

# Les effets extra squelettiques de la vitamine D :

## Info ou intox ?

O. DRALI,  
Service Pédiatrie B.  
CHU Nefissa Hammoud, Hussein Dey, Alger.



### Résumé

L'étude de la répartition ubiquitaire des récepteurs à la vitamine D ainsi que de l'enzyme 1-alpha-hydroxylase dans l'organisme (tissu osseux, intestin, rein, cartilage, thyroïde, parathyroïde, hypophyse, surrénales, testicule, ovaire, pancréas, cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques), muscle, tissu cardiaque, glande mammaire, tractus digestif, appareil urinaire, cerveau), et la capacité de synthèse de 1-25(OH)2D par de nombreux tissus de l'organisme a permis de démontrer que la vitamine D exerce également un grand nombre d'effets pluritissulaires à haut potentiel thérapeutique. Les publications récentes montrent que la vitamine D joue un rôle dans de nombreuses pathologies, dépassant le cadre du métabolisme phosphocalcique. L'objectif de notre travail est de faire une mise au point sur les nouveaux effets attribués à cette vitamine D par une revue de la littérature scientifique.

#### >>> Mots-clés :

Vitamine D, enfant, effets extra-squelettiques.

L'étude de la répartition ubiquitaire des récepteurs à la vitamine D ainsi que de l'enzyme 1-alpha-hydroxylase dans l'organisme (tissu osseux, intestin, rein, cartilage, thyroïde, parathyroïde, hypophyse, surrénales, testicule, ovaire, pancréas, cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques), muscle, tissu cardiaque, glande mammaire, tractus digestif, appareil urinaire, cerveau), et la capacité de synthèse de 1-25(OH)2D par de nombreux tissus de l'organisme a permis de démontrer que la vitamine D exerce également un grand nombre d'effets pluritissulaires à haut potentiel thérapeutique. Ces effets dépassent largement le bénéfice sur le métabolisme osseux et des rôles potentiels sur les maladies musculaires, les cancers, les maladies cardiovasculaires, les maladies inflammatoires ou

### Abstract

The study of the ubiquitous distribution of vitamin D receptors as well as of the enzyme 1-alpha-hydroxylase in the body (bone tissue, intestine, kidney, cartilage, thyroid, parathyroid, pituitary, adrenal, testis, ovary, pancreas, immune cells (lymphocytes, macrophages and dendritic cells), muscle, heart tissue, mammary gland, digestive tract, urinary tract, brain), and the ability to synthesize 1-25(OH)2D by many tissues in the body has demonstrated that vitamin D also exerts a large number of multi-tissue effects with high therapeutic potential. Recent publications shows that vitamin D plays a role in many pathologies, going beyond the framework of phosphocalcic metabolism. The objective of our work is to bring to light the new effects attributed to this vitamin D by a review of the scientific literature.

#### >>> Key-words :

Vitamin D, child, extra-skeletal effects.

auto-immunes, la dépression, ont été rapportés dans de nombreuses études au cours de cette dernière décennie, et mettent en évidence l'immense champ d'action de cette vitamine, et son rôle potentiel dans la physiopathologie de différentes affections. La vitamine D agit en tant que qu'hormone et régulateur de l'expression de 229 gènes, par l'intermédiaire de son récepteur VDR<sup>(1)</sup>.

### Vitamine D et grossesse

Une étude de l'Université de Pittsburgh a analysé des extraits sanguins de 1.198 futures mères avant 22 semaines de grossesse et à la fin de la grossesse ainsi que le sang du cordon ombilical pour connaître le taux fœtal en vitamine D à la naissance. Les résultats indiquent que le déficit en vitamine D en début de grossesse est

un facteur de risque de pré-éclampsie. De plus, la croissance du risque est quasi-linéaire et les chercheurs ont pu montrer qu'un taux de 25(OH) D en dessous de 50 nmol/l doublait le risque de pré-éclampsie.

Une autre étude a montré que les femmes nullipares qui développent une pré-éclampsie avaient de faibles concentrations de 25(OH)D. L'objectif de cette étude était d'estimer l'association entre l'apport de vitamine D pendant la grossesse et le risque de pré-éclampsie chez les nullipares : 23.423 femmes enceintes ont pris part à cette cohorte norvégienne dirigée par Haugen en 2009. Ces femmes ont répondu à des questionnaires à la 15<sup>ème</sup> semaine, à la 22<sup>ème</sup> semaine et à la 30<sup>ème</sup> semaine (questionnaire de fréquence alimentaire), les chercheurs ont trouvé une réduction de 27% du risque de pré-éclampsie pour les femmes qui prennent 10 à 15 µg/j de vitamine D.

