

## **La vitamine D est essentielle pour une santé optimale:**

En avez-vous assez?

Kanji Nakatsu, PhD

John Hardie, BDS, MSc, PhD, FRCDC

Niel Karrow, PhD

Steven Pelech, PhD

Traduit par Christian Linard, PhD, DEPD

Révisé le 31 mai 2024



Canadian Citizen's Care Alliance  
Alliance canadienne pour  
les soins aux citoyens

Les informations contenues dans le présent document sont uniquement destinées à des fins éducatives et ne doivent pas être considérées comme un avis médical ; veuillez consulter un professionnel de la santé pour des conseils personnalisés.



## Chers Canadiens et Canadiennes,

Améliorons considérablement notre santé collective et économisons à notre pays des milliards de dollars chaque année en prêtant simplement attention à notre suffisance en vitamine D. Veuillez procéder comme suit :

- Lisez le résumé ci-dessous et le document complet si possible.
- Déterminez si vous avez suffisamment de vitamine D ou si un supplément de vitamine D est conseillé pour vous, votre famille et vos amis.
- Discutez des tests de vitamine D et de sa suffisance avec votre médecin, votre infirmière ou un autre professionnel fournisseurs de la santé.
- Communiquez avec les personnes suivantes concernant vos préoccupations concernant la vitamine D : votre agent de santé publique local, l'agent de santé publique provincial, le député provincial, le député fédéral et toute autre personne qui bénéficieraient de votre éducation.
- Demander que les tests de vitamine D soient couverts par les régimes de santé provinciaux pour aider les citoyens à prendre des doses appropriées de vitamine D.

## Résumé

De nombreuses études ont montré que la plupart des Canadiennes et Canadiens ont des niveaux corporels insuffisants de vitamine D (VitD, la vitamine du soleil) pour assurer une santé optimale. La principale raison en est l'exposition inadéquate aux rayons ultraviolets (UV) du soleil en raison de notre situation nordique et du travail à l'intérieur, bien que la génétique, l'alimentation, la pigmentation de la peau, les vêtements, l'utilisation d'un écran solaire, les polluants atmosphériques, l'âge et d'autres facteurs contribuent également à l'insuffisance de VitD.

De faibles niveaux de VitD sont fortement associés à un large éventail de maladies qui entravent notre bonne santé, telles que : les cancers, les maladies cardiovasculaires, le diabète sucré, les infections virales et bactériennes, la sclérose en plaques, la démence, d'autres troubles neurologiques et une mauvaise santé bucco-dentaire.

L'importance fondamentale de la VitD est démontrée par l'emplacement de récepteurs spécifiques de cette vitamine essentielle dans pratiquement tous les types de cellules humaines, où ils régulent des centaines de processus cellulaires pour maintenir une bonne santé.

Les preuves montrent désormais que la quantité de VitD nécessaire pour garantir la santé des os est inférieure à celle requise pour le fonctionnement optimal de ses nombreuses autres actions. Ainsi, nous recommandons aux citoyens d'évaluer leur propre suffisance en VitD et d'envisager une supplémentation si nécessaire. Bien que la dose quotidienne suggérée par Santé Canada pour la santé des os varie de 400



à 800 UI/jour, de nombreux chercheurs, médecins et associations de santé préconisent des doses quotidiennes beaucoup plus élevées.

Les données indiquent que la population canadienne serait en meilleure santé si elle obtenait suffisamment de VitD, soit par une supplémentation en VitD, soit par une exposition au soleil. De plus, les économies annuelles en matière de coûts de santé pourraient dépasser les 23 milliards de dollars (environ 6 à 7 % des dépenses totales de santé au Canada pour 2023, estimées à 344 milliards de dollars).

## Introduction

À l'Alliance canadienne pour les soins aux citoyens, nous sommes convaincus que notre système de santé nécessite une réforme urgente. Cette réforme ne requiert pas seulement un accroissement des financements, mais aussi un changement de mentalité parmi les fournisseurs et les gestionnaires de soins de santé. Plus important encore, elle demande des transformations dans les attitudes et les comportements des Canadiens.

Plutôt que de se limiter à un paradigme de soins médicaux, la santé au Canada doit mettre l'accent sur le bien-être et la prévention. Les individus devraient assumer une plus grande responsabilité pour leur propre santé, avec moins de dépendance sur les professionnels de la santé et les hôpitaux. Bien sûr, nous continuerons à avoir besoin de nos professionnels de la santé et de nos institutions hospitalières, mais il est crucial d'encourager une participation plus active du public, particulièrement compte tenu du nombre élevé de Canadiens qui n'ont pas un accès adéquat aux services médicaux de base.

Au minimum, le gouvernement doit fournir aux citoyens défavorisés les moyens de s'aider eux-mêmes.

Il est temps d'orienter notre approche vers une responsabilité individuelle en matière de santé. Avec le vieillissement croissant de la population canadienne, il est crucial de mettre l'accent sur la prévention ainsi que sur le traitement de maladies telles que le cancer, les problèmes cardiovasculaires, le diabète sucré de type 2 (DS2) et la démence. La société doit reconnaître le rôle central du mode de vie et de la nutrition dans la prévention des maladies chroniques. Nous ne pouvons pas ignorer l'opportunité de réduire les coûts des soins de santé en investissant dans la promotion de la santé.

Prenons le cas du diabète : selon certains experts, jusqu'à 90 % des cas de DS2 pourraient être évités grâce à des interventions liées au mode de vie et à la nutrition.<sup>1</sup> Malheureusement, nous allons dans la mauvaise direction : l'incidence du DS2 augmente de 3,3% par an au lieu de diminuer. Diabète Canada rapporte que 30% des Canadiens vivent désormais avec le prédiabète ou le diabète, ce qui peut réduire l'espérance de vie jusqu'à 10 ans.



Nous comprenons que promouvoir un changement de comportement est un défi majeur pour notre population, mais il est essentiel que nous tentions cette démarche. Nous préconisons une approche positive et unificatrice pour faciliter ces changements, en mettant l'accent sur le message selon lequel nous pouvons améliorer non seulement notre propre santé, mais aussi celle de notre famille, de nos amis et de nos voisins.

Par exemple, nous pourrions motiver les individus en utilisant des technologies telles que les glucomètres en continu, qui permettent de suivre la réponse glycémique après les repas.

Nous proposons de soutenir les individus dans leur démarche personnelle de santé en commençant par quelque chose de simple, abordable et facilement accessible : atteindre un niveau sanguin suffisant de vitamine D.

### **Les Canadiens n'ont pas assez de vitamine D pour jouir d'une santé optimale.**

Au fil des décennies, les preuves ont largement démontré que le niveau optimal de vitamine D (VitD) est largement inférieur à ce qu'il devrait être. Par exemple, Schwalfenberg et ses collègues (2010)<sup>2</sup> ont publié une étude intitulée « Aborder la carence en vitamine D au Canada : une innovation en santé publique dont le moment est venu », où ils ont établi des seuils pour définir les niveaux déficients et insuffisants de VitD : des taux sériques inférieurs à 25 à 40 nanomoles/litre (nMol/L) (soit 10 à 16 nanogrammes/millilitre (ng/mL)) étaient considérés comme déficients, et moins de 72 à 80 nMol/L étaient jugés insuffisants. Même en appliquant ces normes modestes, ils ont conclu que 70 à 97% des Canadiens présentaient un niveau de VitD insuffisant, avec 14 à 60% présentant un déficit manifeste.

Au cours de la dernière décennie, le domaine a continué à évoluer, de nombreux cliniciens et chercheurs ayant rehaussé les critères de suffisance en vitamine D, ce qui rend les conclusions de Schwalfenberg et son équipe, encore plus alarmantes concernant le statut en VitD des Canadiens. Ce n'était pas la première tentative de Schwalfenberg pour attirer l'attention de la communauté médicale canadienne. En 2007, il avait également publié une étude clinique dans la revue *Canadian Family Physician*, intitulée « Pas assez de vitamine D — Conséquences sur la santé des Canadiens ».<sup>3</sup> Si le Canada avait suivi ses recommandations il y a près de vingt ans, la santé de la population et notre système de santé s'en porteraient bien mieux aujourd'hui.

En résumé, il est largement admis que les Canadiens, tout comme de nombreux autres résidents des pays nordiques, souffrent sérieusement d'une carence en vitamine D. Cette conclusion est étayée par Cui et ses collègues (2023)<sup>4</sup> dans leur revue intitulée « Prévalence mondiale et régionale de la carence en vitamine D dans les études basées sur la population de 2000 à 2022 : une analyse groupée de 7,9 millions de participants ».

## Pourquoi manque-t-on de vitamine D?

N'oubliez pas que la vitamine D est surnommée la « vitamine du soleil » pour une excellente raison : lorsque le précurseur de la vitamine D, le 7-déhydrocholestérol de la peau, est exposé aux rayons UV-B, la vitamine D3 est produite.

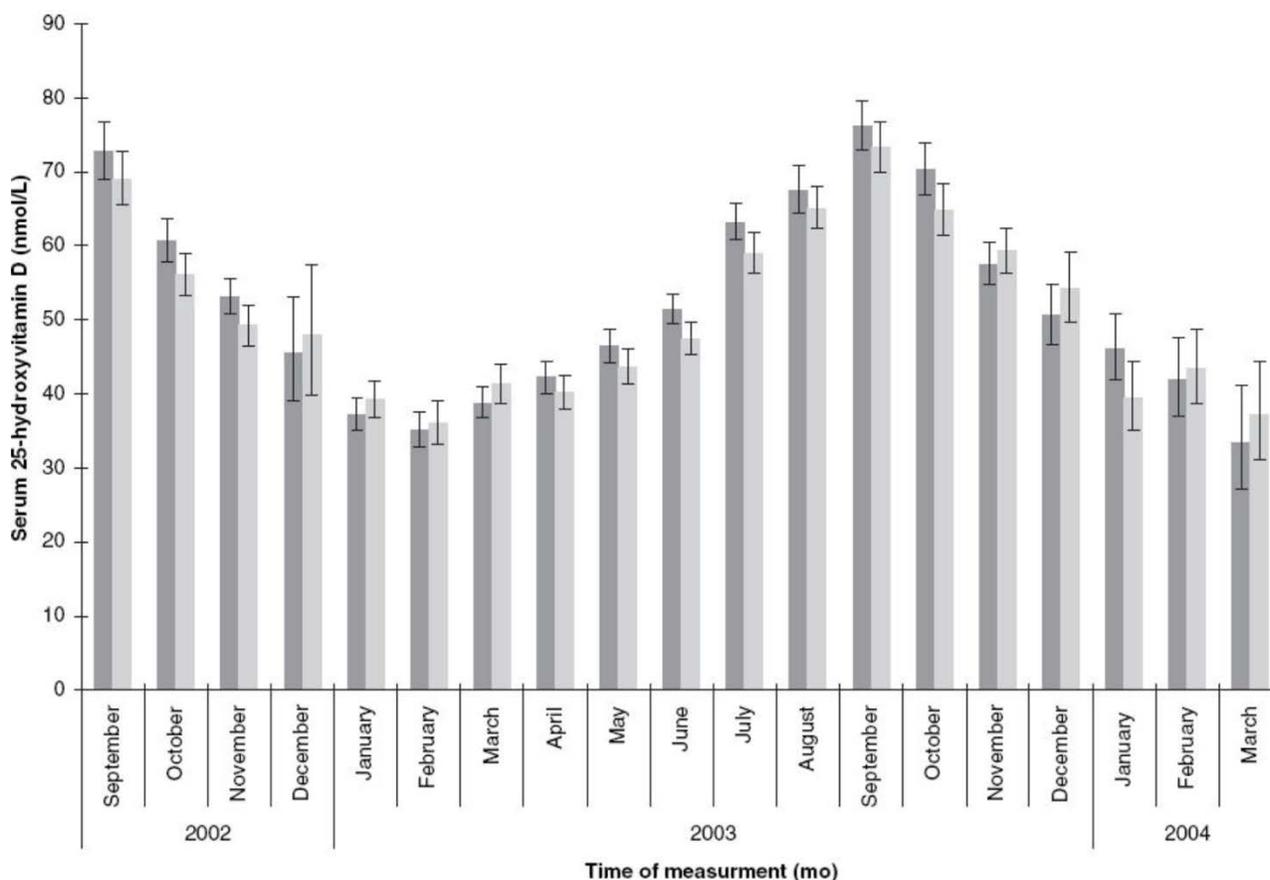
L'un des chercheurs les plus respectés dans le domaine de la vitamine D, Michael Holick<sup>5</sup>, explique que « *la vitamine D produite dans la peau persiste au moins deux fois plus longtemps dans le sang que la vitamine D provenant de l'alimentation. Lorsque vous êtes exposé au soleil, vous ne fabriquez pas seulement de la vitamine D, mais également au moins cinq à dix autres produits photochimiques que vous ne pourriez jamais obtenir par l'alimentation ou les compléments* ».

