

Atténuer la carence épidémique en vitamine D

La tourmente des données scientifiques

N.J. Bosomworth MD CCFP FCFP

*À moins de voir le ciel,
Mais ils ne le peuvent pas, et c'est pourquoi
Ils ne savent pas s'il fait sombre ou clair dehors*
Bernie Taupin, Elton John, 1972 (traduction libre)

Si nous définissons une vitamine comme une substance nécessaire qui n'est pas produite de manière endogène, la vitamine D ne répond pas à ce critère. Elle est produite au niveau de la peau exposée aux rayons UVB, agissant sur le 7-déhydrocholestérol et subissant une hydroxylation dans le foie et les reins. De fait, elle se comporte davantage comme des hormones stéroïdes, se liant aux récepteurs de vitamine D dans l'ensemble du corps¹. L'urbanisation et la spécialisation croissantes des populations ont des conséquences sur les choix de vie des populations, notamment une exposition réduite de la peau au soleil, d'où la capacité moindre de la peau de synthétiser la vitamine D². Les changements environnementaux prévus pourraient avoir des conséquences imprévisibles. Si la température devenait excessivement humide ou chaude, les gens pourraient choisir de rester à l'intérieur. Si leur réaction aux températures plus chaudes les amenait à passer plus de temps au soleil, il leur faudrait utiliser des filtres ou des écrans solaires pour protéger leur peau des rayons UVB plus intenses à cause de la diminution de l'ozone atmosphérique, qui réduit l'exposition nécessaire à la production de vitamine D. Avec le temps, il se pourrait que la vitamine D devienne après tout une vraie vitamine. Par conséquent, pour une santé optimale, il faudrait une source exogène, puisqu'il existe très peu de sources alimentaires naturelles à part les poissons gras.

Choix de vie et facteurs de risque

La genèse de l'humanité s'est presque assurément produite en Afrique subsaharienne et les gens avaient alors probablement une forte pigmentation. Avec la migration vers le Nord, il y a quelque 60 000 ans, ils étaient moins exposés directement aux rayons UVB du soleil et il fut des époques où il n'y avait aucun rayon de soleil durant les mois d'hiver^{2,3}. Plus ils allaient vers le Nord et s'adaptaient à ces conditions, plus leur peau perdait progressivement sa pigmentation, leur donnant un avantage pour leur survie par rapport aux sous-groupes à la pigmentation plus forte, chez qui la carence en vitamine D

posait des problèmes de mobilité et de reproduction⁴. Les exceptions possibles à ce phénomène étaient les Inuits, dans le Grand Nord, qui avaient un régime alimentaire composé de gras et de poissons huileux, l'une des rares sources alimentaires à forte teneur en vitamine D.

L'adaptation s'est produite graduellement de génération en génération et elle se manifeste dans des caractéristiques comme la couleur de la peau, l'habillement, les rituels et l'alimentation. De nos jours, on change rapidement de lieux et d'environnements, ce qui cause du stress, des bienfaits et des carences, sans qu'il y ait de temps pour s'adapter. Ces changements et les choix de vie influencent fortement les niveaux de vitamine D, comme le vieillissement, le manque d'activité physique, l'obésité, le manque d'exposition au soleil, et ils agissent en synergie. Le **Tableau 1** présente les facteurs de risque qui, à eux seuls ou combinés, se traduisent par de faibles taux de vitamine D⁴⁻¹⁹.

Prévalence de la carence en vitamine D

L'hydroxylation hépatique de la vitamine D₃ générée dans la peau ou prise par voie orale produit la 25-hydroxyvitamine D (25[OH]D), un important métabolite qui a une longue demi-vie, permettant la mesure des niveaux sériques de vitamine D. Il n'existe pas de consensus sur les niveaux sériques optimaux de 25(OH) D nécessaires à la prévention des maladies. Il existe cependant un certain accord sur l'utilisation des points de repère suivants²⁰:

- Carence: moins de 25 nmol/L; cause des maladies à courte latence comme le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte.
- Insuffisance: 25 à 75 nmol/L; cause des problèmes à longue latence comme l'ostéoporose, les fractures et les chutes.
- Niveau optimal: 75 à 110 nmol/L ou plus^{7,21}.