Une étude canadienne descriptive a mis en évidence l'existence d'une corrélation entre l'hypovitaminose D maternelle et l'hypovitaminose D fœtale et ses conséquences néonatales : hypocalcémie, rachitisme, retard de croissance ainsi qu'une durée du travail allongée. D'autres études tendent à montrer une relation entre hypovitaminose D et diabète gestationnel, HTA gravidique, et petit poids de naissance. Ces études permettent d'insister sur l'importance de veiller à une supplémentation à titre préventif chez toutes les femmes en âge de procréer à fortiori celles qui appartiennent à un groupe à risque de carence<sup>(1-9)</sup>.

## Vitamine D, système immunitaire et infections

Les effets de la vitamine D sur les maladies inflammatoires ou immunitaires s'expliquent en partie par la présence du récepteur à la vitamine D (VDR) dans les cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques), ainsi que d'une 1-alpha-hydroxylase dans ces mêmes cellules, ce qui leur permet une production locale de la forme active de la vitamine D.

La vitamine D possède des propriétés immunosuppressives ou immunomodulatrices qui entraînent une baisse de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines ainsi qu'une activation des systèmes non spécifiques et spécifiques de défense immunitaire. Le calcitriol inhibe l'expression d'IL2 et d'interféron-g par les cellules T et atténue la prolifération des lymphocytes T CD4 et CD8, ainsi que la cytotoxicité de ces cellules. Il inhibe également la différenciation plasmocytaire, la prolifération des lymphocytes B, la production

d'immunoglobulines, ainsi que la différenciation, la maturation et les capacités de stimulation immunitaire des cellules dendritiques. De plus, il diminue la synthèse d'IL12 et stimule en parallèle la synthèse d'IL10.

Tous ces effets induisent une diminution de la réponse cellulaire Th1 et orientent la réponse lymphocytaire vers la voie Th2<sup>(10-22)</sup>.

Un essai randomisé en 2007 a examiné l'association entre les niveaux de 25(OH) D et des infections récentes des voies respiratoires supérieures chez 18.883 sujets participant à la troisième étude nationale américaine d'examen de la nutrition et de la santé (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) : les sujets étaient âgés d'au moins 12 ans. Les résultats ont indiqué que par rapport aux sujets ayant des niveaux de 25(OH) D supérieurs à 30 ng/ml, ceux dont les niveaux étaient inférieurs à 10 ng/ml avaient un risque 36% plus élevé d'infection récente des voies respiratoires supérieures et entre 10 et 30 ng/ml, le risque de développer une infection était 24% plus important qu'avec les niveaux les plus élevés.

Par ailleurs, lors de la récente épidémie de grippe A H1N1, il a été constaté au Canada et aux USA que les personnes ayant un bon statut vitaminique D résistaient mieux à l'infection grippale. Les auteurs concluent que la vitamine D pourrait être un traitement préventif de choix des infections respiratoires virales hivernales.

Les autorités sanitaires ont ainsi recommandé, depuis que ces observations ont été réalisées, que l'on donne de la vitamine D lors des périodes d'épidémies grippales<sup>(60,61)</sup>.

Mitsuyoshi et al., de Tokyo, ont mené une étude de décembre 2008 à mars 2009 sur 334 enfants. Ces enfants ont été répartis au hasard en 2 groupes, l'un recevant un supplément de 1.200 UI de vitamine D3 et l'autre, un placebo. Les résultats ont montré que les enfants recevant un complément de vitamine D avaient un risque diminué de 42% d'attraper l'influenza A (ce qui se compare bien à l'efficacité du vaccin contre la grippe saisonnière estimée entre 25 et 60%)<sup>(60)</sup>.

De même qu'au Bangladesh, les enfants de 18 mois ou moins, hospitalisés pour une infection broncho-pulmonaire présentaient des taux de vitamine D inférieurs à ceux des enfants qui étaient indemnes (De Roth et al., 2010).