Les variations saisonnières du taux de vitamine D sérique dans les pays nordiques, tels que le Royaume-Uni, sont illustrées dans la figure 1 ci-dessous.<sup>6</sup> Plus le degré de latitude par rapport à l'équateur est élevé, plus la synthèse cutanée de vitamine D est faible. Certains chercheurs considèrent que les latitudes supérieures à 37 degrés sont particulièrement préoccupantes. De plus, l'heure de la journée est cruciale car plus de vitamine D est synthétisée lorsque le soleil est directement au-dessus de nous.

Des preuves montrent également que l'exposition à la lumière naturelle du soleil est essentielle pour une santé optimale, indiquant que les parties rouge et infrarouge du spectre solaire présentent également des avantages significatifs pour la santé.

La Société de la vitamine D suggère qu'une exposition modérée au soleil devrait être envisagée pour les personnes dont le type de peau présente un faible risque de cancer de la peau, en particulier pour les peaux plus foncées qui ont tendance à produire moins de vitamine D que les peaux claires. En Australie, la position actuelle est la suivante : « *Les individus à peau très pigmentée ont un faible risque de cancer de la peau mais un risque élevé de carence en vitamine D; une protection solaire régulière n'est pas recommandée. Pour ceux présentant un risque intermédiaire de cancer de la peau, la protection solaire demeure une priorité, mais les personnes peuvent s'exposer suffisamment au soleil pour maintenir un statut adéquat en vitamine D* ». <sup>4</sup>

Figure 1. Fluctuation mensuelle des taux sériques de 25-hydroxyvitamine D chez les hommes (gris foncé) et les femmes (gris clair) au Royaume-Uni. Reproduit de Hyppönen et Power (2007).<sup>6</sup>



### La vitamine D fait bien plus que contribuer à la santé des os.

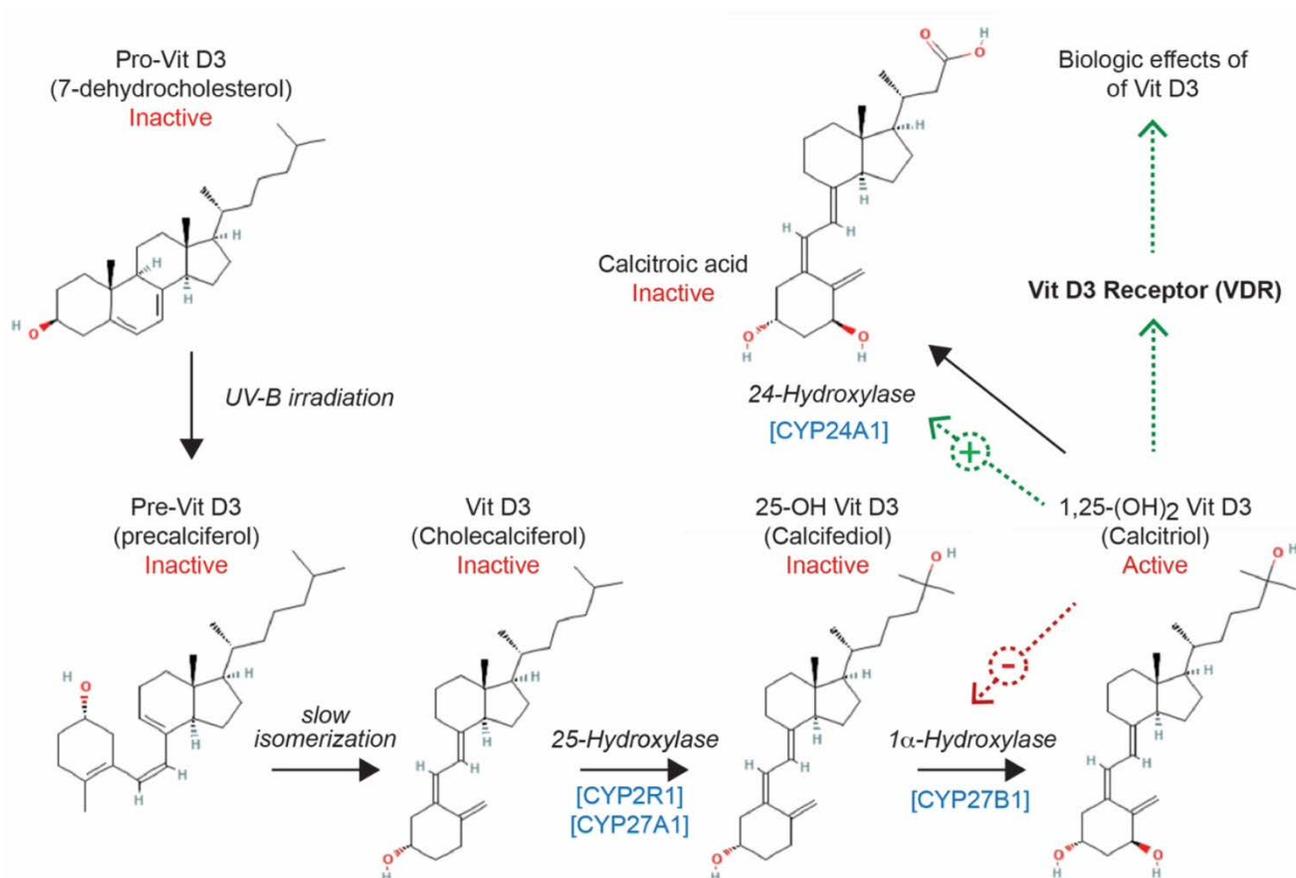
De nos jours, nous observons rarement des cas d'os affaiblis et courbés chez les enfants. Historiquement, le maintien de la santé osseuse était la principale raison de la supplémentation en vitamine D dans des produits tels que le lait et les céréales.

Cependant, le rôle de la vitamine D est bien plus complexe. Bien que le rachitisme et les os affaiblis aient été documentés depuis des siècles, la vitamine D est aujourd'hui reconnue comme ayant une importance encore plus vaste en tant que pro-hormone ou précurseur ayant de multiples effets dans tout le corps humain. Grâce aux recherches de nombreux laboratoires, nous savons désormais que dans la peau, le 7-déhydrocholestérol est converti en vitamine D3 (cholécalférol), qui est ensuite transformé en calcifediol (25-OH-VitD3, également appelé calcidiol) dans le foie, puis en calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>VitD3) dans le rein. De plus, la vitamine D3 peut être convertie en calcifediol et calcitriol dans d'autres cellules et organes pour des fonctions locales spécifiques. Ces divers sites de conversion peuvent expliquer les différents niveaux de vitamine D nécessaires pour différentes fonctions physiologiques, les concentrations plus

faibles (50 nMol/L) étant généralement suffisantes pour la santé osseuse par rapport à la santé immunitaire (125 nMol/L).

Ainsi, la vitamine D3 est le précurseur de l'hormone active, le calcitriol. Les taux circulants de calcidiol dans le sang sont utilisés pour évaluer le statut en vitamine D. Le calcitriol agit via un récepteur spécifique à la vitamine D, appelé VDR (voir Figure 2). De plus, Jones (2008) fournit des informations pharmacocinétiques précieuses : « *La nature lipophile de la vitamine D explique sa distribution dans les tissus adipeux et son renouvellement lent dans l'organisme (demi-vie d'environ 2 mois). Son principal métabolite, la 25-hydroxyvitamine D3 [25(OH)D<sub>3</sub>], présente une demi-vie d'environ 15 jours et circule à une concentration de 25 à 200 nMol/L, tandis que l'hormone active, la 1 alpha, 25(OH)<sup>2</sup>D<sub>3</sub>, a une demi-vie d'environ 15 heures* ».<sup>8</sup>

Figure 2. Métabolisme de la vitamine D.



Cela explique qu'il faille attendre plusieurs jours pour constater les effets thérapeutiques de la VitD après son ingestion.

Le principe du récepteur nucléaire de la vitamine D3 (VDR) constitue un aspect fascinant de cette histoire. Découvert en 1969, le VDR a été identifié dans de nombreuses cellules autres que celles impliquées dans

le métabolisme du calcium. En fait, les VDR se trouvent dans presque toutes les cellules du corps humain, où ils participent à des centaines de fonctions différentes, régulant directement plus de 1 000 gènes. Les VDR sont présents dans les cellules de tous les principaux systèmes organiques : intestin, rein, cartilage, os, pancréas, follicules pileux, épithélium, endothélium, muscles lisses vasculaires, cardiomyocytes et cellules immunitaires comme les leucocytes.

Lorsque le calcitriol pénètre dans une cellule, il se lie au VDR, déclenchant ainsi une cascade d'événements qui activent certains gènes et en répriment d'autres. Parmi les gènes activés figurent ceux liés au système immunitaire, tels que CD14 et NOD2, qui jouent un rôle dans la reconnaissance des agents pathogènes. De plus, des gènes comme ceux de la cathélicidine et de la  $\beta$ 2 défensine, qui produisent des peptides à activité antimicrobienne et antivirale, sont également stimulés. En revanche, des gènes tels que ceux de l'interféron gamma, impliqué dans l'immunité cellulaire, et de l'hepcidine, un régulateur clé de l'homéostasie du fer, sont supprimés sous l'influence du VDR.

### **Quelle est la portée des effets de la vitamine D3 ?**

Les récepteurs de la vitamine D (VDR) sont largement répandus dans le corps humain, ce qui met en lumière l'étendue des fonctions de la vitamine D. En cas d'insuffisance en vitamine D, on observe une santé sous-optimale qui se manifeste par une aggravation de diverses maladies affectant différents organes et tissus. Outre le rachitisme, largement connu comme un signe de santé osseuse déficiente, de nombreuses autres manifestations de santé sous-optimale ont été décrites dans des études telles que celles de Grober et ses collaborateurs (2013)<sup>9</sup> et de Maretzke et ses collègues (2020).<sup>10</sup> À cette fin, il est important d'examiner les maladies qui touchent de larges segments de la population canadienne, en se basant sur les statistiques relatives aux principales causes de décès.

**Les principales causes de décès** au Canada en 2021<sup>11</sup> sont :

- Cancers : 26,6%
- Maladies cardiaques : 17,7%
- Accidents : 6,2%
- COVID-19 : 4,6%
- Accidents vasculaires cérébraux : 4,3%
- Maladies chroniques des voies respiratoires inférieures : 3,5%
- Diabète sucré : 2,4%

Parmi ces sept causes, seuls les accidents sont considérés comme n'étant pas liés à une carence en vitamine D. **L'annexe I** fournit des détails sur chaque condition ciblée.