Même dans les endroits les plus ensoleillés, comme en Arabie saoudite et en Australie, de 30% à 50% des adultes et des enfants ont une carence ou des niveaux insuffisants de vitamine D⁵. À la latitude d'Edmonton, en Alberta, 90% des enfants ont une carence ou des niveaux trop bas⁶. Entre 2002 et 2004, on a compté 104 cas confirmés de rachitisme au Canada²². Chez les aînés frêles, les taux sont particulièrement bas selon une étude qui démontre une baisse moyenne de 6 nmol/L sur une période de 2 ans²³.

Les niveaux moyens de 25(OH)D ont aussi tendance à fléchir avec le temps. Selon une étude sur la nutrition

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs.
Can Fam Physician 2011;57:e1-6

This article is also in English on page 16.

Tableau 1. Facteurs de risque d'une carence en vitamine D

FACTEUR DE RISQUE	MÉCANISME
Manque d'exposition au soleil ⁵	Moins grande synthèse au niveau de la peau.
Latitude de la résidence ⁶	Aucune synthèse au niveau de la peau de novembre à mars dans le Nord à une latitude de 52° (p. ex. Edmonton, Alberta).
Utilisation d'écran solaire ⁷	Un FPS de 15 bloque 99% de la synthèse au niveau de la peau.
Urbanisation ⁸	Plus de temps passé à l'intérieur et plus grande utilisation de l'automobile.
Vieillesse ⁹	Réduction de 75% de la régénération de la peau à 70 ans; plus grande institutionnalisation en raison d'un plus grand pourcentage de la population qui vieillit.
Plus grande prévalence des maladies chroniques ¹⁰	Exposition au soleil réduite en raison de plus longues périodes à l'intérieur; certains problèmes chroniques contribuent physiologiquement à une réduction de la production de vitamine D (p. ex. néphropathie chronique); avec le vieillissement de la population, la prévalence des maladies chroniques augmentera.
Utilisation accrue de médicaments ¹¹	Les anticonvulsifs, les glucocorticostéroïdes, les anti-rejets réduisent les taux de vitamine D.
Choix alimentaires limités ¹²	Les poissons gras et les huiles de poisson sont les seules sources alimentaires à forte teneur et ils deviennent de moins en moins disponibles.
Dépendance à l'endroit de la fortification des aliments ¹³	Les sources alimentaires sont insuffisantes; au Canada, le lait de vache et de soja et la margarine sont fortifiés.
Migration des populations ⁵	La migration rapide des personnes ayant une peau pigmentée vers les régions polaires peuvent réduire de jusqu'à 99% la synthèse au niveau de la peau.
Habillement traditionnel ¹⁴	Les vêtements nuisent à la synthèse; les musulmanes qui portent des vêtements traditionnels présentent un rapport de cotes de 2,3 sur le plan du risque d'ostéoporose.
Obésité ¹⁵	Selon une étude en 2006, deux tiers des Américains avaient un excès de poids ou étaient obèses; la vitamine D est emprisonnée dans le gras corporel et ses taux sont inversement proportionnels à l'IMC.
Moins de possibilités d'activité physique ¹⁶	La préférence pour les déplacements motorisés, la mauvaise planification urbaine et la qualité médiocre de l'air contraignent à pratiquer les activités physiques à l'intérieur.
Pigmentation de la peau ⁴	La mélanine bloque efficacement les rayons UVB.
Saisons ⁵	Très peu de synthèse de la vitamine D peut se produire par exposition au soleil durant les mois d'hiver dans les pays nordiques.
Sexe ^{17,18}	Les femmes sont à risque accru de carence en raison du pic de masse osseuse plus faible, des demandes accrues durant la grossesse et de l'habillement traditionnel dans certaines régions.
Demandes métaboliques ¹⁹	La croissance squelettique rapide dans l'utérus et durant la petite enfance augmente la demande de calcium et de vitamine D; le lait maternel en contient peu.
Malabsorption ⁵	La vitamine D est liposoluble; ainsi, ceux qui souffrent de syndromes de malabsorption comme la maladie de Crohn ou la maladie cœliaque sont à risque.