Enfin, au Canada, une équipe a observé que les enfants admis en unité de soins intensifs pour une bronchiolite ou une pneumonie, sont aussi ceux dont les taux de vitamine D sont les plus bas<sup>(61)</sup>.

In vitro, les études expérimentales ont montré les monocytes

et les macrophages exposés à *Mycobacterium tuberculosis* augmentent leur transcription des gènes codant pour le VDR et la 1-alpha-hydroxylase. Ainsi la production de 1,25(OH)2D augmente, et cela engendre la production de cathélicidine, peptide capable de stimuler l'immunité et de détruire *Mycobacterium tuberculosis* et d'autres agents infectieux. Ces peptides sont présents dans le tractus pulmonaire et jouent un rôle primordial dans la défense contre les infections respiratoires. Les monocytes ne déclenchent plus cette réaction quand la valeur de 25(OH)D descend en dessous de 20 ng/ml, <sup>(60,61)</sup>.

Dans une étude observationnelle réalisée auprès de sujets originaires d'Afrique sub-saharienne et résidant en Australie, le taux sérique moyen de 25(OH)D des patients ayant une maladie tuberculeuse latente ou un antécédent de tuberculose était significativement plus faible que chez ceux indemnes d'infection tuberculeuse.

Des données similaires ont été observées dans d'autres études menées au Pakistan ou en Afrique du Sud.

Il n'y a pas, à ce jour, d'essais interventionnels de supplémentation en vitamine D ayant pour objectif de prévenir le développement d'une maladie tuberculeuse.

### Vitamine D et asthme

Les données indiquent que l'incidence de la maladie est accrue dans les populations où l'apport en vitamine D est déficient ou insuffisant. Les enfants nés de mères ayant présenté une carence en vitamine D pendant la grossesse sont à risque accru de développer une maladie des bronches de type bronchiolite ou asthme du nourrisson et un apport élevé en vitamine D durant la grossesse permet de réduire de 40% le risque d'asthme chez les enfants de 3 à 5 ans.

Chez les enfants asthmatiques, la 25(OH)D sérique est négativement corrélée à la concentration sérique en IgE et au nombre d'aéroallergènes positifs (déterminés par le prick-test).

De plus chez ces enfants il existe une association entre 25(OH)D basse, et besoins plus élevés en corticoïdes inhalés. Certaines études ont montré que la carence en vitamine D est beaucoup plus présente chez les enfants asthmatiques en comparaison avec la population générale. De plus, la carence en vitamine D est associée à une forte probabilité de décompensation sévère chez l'enfant avec un asthme modéré à persistant.

En effet, un déficit en vitamine D (25(OH)D < 30 ng/ml) est un facteur associé à une augmentation de la fréquence des exacerbations <sup>(23-29)</sup>.

### Vitamine D et obésité

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer la relation entre le statut vitaminique D et l'obésité. Chez l'obèse, la biodisponibilité de la vitamine D3 synthétisée en sous-cutanée ou provenant de l'alimentation, est diminuée en raison de son accumulation dans le tissu adipeux. Après absorption, la vitamine D est séquestrée et stockée dans le tissu adipeux mais aussi dans le tissu musculaire, puis libérée lentement dans la circulation. De plus, l'inactivité physique, plus fréquemment observée chez l'obèse, associée à une diminution de l'exposition solaire, aggrave le déficit en vitamine D. Une méta-analyse de 21 études génétiques portant sur le lien entre les niveaux de vitamine D et l'IMC, a validé les associations entre vitamine D, variations génétiques et IMC, identifiées chez plus de 120.000 personnes participant à une grande étude génétique GIANT (*Genetic Investigation of ANthropometric Traits*). Les chercheurs ont constaté que chaque augmentation d'une unité d'IMC (soit d'1 kg/m<sup>2</sup>) est associée à une réduction de 1,15% du niveau de vitamine D dans le sang et que chaque augmentation de 10% de l'IMC est associée à une réduction de 4,2% des niveaux de vitamine D.