## Faut-il supplémenter la population en vitamine D ?

Grâce à la supplémentation en vitamine D, nous anticipons des réductions significatives de la charge des soins de santé associée aux six autres principales affections. Une étude publiée en 2021 au Royaume-Uni, confronté à des problèmes similaires de vitamine D comme le Canada, a révélé que « *l'augmentation des taux sériques de 25(OH)D était indépendamment associée à une diminution du risque de mortalité toutes causes confondues et par cause spécifique* ». <sup>12</sup> La mesure de la 25(OH)VitD sérique est couramment utilisée pour estimer le statut en vitamine D.

Pour offrir une santé optimale des Canadiens, il est crucial de garantir une quantité suffisante de vitamine D pour toutes les fonctions énumérées ci-dessus, allant bien au-delà des besoins pour la santé osseuse. Les données actuelles sur la santé immunitaire suggèrent un objectif de vitamine D sérique entre 125 et 150 nMol/L, généralement atteint avec une dose quotidienne de 3 000 à 5 000 UI, par rapport à la dose recommandée pour la santé osseuse de 600 à 800 UI/jour (selon Santé Canada). Bien que des valeurs cibles précises pour d'autres effets bénéfiques potentiels de la suffisance en vitamine D soient souhaitables, nous disposons désormais d'informations appropriées pour agir dès maintenant.

Le rapport bénéfice/risque des infections à lui seul justifie de maintenir un niveau adéquat de vitamine D dans la population, d'autant plus que les niveaux de toxicité de la vitamine D sont beaucoup moins préoccupants qu'on ne le pensait auparavant. Les problèmes de toxicité seront discutés plus en détail ci-dessous.

### Mises en garde.

Toutes les personnes ne tireront pas forcément bénéfice d'une supplémentation en vitamine D, car certaines ont déjà des niveaux suffisants et n'ont pas besoin de doses supplémentaires de ce nutriment. C'est pourquoi certains participants à des études cliniques ne montrent pas d'amélioration de leur santé avec la supplémentation en vitamine D. En revanche, ceux qui présentent une carence sévère en vitamine D sont susceptibles d'en tirer le plus grand bénéfice.

De plus, certaines personnes peuvent être génétiquement prédisposées à avoir des taux de vitamine D bas malgré la supplémentation, tandis que d'autres peuvent avoir des comorbidités affectant la fonction hépatique ou rénale. Pour ces individus, une forme différente de vitamine D peut être nécessaire pour atteindre des niveaux adéquats de calcitriol bioactif.

Dans plusieurs études, notamment celles visant une réponse rapide, le traitement par vitamine D s'est révélé inefficace. Nous suggérons que l'administration de la forme active, le calcitriol, aurait pu être plus appropriée. Par exemple, Entrenas Castillo et ses collègues (2020) ont observé une réduction de la morbidité et de la mortalité lors du traitement d'une maladie virale (COVID-19) avec du calcidiol, un métabolite hydroxylé de la vitamine D3. <sup>13</sup>

### Exigences en vitamine D3.

Étant donné que la vitamine D3 est produite par l'exposition au soleil, nos besoins sont généralement moindres durant l'été. Cependant, de nombreux autres facteurs influent sur les niveaux de vitamine D circulante, notamment la surface de peau exposée, la couleur de la peau, la durée d'exposition au soleil, l'utilisation de crème solaire, etc. De plus, la vitamine D est disponible dans l'alimentation à partir de poissons gras, d'huiles de poisson, de viande rouge, de jaune d'œuf, de champignons et de produits enrichis comme les céréales et les laits d'origine animale ou végétale.

Pour ces raisons, il est essentiel d'investir dans des tests en laboratoire pour déterminer les taux sériques individuels de vitamine D (testés pour le calcidiol). Le milieu de l'été et le milieu de l'hiver peuvent être des moments appropriés pour évaluer respectivement les niveaux maximum et minimum de vitamine D dans le sang. Il est important de noter que la vitamine D est liposoluble, ce qui signifie que si des suppléments sont utilisés, ils doivent être pris avec des aliments contenant des lipides pour en améliorer l'absorption.

Le coût des dosages de la vitamine D varie de 32\$ à 93\$ à travers le Canada. Avec un peu d'ingéniosité et une efficacité à grande échelle, les économies potentielles pourraient être considérables, peut-être jusqu'à moins de 10\$ par test.

### La dose de vitamine D

McCullough et ses collègues (2019)<sup>14</sup> ont étudié plus de 4 700 patients dans un hôpital psychiatrique qui ont accepté une supplémentation en vitamine D à des doses de 5 000 ou 10 000 UI par jour, dont certains prenaient des doses plus élevées allant de 20 000 à 50 000 UI par jour. Ils ont constaté « *qu'il n'y avait eu aucun cas d'hypercalcémie induite par la vitamine D3 ni aucun événement indésirable attribuable à cette supplémentation en vitamine D3 chez aucun patient* ». L'hypercalcémie est un excès de calcium dans le sang qui peut entraîner des douleurs osseuses, une faiblesse musculaire, des maux d'estomac, des nausées, des vomissements et de la constipation.

Les témoins (777 sujets non supplémentés) présentaient des taux moyens de calcidiol (25-OH-VitD<sub>3</sub>) de 27,1 nanogrammes/millilitre (ng/mL) (avec un intervalle allant de 4,9 à 74,8 ng/mL), tandis que les sujets supplémentés (418) avaient des niveaux de calcidiol (25-OH-VitD<sub>3</sub>) de 118,9 ng/mL en moyenne (avec un intervalle allant de 74,4 à 384,8 ng/mL). Les sujets non supplémentés avaient une calcémie moyenne de 0,95 mg/mL, contre une moyenne de 0,96 mg/mL chez les sujets supplémentés. Les intervalles de ces valeurs n'ont pas varié de manière significative, car les sujets non supplémentés avaient un intervalle de 0,84 à 1,07 mg/mL, tandis que les sujets supplémentés étaient dans une amplitude de 0,86 à 1,07 mg/mL. Ainsi, la supplémentation avec des doses de vitamine D<sub>3</sub> allant de 5 000 à 50 000 UI par jour pendant 12

à 29 jours semblait sûre, selon cette étude, ainsi que d'autres études publiées ayant obtenu des résultats et des conclusions similaires.

Historiquement, des doses allant de 60 000 à 300 000 UI par jour ont été utilisées pour traiter l'asthme, de 150 000 à 600 000 UI par jour pour la polyarthrite rhumatoïde, et de 100 000 à 150 000 UI par jour pour les infections tuberculeuses.<sup>14</sup> Une revue exhaustive de Vieth (2007)<sup>15</sup> sur le risque lié à l'administration quotidienne de vitamine D a conclu que 10 000 UI par jour devraient être la dose maximale tolérable en toute sécurité. De plus, cette revue a estimé que des taux sanguins de calcidiol (25-OH-D<sub>3</sub>) supérieurs à 240 ng/mL étaient nécessaires pour entraîner une hypercalcémie cliniquement significative.

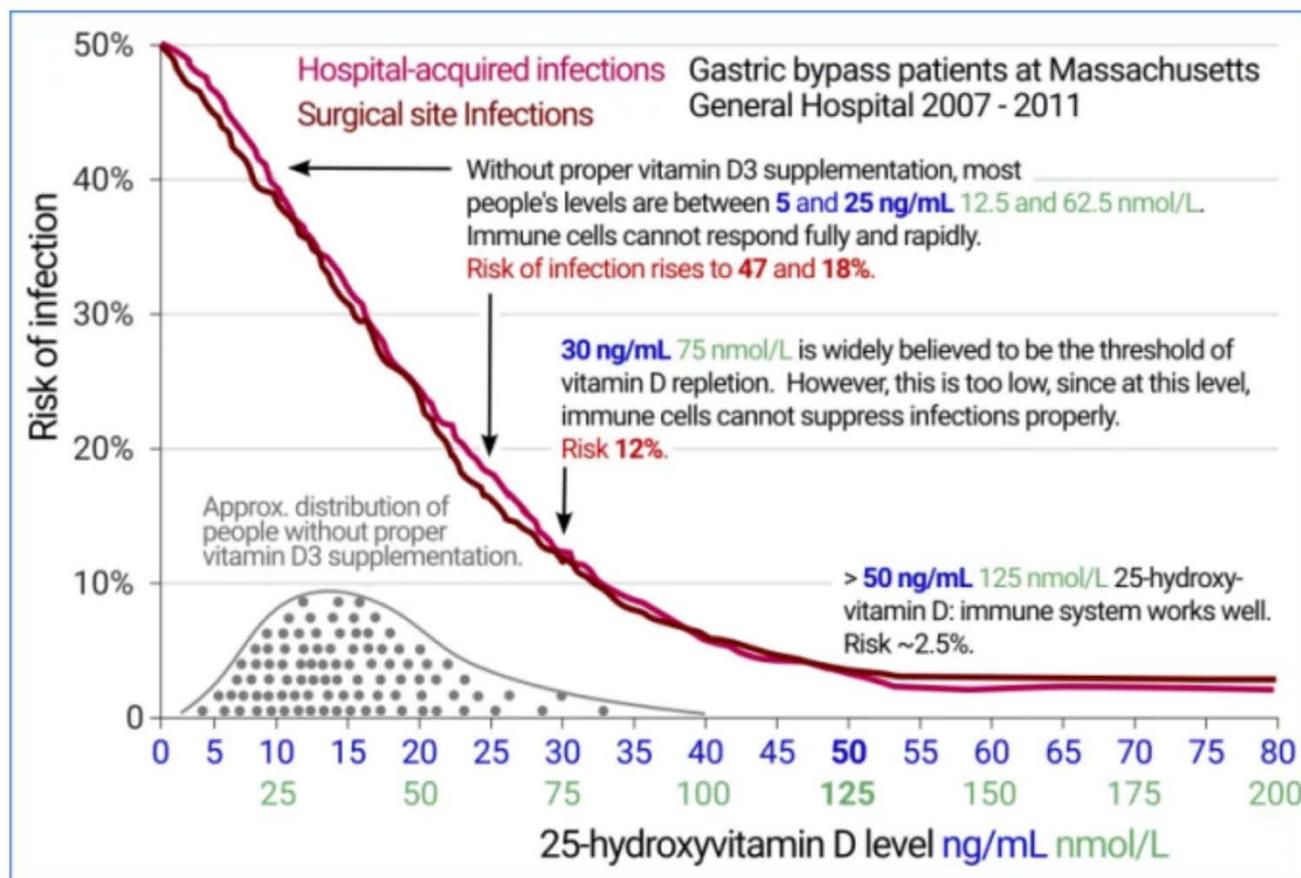
À titre de rappel, la vitamine D produite par la peau humaine peut être de l'ordre de 20 000 UI en moins d'une journée, comme le rapporte une étude de Religi et al. (2019)<sup>16</sup> basée sur des données provenant de la Suisse, un pays situé à une latitude similaire à celle du Canada. Ces auteurs ont constaté qu'en été et au printemps, avec 22% de la peau exposée au soleil, des doses de 1 000 UI de vitamine D sont synthétisées en seulement 10 à 15 minutes d'exposition au soleil pour les adultes, ce qui équivaut à environ 4 000 à 6 000 UI par heure. On dit souvent qu'une journée plus longue au soleil peut entraîner une synthèse de vitamine D allant jusqu'à 20 000 à 25 000 UI.

**L'annexe 1** comprend des références décrivant les doses de vitamine D qui ont été suggérées pour traiter diverses conditions d'hypovitaminose D (faibles niveaux de vitamine D), avec un intervalle allant de 4 000 à 10 000 UI par jour. Les informations publiées indiquent qu'une dose quotidienne de 4 000 à 6 000 UI devrait être sans danger pour la population et satisfaire la plupart des exigences d'une santé optimale.