IMC—indice de masse corporelle, FPS—facteur de protection solaire

aux États-Unis, durant une période allant de 1988 à 2004, on a constaté une hausse de la prévalence de carence notoire, passant de 2% à 6%, alors que la prévalence de taux suffisants baissait de 45% à 23%²⁴.

L'énigme des données scientifiques

La production de données probantes démontrant les effets sur la santé de la carence en vitamine D a été retardée et compliquée en raison d'une combinaison de multiples facteurs:

- Le marché est un catalyseur de la recherche. Les marges de profits à réaliser dans la fabrication de la vitamine D sont faibles. Par exemple, on croit que certaines statines augmentent les taux de vitamine D²⁵. L'administration de statines²⁶ et les niveaux de vitamine D²⁷ ont une corrélation inversement proportionnelle à la prévalence de la sclérose en plaques. Plusieurs études prospectives sur le dosage des statines dans le traitement de la sclérose en plaques ont été réalisées, constatant des résultats négatifs²⁸ et positifs²⁹; par ailleurs, jusqu'à présent, aucune étude sur le dosage de la vitamine D n'a été faite.
- Le dosage est clairement important. Dans les premières études randomisées, on utilisait des dosages qui étaient probablement trop faibles pour montrer des bienfaits statistiquement significatifs³⁰⁻³². De plus petites études subséquentes à l'aide de dosages plus élevés ont montré des résultats positifs, mais ont eu moins d'influence sur les résultats quand elles ont fait partie de méta-analyses. L'analyse des sous-groupes en vue de contrôler l'hétérogénéité des doses a fait valoir les avantages de doses plus élevées³³.
- Dans les études sur des sujets plus nombreux, on n'empêchait pas les sujets de prendre de la vitamine D de leur propre chef, ce qui a peut-être masqué les différences entre les groupes³⁴.
- Les suppléments alimentaires ont laissé croire que l'on prévenait la carence et qu'aucune autre étude plus approfondie n'était nécessaire³⁵. Il a fallu du temps pour reconnaître les effets d'une insuffisance, menant à des maladies à longue latence.
- Du calcium était souvent administré en même temps, ce qui pourrait avoir indépendamment influencé les événements cibles^{36,37}.
- En dépit d'une multitude d'études épidémiologiques démontrant l'association entre de faibles taux de vitamine D et des maladies courantes (**Tableau 2**)^{27,38-45}, il y a eu très peu d'études de suivi randomisées prospectives sur le dosage malgré les suggestions les recommandant^{27,46,47}. Bien souvent, les données probantes ne sont pas allées au-delà de la formulation d'hypothèses.

Bienfaits éprouvés et potentiels des suppléments

Les conséquences de la carence en vitamine D ont été expliquées de manière exhaustive dans cette revue en

Tableau 2. Associations épidémiologiques ou études contradictoires concernant les bienfaits potentiels des suppléments de vitamine D