En 2008, une étude réalisée sur 2.187 sujets réaffirme que l'IMC est inversement lié à la 25(OH)D sérique. Cette étude montre également, comme l'étude américaine citée plus haut, que les valeurs de 1,25 (OH)D diminuent au fur et à mesure que l'IMC croît. Une étude réalisée par Peterson, qui a donné à un groupe d'adolescents en surpoids des compléments de vitamine D3 (de 1.000 à 4.000 UI/jour pendant six mois), et à un autre groupe, un placebo. Ils sont parvenus à la conclusion que les jeunes obèses ont besoin d'apports bien plus importants en vitamine D que leurs pairs plus minces pour maintenir un taux de vitamine D adéquat, d'au moins 4.000 UI de cette vitamine, soit sept fois plus que les recommandations actuelles (600 UI) de l'Institut de médecine américain <sup>(30-32)</sup>.

### Vitamine D et maladies auto-immunes

Parmi les effets extra-osseux de la vitamine D, ses effets pléiotropes sur le système immunitaire sont particulièrement bien décrits. Elle repose en grande partie sur les effets immunomodulateurs connus de la vitamine D sur les cellules immunitaires, qui expriment le VDR. La vitamine D a des effets immunomodulateurs in vitro et in vivo qui ont ouvert la voie à de nouvelles approches thérapeutiques et préventives des maladies auto-immunes et du rejet des allogreffes. On suspecte son implication dans plusieurs pathologies auto-immunes, notamment

celles dont la prévalence suit un gradient nord-sud dans les études épidémiologiques, comme le diabète, la sclérose en plaques, le lupus érythémateux disséminé ou le purpura rhumatoïde. De nombreuses données expérimentales, épidémiologiques et cliniques tendent à démontrer le rôle de la vitamine D dans la survenue et/ou l'aggravation de différentes maladies auto-immunes dans des modèles animaux <sup>(33-40)</sup>.

### Vitamine D et pathologies inflammatoires chroniques de l'intestin

Un lien physiopathologique entre carence en vitamine D et génétique de la maladie de Crohn a été récemment proposé. Un essai randomisé en double insu, contrôlé, mené sur 108 patients porteurs d'une maladie de Crohn en rémission, et comparant la supplémentation en cholestérol à raison de 1.200 UI par jour au placebo, pendant un an. Cette étude a montré que la supplémentation permettait une augmentation modérée, mais significative du taux de 25(OH)D de 27 à 38 ng/ml et qu'il existait dans le groupe supplémenté une tendance à une diminution du nombre de rechutes. En menant divers essais in vitro, les chercheurs ont découvert que la vitamine D stimulait l'activité de certains gènes (NOD2 et  $\beta$ -défensines 2) dont l'absence ou l'altération était associée à la maladie de Crohn. Les chercheurs pensent même que cette découverte pourrait mener à un traitement pharmacologique efficace et peu coûteux de la maladie de Crohn ou d'autres maladies inflammatoires intestinales <sup>(41)</sup>.

### Vitamine D et système cardiovasculaire

Le VDR est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux et des cardiomyocytes. De plus la vitamine D inhibe la prolifération excessive des muscles lisses des vaisseaux sanguins, s'oppose à la calcification de ces vaisseaux, abaisse la production des cytokines pro-inflammatoires, augmente celle des cytokines anti-inflammatoires et contribue à réguler la tension artérielle. Plusieurs travaux suggèrent que l'hypovitaminose D serait un facteur de risque cardio-vasculaire. Ainsi Une méta-analyse de 19 études prospectives rapporte une association forte entre faible concentration de 25-hydroxy-vitamine D, et risque d'événements cardiovasculaires (RR :1,52) ; de mortalité cardiovasculaire (RR 1,42) ; et de maladie coronarienne (RR : 1,38). Le risque apparaît quand la concentration sérique de 25(OH)D est inférieure à (24 ng/ml) et augmente quand elle décroît de (24 à 8 ng/ml) <sup>(42-44)</sup>.

La 1,25(OH)2D serait un régulateur négatif du système rénine-angiotensine. Chez les souris, la suppression de l'expression du VDR entraîne une augmentation de l'expression de la rénine qui s'accompagne d'une augmentation des taux circulants d'angiotensine II, responsable d'une hypertension artérielle et d'une hypertrophie cardiaque. Une méta-analyse de 11 essais randomisés avec des dérivés hydroxylés de la vitamine D confirme la réduction de la pression artérielle systolique de 6 à 10 mmHg chez des patients hypertendus. Une autre étude comportant 613 hommes âgés de 40 à 75 ans et 1.198 femmes âgées de 30 à 55 ans, suivis pendant 4 à 8 ans paraît en 2007. Chez les sujets présentant une 25(OH)D < 15 ng/ml, par rapport à ceux présentant une 25(OH)D > 30 ng/ml, le risque relatif de présenter une HTA à 4 ans était multiplié par 3,18 <sup>(45-47)</sup>.

