant une insuffisance en vitamine D au sein d'une population d'adultes en bonne santé n'appartenant pas à un groupe identifié comme particulièrement « à risque » (ex. femmes ménopausées, personnes âgées).

¹ Des points sont attribués aux caractéristiques pour lesquelles on observe une augmentation significative de risque d'insuffisance en vitamine D (concentration sanguine en 25-hydroxyvitamine D <20ng/mL).

² Le phototype est déterminé à partir de la réaction de la peau lors d'une première exposition au soleil en été sans protection.

³ Un score plus élevé correspond à un risque accru de présenter une insuffisance en vitamine D.

Notice : En pratique, un score compris entre 7 et 9 peut indiquer un risque modéré d'insuffisance en vitamine D et un score ≥ 9 un risque élevé. Une complémentation en vitamine D pourrait donc être envisagée pour ces patients. D'autres seuils peuvent être choisis, à la discrétion du praticien (les performances prédictives associées à chaque valeur du score sont fournies dans l'article).

Annexe 9 - Compléments alimentaires contenant de la vitamine D

La base de données VIDAL (<https://www.vidal.fr/>) comporte des médicaments contenant :

- Du cholécalciférol (vitamine D₃) seul (n=21) et en association (n=42) : prise en charge de carences en vitamine D, d'ostéoporoses (en association avec du calcium) et de caries dentaires (en association avec du fluorure de sodium).
- De l'ergocalciférol (vitamine D₂) seul (n=3) et en association (n=6) : prise en charge de carences en vitamine D.
- De l'alfacalcidol (précurseur de synthèse du métabolite actif de la vitamine D₃) seul (n=8) : prise en charge d'hypocalcémies dues à une parathyroïdectomie, d'hypoparathyroïdies, d'ostéodystrophies rénales, d'ostéomalacies, d'hypophosphatémiques vitamino-résistantes, de pseudo-hypoparathyroïdies, de rachitismes.
- Du calcifédiol (250HD) seul (n=1) : prise en charge de carences en vitamine D, d'ostéodystrophies rénales, d'ostéomalacies, de rachitismes et de troubles calciques dus à la corticothérapie ou aux anticonvulsivants.
- Du calcitriol (1,25(OH)₂D) seul (n=2) : prise en charge d'hypoparathyroïdies, d'ostéodystrophies rénales, d'ostéomalacies vitaminorésistantes, de pseudohypoparathyroïdies, de rachitismes vitaminorésistants et de psoriasis.

Ces médicaments sont disponibles sous différentes formes galéniques (comprimés (à croquer, à sucer, effervescent), gélules, solution buvable, capsules, gouttes, sachets de poudre, ampoules, pulvérisation, pommade). Leurs teneurs en vitamine D varient en fonction de la posologie (notamment fréquence de prise). Certains de ces médicaments peuvent être considérés comme des compléments alimentaires dans un sens large en tant que source de nutriments et sont indiqués pour prévenir ou traiter une carence en vitamine D. D'autres médicaments concernent des pathologies spécifiques.

Dans le cadre de l'étude NutriNet-Santé (<https://www.etude-nutrinet-sante.fr/>, <https://info.etude-nutrinet-sante.fr/>), une base de données et table de composition des compléments alimentaires a été établie à partir des déclarations de prise de compléments alimentaires des participants à l'étude et d'un travail de recherche mené par les chercheurs et diététiciens de l'Equipe de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (EREN). Parmi les compléments alimentaires déclarés par les « Nutri navigateurs », 657 contiennent de la vitamine D (seule ou en association avec d'autres composés) avec une variété de présentation galénique. Les teneurs en vitamine D varient en fonction des indications posologiques (prises plus ou moins fréquentes en fonction de la dose). En moyenne, les compléments alimentaires recensés contiennent 92 µg de vitamine D par unité galénique (étendue : 0.04-15 000µg) avec une teneur médiane de 5µg (intervalle interquartile : 3µg-10µg ; 90^{ème} percentile=25µg).

Le bénéfice principal d'une prise de compléments alimentaires en population générale (hors cas de patients nécessitant une prise en charge médicale spécifique) est de compenser des apports insuffisants en vitamine D (exposition solaire insuffisante, défaut de synthèse, apports alimentaires insuffisants) pour maintenir un statut suffisant en vitamine D et ainsi assurer une bonne santé osseuse, en particulier pour les enfants et les personnes âgées.