PROBLÈME	MEILLEURES DONNÉES PROBANTES	NIVEAU DE PREUVE	COMMENTAIRE
Douleur chronique inexplicable	Straube et collab., ³⁸ 2009	Méta-analyse	Données épidémiologiques ou tirées d'ERC insuffisantes pour faire un lien entre la douleur et l'insuffisance ou la carence.
Sclérose en plaques	Munger et collab., ²⁷ 2006	Étude cas-témoin prospective nichée	Association solide entre le 25(OH)D élevé et un faible risque de sclérose en plaques; aucune étude disponible sur le dosage.
Détérioration de la fonction cognitive	Annweiler et collab., ³⁹ 2009	Synthèse critique	Aucune association évidente entre la fonction cognitive et la 25(OH)D, mais une hétérogénéité considérable; les études d'interventions ne sont pas uniformes.
Certaines maladies infectieuses	Yamshchikov et collab., ⁴⁰ 2009	Synthèse critique	Les données probantes sont les plus convaincantes pour la tuberculose, la grippe et les maladies des voies respiratoires supérieures d'origine virale; hétérogénéité considérable.
MCV	Pittas et collab., ⁴¹ 2010 Wang et collab., ⁴² 2010	Synthèses critiques	Association possible entre la 25(OH)D, l'hypertension et les MCV (pas le diabète ⁴¹); des études prospectives sur le dosage font valoir des bienfaits à des doses de modérées à élevées - plus d'études sont nécessaires.
Diabète de type 2	Pittas et collab., ⁴¹ 2010	Synthèse critique	Il n'y a pas de données suffisantes pour associer les niveaux de 25(OH)D avec l'incidence de diabète; il n'y a pas de données convaincantes dans les études sur le dosage concernant les bienfaits pour le contrôle de la glycémie.
Maladies périodontiques	Dietrich et collab., ⁴³ 2004	Étude transversale	De faibles taux de 25(OH)D pourraient être associés à des maladies périodontiques indépendamment de leurs effets sur la densité minérale osseuse.
Cancer du sein	Garland et collab., ⁴⁴ 2007	Analyse combinée d'études longitudinales	Selon les estimations, l'utilisation de 2 000 IU de vitamine D par jour réduit de 50% l'incidence du cancer du sein; aucune étude sur le dosage n'est disponible.
Cancer de la prostate	Yin et collab., ⁴⁵ 2009	Méta-analyse d'études longitudinales	Il n'est pas démontré que la 25(OH)D sérique soit associée à l'incidence du cancer de la prostate.

25(OH)D—25-hydroxyvitamine D, MCV—maladies cardiovasculaires, ERC—étude randomisée contrôlée

2007⁴⁸ et ont aussi fait l'objet de récentes synthèses et méta-analyses. Les bienfaits les plus reconnus sont résumés au **Tableau 3**⁴⁹⁻⁵⁷.

Les avantages potentiels signalés dans des études épidémiologiques ou ceux sur lesquels les données probantes sont contradictoires dans les études de niveau I et II sont indiqués au **Tableau 2**^{27,38-45}. Bien qu'on ne puisse que prétendre que ces problèmes sont associés à de faibles taux de 25(OH)D, il y a des données convaincantes pour inciter à faire des études randomisées à plus large échelle.

Suppléments nécessaires pour obtenir des niveaux suffisants de vitamine D

Des données probantes de plus haut niveau donnent une certaine indication quant à l'apport nécessaire en vitamine D pour maintenir une bonne santé:

- 400 UI par jour sont suffisants pour prévenir le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez l'adulte, mais pas assez pour atteindre des niveaux sériques adéquats de 25(OH)D¹.

- 700 à 1 000 UI par jour représentent le minimum nécessaire pour réduire le risque de chutes chez les aînés⁵³.
- 400 à 800 UI par jour sont le minimum requis pour réduire le risque de fractures chez les aînés⁵¹.
- 500 à 1 500 UI par jour réduisent la mortalité due au cancer et toutes causes confondues selon diverses études^{49,50,58}.
- 2 000 UI par jour ont réduit l'incidence de diabète de type 1 chez les jeunes enfants⁵⁶.
- 1 000 UI par jour sont nécessaires pour que 50% des adultes atteignent des niveaux 25(OH)D au-dessus de 75 nmol/L (considérés comme suffisants)⁵⁹.
- 2 000 UI par jour sont nécessaires pour que les taux de 25(OH)D se situent au-dessus de 75 nmol/L chez 85% à 90% de la population adulte⁵⁹.

La Société canadienne de pédiatrie²² a exprimé des inquiétudes au sujet d'une insuffisance de vitamine D chez les enfants, en particulier ceux qui vivent à des latitudes nordiques, où le rachitisme continue d'être signalé. La Société fait aussi valoir que de plus fortes doses que celles actuellement recommandées pourraient être

Tableau 3. Bienfaits actuellement établis de la vitamine D

PROBLÈME	MEILLEURES DONNÉES PROBANTES	NIVEAU DE PREUVE	COMMENTAIRES
Mortalité toutes causes confondues	Autier et collab., ⁴⁹ 2007	Méta-analyse	300-833 UI/j; la mortalité étant un événement cible secondaire dans toutes les études sauf 1
Mortalité due au cancer	Lappe et collab., ⁵⁰ 2007	ERC	1 000 UI/j; 1 179 femmes en postménopause; supplément de calcium inclus
Fractures	Bischoff-Ferrari et collab., ⁵¹ 2009	Méta-analyse	400-800 UI/j; selon la dose; 20 ERC; indépendamment du calcium
Force musculaire	Moreira-Pfrimer et collab., ⁵³ 2009	ERC	3 000-5 000 UI/j pendant 6 mois; population d'aînés
Chutes	Bischoff-Ferrari et collab., ⁵³ 2009	Méta-analyse	700-1 000 UI nécessaires; population d'aînés; 8 études
Cancer du côlon	Zhou et collab., ⁵⁴ 2009	Étude des données probantes	1 000 UI/j recommandées; 25 études incluses
Hypertension	Witham et collab., ⁵⁵ 2009	Méta-analyse	11 études; données faibles pour étayer une réduction de la TA
Diabète de type 1	Hyppönen et collab., ⁵⁶ 2001	Étude cas-témoin prospective	2 000 UI/j; 10 821 enfants; réduction du risque relatif de 0,22 durant la première année de vie
Psoriasis	Kreuter et collab., ⁵⁷ 2006	ERC	Calcipotriol topique équivalent aux stéroïdes topiques; 80 patients pendant 4 semaines

TA—tension artérielle, ERC—étude randomisée contrôlée

nécessaires pour les adolescents et les adultes afin de maintenir une masse osseuse adéquate, en particulier durant la grossesse. De récentes recommandations faites par le Food and Nutrition Board de l'Institute of Medicine des États-Unis sont présentées dans le **Tableau 4**⁶⁰. Selon les données scientifiques actuelles, ces doses ne semblent pas suffisantes⁶¹.

Évidemment, toute décision d'augmenter les doses doit prendre en considération la toxicité potentielle. Heureusement, la marge de manœuvre pour maintenir l'innocuité semble large: des études sur des suppléments allant de 4 000 à 10 000 UI par jour ne causaient pas d'augmentation du calcium sérique ou urinaire ni d'effets indésirables^{3,62,63}. On a signalé une augmentation des calculs dans les voies urinaires dans 5,7 cas par 10 000 participantes dans l'étude du Women's Health Initiative, en dépit de suppléments à faible dose. Cette conclusion pourrait refléter le fait que la population à l'étude prenait de fortes doses de calcium^{34,64}. Cependant, nous pourrions nous attendre à une incidence légèrement plus forte de calculs dans une population dont le régime est riche en vitamine D. Maintenir une carence en vitamine D semble cependant une mauvaise stratégie pour prévenir la colique néphrétique.

Étant donné le ratio risques-avantages favorable, il semble raisonnable et assez conservateur de recommander de prendre un supplément de 1 000 à 2 000 UI par jour aux patients de plus de 1 an (**Tableau 5**). Les patients à risque plus élevé, comme les obèses, les malades chroniques ou les plus âgés, pourraient prendre 2 000 UI par jour^{65,66}.

Les patients qui présentent une carence ou une insuffisance auront besoin de plus fortes doses pour atteindre les niveaux normaux de 25(OH)D. Il faut des doses accrues pour atteindre la réplétion, mais il importe peu que ces doses soient administrées par jour, par semaine ou par mois^{67,68}. Le régime le mieux étudié est de donner 600 000 UI de vitamine D₂ (qui est 60% moins disponible que la vitamine D₃ à fortes doses)^{5,67,69} sur une période de 8 semaines. La vitamine D₂ est disponible en capsule de 50 000 UI. L'administration pourrait donc se faire à raison de 3 capsules de 50 000 UI aux 2 semaines à 4 reprises avant de réduire à une dose suffisante pour maintenir les taux. Étant donné que la vitamine D₃ est maintenant aussi disponible en capsules de 50 000 UI, une stratégie semblable pourrait être utilisée, à dose moins élevée. On pourra ensuite faire le suivi des taux sériques. D'autres stratégies sont évidemment possibles, notamment l'administration intramusculaire.

Options offertes aux professionnels de la santé

Deux approches existent pour prévenir les maladies: les stratégies individuelles ou populationnelles⁷⁰. Les programmes axés sur la population, comme l'ajout de vitamine D dans les aliments ou la hausse des doses quotidiennes recommandées, apportent des bienfaits minimaux aux individus et sont très sensibles à des ratios risques-avantages étroits⁷⁰. Avec un tel scénario, comme avec la vaccination, la réussite passe souvent sous silence. Par ailleurs, les programmes axés sur la

Tableau 4. Apport suffisant en vitamine D

ÂGE, ans	DOSE SUFFISANTE RECOMMANDÉE
Naissance à 13	600 UI
14 à 18	600 UI
• Grossesse ou allaitement	600 UI
19 à 50	600 UI
• Grossesse ou allaitement	600 UI
51 à 70	600 UI
≥ 71	800 UI

Données de l'Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health⁶

Tableau 5. Mise à jour proposée de l'apport suffisant en vitamine D fondée sur les meilleures données probantes

ÂGE	DOSES SUFFISANTES SUGGÉRÉES
0-12 mois	400-800 UI
• Au sud du 55° parallèle	400 UI
• Au nord du 55° parallèle	800 UI
1 à 13 ans	1000-2000 UI
14 à 18 ans	1000-2000 UI
• Grossesse ou allaitement	2000 UI
19 à 50 ans	1000-2000 UI
• Grossesse ou allaitement	2000 UI
51 à 70 ans	1000-2000 UI
≥ 71 ans	1000-2000 UI

population touchent l'étiologie de la maladie dans la population et revêtent une grande importance en santé publique.

Les récentes lignes directrices reflètent une acceptation graduellement grandissante de meilleurs suppléments. Les récentes recommandations de l'Institute of Medicine des États-Unis au sujet de l'apport en vitamine D⁶⁰ faisaient valoir que la plupart des Américains et des Canadiens, jusqu'à l'âge de 70 ans, n'avaient pas besoin de plus de 600UI de vitamine D par jour pour se maintenir en santé, et que ceux de 71 ans et plus pourraient en avoir besoin de 800UI. Ces doses sont encore très conservatrices. Dans la synthèse de plus de 1 000 études, des chercheurs ont trouvé que d'abondantes données scientifiques confirmaient le rôle de la vitamine D dans la santé des os et, si de nombreuses études soulignent d'autres possibilités qui auraient besoin d'être étudiées plus en profondeur, ces études ont donné des résultats contradictoires et mixtes et n'offrent pas les données probantes nécessaires pour confirmer que la vitamine D a d'autres effets sur la santé. Le nouveau guide de pratique clinique canadien pour la prise en charge de l'ostéoporose⁷¹ recommande de plus grandes doses, soit un supplément systématique de 400 à 1 000UI par jour

pour les personnes à faible risque et jusqu'à 2 000UI par jour pour celles à risque élevé.

Jusqu'à ce qu'on fasse d'autres recherches et qu'une stratégie populationnelle plus appropriée soit mise en œuvre, les médecins en cabinet peuvent utiliser une approche individuelle ou selon le cas et identifier les patients les plus susceptibles, selon l'anamnèse, d'avoir une carence en vitamine D. Ces personnes pourraient avoir besoin d'une thérapie pour combler cette carence, tandis que les autres pourraient envisager des suppléments de maintien. Le dépistage par mesure des niveaux sériques serait rarement nécessaire à moins que ce soit pour un suivi thérapeutique ou la motivation du patient. Une intervention avec des suppléments de 1 000 à 2 000UI par jour comporte une large marge de sécurité et le potentiel d'améliorer la santé de la personne est probablement considérable^{21,59,66}. Cette mesure serait provisoire pour protéger nos patients jusqu'à la mise au point d'une stratégie plus adéquate à l'échelle de la population.

D^r Bosomworth est professeur clinicien au Département de pratique familiale de l'University of British Columbia à Vancouver.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

D^r N.J. Bosomworth, 3413 Forsyth Dr, Penticton, BC V2A 8Z2; courriel john.bosomworth@interiorhealth.ca

Les opinions exprimées dans les commentaires sont celles des auteurs. Leur publication ne signifie pas qu'elles sont sanctionnées par le Collège des médecins de famille du Canada.

Références

- Zitterman A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89(5):552-72.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):842-56.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):204-10. Erratum dans: *Am J Clin Nutr* 2003;78(5):1047.
- Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol* 2000;39(1):57-106.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(2):373-8.
- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135(2):317-22.
- Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke JP, Visser M, Deeg DJ, Smit J, et collab. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2058-65. Cybepub. 6 mars 2007.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for non-skeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008;29(6):361-8. Cybepub. 2 septembre 2008.
- Seymour HM, Glendenning P. Fit for a fracture. *Med J Aust* 2005;183(4):213-4.
- Brunner EJ, Jones PJ, Friel S, Bartley M. Fish, human health and marine ecosystem health: policies in collision. *Int J Epidemiol* 2009;38(1):93-100. Cybepub. 2 août 2008.
- Calvo MS, Whiting SJ. Are current dietary strategies in North America able to meet vitamin D needs in the absence of sun exposure? Toronto, ON: Société canadienne du cancer; 2006. Accessible à: www.cancer.ca/canada-wide/prevention/vitamin%20d/~media/CCS/Canada%20wide/Files%20List/English%20files%20heading/pdf%20not%20in%20publications%20section/Mona%20Calvo%20-%2020pdf_899467559.ashx. Accédé le 13 mars 2008.
- Allali F, El Aichaoui S, Saoud B, Maaroufi H, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. The impact of clothing style on bone mineral density among post menopausal women in Morocco: a case-control study. *BMC Public Health* 2006;6:135-41.
- Levi J, Segal LM, Julianno C. *F as in fat: how obesity policies are failing in America*, 2006. Washington, DC: Trust for America's Health; 2006.

- Accessible à: <http://healthamericans.org/reports/obesity2006/Obesity2006Report.pdf>. Accédé le 16 mars 2008.
16. Duncan MJ, Mummery WK, Steele RM, Capercione C, Schofield G. Geographic location, physical activity and perceptions of the environment in Queensland adults. *Health Place* 2009;15(1):204-9. Cyberpub, 20 avril 2008.
 17. Lehtonen-Veromaa MK, Mättönen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 2002;76(6):1446-53.
 18. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, Maalouf J, Salamoun M, Khalife H, et collab. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):405-12. Cyberpub, 8 novembre 2005.
 19. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. *Canadian Paediatric Surveillance Program. Vitamin D deficiency rickets among children living in Canada: a new look at an old disease*. Présenté à la Conférence professionnelle de l'Association canadienne du diabète et de l'Association canadienne d'endocrinologie et métabolisme; 15 au 19 octobre 2003; Ottawa, ON. Accessible à: www.cps.ca/English/Surveillance/CPSP/Abstract/abstractRickets.htm. Accédé le 17 mars 2008.
 20. Whiting SJ, Calvo MS. Dietary recommendations for vitamin D: a critical need for functional end points to establish an estimated average requirement. *J Nutr* 2005;135(2):304-9.
 21. Bischoff-Ferrari HA. The 25-hydroxyvitamin D threshold for better health. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):614-9. Cyberpub, 16 janvier 2007.
 22. Comité sur la santé des Premières nations, des Inuits et des Métis, Société canadienne de pédiatrie. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health* 2007;12(7):583-9.
 23. Nakamura K, Nishiwaki T, Ueno K, Yamamoto M. Age-related decrease in serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the frail elderly: a longitudinal study. *J Bone Miner Metab* 2007;25(4):232-6. Epub 2007 Jun 25.
 24. Ginde AA, Liu MC, Campargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009;169(6):626-32.
 25. Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernandez G, et collab. Effects of atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 2007;99(7):903-5. Cyberpub 8 février 2007.
 26. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, Ata N, Akin KO, Yalcin AA, et collab. Increased levels of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins? *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23(4):295-9.
 27. Munger KL, Levin LJ, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296(23):2832-8.
 28. Birnbaum G, Cree B, Altafullah I, Zinsler M, Reder AT. Combining beta interferon and atorvastatin may increase disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71(18):1390-5. Cyberpub, 4 juin 2008.
 29. Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, et collab. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004;363(9421):1607-8.
 30. LaCroix AZ, Kotchen A, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR, et collab. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(5):559-67. Cyberpub, 16 février 2009.
 31. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et collab. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354(7):669-83. Erratum dans: *N Engl J Med* 2006;354(10):1102.
 32. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et collab. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008;31(4):701-7. Cyberpub, 30 janvier 2008.
 33. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with Vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257-64.
 34. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1121-32. Cyberpub 3 décembre 2009.
 35. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005;135(2):310-6.
 36. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9588):657-66.
 37. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166(8):869-75.
 38. Straube S, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain* 2009;141(1-2):10-3. Cyberpub, 11 décembre 2008.
 39. Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, et collab. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Eur J Neurol* 2009;16(10):1083-9. Cyberpub, 29 juillet 2009.
 40. Yamshchikov AV, Desai MS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009;15(5):438-49.
 41. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et collab. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152(5):307-14.
 42. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso H. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152(5):315-23.
 43. Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxy D₃ and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):108-13.
 44. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et collab. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103(3-5):708-11.
 45. Yin L, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis of longitudinal studies: serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2009;33(6):435-45. Cyberpub, 25 novembre 2009.
 46. Grant WB, Boucher BJ. Current impediments to the ultraviolet-B-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res* 2009;29(9):3597-604.
 47. Gissel T, Rejnmark L, Mosekilde L, Vertergaard P. Intake of vitamin D and breast cancer—a meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;111(3-5):195-9. Cyberpub, 11 juin 2008.
 48. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D. Health consequences for Canadians. *Can Fam Physician* 2007;53:841-54.
 49. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1730-7.
 50. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85(6):1586-91. Erratum dans: *Am J Clin Nutr* 2008;87(3):794.
 51. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et collab. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169(6):551-61.
 52. Moreira-Pfimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2009;54(4):291-300. Cyberpub, 31 août 2009.
 53. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et collab. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692. DOI: 10.1136/bmj.b3692.
 54. Zhou G, Stoitzfus J, Swan BA. Optimizing vitamin D status to minimize colorectal cancer risk: an evidentiary review. *Clin J Oncol Nurs* 2009;13(4):E3-17.
 55. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27(10):1948-54.
 56. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
 57. Kreuter A, Sommer A, Hyun J, Bräutigam M, Brockmeyer NH, Altmeyer P, et collab. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis. *Arch Dermatol* 2006;142(9):1138-43.
 58. Goodwin PJ. Vitamin D in cancer patients: above all, do no harm. *J Clin Oncol* 2009;27(13):2117-9. Cyberpub, 6 avril 2009.
 59. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28. Errata dans: *Am J Clin Nutr* 2006;84(5):1253 et *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):809.
 60. Ross CA, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, rédacteurs. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: Institute of Medicine; 2010. Accessible à: www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx. Accédé le 4 décembre 2010.
 61. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et collab. The urgent need to recommend an intake of Vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):649-50. Erratum dans: *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):809.
 62. Vieth R. Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J Nutr* 2006;136(4):1117-22.
 63. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):6-18.
 64. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et collab. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Rapport intégral)* 2007;158:1-235.
 65. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: a global perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19(7):468-83.
 66. Cherniack EP, Levis S, Troen BR. Hypovitaminosis D: a widespread epidemic. *Geriatrics* 2008;63(4):24-30.
 67. Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS, Tangpricha V. Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults. *Endocr Pract* 2009;15(2):95-103.
 68. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3430-5. Cyberpub, 10 juin 2008.
 69. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D₂) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):694-7.
 70. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 2001;30(3):427-32.
 71. Papaioannou A, Morin S, Cheung A, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et collab. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182(17):1864-73.