### Vitamine D et pathologies neurologiques

Les connaissances sur l'existence d'une action de la vitamine D au niveau cérébral ont progressé. De récentes études en laboratoire ont identifiées la présence du récepteur VDR de la vitamine D au niveau des neurones et des cellules gliales du tissu cérébral, ainsi que celle de la 1-alpha-hydroxylase. Depuis 2010, une accélération importante des recherches a permis de mieux préciser l'intérêt de cette molécule dans les pathologies neurologiques, soulignant le rôle neuroprotecteur de cette vitamine.

La distribution importante du récepteur à la vitamine D (VDR) dans l'hypothalamus, influence la synthèse de facteurs tels que la sérotonine, l'acétylcholine ; et le déficit en vitamine D engendre des troubles cognitifs (tels que l'autisme), et des maladies psychiatriques (schizophrénie, psychose, dépression chronique), selon plusieurs études observationnelles.

L'hypovitaminose D, à différents âges sensibles de la vie, pourrait donc représenter un réel facteur aggravant plutôt qu'une cause seconde dans la progression de celles-ci. Cela ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes dans la prise en charge <sup>(48,49)</sup>.

Une étude réalisée sur des patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante montre qu'une correction de leur hypovitaminose D réduit de 40 % le nombre de crises. La déficience en vitamine D pourrait donc avoir un rôle dans la physiopathologie de l'épilepsie et sa correction pourrait améliorer l'efficacité des traitements antiépileptiques classiques. Par ailleurs, certains de ces traitements, inducteurs du cytochrome P450, augmenteraient la dégradation de la vitamine D3 <sup>(50,51)</sup>.

## Vitamine D et cancers

De nombreuses enquêtes épidémiologiques ont affirmées que des concentrations élevées de 25OHD sont associées à une réduction de la fréquence de tout type de cancer à savoir, entre autres : le cancer colorectal, le cancer de prostate, du poumon, des ovaires, du sein, de l'estomac, du rein, du pancréas, de la vessie et de l'utérus, ainsi que le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple. Mais aussi à une réduction de la mortalité liée au cancer. Ceci grâce aux pouvoirs de la vitamine D à induire l'apoptose de certaines cellules cancéreuses en bloquant la production de la protéine Bcl-2 (l'expression de cette protéine inhibe l'apoptose), et à inhiber la néoangiogenèse et le risque de dissémination métastatique. Les récepteurs de la vitamine D ont été retrouvés au niveau de nombreux tissus tumoraux (sein, côlon, prostate). Quand ces cellules tumorales sont incubées avec de la 1,25 di-hydroxy-vitamine D<sub>3</sub>, on observe une diminution de la prolifération cellulaire.

Grant a corrélé, dans une même étude en France et aux États-Unis, l'incidence et la mortalité par cancers en fonction de la latitude. Tous cancers confondus, il retrouve une association statistiquement significative tant pour l'incidence que pour la mortalité en France et aux États-Unis.

Malheureusement il n'existe pour l'instant que peu d'études interventionnelles concernant la vitamine D dans les cancers. Une des rares études, est une étude contrôlée randomisée (effectuée en intention de traiter), de la survie sans cancer chez 1.179 femmes ménopausées pendant 4 ans recevant soit un placebo, soit 1.450 g par jour de calcium, soit 1.100 UI de vitamine D par jour associée à 1.450 g de calcium. Elle montre une réduction de 60% des cancers invasifs, tous cancers confondus entre le groupe placebo et le groupe recevant calcium et vitamine D <sup>(52-56)</sup>.

Le calcitriol et ses analogues auraient des effets néphroprotecteurs et antiprotéinuriques d'après des études observationnelles. Les études expérimentales sont en faveur d'une inhibition du système rénine-angiotensine et de la voie d'activation du NF-KB (qui participe à la fibrose rénale) par la vitamine D.

Dans des modèles animaux de maladies rénales chroniques, les analogues de la vitamine D atténuent la fibrose tubulo-interstitielle et glomérulaire et réduisent la protéinurie. Chez l'homme, la 25(OH)D serait inversement associée à la prévalence de la microalbuminurie. Récemment, une étude, randomisée contre placebo, incluant des patients avec une insuffisance rénale chronique, a montré qu'un traitement par le calcitriol

diminuait l'albuminurie et les marqueurs de l'inflammation, ceci indépendamment de ses effets sur l'hémodynamique et la parathormone <sup>(57)</sup>.

## Vitamine D et mortalité

Une méta-analyse franco-italienne parue en 2007, rapportait les résultats de 18 essais randomisés regroupant un total de 57.311 sujets, comparé des groupes "intervention" avec une supplémentation en vitamine D de 300 à 2.000UI par jour, à des groupes "contrôle". La prise d'une supplémentation en vitamine D (en moyenne de 528 UI/j) est associée à une diminution de la mortalité toutes causes confondues avec un risque relatif significatif entre les 2 groupes de 0,93 (intervalle de confiance à 95% entre 0,87 et 0,99).

En 2008, l'association entre risque de mortalité globale et carence en vitamine D a été évalué dans la cohorte NHANES III. L'échantillon comptait 13.331 sujets représentatifs de la population américaine. Dans le quartile de 25(OH)D le plus faible (moins de 17,8 ng/ml), le risque de mortalité globale était augmenté de 70 % par rapport au quartile supérieur <sup>(58,59)</sup>.

## Conclusion

Le dépistage et le traitement de l'insuffisance en vitamine D constituent un enjeu de santé publique. Beaucoup de travaux ont été menés ces dernières années sur la vitamine D, qui ont permis de mieux comprendre ses nouvelles fonctions extra squelettiques.

Le diagnostic de la carence en vitamine D devrait être évoqué plus facilement par le corps médical, en particulier par les médecins généralistes qui sont en première ligne auprès des patients, ceci d'autant plus que la confirmation du diagnostic est aisée et que la supplémentation est simple, peu coûteuse et bien tolérée.

Une exposition raisonnable au soleil dans le cadre d'activité en plein air devrait contribuer à réduire la prévalence des déficits en vitamine D. L'opportunité d'autres actions de santé publique (enrichissement d'aliments et supplémentation médicamenteuse), est aussi probablement à discuter.

Les recommandations datant des années 90 sont anciennes, et totalement orientées vers la prévention du rachitisme qui a quasiment disparu dans notre pays. Reste omniprésent le souci d'une optimisation du statut en 25 OHD. Il est nécessaire de réfléchir sur de nouvelles recommandations tenant compte de nouvelles connaissances récentes sur la vitamine D et son rôle dans de nombreuses pathologies, dépassant le cadre du métabolisme phosphocalcique.

## Date de soumission

12 Juin 2020.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Hyppönen E. Preventing vitamin D deficiency in pregnancy: importance for the mother and child. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):28-31.
2. Finer S, Khan KS. Inadequate vitamin D status in pregnancy: evidence for supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Feb;91(2):159-63.
3. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D: role in pregnancy and early childhood. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):17-21.
4. Milman N, Hvas AM. Vitamin D status during normal pregnancy and postpartum. A longitudinal study in 141 Danish women. *J Perinat Med*. 2011 Nov.
5. Rutz HP. Hypovitaminosis D, insulin resistance and hypertension in pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(6):805-806.
6. Aghajafari F, Nagulesapillai T. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*2013;346:f1169.
7. De-Regil LM, Palacios C. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst.Rev*2012;(2):CD008873
8. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(suppl 1):75-90.
9. Yuk JM, Shin DM. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe* 2009; 6:231-43.
10. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol* 2012 ; 76:315-25.
11. Wang TT, Nestel FP. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004; 173:2909
12. Yamshchikov AV, Desai NS. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.* 2009; 15:438-449.
13. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005; 97: 93-101.
14. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(2):80-90
15. Ginde AD. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection: the Third National Health and Nutrition Examination Survey 2009
16. Jolliffe DA, Griffiths CJ. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136:321-9.
17. Mitsuyoshi, Urashima. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010
18. Roth. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta Paediatrica* 99 (3) 2010: 389-393.
19. Li-Ng M, Aloia JF. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect* 2009;19:1-9.
20. Martineau AR, Honecker FU. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:793-8.
21. Nnoaham, Kelechi E. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis *International Journal of Epidemiology* 37 (1) 2008.113-119.
22. Martineau AR, Timms PM. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377:242-50.
23. Dutau G, Lavaud F. Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Revue française d'allergologie* 2012 ; 52 : S10-S18.
24. Clifford, Rachel. Vitamin D - a new treatment for airway remodelling in asthma? ». *British Journal of Pharmacology* 158 (6) 2009.1426-1428.
25. Sandhu, Manbir S. The role of vitamin D in asthma ». *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 105 (3) 2010191-199; quiz 200-202
26. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D and lung disease. *Thorax*. 2012 Nov;67(11):1018-20
27. Camargo, Rifas. Maternal Intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:788-95
28. Bener A, Ehlayel MS. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:168
29. Brehm JM, Schuermann B. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:52-8
30. Konradsen S, Ag H. Serum 1,25dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *J Nutr* 2008;47(2):87-91.
31. Parikh SJ, Edelman M. The relationship between obesity and serum 1,25dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3):1196-9.
32. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20(7):817-823
33. Arnson, Yoav. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases* 66 (9): 1137 -1142.2007
34. Mora, J Rodrigo. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews. Immunology* 8 (9) 2008: 685-698.
35. Antico A, Tampona M. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012; 12:127-36.
36. Scragg R, Sowers M. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004, 27: 2813-2818.
37. Solomon A, Whitham R. Multiple Sclerosis and Vitamin D: A Review and Recommendations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010, 10:389-396
38. Heidari B, Hajian-Tilaki. The status of serum vitamin D in patients with rheumatoid arthritis and undifferentiated inflammatory arthritis compared with control. *Rheumatol Int* 2011 Jan 19.
39. Monticicelo OA, Teixeira T. Vitamin D and polymorphism of VDR gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2012; 31:1411-21.
40. Silva JD, Fernandes KM. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus clinical manifestations. *Lupus* 2013; 22:1110-7.
41. Jorgensen SP, Agnholt et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010.
42. John H, James H, David B. Vitamin D Deficiency. An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52-24.
43. Cormier C, Courbebaisse M. Effect of vitamin D deficiency on cardiovascular risk. *J Mal Vasc*. Jul;2014.35(4):235-41
44. Pilz S, Tomaschitz A. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol* 2010
45. Richart T, Li Y. Renal versus extrarenal activation of vitamin D in relation to atherosclerosis, arterial stiffening, and hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2007 Sep;20(9):1007-15.
46. Witham MD, Nadir MA. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27:1948-54.
47. Burgaz A, Orsini N. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011; 29:636-45.
48. Eyles DW, Smith S. Distribution of the vitamin D receptor and 1 $\alpha$  hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 2130.
49. Kiraly SJ, Kiraly MA. Vitamin D as a neuroactive substance: review. *The Scientific World Journal*. 2006, 6 : 125-139. 95.
50. Hollo A, Clemens Z. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav* 2012; 24(1):131-3.
51. Hollo A, Clemens Z. Epilepsy and vitamin D. *Int J Neurosci* 2014; 124(6):387-93.
52. Garland C, Gorham E. Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective. *Ann Epidemiol* 2009; 19:468-483.
53. Chung, Ivy. Role of vitamin D receptor in the antiproliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo ». *Cancer Research* 69 (3) (février 1) : 967-975.2009
54. Ingraham, Betty. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Current Medical Research and Opinion* 24 (1): 139-149.2009
55. Freedman DM, Looker AC. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the united states. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(21):1594-1602
56. Grant WB, Garland CF. An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin D per day. *Recent Results Cancer Res*. 2007; 174:225-234.
57. Kandula P, Dobre M. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:50-62.
58. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2007, 167 : 1730-1737.
59. Bjelakovic, Gluud. Vitamin D supplementation for prevention of mortality. *Cochrane Database Syst. Rev*2011;(7):CD007470
60. Drali O. Statut vitaminique D chez l'enfant d'âge pré scolaire. These de Doctorat d'Etat en Sciences Médicales en Pédiatrie. Faculté de Médecine d'Alger. 2017.
61. Drali O. Relation entre les concentrations en vitamine D et l'incidence des manifestations atopiques chez l'enfant. Thèse du Diplôme Inter-Universitaire en Pneumologie Pédiatrique. Faculté de Médecine. Paris Descartes. France. 2019.