Malheureusement, Santé Canada a basé ses lignes directrices sur une erreur de calcul trouvée dans le rapport de 2011 de l'Institute of Medicine. Dans un article évalué par des pairs de Veugelers et Ekwaru,<sup>17</sup> cette erreur a été corrigée et ils ont indiqué que la quantité de vitamine D requise devrait être supérieure à 8 000 UI par jour. Ils ont déclaré que « *8 895 UI de vitamine D par jour peuvent être nécessaires pour que 97,5% des individus atteignent des valeurs sériques de 25(OH)D de 50 nMol/L ou plus.* » Maintenant que l'erreur a été corrigée, il serait logique que Santé Canada modifie sa recommandation actuelle de 400 à 800 UI par jour.

En résumé, nous ne pouvons pas recommander une posologie universelle aux individus en raison de la variabilité interindividuelle considérable dans la relation entre la dose de vitamine D et le niveau sanguin, comme expliqué ci-dessus. Nous préférons vérifier les niveaux individuels de vitamine D pour guider le dosage personnalisé. L'intervalle de référence utilisée par Life Labs, le fournisseur de services de laboratoire de l'Ontario, est de 75 à 250 nMol/L. Sur la base du graphique ci-dessous, nous suggérons d'évaluer les taux sériques minimum et maximum en février et septembre, et les patients devraient en discuter avec leur médecin de famille pour considérer un taux sérique de vitamine D de 125 nMol/L comme objectif souhaité.

Figure 3. Taux sérique cible. Graphique tiré de Quraishi et al. (2014).<sup>18</sup>



### Économies en matière de soins de santé.

Compte tenu de l'importance des niveaux de vitamine D pour la santé et leur impact sur le système de soins de santé au Canada, l'hypovitaminose D représente un fardeau significatif. Grant et ses collègues (2010)<sup>19</sup> ont évalué le coût de l'insuffisance en vitamine D pour le pays. En utilisant des bases de données internationales et canadiennes, ils ont estimé le coût de l'insuffisance en vitamine D contribuant aux taux de morbidité liés au cancer, aux maladies cardiovasculaires, au diabète de type 2, à la sclérose en plaques, aux chutes/fractures, à la grippe/pneumonie, à la septicémie et aux complications de la grossesse. Les dépenses totales de santé au Canada étaient estimées à 344 milliards de dollars en 2023<sup>20</sup>, et la proportion de ces dépenses attribuable à des niveaux de vitamine D de 67 nMol/L au lieu de 100 nMol/L a été prudemment estimée à 6,9%. En d'autres termes, si la population canadienne augmentait ses niveaux de vitamine D aux niveaux recommandés, les économies annuelles pourraient s'élever à environ 23,7 milliards de dollars.



Cependant, ces économies ne se limiteraient pas à de simples chiffres; elles permettraient également de réduire considérablement la pression exercée sur les établissements de santé et le personnel médical (médecins, infirmières, pharmaciens, technologues, etc.). Plus important encore, cela entraînerait une amélioration significative de la santé de tous les Canadiens, y compris de ceux qui rencontrent des difficultés à accéder aux soins primaires.

### **Mise en œuvre**

Nous reconnaissons que surmonter l'hypovitaminose D chez plus de 40 millions de personnes représente un défi de taille. Cependant, nous croyons fermement que c'est réalisable, comme en témoigne notre capacité à vacciner plus de 30 millions de citoyens en quelques mois seulement en 2021. Bien que ce projet ne puisse pas être mis en œuvre immédiatement, nous sommes convaincus que plus tôt nous agirons, mieux ce sera. Un tel projet nécessite une évaluation approfondie et continue.

Heureusement, de nombreuses données peuvent être collectées et analysées parallèlement à la mise en œuvre du projet de test et de supplémentation en vitamine D, avec un coût supplémentaire minime. Nous proposons que ce projet soit mené dans le cadre d'une recherche sous les auspices des trois principales agences fédérales de recherche au Canada : les Instituts de recherche en santé du Canada, le Conseil national de recherches en sciences et en génie et le Conseil de recherches en sciences humaines. L'implication de ces organismes pourrait attirer des chercheurs expérimentés, des administrateurs compétents et des étudiants diplômés enthousiastes pour poursuivre leurs recherches sur la vitamine D.

Cependant, discuter du financement à ce stade serait mettre la charrue avant les bœufs. Commençons par convenir des avantages d'une supplémentation généralisée en vitamine D, puis déterminons la meilleure façon de mettre en œuvre ce plan de manière efficace et éthique.

### **Toxicité de la vitamine D.**

La vitamine D est liposoluble, ce qui soulève des préoccupations quant à la possibilité qu'elle s'accumule dans le corps humain et provoque une réaction toxique, comme d'autres substances similaires. Cependant, les effets indésirables liés à la prise de suppléments de vitamine D sont remarquablement rares. Étant donné que l'exposition régulière du corps à la lumière directe du soleil peut créer jusqu'à 20 000 UI en une demi-heure, on pourrait s'attendre à une bonne tolérance aux suppléments de vitamine D. Néanmoins, plusieurs rapports de toxicité de la vitamine D ont été signalés dans la littérature.

Le risque d'intoxication à la vitamine D est rare mais réel, comme le décrit Alkundi et al. (2022)<sup>21</sup> dans leur rapport de cas. Ils ont décrit le cas d'un homme d'âge moyen ayant pris 15 000 UI par jour pendant quatre mois, présentant des symptômes tels que des vomissements récurrents, des nausées, des

douleurs abdominales, des crampes dans les jambes, des acouphènes, une bouche sèche, une soif accrue, une diarrhée et une perte de poids. Les analyses sanguines ont révélé une élévation du calcium sérique, de la créatinine et de l'urée. Son taux sérique de vitamine D était supérieur à 400 nmol/L, ce qui, bien qu'élevé, était inférieur au niveau de toxicité de 750 nmol/L soutenu par certains enquêteurs. Les 250 nmol/L recommandés par les auteurs assurent une marge de sécurité adéquate.

Dans un éditorial intitulé « La vitamine D n'est pas aussi toxique qu'on le pensait autrefois : une perspective historique et actuelle » (Holick, 2015),<sup>22</sup> il est mentionné que « *l'intoxication à la vitamine D associée à l'hypercalcémie et à d'autres problèmes est généralement observée chez les patients recevant des doses massives de vitamine D pendant plusieurs mois ou années. Par exemple, Ekwaru et al. (2019)<sup>23</sup> ont rapporté que plus de 17 000 volontaires adultes en bonne santé prenaient des doses de vitamine D allant jusqu'à 20 000 UI/jour sans toxicité significative, et les niveaux sanguins de 25(OH)D chez ceux prenant même 20 000 UI/jour étaient inférieurs à 100 ng/mL, considérés comme la limite supérieure de la normale par plusieurs organismes de référence.* »

Selon Holick (2022),<sup>24</sup> les sauveteurs présentent généralement des niveaux de calcidiol/25-OH-VitD<sub>3</sub> compris entre 100 et 125 ng/mL sans aucun cas d'intoxication à la vitamine D, à la suite d'une exposition au soleil. L'intoxication à la vitamine D est définie par un taux de 25-OH-VitD<sub>3</sub> supérieur à 150 ng/mL (375 nmol/L), associé à une hypercalcémie, une hypercalciurie et souvent une hyperphosphatémie. De même, Hathcock et al. (2007)<sup>25</sup> ont conclu que l'absence de toxicité dans les essais menés chez des adultes en bonne santé indique qu'une dose de vitamine D  $\geq 0,25$  mg ou 10 000 UI/jour peut être considérée comme une limite supérieure sûre.

L'un des mécanismes de défense de l'organisme contre la toxicité de la vitamine D consiste en l'induction de l'enzyme du cytochrome P450 CYP24A1 par le calcitriol/1,25(OH)<sup>2</sup>VitD<sub>3</sub>. Cela prévient l'accumulation de niveaux toxiques de calcitriol/1,25(OH)<sup>2</sup>VitD<sub>3</sub> et de calcidiol/25-OH-VitD<sub>3</sub> en catalysant la formation d'un métabolite inactif, l'acide calcitroïque (comme illustré dans la figure 2).

### **Toxicité VitD chez les animaux de compagnie**

Les utilisateurs savent peut-être que la VitD à fortes doses a été développée comme alternative à la warfarine en tant que poison pour la vermine (rat). Néanmoins, pour que les animaux domestiques tels que les chiens et les chats soient intoxiqués, il faudrait qu'ils ingèrent beaucoup plus de VitD que les doses normalement prises par les humains. Le principal risque pour les animaux domestiques serait l'ingestion d'appâts rodenticides contenant de la vitamine D.<sup>26</sup> La dose létale orale pour 50% de décès (DL50) de cholécalférol chez les rats est de 43,6 mg/kg (1 744 000 UI/kg).

### **La vitamine K2 à la rescousse?**

Nous comprenons maintenant que la vitamine K2 offre de nombreux effets bénéfiques importants, notamment en favorisant une bonne répartition du calcium dans les os et en le maintenant hors des tissus mous, en particulier des vaisseaux sanguins. Cela peut contribuer à atténuer certains des effets de l'hypercalcémie résultant d'un excès de vitamine D. Bien que ce document se concentre sur la vitamine D, nous invitons le lecteur à consulter la revue récente et instructive de Koziol-Kozakowska et Maresz (2022)<sup>27</sup> sur la vitamine K2 et ses effets sur la santé et les maladies infantiles.

Un principe fondamental en nutrition est que l'optimalité nutritionnelle découle de l'interaction de tous les nutriments individuels. Ainsi, la vitamine D fonctionne de manière optimale lorsqu'elle est associée à un apport adéquat en plusieurs autres nutriments, tels que la vitamine K2. Nous n'avons pas besoin d'attendre des essais coûteux et contrôlés pour agir dans le meilleur intérêt de nos citoyens. Comme démontré, il existe déjà suffisamment de preuves justifiant la supplémentation en vitamine D. Les citoyens, en collaboration avec leurs médecins et d'autres professionnels de la santé, peuvent utiliser les informations disponibles sur la vitamine D et les combiner avec leurs connaissances sur la vitamine K2 pour optimiser encore davantage leur santé.

Bien que le magnésium soit également un élément important dans le contexte de la suffisance en vitamine D, ce sujet est traité dans un autre article. Ces améliorations et d'autres stratégies similaires peuvent être poursuivies dans le cadre de la mise en œuvre plus large d'une stratégie nationale visant à optimiser la nutrition pour le maintien de la santé.

### **Facteurs confondants.**

Une différence majeure entre les études sur VitD et d'autres traitements, tels que les nouveaux médicaments, réside dans l'impossibilité de comparer un groupe avec VitD à un groupe sans VitD. Il ne peut y avoir une telle population témoin car tout le monde a un certain niveau de VitD dans son corps.

### **Test de vitamine D.**

La justification présentée ci-dessus vise à garantir une utilisation efficace et sécuritaire de la vitamine D. Un élément crucial dans la réalisation d'une suffisance en vitamine D pour tous les citoyens serait l'accès aux tests de vitamine D. Actuellement, ce test n'est pas couvert par tous les régimes d'assurance maladie provinciaux, à l'exception du Québec.

Cependant, nous avons établi que de tels tests représenteraient un investissement rentable en matière de santé, offrant des bénéfices multiples par rapport aux coûts. De plus, avec une initiative nationale sur la vitamine D, les forces du marché pourraient quasiment certainement entraîner l'introduction de tests moins chers et plus pratiques pour mesurer les niveaux de vitamine D.

## Annexe 1- Avantages de la supplémentation en vitamine D.

La littérature sur le VitD est abondante et ne peut être couverte de manière exhaustive dans ce document. Néanmoins, il est possible de citer suffisamment d'exemples d'études et de revues pour illustrer les nombreux avantages potentiels d'une suffisance en vitamine D pour la population canadienne.

- **Mortalité toutes causes confondues.**

Dans une étude menée par Dai *et al.* (2021)<sup>28</sup>, les chercheurs ont observé que parmi les 37 079 patients atteints de maladies cardiovasculaires (MCV) inclus au départ, 57,5% présentaient une carence en vitamine D (c'est-à-dire une concentration de 25(OH)D < 50 nMol/L). Sur une période de suivi médian de 11,7 ans, un total de 6 319 décès est survenu, dont 2 161 étaient liés à des maladies cardiovasculaires, 2 230 à des cancers, 623 à des maladies respiratoires et 1 305 à d'autres causes. Les résultats ont montré des associations inverses non linéaires significatives pour la mortalité toutes causes confondues, par cancer, maladies respiratoires et autres causes ( $P < 0,01$ ), ainsi que des associations approximativement linéaires pour la mortalité par maladies cardiovasculaires ( $P = 0,074$ ). Parmi les patients atteints de maladies cardiovasculaires présentant une carence en vitamine D, une augmentation de 10 nMol/L des concentrations sériques de 25(OH)D était associée à une réduction de 12% du risque de mortalité toutes causes confondues et de 9% du risque de mortalité par maladies cardiovasculaires.

- **Sclérose en plaques (SEP).**

En ce qui concerne l'application de la vitamine D, c'est une bonne nouvelle car les spécialistes de la sclérose en plaques (SEP) recommandent la supplémentation en vitamine D.

La SEP, une maladie affectant le cerveau et la moelle épinière et entraînant un handicap important, présente une incidence croissante avec l'augmentation des latitudes. Par conséquent, les populations vivant plus loin de l'équateur, comme au Canada, ont une prévalence plus élevée de SEP.<sup>29</sup> Cela a conduit à l'hypothèse selon laquelle un déficit en vitamine D est un facteur dans le développement de la SEP.<sup>30</sup> De plus, des études génétiques sur la SEP ont révélé des anomalies du métabolisme de la vitamine D associées à un risque accru de SEP. Pour plus d'informations sur le mécanisme des effets de la vitamine D dans la SEP, voir les effets immunitaires ci-dessous.<sup>31</sup> Plusieurs études ont abordé l'utilité potentielle de la vitamine D pour la prophylaxie et le traitement de la SEP. Néanmoins, des essais cliniques robustes révélant de manière concluante le bénéfice de la vitamine D dans cette maladie font toujours défaut, principalement en raison du manque de financement suffisant. Sur la base des preuves actuelles, les spécialistes de la SEP et la Société canadienne de la SEP recommandent une supplémentation en vitamine D.<sup>32,33</sup> (Tableau 1)

Ils ont déclaré que « *les adultes devraient atteindre et maintenir un statut normal en vitamine D sous la surveillance d'un médecin (25-hydroxyvitamine D sérique (25OHD) = 50 à 125 nmol/L, nécessitant un apport de 600 à 4 000 UI de vitamine D par jour).* » De plus, « *étant donné qu'un faible taux sérique de 25OHD pendant l'enfance et l'adolescence est associé à un risque accru de SEP, les femmes enceintes, les nouveau-nés et tous les jeunes devraient suivre les recommandations des ANREF (apport nutritionnel de référence) concernant l'apport en vitamine D, y compris les recommandations spécifiques à l'âge pour les suppléments de vitamine D.* »

Tableau 1. Apports quotidiens recommandés en vitamine D. Ce tableau est tiré du document « *Recommandations de la Société canadienne de la sclérose en plaques sur la vitamine D dans la sclérose en plaques* ». <sup>33</sup> Ces recommandations indiquent également que « *les personnes vivant avec la sclérose en plaques devraient viser un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D compris entre 50 et 125 nmol/L* ».

Tranche d'âge	Consommation journalière recommandée	Consommation journalière maximale
<b>Nourrissons de 0 à 6 mois</b>	400 UI	1000 UI
<b>Nourrissons de 7 à 12 mois</b>	400 UI	1500 UI
<b>Enfants de 1 à 3 ans</b>	600 UI	2500 UI
<b>Enfants de 4 à 8 ans</b>	600 UI	3000 UI
<b>Enfants et adultes de 9 à 70 ans</b>	600 UI	4000 UI
<b>Adultes &gt;70 ans</b>	800 UI	4000 UI
<b>Femmes enceintes et allaitantes</b>	600 UI	4000 UI

- **Cancers**

Deux défis majeurs se posent aux chercheurs tentant de démontrer que la vitamine D diminue l'incidence des cancers : la longue période entre l'exposition à un cancérogène et le diagnostic du cancer, ainsi que la variabilité des taux sanguins de vitamine D, en particulier dans les régions à basses latitudes où l'exposition solaire est plus importante. L'effet à long terme, tel que décrit dans la deuxième figure d'une étude de Chandler et al. (2020), <sup>34</sup> indique que l'incidence cumulative des cancers métastatiques et mortels de tout type ne montre aucun effet de la supplémentation en vitamine D pendant deux ans, mais révèle ensuite des effets protecteurs plus significatifs de la vitamine D au cours des années suivantes.

Une étude récente prospective menée par Wu et ses collaborateurs (2023) <sup>35</sup> utilisant les données de la UK Biobank avec 97 621 participants a révélé que les individus atteints du syndrome métabolique mais ayant un statut suffisant en vitamine D (> 75 nmol/L) présentaient un risque respectivement inférieur de 25% et 35% pour 16 types de cancers différents et pour la mortalité

toutes causes confondues sur une période de 12,7 ans par rapport aux personnes présentant un déficit en vitamine D (< 25 nmol/L).

Song et ses collaborateurs (2018)<sup>36</sup> ont réalisé une méta-analyse sur les effets de la vitamine D sur la mortalité chez les patients atteints d'un cancer de la prostate. Ils ont inclus sept études de cohortes totalisant 7 808 participants. Des taux de vitamine D plus élevés étaient corrélés à une diminution de la mortalité liée au cancer de la prostate, car chaque augmentation de 20 nmol/L du taux de calcidiol/25-OH-vitamine D3 était associée à un risque inférieur de 9% pour la mortalité toutes causes confondues et la mortalité spécifique au cancer de la prostate.

- **Maladies cardiovasculaires (MCV).**

Bien que de nombreuses études suggèrent qu'un niveau adéquat de vitamine D soit associé à une réduction des maladies cardiovasculaires, davantage de recherches sont encore nécessaires pour définir précisément l'étendue de la réponse clinique et les mécanismes exacts impliqués. Néanmoins, les preuves existantes sont suffisantes pour recommander la supplémentation en vitamine D dans le cadre de la stratégie de prévention et de traitement de nombreuses maladies cardiovasculaires. En d'autres termes, nous suggérons que la supplémentation en vitamine D appliquée à une population carencée en vitamine D est désormais justifiée, et tout retard supplémentaire pourrait causer un préjudice.

Le risque de maladie cardiovasculaire par rapport aux niveaux de vitamine D a été analysé par Zhou et al. (2022),<sup>37</sup> qui ont examiné les données de la UK Biobank comprenant 44 519 cas de maladies cardiovasculaires et 251 269 contrôles. Ils ont estimé la réduction potentielle de l'incidence des maladies cardiovasculaires attribuable à une correction d'un faible statut en vitamine D. Une relation en forme de "L" a été observée entre le taux sérique de 25-OH-vitamine D3 génétiquement prédit et le risque de maladie cardiovasculaire (P non-linéaire = 0,007), où le risque de maladie cardiovasculaire diminuait fortement initialement avec l'augmentation des concentrations puis se stabilisait à environ 50 nmol/L. Une association similaire a été observée pour la pression artérielle systolique (P non-linéaire = 0,03) et diastolique (P non-linéaire = 0,07). Il a été estimé qu'élever les taux sériques de 25-OH-vitamine D3 au-dessus de 50 nmol/L entraînerait une réduction de 4,4% de l'incidence des maladies cardiovasculaires (intervalle de confiance à 95% : 1,8 à 7,3 %). Les chercheurs ont conclu que le déficit en vitamine D peut augmenter le risque de maladie cardiovasculaire et que celles-ci pourraient être réduites par une correction, à l'échelle de la population, du faible statut en vitamine D.

En ce qui concerne l'hypertension, il existe des données solides indiquant que le déficit en vitamine D joue probablement un rôle important dans le développement de cette maladie. De plus, des études sur des animaux de laboratoire ont révélé un mécanisme plausible. Par exemple, l'étude Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC)<sup>38</sup> a montré que la 1,25(OH)<sup>2</sup>VitD<sub>3</sub>

était inversement associée aux taux de facteurs hypertensifs tels que la rénine et l'angiotensine II plasmatique. Les analogues de vitamine D suppriment également l'activité de la rénine plasmatique chez les patients. Le mécanisme élucidé chez les animaux suggère que le  $1,25(\text{OH})^2\text{VitD}_3$  inhibe la transcription du gène de la rénine via la voie de signalisation de l'AMP cyclique.<sup>39</sup>

- **Maladies pulmonaires. Pneumonie bactérienne et virale.**

Une revue systématique et une méta-analyse menées par Martineau et al. (2017)<sup>40</sup> sur 11 321 participants issus de 25 essais randomisés contrôlés par placebo, fournissent des preuves de haute qualité confirmant que la supplémentation en vitamine D est une intervention sûre pour prévenir le risque d'infections aiguës des voies respiratoires. Dans une autre revue, Borshe et al. (2021),<sup>41</sup> ont abordé la question de savoir si un mauvais statut en vitamine D pouvait être causé par une maladie respiratoire ou si un déficit en vitamine D prédisposait un individu à l'infection par le SRAS-CoV-2 et à une maladie grave au COVID-19. Ils ont inclus des études dans lesquelles les niveaux de vitamine D des patients avant l'infection étaient documentés, ainsi que certaines dans lesquelles les niveaux de vitamine D jusqu'au lendemain de l'hospitalisation étaient enregistrés. Leur analyse a révélé une corrélation négative significative entre les concentrations de vitamine D pré-infection et la mortalité. L'extrapolation de la ligne de régression vers l'axe des x impliquait que le risque de décès pourrait pratiquement disparaître à 125 nMol/L, ce qui représente la cible thérapeutique du calcifediol/25-OH-VitD<sub>3</sub> circulant nécessaire à une fonction immunitaire optimale. En effet, des études récentes ont démontré que le statut en vitamine D des patients hospitalisés atteints de COVID-19 était inversement associé aux scores de gravité des radiographies pulmonaires et à divers biomarqueurs de l'inflammation et de l'activité de la coagulation, notamment le facteur de nécrose tumorale alpha, l'interleukine-6, la protéine C-réactive, la ferritine et les niveaux de D-dimères.

- **Maladies cérébrales (Alzheimer et Parkinson).**

Dans une revue récente, Pinzon et al. (2023),<sup>42</sup> incluant un total de 6 études impliquant 10 884 participants, ont montré que les patients présentant un déficit en vitamine D (< 25 ng/mL) avaient un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer que ceux ayant un taux adéquat de vitamine D (≥ 25 ng/mL) (HR : 1,59, IC à 95% : 1,09 - 2,33, I<sup>2</sup>= 77%).

Une étude ultérieure menée par Ghahremani et al. (2023)<sup>43</sup> a rapporté une incidence de démence inférieure de 40% chez les personnes exposées à la vitamine D par rapport à celles non exposées. L'équipe de l'Université de Calgary a « *prospectivement exploré les associations entre la supplémentation en vitamine D et l'incidence de démence chez 12 388 personnes sans démence* », en utilisant les données du Centre national de coordination de la maladie d'Alzheimer. Parmi ces participants, 2 696 ont développé une démence au cours des 10 ans de suivi; parmi eux, 2 017

(74,8%) n'avaient pris aucun supplément de vitamine D et 679 (25,2%) étaient exposés à des suppléments de vitamine D. Après ajustements, l'exposition à la vitamine D était associée à une réduction de 40% de l'incidence de démence (HR=0,60, IC à 95% : 0,55 - 0,65,  $p<0,001$ ). Ce bénéfice de la supplémentation en vitamine D a été observé malgré l'absence de tentative d'optimisation de la dose de vitamine D consommée. Il est ainsi suggéré qu'une supplémentation en vitamine D pourrait réduire le risque de démence de plus de 40%.

Compte tenu du vieillissement de la population canadienne et de l'augmentation des diagnostics de démence, une supplémentation généralisée en vitamine D semble être une mesure de santé publique bénéfique et logique.

- **Diabète sucré de type 2 (DS2).**

Une analyse de Pittas et al. (2013),<sup>44</sup> portant sur trois essais randomisés a révélé que chez les adultes atteints de prédiabète, la VitD était efficace pour réduire le risque de diabète. Parmi les participants assignés au groupe VitD, qui ont maintenu un taux sérique moyen de 25-OH-VitD<sub>3</sub> intra-essai d'au moins 125 nMol/L ( $\geq 50$  ng/mL) par rapport à 50 à 74 nMol/L (20 à 29 ng/mL) pendant le suivi, le cholécalciférol/VitD<sub>3</sub> a réduit le risque de diabète sucré de 76% (rapport de risque, 0,24 [IC, 0,16 à 0,36]), avec une réduction du risque absolu sur 3 ans de 18,1% (IC, 11,7% à 24,6%).

- **Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn, colite ulcéreuse).**

L'impact de l'exposition au soleil sur la gravité de la maladie de Crohn a été observé, démontrant une corrélation entre la nécessité d'une intervention chirurgicale et la moindre exposition à la lumière UV. En conséquence, Govani et al. (2014)<sup>45</sup> ont noté que les patients atteints de maladie de Crohn vivant dans les zones avec le plus haut niveau d'exposition à la lumière UV présentaient une gravité moindre de la maladie, tandis que ceux dans les zones avec le moins d'exposition avaient une gravité plus élevée.

Dans une étude portant sur 201 patients atteints de la maladie de Crohn à Saskatoon, en Saskatchewan, Alrefai et al. (2017)<sup>46</sup> ont documenté une association inverse entre le statut en vitamine D et les indicateurs objectifs de l'activité de la maladie. Les auteurs ont utilisé des critères spécifiques : un déficit en vitamine D était défini par un taux inférieur à 30 nMol/L, une insuffisance entre 30 et 50 nMol/L, un statut adéquat entre 51 et 74 nMol/L, et un statut optimal au-dessus de 75 nMol/L. Le déficit en vitamine D était significativement associé à des scores élevés de protéine C-réactive par rapport aux trois autres groupes caractérisés par un meilleur statut en vitamine D. Nous recommandons que les patients atteints de la maladie de Crohn soient régulièrement évalués pour leur taux de vitamine D et qu'une supplémentation soit administrée en conséquence, comme le propose Wimalawansa (2023).<sup>47</sup>

De même, l'association entre le déficit en vitamine D et la maladie inflammatoire de l'intestin (MII) chez les jeunes a été examinée par Fatahi et al. (2023).<sup>48</sup> Dans un petit essai clinique en double aveugle contrôlé par placebo (n = 40), Bendix et al. (2021)<sup>49</sup> ont déterminé qu'un traitement à haute dose de vitamine D pendant sept semaines avait un effet bénéfique. Ils ont observé qu'un traitement avec un bolus de 5 mg ou 200 000 UI suivi de 0,5 mg ou 20 000 UI par jour pendant 7 semaines réduisait la nécessité d'un traitement supplémentaire par infliximab et réduisait les marqueurs inflammatoires.

Dans un résumé en anglais d'un article français, Berriche-Yahi et al. (2022)<sup>50</sup> ont rapporté que 262 patients atteints de la maladie de Crohn et déficients en vitamine D (< 50 nMol/L) ont été traités par vitamine D, soit 200 000 UI/mois, soit 6 000 UI/jour. Les deux groupes ont montré un retour à des taux sériques de 25-OH-D<sub>3</sub> normaux après 6 et 12 mois. Cliniquement, « *la supplémentation en vitamine D a permis d'atteindre une phase de rémission clinique* », notamment avec un bénéfice supérieur pour le traitement quotidien par vitamine D par rapport aux doses mensuelles plus élevées, suggérant ainsi que la supplémentation en vitamine D pourrait « *prolonger la phase de rémission et éviter la résection chirurgicale de l'intestin* ».

En outre, Jorgenson et al. (2010)<sup>51</sup> ont rapporté que 1 200 UI de vitamine D par jour pendant 12 mois réduisaient le taux de rechute de la maladie de Crohn de 29% à 13% (P = 0,06).

- **Système immunitaire.**

Les leucocytes tels que les lymphocytes B et T activés, les macrophages, les cellules dendritiques, les neutrophiles, les mastocytes et les éosinophiles expriment le VDR,<sup>52,53</sup> ainsi que les enzymes CYP27B1 et CYP24A1, qui permettent aux leucocytes de réguler les niveaux intracellulaires de VitD bioactifs. Collectivement, ces éléments soutiennent un rôle important d'immunomodulation pour la VitD, expliquant ainsi pourquoi le déficit en VitD est associé à un risque accru d'infections microbiennes, notamment les maladies bactériennes et virales intracellulaires, les troubles immunitaires tels que les maladies auto-immunes, les allergies et les cancers.<sup>54</sup>

De nombreux gènes impliqués dans l'immunorégulation répondent directement au VDR lorsqu'il se lie aux éléments de réponse du VDR dans les régions promotrices ou amplificatrices des gènes.<sup>55</sup> Ces gènes comprennent ceux qui régulent la présentation de l'antigène (gènes du CMH), le trafic cellulaire (chimiokines et agents chimiotactiques), l'activation cellulaire (cytokines), la reconnaissance des agents pathogènes (récepteurs de reconnaissance de formes) et les peptides antimicrobiens.<sup>56</sup> Cependant, la VitD agit également via des mécanismes non génomiques pour réguler immédiatement la fonction des leucocytes, notamment en se liant à d'autres VDR (tels que PDIA3) présents dans la membrane cellulaire, le cytoplasme, les mitochondries et le noyau.<sup>57</sup>

Les propriétés immunomodulatrices de la VitD sont largement attribuées à sa capacité à réguler la différenciation des leucocytes, leur maturation, leur réactivité aux cytokines et aux chimiokines, ainsi que leur métabolisme cellulaire.<sup>58</sup> Plus spécifiquement, la VitD régule les cellules du système immunitaire inné en favorisant la production de peptides antimicrobiens par les neutrophiles, la différenciation des macrophages inflammatoires M1 en macrophages M2 impliqués dans la réparation tissulaire, et en contrôlant la maturation des cellules dendritiques pour favoriser la tolérance immunologique.

Dans le système immunitaire adaptatif, la VitD favorise la différenciation des cellules T en cellules T régulatrices plutôt qu'en cellules Th1 et Th17 inflammatoires, tout en induisant l'apoptose (mort cellulaire programmée) des lymphocytes B activés. De plus, elle inhibe la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines et leur changement de classe d'immunoglobulines consécutif.

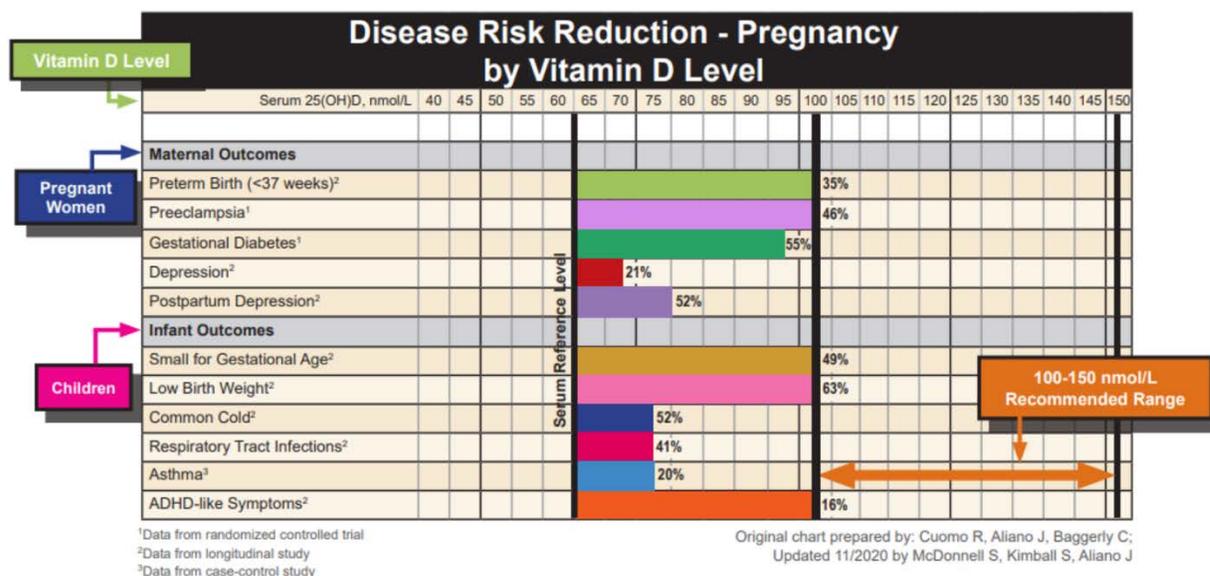
Schwalfenberg (2010)<sup>59</sup> a suggéré que plusieurs maladies infectieuses telles que la tuberculose, les infections pulmonaires, les infections des plaies, la grippe, les infections des voies urinaires, les infections oculaires et la cicatrisation des plaies pourraient bénéficier d'un statut adéquat en VitD.

- **Grossesse et vitamine D.**

Les concepts des origines développementales de la santé et de la maladie (Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), également appelés programmation fœtale) décrivent comment la nutrition maternelle pendant la grossesse affecte la santé de la progéniture plus tard dans la vie, y compris à l'âge adulte. La manière exacte dont la VitD pourrait jouer un rôle dans les DOHaD reste à élucider. Néanmoins, Amegah et al. (2017)<sup>60</sup> ont découvert que l'insuffisance de VitD était associée au risque d'accouchement prématuré. Dans leur rapport intitulé « Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children » (Vitamine D : Avant, pendant et après la grossesse : effet sur les nouveau-nés et les enfants), Mansur et al. (2022)<sup>62</sup> ont décrit des preuves selon lesquelles la VitD est utile pour réduire, chez les mères, le risque de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de césarienne et d'accouchement prématuré, ainsi que pour réduire le risque pour leur progéniture de faible poids à la naissance, de faible masse osseuse et éventuellement de bronchiolite, d'asthme, de diabète sucré de type 1, de sclérose en plaques et d'autisme. De plus, le déficit en VitD pendant la gestation semble entraîner un risque accru d'obésité chez la progéniture.<sup>63</sup>

La supplémentation en VitD des mères pendant la grossesse influence la composition microbienne de leur progéniture,<sup>64</sup> ce qui peut avoir des implications positives sur l'asthme et les infections respiratoires.

Ces effets sont largement illustrés dans le tableau ci-dessous,<sup>65</sup> montrant les avantages de l'élévation du taux de VitD chez les femmes enceintes, à la fois pour la mère et pour l'enfant.



- **Santé mentale**

Bien que les études sur la relation entre la VitD et la santé mentale soient moins fréquentes que celles portant sur la santé physique, la plupart de ces rapports indiquent qu'une quantité adéquate de VitD est nécessaire pour maintenir une bonne santé mentale. Dès le début de la vie, une concentration optimale de VitD chez la mère semble essentielle pour la santé mentale de la progéniture.<sup>65</sup> Ainsi, un faible taux de VitD maternel pendant la gestation a été associé à un risque significativement plus élevé de développer des troubles mentaux graves, tels que la schizophrénie, plus tard dans la vie.

Pendant l'enfance également, la VitD est nécessaire pour favoriser une bonne santé mentale. Dans leur article intitulé « The Influence of Vitamin D Intake and Status on Mental Health in Children: A Systematic Review », (L'influence de l'apport et du statut en vitamine D sur la santé mentale des enfants : une revue systématique), Glabska et al. (2021)<sup>66</sup> abordent « une gamme de problèmes de comportement et de santé mentale, y compris l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, et bien d'autres ». Des études interventionnelles et observationnelles ont été incluses. Dans la plupart des cas, les données ont montré une corrélation positive entre le traitement supplémentaire en vitamine D et la santé mentale, ainsi qu'entre les niveaux de vitamine D et les indicateurs de santé mentale. Cette relation était notable même avec des doses de vitamine D généralement considérées comme modérées par rapport aux doses plus élevées

utilisées en médecine physique contemporaine, et avec des critères modérés de taux sanguin de vitamine D.

Cependant, la revue de la littérature de Guzak et al. (2021)<sup>67</sup> sur l'effet de la supplémentation en VitD sur la santé mentale chez les adultes en bonne santé révèle une différence marquée entre les études sur les adultes et les études sur les enfants. Ces auteurs ont constaté que « *les résultats de la majorité des études ne confirmaient pas une influence positive de la supplémentation en vitamine D* ». Les auteurs ont également commenté la confusion difficile rencontrée lors de l'évaluation de l'effet du traitement VitD, car il existe toujours un niveau de fond de VitD. Cela varie considérablement en fonction de variables culturelles telles que le régime alimentaire et le lieu. Par conséquent, nous ne pouvons pas suggérer un apport ou un taux sanguin standard de VitD pour le maintien d'une santé mentale optimale chez les adultes.

- **Santé bucco-dentaire.**

La carence en vitamine D a un impact significatif sur la santé bucco-dentaire, ce qui n'est pas surprenant étant donné le rôle crucial de la vitamine D dans la minéralisation des dents et de l'os alvéolaire de soutien. De plus, cette vitamine contribue au maintien de l'intégrité des gencives et, par le biais de la salive, elle modère les activités immunologiques et antimicrobiennes.

Une carence en vitamine D conduit à des défauts dentaires où l'émail est plus fin ou moins minéralisé que la normale, et où la dentine ou la couche dure interne est moins minéralisée. La chambre pulpaire, contenant les vaisseaux sanguins et les fibres nerveuses, est plus grande que la normale, et les racines dentaires sont plus courtes que d'habitude.<sup>68</sup> Ces défauts physiques sont associés à des dents sujettes à la fracture, à la malocclusion et à la maladie parodontale.<sup>69</sup> Bien que des preuves actuelles suggèrent une association entre la carence en vitamine D et une augmentation de la carie dentaire chez les enfants et les adultes, les mécanismes sous-jacents à cette association demeurent flous.<sup>70</sup>

Un développement défectueux de l'émail peut survenir *in utero*. Classiquement, cela se manifeste sous la forme d'une bande d'émail mal formée ou piquetée sur les dents de lait, correspondant à la période où la mère était sujette à une carence en vitamine D. La supplémentation en vitamine D pendant la grossesse a été associée à une réduction de 50% des défauts de l'émail chez le nouveau-né.<sup>71</sup>

La parodontite est une maladie inflammatoire chronique polymicrobienne qui entraîne la destruction des tissus mous et durs soutenant la dent dans son alvéole, ce qui peut conduire à une mobilité dentaire accrue et éventuellement à la perte de dents. Bien qu'une carence en vitamine D puisse affecter la minéralisation dentaire et de l'os alvéolaire de soutien, favorisant ainsi la parodontite, la relation exacte entre les niveaux de vitamine D et la parodontite reste

incertaine.<sup>72</sup> Plusieurs études ont cependant démontré une association entre des niveaux réduits de vitamine D et les signes cliniques de la parodontite, tels que des gencives enflammées et saignantes.<sup>73,74</sup>

Il a été rapporté que les femmes enceintes présentant des taux sériques de vitamine D plus bas souffrent de parodontite modérée à sévère par rapport aux femmes ayant une bonne santé parodontale.<sup>75</sup> Le traitement non chirurgical de la parodontite a bénéficié de la supplémentation en vitamine D et en calcium, confirmant ainsi une relation entre des niveaux adéquats de vitamine D et l'intégrité parodontale.<sup>76</sup> Le traitement orthodontique repose sur la résorption osseuse alvéolaire devant la dent en mouvement et la formation osseuse derrière elle. Des études animales ont démontré que le déficit en vitamine D inhibe le mouvement dentaire et induit des complications thérapeutiques. Des recherches supplémentaires pourraient indiquer l'utilité d'une supplémentation en vitamine D pour minimiser les complications et réduire la durée du traitement orthodontique.<sup>77</sup> De plus, un déficit en vitamine D a été associé à un risque accru de cancers de la bouche, de l'œsophage et du pharynx.<sup>78</sup> Des foyers d'ostéonécrose (os mort) dans la mandibule ou le maxillaire surviennent occasionnellement après une radiothérapie pour des tumeurs malignes buccales et pharyngées ainsi qu'en tant qu'effet secondaire du traitement par bisphosphonate (Fosamax) pour contrôler l'ostéoporose. Il n'est pas encore clair si le déficit en vitamine D est un facteur de risque pour le développement de l'ostéonécrose ou si une supplémentation en vitamine D réduira sa survenue.<sup>79</sup>

Le déficit en vitamine D réduit le débit salivaire et sa capacité à neutraliser les bactéries acidogènes responsables de la carie dentaire.<sup>80</sup> Ces facteurs, combinés à une perte de régulation immunitaire salivaire et à des propriétés antimicrobiennes réduites, peuvent expliquer l'association entre un déficit en vitamine D et une susceptibilité accrue aux maladies dentaires telles que la carie et la promotion des agents pathogènes bucco-dentaires.<sup>81</sup>

En ce qui concerne les dépenses totales de santé canadiennes estimées pour 2022 à 344 milliards de dollars,<sup>82</sup> environ 5% ou 1,5 milliard de dollars peuvent être attribués aux maladies bucco-dentaires, les plus fréquentes étant la carie dentaire et la parodontite. L'association entre ces affections et le déficit en vitamine D justifie la nécessité de maintenir des niveaux optimaux de vitamine D pour promouvoir la santé bucco-dentaire.

## Références

1. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):790-7. doi:10.1056/NEJMoa010492. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11556298/>

2. Schwalfenberg GK, Genus SJ, Hiltz MN. Addressing vitamin D deficiency in Canada: a public health innovation whose time has come. *Public Health*. 2010 Jun;124(6):350-9. doi:10.1016/j.puhe.2010.03.003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413135/>
3. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Can Fam Physician*. 2007 May;53(5):841-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17872747/>
4. Cui A, Zhang T, Xiao P, Fan Z, Wang H, Zhuang Y. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Front Nutr*. 2023 Mar 17;10:1070808. doi:10.3389/fnut.2023.1070808. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37006940/>
5. Holick, MF. (2010) *The Vitamin D Solution*, Hudson Street Press: 158.
6. Hyppönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr*. 2007 Mar;85(3):860-8. doi:10.1093/ajcn/85.3.860. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17344510/>
7. Neale RE, Beedle V, Ebeling PR, Elliott T, Francis D, *et al*. Balancing the risks and benefits of sun exposure: A revised position statement for Australian adults. *Aust N Z J Public Health*. 2024 Feb;48(1):100117. doi:10.1016/j.anzjph.2023.100117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38350754/>
8. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):582S-586S. doi:10.1093/ajcn/88.2.582S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18689406/>
9. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol*. 2013 Jun 1;5(3):331-47. doi:10.4161/derm.26738. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24516687/>
10. Marezke F, Bechthold A, Egert S, Ernst JB, Melo van Lent D, *et al*. Role of Vitamin D in preventing and treating selected extraskeletal diseases - An Umbrella review. *Nutrients*. 2020 Mar 31;12(4):969. doi:10.3390/nu12040969. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244496/>
11. Statistics Canada. Causes of death. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/230828/dq230828b-eng.htm>
12. Dai L, Liu M, Chen L. Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause and cause-specific mortality among adult patients with existing cardiovascular disease. *Front Nutr*. 2021 Sep 23;8:740855. doi:10.3389/fnut.2021.740855. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8496747/>
13. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, *et al*. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Oct;203:105751. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871238/>
14. McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year

- experience. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 May;189:228-239. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.12.010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611908/>
15. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res*. 2007 Dec;22 Suppl 2:V64-8. doi:10.1359/jbmr.07s221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18290725/> Other sources of information. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18290725/>
  16. Religi A, Backes C, Chatelan A, Bulliard JL, Vuilleumier L, *et al*. Estimation of exposure durations for vitamin D production and sunburn risk in Switzerland. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019 Oct;29(6):742-752. doi: 10.1038/s41370-019-0137-2. Erratum in: *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2019 May 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30992519/>
  17. Veugelers PJ, Ekwaru JP. A statistical error in the estimation of the recommended dietary allowance for vitamin D. *Nutrients*. 2014 Oct 20;6(10):4472-5. doi:10.3390/nu6104472. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25333201/>
  18. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, Hutter MM, Camargo CA Jr. Association between preoperative 25-hydroxyvitamin D level and hospital-acquired infections following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JAMA Surg*. 2014 Feb;149(2):112-8. doi:10.1001/jamasurg.2013.3176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284777/>
  19. Grant WB, Schwalfenberg GK, Genuis SJ, Whiting SJ. An estimate of the economic burden and premature deaths due to vitamin D deficiency in Canada. *Mol Nutr Food Res*. 2010 Aug;54(8):1172-81. doi:10.1002/mnfr.200900420. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20352622/>
  20. National health expenditure trends, 2023. <https://www.cihi.ca/en/national-health-expenditure-trends#Key-Findings>
  21. Alkundi A, Momoh R, Musa A, Nwafor N. Vitamin D intoxication and severe hypercalcaemia complicating nutritional supplements misuse. *BMJ Case Rep*. 2022 Jul 6;15(7):e250553. doi:10.1136/bcr-2022-250553. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793850/>
  22. Holick MF. Vitamin D Is not as toxic as was once thought: A Historical and an up-to-date Perspective. *Mayo Clin Proc*. 2015 May;90(5):561-4. doi:10.1016/j.mayocp.2015.03.015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939933/>
  23. 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 Nov 5;9(11):e111265. doi:10.1371/journal.pone.0111265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25372709/>
  24. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73-8. doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2665033/>
  25. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan;85(1):6-18. doi:10.1093/ajcn/85.1.6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17209171/>

26. Wilson K. Rumbelha DVM, PhD, DABVT, DABT, Cholecalciferol in small animal toxicology (Third Edition), 2013. <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/cholecalciferol>
27. Koziół-Kozakowska A, Maresz K. The impact of Vitamin K2 (Menaquinones) in children's health and diseases: A review of the literature. *Children (Basel)*. 2022 Jan 5;9(1):78. doi:10.3390/children9010078. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8774117/>
28. Dai L, Liu M, Chen L. Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause and cause-specific mortality among adult patients with existing cardiovascular disease. *Front Nutr*. 2021 Sep 23;8:740855. doi:10.3389/fnut.2021.740855. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8496747/>
29. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Mar;18(3):269-285. doi:10.1016/S1474-4422(18)30443-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372756/>
30. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 May;14:35-45. doi:10.1016/j.msard.2017.03.014. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28619429/>
31. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, Butzkueven H, Taylor B, Broadley SA. Vitamin D for the treatment of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol*. 2018 Dec;265(12):2893-2905. doi:10.1007/s00415-018-9074-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284038/>
32. Atkinson SA, Fleet JC. Canadian recommendations for vitamin D intake for persons affected by multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 May;199:105606. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105606. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981800/>
33. MS Canada. Vitamin D and MS. <https://mscanada.ca/vitamin-d-multiple-sclerosis>
34. Chandler PD, Chen WY, Ajala ON, Hazra A, Cook N, *et al.*; VITAL Research Group. Effect of vitamin D3 supplements on development of advanced cancer: A secondary analysis of the VITAL randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2025850. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.25850. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2032460. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33206192/>
35. Wu E, Guo JP, Wang K, Xu HQ, Xie T, Tao L, Ni JT. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with the incidence of 16 cancers, cancer mortality, and all-cause mortality among individuals with metabolic syndrome: a prospective cohort study. *Eur J Nutr*. 2023 Sep;62(6):2581-2592. doi:10.1007/s00394-023-03169-x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37209191/>
36. Song ZY, Yao Q, Zhuo Z, Ma Z, Chen G. Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta-analysis. *Endocr Connect*. 2018 Dec 1;7(12):R294-R303. doi:10.1530/EC-18-0283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240137/>
37. Zhou A, Selvanayagam JB, Hyppönen E. Non-linear Mendelian randomization analyses support a role for vitamin D deficiency in cardiovascular disease risk. *Euro Heart J*, 2022 May 7; 43(18) 1731–1739. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab809>

38. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, März W. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta*. 2010 Sep 6;411(17- 18):1354-60. doi:10.1016/j.cca.2010.05.037. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20515678/>
39. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, *et al*. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem*. 2007 Oct 12;282(41):29821-30. doi:10.1074/jbc.M705495200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690094/>
40. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, *et al*. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583. doi:10.1136/bmj.i6583. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310969/>
41. Borsche L, Glauner B, von Mendel J. COVID-19 mortality risk correlates inversely with vitamin D3 status, and a mortality rate close to zero could theoretically be achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021 Oct 14;13(10):3596. doi:10.3390/nu13103596. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8541492/>
42. Pinzon RT, Handayani T, Wijaya VO, Buana RB. Low vitamin D serum levels as risk factor of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 59, 88 (2023). doi:10.1186/s41983-023-00676-w. <https://ejnnp.springeropen.com/articles/10.1186/s41983-023-00676-w>
43. Ghahremani M, Smith EE, Chen H-Y, Creese B, Goodarzi Z, Ismail Z. Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, APOE, and baseline cognitive status. *Alzheimer's Dement*. 2023; 15:e12404. doi:10.1002/dad2.12404. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/dad2.12404>
44. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, *et al*. Vitamin D and risk for Type 2 diabetes in people with prediabetes: A systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials. *Ann Intern Med*. 2023 Mar;176(3):355-363. doi:10.7326/M22-3018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36745886/>
45. Govani SM, Higgins PD, Stidham RW, Montain SJ, Waljee AK. Increased ultraviolet light exposure is associated with reduced risk of inpatient surgery among patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2015 Jan;9(1):77-81. doi:10.1093/ecco-jcc/jju002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25518047/>
46. Alrefai (2017) The association of vitamin D status with disease activity in a cohort of Crohns disease patients in Canada. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691728/>
47. Wimalawansa SJ. Infections and autoimmunity-The immune system and Vitamin D: A systematic review. *Nutrients*. 2023 Sep 2;15(17):3842. doi:10.3390/nu15173842. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37686873/>

48. Fatahi S, Alyahyawi N, Albadawi N, Mardali F, Dara N, *et al.* The association between vitamin D status and inflammatory bowel disease among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2023 Jan 9;9:1007725. doi:10.3389/fnut.2022.1007725. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36698467/>
49. Bendix M, Dige A, Jørgensen SP, Dahlerup JF, Bibby BM, *et al.* Seven weeks of high-dose vitamin D treatment reduces the need for Infliximab dose-escalation and decreases inflammatory markers in Crohn's disease during one-year follow-up. *Nutrients.* 2021 Mar 26;13(4):1083. doi:10.3390/nu13041083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810258/>
50. Berriche-Yahi N, Tahar A, Asselah H, Ayoub S, Hantala D, Koceir EA. Effets d'une supplémentation orale en vitamine D3 chez des patients atteints de la maladie de Crohn: modulation des phases cliniques poussée/rémission par le profil cytokinique pro-inflammatoire et du stress oxydant [Effects of oral vitamin D3 supplementation in Crohn's disease patients: Modulation of clinical active/remission phases by pro-inflammatory cytokines profile and oxidative stress]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2022 Feb 1;80(1):29-46. French. doi:10.1684/abc.2021.1698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35129441/>
51. Mehrani Y, Morovati S, Tieu S, Karimi N, Javadi H, *et al.* Vitamin D influences the activity of mast cells in allergic manifestations and potentiates their effector functions against pathogens. *Cells.* 2023 Sep 14;12(18):2271. doi:10.3390/cells12182271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37759494/>
52. Lu H, Xie RD, Lin R, Zhang C, Xiao XJ, *et al.* Vitamin D-deficiency induces eosinophil spontaneous activation. *Cell Immunol.* 2017 Dec;322:56-63. doi:10.1016/j.cellimm.2017.10.003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050663/>
53. Wimalawansa SJ. Infections and autoimmunity-The immune system and vitamin D: A systematic review. *Nutrients.* 2023 Sep 2;15(17):3842. doi:10.3390/nu15173842. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37686873/>
54. Seraphin G, Rieger S, Hewison M, Capobianco E, Lisse TS. The impact of vitamin D on cancer: A mini review. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2023 Jul;231:106308. doi:10.1016/j.jsbmb.2023.106308. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37054849/>
55. Koivisto O, Hanel A, Carlberg C. Key Vitamin D Target Genes with Functions in the Immune System. *Nutrients.* 2020; 12(4):1140. doi:10.3390/nu12041140. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1140>
56. Carlberg C. Genomic signaling of vitamin D. *Steroids.* 2023 Oct;198:109271. doi:10.1016/j.steroids.2023.109271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37442517/>
57. Żmijewski MA. Nongenomic activities of vitamin D. *Nutrients.* 2022 Dec 1;14(23):5104. doi:10.3390/nu14235104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36501134/>
58. Daryabor G, Gholijani N, Kahmini FR. A review of the critical role of vitamin D axis on the immune system. *Exp Mol Pathol.* 2023 Aug;132-133:104866. doi:10.1016/j.yexmp.2023.104866. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37572961/>

59. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2011 Jan;55(1):96-108. doi:10.1002/mnfr.201000174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824663/>
60. Amegah AK, Klever MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One*. 2017 Mar 17;12(3):e0173605. doi:10.1371/journal.pone.0173605. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357015/>
61. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after pregnancy: Effect on neonates and children. *Nutrients*. 2022 May 1;14(9):1900. doi:10.3390/nu14091900. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9105305/>
62. Drall KM, Field CJ, Haqq AM, de Souza RJ, Tun HM, *et al*. Vitamin D supplementation in pregnancy and early infancy in relation to gut microbiota composition and *C. difficile* colonization: implications for viral respiratory infections. *Gut Microbes*. 2020 Nov 9;12(1):1799734. doi:10.1080/19490976.2020.1799734. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32779963/>
63. Wu Y, Zeng Y, Zhang Q, Xiao X. The role of maternal vitamin D deficiency in offspring obesity: A narrative review. *Nutrients*. 2023 Jan 19;15(3):533. doi:10.3390/nu15030533. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36771240/>
64. Lisi G, Ribolsi M, Siracusano A, Niolu C. Maternal Vitamin D and its role in determining fetal origins of mental health. *Curr Pharm Des*. 2020;26(21):2497-2509. doi:10.2174/1381612826666200506093858. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370709/>
65. <https://www.grassrootshealth.net/document/disease-incidence-prevention-chart-in-ngml/>
66. Głąbska D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Guzek D. The influence of vitamin D intake and status on mental health in children: A systematic review. *Nutrients*. 2021 Mar 16;13(3):952. doi:10.3390/nu13030952. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7999324/>
67. Guzek D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Głąbska D. Association between vitamin D supplementation and mental health in healthy adults: A systematic review. *J Clin Med*. 2021 Nov 3;10(21):5156. doi:10.3390/jcm10215156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8584834/>
68. Foster BL, Nociti FH Jr, Somerman MJ. The rachitic tooth. *Endocr Rev*. 2014 Feb;35(1):1-34. doi:10.1210/er.2013-1009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23939820/>
69. Foster BL, Nociti FH Jr, Somerman MJ. The rachitic tooth. *Endocr Rev*. 2014 Feb;35(1):1-34. doi:10.1210/er.2013-1009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23939820/>
70. Botelho J, Machado V, Proença L, Delgado AS, Mendes JJ. Vitamin D deficiency and oral health: A comprehensive review. *Nutrients*. 2020 May 19;12(5):1471. doi:10.3390/nu12051471. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438644/>

71. Nørrisgaard PE, Haubek D, Kühnisch J, Chawes BL, Stokholm J, *et al.* Association of high-dose vitamin D supplementation during pregnancy with the risk of enamel defects in offspring: A 6-year follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2019 Oct 1;173(10):924-930. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2545. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31381020/>
72. Botelho J, Machado V, Proença L, Delgado AS, Mendes JJ. Vitamin D deficiency and oral health: A comprehensive review. *Nutrients.* 2020 May 19;12(5):1471. doi:10.3390/nu12051471. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7285165/>
73. Chapple IL, Bouchard P, Cagetti MG, Campus G, Carra MC, *et al.* Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2017 Mar;44 Suppl 18:S39-S51. doi:10.1111/jcpe.12685. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266114/>
74. Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr.* 2004 Jul;80(1):108-13. doi:10.1093/ajcn/80.1.108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15213036/>
75. Boggess KA, Espinola JA, Moss K, Beck J, Offenbacher S, Camargo CA Jr. Vitamin D status and periodontal disease among pregnant women. *J Periodontol.* 2011 Feb;82(2):195-200. doi:10.1902/jop.2010.100384. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20809861/>
76. Sllamniku Dalipi Z, Dragidella F. Calcium and vitamin D supplementation as non-surgical treatment for periodontal disease with a focus on female patients: Literature review. *Dent J (Basel).* 2022 Jul 1;10(7):120. doi:10.3390/dj10070120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35877394/>
77. Kawakami M, Takano-Yamamoto T. Local injection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(6):541-6. doi:10.1007/s00774-004-0521-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15490263/>
78. Lipworth L, Rossi M, McLaughlin JK, Negri E, Talamini R, *et al.* Dietary vitamin D and cancers of the oral cavity and esophagus. *Ann Oncol.* 2009 Sep;20(9):1576-1581. doi:10.1093/annonc/mdp036. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19487490/>
79. Bedogni A, Bettini G, Bedogni G, Basso D, Gatti D, *et al.* Is vitamin D deficiency a risk factor for osteonecrosis of the jaw in patients with cancer? A matched case-control study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019 Aug;47(8):1203-1208. doi:10.1016/j.jcms.2019.03.007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929994/>
80. Moneem Alhelfi N, Mohammed Hoobi, N. Effect of vitamin D deficiency on dental caries and salivary parameters. *J Med Chem Sci.* 2023; 6(6): 1362-1369. doi:10.1039/C3JM00000A. [https://www.jmchemsci.com/article\\_160715.html](https://www.jmchemsci.com/article_160715.html)



81. Fábíán TK, Hermann P, Beck A, Fejérdy P, Fábíán G. Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity. *Int J Mol Sci.* 2012;13(4):4295-4320. doi:10.3390/ijms13044295. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3344215/>
82. Canadian Institute for Health Information. National health expenditure trends, 2023. <https://www.cihi.ca/en/national-health-expenditure-trends#Key-Findings>

#### **Autres ressources.**

MS Society. <https://mscanada.ca/vitamin-d-multiple-sclerosis>

Vitamin D Society. <https://www.vitamindsociety.org>

<https://www.canadiansfortruth.ca/about-us>

<https://dgreatbiologyreset.com/ANDERSON-GRIMES-Vitamin-D3-and-the-Great-Biology-Reset-D3DE.pdf>

Vitamin D testing. Test kits sold by ImmunoCeutica (<https://immunoceutica.ca>), Guelph, ON.