Le risque principal est de nouveau relié aux incertitudes des conséquences pour la santé du maintien d'un statut en vitamine D élevé sur le long terme qui pourrait être observé chez des individus supplémentés alors qu'ils ont par ailleurs un statut en vitamine D suffisant, en particulier dans le cadre d'une absence de suivi médical (automédication) et sans effectuer de dosages. De manière générale, les consommateurs de compléments alimentaires sont des individus ayant par ailleurs une alimentation et un mode de vie plus sain, tirant donc moins de bénéfices à la prise de

compléments alimentaires. Notamment, dans une étude publiée en 2013 réalisée dans la cohorte NutriNet-Santé⁶⁷, 5,5% des sujets avaient déclaré une prise de compléments alimentaires à base de vitamine D (22,3% des 24,8% déclarant une prise de compléments alimentaires) et les apports en vitamine D chez les consommateurs de compléments alimentaires (tous confondus) étaient légèrement supérieurs à ceux observés chez les non-consommateurs (2,9 µg/j vs 2,7 µg/j).

A noter que certaines hypothèses questionnent les potentielles conséquences de larges variations du statut en vitamine D (notamment observées dans le cas de prise espacée de compléments alimentaires à forte teneur en vitamine D ou dans le cas de très larges variations saisonnières). En effet, la synthèse de la forme active de la vitamine D, 1,25(OH)₂D, dépend d'un ratio entre l'activité de ses enzymes de dégradation et de production qui serait positivement corrélé avec la concentration sanguine en 25OHD, avec une dégradation plus importante des 25OHD et 1,25(OH)₂D lorsque le statut en vitamine D est élevé^{68:69}. De larges variations de la concentration sanguine en 25OHD pourraient conduire à un retard d'adaptation de l'activité des enzymes responsables de la conversion 25OHD-1,25(OH)₂D et de leur dégradation, conduisant à un équilibre production/dégradation potentiellement tiré dans le sens d'une trop forte dégradation des 25OHD et 1,25(OH)₂D sur certaines périodes, avec de potentielles conséquences locales (déficit local en vitamine D)^{68:69}. Ces hypothèses ont notamment été proposées pour tenter d'expliquer les courbes de risque « en U » observées pour certaines pathologies comme décrit précédemment.

Glossaire

Abena = Alimentation et état nutritionnel des bénéficiaires de l'aide alimentaire

AICR = American institute for cancer research (Institut américain pour la recherche sur le cancer)

Airr = Rapport des taux d'incidence ajustés

AMM = Autorisation de mise sur le marché

ANC = Apports nutritionnels conseillés

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

ANSM = Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BDSP = Banque de données en santé publique

CFR = Code of federal regulations

CI (IC) = Confidence interval (intervalle de confiance)

CIRC (IARC) = Centre international de recherche sur le cancer (International agency for research on cancer)

CIQUAL = Centre d'information sur la qualité des aliments

CPAM = Caisse primaire d'assurance maladie

CV = Coefficient de variation

DGS = Direction générale de la santé

DOM = Départements d'outre-mer

EFSA = European food safety authority (Agence européenne de sécurité des aliments)

EGB = Échantillon généraliste de bénéficiaires

ENNS = Etude nationale nutrition santé

EREN = Equipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle

ESCEO = European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis

ESTEBAN = Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition

GT = Groupe de travail

HAS = Haute autorité de santé

HbA1c = Hémoglobine glyquée

HR = Hazard ratio

IL-4 = Interleukine 4

IMC = Indice de masse corporelle

Inca = Institut national du cancer

InVS = Institut de veille sanitaire

IOM = Institute of medicine

JCTLM = Joint commity for tracability in laboratory medicine

J.O = Journal officiel

LC-MS/MS = Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (= Chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse)

LMNH = Lymphome malin non hodgkinien

MCV = Maladies cardiovasculaires

MD = Moyenne des différences

MESA = Multi-ethnic study of atherosclerosis

MrOs = Osteoporotic fractures in men study

NHANES = National health and nutrition examination survey

NHANES III = Third national health and nutrition examination survey

NIST = National institute of standards and technology

NOAEL= No observed adverse effect level

NS = Non significatif

PNNS = Programme national nutrition santé

PTH = Hormone parathyroïdienne

RR = Risque relatif

SpF = Santé publique France

SRAA = Système rénine-angiotensine-aldostérone

SU.VI.MAX = Supplémentation en vitamines et minéraux anti-oxydants

TGFbeta = Transforming growth factor beta

UV = Rayonnements ultraviolets

UVB = Rayonnements ultraviolets B

UVR = Radiations ultra-violettes

VDIP = Score de prédiction d'une insuffisance en vitamine D

VDRE = Elément de réponse à la vitamine D

VDR = Récepteur à la vitamine D

VEMS = Volume expiratoire maximal par seconde

Vit D = Vitamine D

WCRF = World cancer research fund

WHO = World health organization (Organisation mondiale de la santé)

25OHD = 25-hydroxyvitamine D

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies chroniques

Le 21 juin 2022

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP