

**La Vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le
Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie**

**Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on
Nutrition of the French Society of Paediatrics ▲**

¹ M. Vidailhet, ² E. Mallet*, ³ A. Bocquet, ⁴ J.-L. Bresson, ⁵ A. Briend, ⁶ J.-P. Chouraqui, ⁷ D. Darmaun, ⁸ C. Dupont**, ⁸ M.-L. Frelut, ⁹ J. Ghisolfi, ⁸ J.-P. Girardet, ⁴ O. Goulet, ¹⁰ R. Hankard, ¹¹ D. Rieu, ¹² U. Simeoni, ¹³ D. Turck*** ; Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie.

¹ Université Henri Poincaré, Nancy ² Université de Rouen, Rouen ³ Cabinet de Pédiatrie et CHU de Besançon, Besançon ⁴ Université Paris Descartes, Paris ⁵ Institut de Recherche sur le développement, Marseille ⁶ Université Joseph Fourier, Grenoble ⁷ Université Nantes Atlantique, Nantes ⁸ Université Pierre et Marie Curie, Paris ⁹ Université Paul Sabatier, Toulouse ¹⁰ Université de Poitiers, Poitiers ¹¹ Université de Montpellier 1, Montpellier ¹² Université de Marseille, Marseille ¹³ Université Lille Nord , Lille (Coordonnateur).

*Auteur invité ** Secrétaire *** Coordonnateur

▲ La version anglaise de cet article est disponible dans la revue des Archives de Pédiatrie : Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Arch Pediatr. 2012;19 [Epub ahead of print]

Auteur correspondant: michel.vidailhet@wanadoo.fr Pr Michel Vidailhet Service de Pédiatrie et Génétique Clinique Hôpital d'Enfants. Allée du Morvan 54511, Vandœuvre les Nancy

Résumé : L'objectif de cette mise au point du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie est de résumer les connaissances récemment acquises chez l'enfant et l'adolescent et de proposer des recommandations de prescription. En l'absence de risque particulier, les recommandations sont les suivantes : 1) femme enceinte : dose de charge unique de 80.000-100.000 UI au début du 7^{ème} mois de grossesse ; 2) nourrisson allaité : 1.000-1200 UI/j ; 3) enfant < 18 mois, recevant un lait

enrichi en vitamine D : dose supplémentaire de 600-800 UI/j ; 4) enfant < 18 mois recevant un lait de vache non enrichi en vitamine D : dose supplémentaire de 1.000-1.200 UI/j ; 5) enfant de 18 mois à 5 ans et adolescent de 10 à 18 ans : 2 doses de charge trimestrielle de 80.000-100.000 UI en hiver (novembre et février). En présence d'un risque particulier [forte pigmentation cutanée ; absence d'exposition au soleil estival ; affection dermatologique empêchant cette exposition ; port de vêtements très couvrants en période estivale ; malabsorption digestive, cholestase, insuffisance rénale, syndrome néphrotique ; certains traitements (rifampicine ; traitement antiépileptique : phénobarbital, phénytoïne) ; obésité ; régime aberrant (végétalisme)], il peut être justifié de poursuivre la supplémentation toute l'année par des doses de charge trimestrielle chez l'enfant de 18 mois à 5 ans et chez l'adolescent, et de proposer 2 doses de charge trimestrielle en hiver entre 5 et 10 ans. Dans certaines situations pathologiques les doses peuvent être augmentées. Si nécessaire, le dosage de la 25 (OH) vitamine D guidera la prescription de vitamine D.

Abstract : The aims of the present position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics were: 1) to summarize the recently published data on vitamin D in infants, children and adolescents, i.e., on metabolism, physiological effects, and requirements; and 2) to make recommendations on supplementation after careful review of the evidence. Scientific evidence indicates that calcium and vitamin D play key roles in bone health. The current evidence, limited to observational studies, however, does not support other benefits for vitamin D. More targeted research should continue, especially interventional studies. In the absence of any underlying risk of vitamin D deficiency, the recommendations are as follows: 1) pregnant women: a single dose of 80,000–100,000 IU at the beginning of the 7th month of pregnancy; 2) breastfed infants: 1,000–1,200 IU/day; 3) children <18 months of age, receiving milk supplemented with vitamin D: an additional daily dose of 600–800 IU; 4) children <18 months of age receiving milk not supplemented with vitamin D: an additional daily dose of 1,000–1,200 IU; 5) children from 18 months to 5 years of age: two doses of 80,000–100,000 IU every winter (November and February). In the presence of an underlying risk of vitamin D deficiency [dark skin; lack of exposure of the skin to UVB radiation from sunshine in summer; skin disease responsible for decreased exposure of the skin to UVB radiation from sunshine in summer; wearing skin-covering clothes in summer; intestinal malabsorption or maldigestion; cholestasis; renal insufficiency; nephrotic syndrome; drugs (rifampicin; antiepileptic treatment: phenobarbital, phenytoin); obesity; vegan diet], it may be justified to start vitamin D supplementation in winter in children 5–10 years of age as well as to maintain supplementation of vitamin D every 3 months all year long in children 18 months to 10 years of age and in adolescents. In some pathological conditions, doses of vitamin D can be increased. If necessary, the determination of 25-OH vitamin D serum concentration will help determine the level of vitamin D supplementation.

1. Introduction

La vitamine D, ou calciférol, n'est pas à proprement parler une vitamine, mais une pré-pro-hormone, physiologiquement synthétisée dans l'épiderme à partir de son précurseur, le 7-déhydrocholestérol, sous l'effet des ultra-violets B (UV-B). L'objectif de cette mise au point du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie (CNSFP) est de : 1) résumer les connaissances récemment acquises dans ce domaine chez l'enfant et l'adolescent ; 2) proposer des recommandations de prescription pour la femme enceinte, le nourrisson né à terme, l'enfant et l'adolescent, à la lumière des données récentes sur l'estimation des besoins. Seuls les aspects osseux et phosphocalciques seront envisagés, à l'exclusion des pathologies extra-osseuses pour lesquelles des revues générales ont été récemment publiées [1-4], dont une dans les Archives de Pédiatrie en 2010 [2]. Dans l'incertitude actuelle d'une relation de causalité effective entre le déficit en vitamine D et ces maladies indépendantes du métabolisme phosphocalcique, il n'en a pas été tenu compte pour l'établissement des recommandations.

2. Rappels physiologiques (Figure 1, Tableau 1)

Il existe 2 formes de vitamine D : 1) l'ergocalciférol, ou vitamine D₂, est d'origine végétale, pour l'essentiel fabriqué industriellement, par exposition aux UV-B de l'ergostérol présent dans les levures ; 2) le cholécalciférol, ou vitamine D₃, est la forme naturelle, produite par photosynthèse cutanée, ou apportée dans l'alimentation par des produits animaux, essentiellement les poissons gras. La contribution des huiles enrichies à l'apport en vitamine D est négligeable.

La voie métabolique principale comporte 2 étapes d'hydroxylation successives, aboutissant à la 1,25-dihydroxy-vitamine D [1,25 (OH)₂ D ou calcitriol], seul métabolite actif :

- La première hydroxylation, hépatocytaire, par une 25 hydroxylase, très active et peu régulée, conduit à la 25-hydroxy-vitamine D [25(OH)D], ou calcidiol (pro-hormone), meilleur témoin circulant du statut vitaminique et des réserves, du fait de sa très forte affinité pour la protéine plasmatique de transport

(DBP) et d'une demi-vie longue (3 semaines). Outre le foie, le tissu adipeux est un lieu de stockage de la vitamine D, mais la contribution de cette vitamine D adipocytaire à la régulation physiologique reste mal connue. Il semble s'agir plutôt d'une séquestration, l'excès de masse grasse limitant l'efficacité des apports en vitamine D et la lipolyse s'accompagnant au contraire d'une augmentation du calcidiol circulant.

- La deuxième hydroxylation, par une 1- α -hydroxylase du tubule rénal proximal, est à l'inverse étroitement régulée ; elle conduit au calcitriol qui a les propriétés d'une hormone. Sa demi-vie est de quelques heures et sa concentration sérique mille fois plus faible que celle de la 25(OH)D. Le calcitriol joue un rôle essentiel dans le maintien du contenu phosphocalcique de l'organisme, en augmentant l'absorption intestinale du calcium (Ca) et du phosphore (P), et la réabsorption tubulaire rénale du Ca, tout en assurant, au niveau du tissu osseux, un produit phosphocalcique ($\text{PO}_4 \times \text{Ca}$) suffisant pour une minéralisation adéquate. Le calcitriol stimule la sécrétion de nombreuses protéines par les ostéoblastes (ostéocalcine, ostéoprotégérine, collagène de type I, RANK ligand..) et la différenciation en ostéoclastes de précurseurs myélomonocytaires. La production de calcitriol est activée par la parathormone (PTH), l'hypophosphorémie et l'hypocalcémie, inhibée par des variations inverses de ces paramètres, par le *fibroblast growth factor 23* (FGF 23), et par le calcitriol lui-même. Son inactivation débute par l'activation d'une 24-hydroxylase aboutissant à des dérivés 24-25 inactifs [3-5].

De nombreuses revues générales ont été consacrées à la vitamine D ces dernières années [1-8], insistant sur son rôle capital dans l'homéostasie phosphocalcique et la santé osseuse, mais aussi sur une série d'actions l'impliquant dans la différenciation, la prolifération et l'apoptose cellulaires, l'immunomodulation, la sécrétion d'insuline et la production rénale de rénine.

Cette multiplicité d'actions est rendue possible par la présence de récepteurs à la vitamine D (VDR) dans la plupart des tissus, et par une activité 1 α -hydroxylase dans certains organes et cellules en dehors du rein (ex : placenta, tissu lymphoïde, sein, côlon, prostate, kératinocytes, macrophages..), permettant la synthèse locale de calcitriol pour des actions autocrines ou paracrines. Le calcitriol régule de multiples gènes,

directement ou indirectement. De nombreuses études, pour la plupart observationnelles, suggèrent son rôle dans la protection vis-à-vis de cancers (colorectal, mammaire, prostatique), de pathologies infectieuses (tuberculose, infections virales), auto-immunes (psoriasis, sclérose en plaques, lupus, diabète de type I) et cardio-vasculaires. Chez l'enfant, de telles études évoquent la possibilité d'un effet préventif sur le diabète de type 1 [9], les épisodes de sifflement expiratoire [10] et les infections respiratoires aiguës [11], mais le niveau de preuve reste aujourd'hui insuffisant pour confirmer ces actions, indépendantes du métabolisme phosphocalcique.

Tableau 1 : Équivalences, abréviations et synonymes

Équivalences	Abréviations et synonymes
Vitamine D	
1 microgramme (μg) = 2,5 nanomoles (nmol)	25 hydroxyvitamine D=25 (OH) D=calcidiol
1 μg = 40 Unités internationales (UI)	1-25 dihydroxyvitamine D=1,25(OH) ₂ D= calcitriol
25 (OH) D plasmatique	Vitamine D = Calciférol
1 nanogramme/millilitre (1ng/mL) = 2,5 nmol/L	Vitamine D ₃ = Cholécalférol
	Vitamine D ₂ = Ergocalciférol

Figure 1 : Représentation schématique du métabolisme de la vitamine D et de ses fonctions dans le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. Les fonctions indépendantes du métabolisme osseux n'y sont pas figurées (voir texte) [4].

UVB : rayons ultraviolets B ; *PTH* : parathormone ; *TD* : tube digestif ; *DBP* : D binding protein ; *VDR* : récepteur vitaminiq ue D ; *FGF* : fibroblast growth factor ; *Ca* : calcium ; *Ph* : phosphore ; *Ca BP* : calcium binding proteins ; *TRPV6* : transient receptor potential cation channel, family V, member 6.

Vitamine D₂

Vitamine D₃

Alimentation

PARATHYROIDES

PTH

FOIE

25 hydroxylase

25 (OH)D

DBP

Métabolite majeur circulant

1 α hydroxylase

REIN

1,25 (OH)₂D

DBP

24 hydroxylase

Bile

Acide calcitroïque

Calcémie
Phosphorémie

Alimentation



UVB (290-315 nm)

7 DEHYDROCHOLESTEROL

PREVITAMINE D₃

VITAMINE D₃

VITAMINES D

Chylomicrons



Inactivation



GRAISSE



INTESTINS

Ca et Ph absorbés

Absorption
calcique

VDR

Résorption
calcique

Calcification



3. Rappel historique

Après la description du rachitisme par Whistler (1645) et Glisson (1650), l'efficacité thérapeutique de l'huile de foie de morue a été signalée par Percival dès 1782 et Trousseau insistait (1861-67) sur son efficacité préventive et curative [12, 13]. A l'époque de la révolution industrielle, le rachitisme était très fréquent dans les grandes villes d'Europe et d'Amérique du Nord, touchant par exemple 80% des jeunes enfants à Boston [12, 13]. Dès 1822, Sniadecki opposait la fréquence de la maladie au centre de Varsovie à sa rareté dans les alentours et mettait en cause le manque d'ensoleillement. Le rôle des UV était démontré par Huldschinsky, et Hess et Weinstock en précisaient les longueurs d'onde efficaces (UV-B : 290-315 nm) [13]. La contradiction apparente entre les rôles respectifs de l'ensoleillement et d'un facteur alimentaire présent dans l'huile de poisson était résolue par Steenbock et Black, qui montraient que les UV-B transforment un précurseur présent dans la peau et les aliments en vitamine D [13]. Avant même que les vitamines D3 et D2 et leurs précurseurs respectifs (7-déhydrocholestérol et ergostérol) n'aient été identifiés, Eliot démontrait en 1926, en comparant des nourrissons bénéficiant d'un ensoleillement cutané et d'huile de foie de morue à des témoins, la remarquable efficacité préventive de ces traitements [13]. Ceci a conduit à la décision américaine d'enrichir les laits de consommation courante en vitamine D₂ dès 1934. Cet enrichissement était remis en cause en Europe par la survenue au Royaume-Uni, au début des années 1950, de cas d'hypercalcémie rattachés à des apports excessifs de vitamine D, les doses administrées ayant pu dépasser 4.000 UI/j. En 1976-77, la Société européenne de gastro-entérologie et nutrition pédiatrique (ESPGAN) recommandait l'ajout de 40-80 UI/100 kcal dans les laits infantiles, recommandation appliquée dans la plupart des pays européens, sauf en Finlande, en France et en Europe de l'Est où il était décidé, par précaution, de s'en tenir à une supplémentation médicamenteuse. Celle-ci est toujours réglementée en France par une circulaire ministérielle publiée à 2 reprises, en 1963 et en 1971 [14], justifiée par la prévalence très élevée du rachitisme (17% et 12% des jeunes enfants hospitalisés à Lyon et à Marseille à la fin des années 1950). Cette supplémentation, considérée comme moins à risque, correspond pourtant à des apports beaucoup plus élevés que l'enrichissement du lait : 1.000 à 1.500 UI/j chez le nourrisson à peau claire selon son exposition au soleil, 2.500 UI/j si sa peau est très pigmentée,

1.500 UI/j chez le prématuré ; prévention quotidienne jusqu'à 18 mois, hivernale de 18 mois à 5 ans, remplacée, si nécessaire, par une dose de charge trimestrielle ou semestrielle. La prévalence du rachitisme a depuis beaucoup diminué, mais restait excessive chez 1,7% des jeunes hospitalisés à Lyon (1984), 0,5% à Rouen (1985), et 0,4% à Nancy (1985), probablement du fait d'une mauvaise observance des recommandations. Ces résultats ont été confirmés par 2 enquêtes, l'une conduite de 1988 à 1990 dans des hôpitaux de 15 départements métropolitains, l'autre chez des nourrissons bien portants âgés de 8 à 10 mois, évalués à 2 reprises, avec dosage de la 25(OH)D en fin d'hiver et d'été, dans 10 villes du territoire métropolitain [15]. Ces résultats ont conduit à autoriser, par arrêté ministériel du 13 février 1992 (traduisant en droit français la Directive de la Commission Européenne du 14 mai 1991 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite), l'enrichissement des laits infantiles à raison de 40 à 100 UI/100kcal pour les préparations pour nourrissons et de 40 à 120 UI/100kcal pour les préparations de suite [16]. Cet enrichissement a été rapidement suivi d'un effondrement de la prévalence du rachitisme carenciel. Il a été confirmé avec les mêmes valeurs dans la directive 2006/141/CE du 22 décembre 2006 transcrite en droit français par l'arrêté du 11 avril 2008 [17]. En 2005, une enquête menée par courriel dans 16 CHU de la métropole a montré la quasi-disparition du rachitisme carenciel (69 cas en 1991, 40 en 1993, 1 seul en 2005). Initialement la vitamine D₂, facilement obtenue à partir d'extraits de levure irradiés par UV-B était la seule utilisée ; elle est de plus en plus remplacée par la vitamine D₃ naturelle, obtenue à partir de lanoline de laine de mouton. Souvent affirmée, la moindre efficacité biologique de la vitamine D₂ (30% de celle de la D₃) reste discutée [18].

Ce n'est que 40 ans après l'identification de la vitamine D qu'ont été découverts ses dérivés activés, la 25(OH)D (calcidiol), meilleur marqueur du statut vitaminique et, en 1971, la 1,25-(OH)₂D (calcitriol), seul métabolite actif et véritable hormone [3-5]. La connaissance de la 25(OH)D a permis de proposer des seuils de « carence », de « déficit » et même chez l'adulte « d'insuffisance », de montrer le rôle des carences maternelles dans la survenue des hypocalcémies néonatales [19], de préciser la fréquence des carences chez l'adolescent [20], et de fixer les limites supérieures d'apport. Le rôle de certains

polymorphismes des VDR dans les défauts de minéralisation osseuse induits par des apports lactés insuffisants [21], et l'existence de polymorphismes de la DBP [22] ont été mis en évidence.

Alors que l'enrichissement en vitamine D des préparations pour nourrissons et de suite, à partir de 1992, faisait disparaître en France le rachitisme, un phénomène inverse apparaissait aux Etats-Unis et dans d'autres pays : l'absence de supplémentation quotidienne en vitamine D chez de nombreux nourrissons allaités s'accompagnait d'une résurgence du rachitisme carenciel, surtout dans les populations à forte pigmentation cutanée [23, 24].

4. Détermination du statut vitaminique

4. 1. Le marqueur du statut en vitamine D

Le rachitisme est longtemps resté le seul témoin d'une carence en vitamine D. Aujourd'hui, la 25(OH)D est le marqueur biologique dont le dosage permet d'évaluer le statut en vitamine D [1-8, 25-27]. Cette propriété tient à sa demi-vie très longue (3 semaines), à sa plus forte affinité pour la DBP et à sa concentration sérique mille fois plus élevée (10 à 55 ng/mL) que celle de la 1,25-(OH)₂D (30 à 50 pg/mL) et dix fois plus élevée que celle de la vitamine D elle-même. La méthode de dosage doit être fiable et rendre compte des 2 fractions : la 25(OH)D₃ provenant de la photosynthèse cutanée, des apports alimentaires et d'une éventuelle supplémentation, et la 25(OH)D₂ ne pouvant provenir que d'une supplémentation. En effet, certaines méthodes radio-immunologiques reconnaissant mal la 25(OH)D₂, ont pu suggérer, à tort, un déficit vitaminique. Aujourd'hui, les laboratoires effectuant ces dosages font appel à un contrôle de qualité, comme le système de contrôle international DEQAS [7, 27].

La détermination des valeurs physiologiques de 25(OH)D permettant d'assurer un métabolisme phosphocalcique et une minéralisation osseuse optimaux fait appel à des marqueurs fonctionnels. En l'état actuel, les pathologies extra-osseuses ne peuvent être prises en compte pour fixer ce niveau en l'absence

d'études interventionnelles randomisées contrôlées (EIRC) établissant un lien de causalité avec le statut en vitamine D [28].

Trois marqueurs fonctionnels sont proposés aujourd'hui chez l'enfant et l'adolescent pour fixer le seuil de 25(OH)D à atteindre :

- Le dosage de la PTH plasmatique, couplé à celui de la 25(OH)D, à la recherche d'un seuil de 25(OH)D en dessous duquel la concentration de PTH commence à s'élever. Cette élévation de la sécrétion de PTH traduit probablement la nécessité de libérer du Ca à partir du tissu osseux pour maintenir la calcémie ;
- L'évaluation de la fraction d'absorption intestinale du Ca à différents niveaux de 25(OH)D sérique, en utilisant 2 isotopes stables du Ca, l'un administré par voie orale, l'autre par voie intra-veineuse ;
- L'évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) et du contenu minéral osseux (CMO) par absorptiométrie biphotonique à différents niveaux de 25(OH)D circulant.

A l'inverse, d'autres marqueurs du métabolisme osseux comme la phosphatase alcaline osseuse, l'ostéocalcine, les télopeptides C et N terminaux du collagène de type I et la désoxypyridinoline se sont avérés sans intérêt [29].

Le dosage de l'hormone elle-même, le calcitriol, nécessaire dans certaines pathologies rares, ne peut rendre compte du statut vitaminique du fait du contrôle très étroit de sa synthèse, de sa demi-vie très courte (4 heures) et de sa concentration sérique très faible. Quand un sujet devient déficitaire en vitamine D, la chute de l'absorption intestinale du Ca et celle, transitoire, du Ca ionisé circulant, entraînent une sécrétion accrue de PTH qui induit, très rapidement, une synthèse accrue de calcitriol. En pratique, ceci explique qu'un déficit en vitamine D, même sévère, puisse s'accompagner d'une concentration de calcitriol circulant normale, ou même augmentée [5, 12].

4. 2. Statut normal et seuil de carence

Avant la découverte des dérivés hydroxylés, la normalité était définie par l'absence de signe carenciel, rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte. Par la suite, comme pour beaucoup de nutriments, la normalité a été définie par la moyenne \pm 2 écarts-types des valeurs de 25(OH)D relevées dans une population de sujets bien portants, soit de 25 à 137,5 nmol/L pour les populations européennes et nord-américaines.

La limite inférieure ainsi retenue correspond assez bien au seuil carenciel chez l'enfant [7, 8, 12], même si le rachitisme s'observe le plus souvent au dessous de 20 nmol/L [30]. En Europe, des concentrations sériques très basses de 25(OH)D (< 25 nmol/L) sont très fréquemment observées en hiver et au début du printemps : au Royaume-Uni, environ 1,5% des enfants de 1,5 à 3 ans (27% des enfants d'origine asiatique), 3% des enfants de 4 à 6 ans, 4% des garçons et 7% des filles de 7 à 10 ans, 11% des adolescents de 11 à 14 ans, 16% des garçons et 10% des filles de 15 à 18 ans [31]. En Europe du Nord (Danemark, Finlande, Pologne), plus d'un tiers des adolescents ont des concentrations de 25(OH)D < 30 nmol/L en hiver [32]. En France, 10 à 40% des enfants et adolescents ont en hiver une concentration de 25(OH)D < 25 nmol/L, avec une augmentation de la PTH [20, 33]. Même dans un pays aussi ensoleillé que la Grèce, 47% des adolescents de 15 à 18 ans et 14% de ceux de 13 à 14 ans ont en hiver une concentration de 25(OH)D < 25 nmol/L [34]. E Mallet et al soulignent, dans la région de Rouen, la grande variabilité des suppléments effectués chez le jeune enfant, sans adéquation avec les recommandations, et l'absence fréquente de toute supplémentation hivernale. Il en résulte des concentrations sériques de 25(OH)D < 25 nmol/L chez 6% des enfants, avec, comme au Royaume-Uni, une chute des taux de 18 mois à 6 ans [35]. Une enquête française multicentrique récente confirme ces défauts de suivi : sur 1256 enfants âgés de 19 mois à 5 ans, 53,4% n'ont pas de prescription de vitamine D ou une prescription inférieure aux recommandations [36]. Il n'en est plus de même avant l'âge de 18 mois où la même étude montre que le pourcentage de prescriptions insuffisantes, par rapport aux apports recommandés, n'est que de 3,8% [36].

Chez le nouveau-né dont le statut vitaminique dépend entièrement de celui de la mère, plusieurs études [19, 37] montrent la relation entre hypocalcémie néonatale et mauvais statut en vitamine D maternel. Des travaux récents, réalisés avec des méthodes d'échographie tridimensionnelle à haute résolution, mettent en évidence un indice de largeur de la métaphyse fémorale distale (IEM) plus élevé (IEM = 0,084) lorsque les mères ont une concentration sérique de 25(OH)D très basse (< 25 nmol/L), que lorsque cette concentration est normale (> 50 nmol/L ; IEM = 0,074). L'IEM est à des valeurs intermédiaires (0,078), lorsque la concentration de 25(OH)D est comprise entre 25 et 50 nmol/L [38]. Plusieurs publications ont montré l'efficacité préventive de la supplémentation maternelle, soit quotidienne pendant toute la grossesse (400 UI), soit par dose de charge unique (80.000 ou 100.000 UI) donnée au début du 7^{ème} mois de la grossesse [19, 37].

Chez le nourrisson allaité, l'absence de supplémentation en vitamine D, alors que celle-ci est nécessaire et devrait débiter dès la période néonatale, est considérée comme une des 2 raisons majeures, avec une forte pigmentation cutanée, de la réapparition du rachitisme dans différents pays, comme le Royaume-Uni, les États-Unis ou le Canada. Certains professionnels de santé, certaines associations, voire des autorités sanitaires, semblent considérer que l'allaitement, du fait de son caractère « naturel », ne nécessite aucune supplémentation. La circulaire française, qui n'a pas été revue depuis 1971 [14], indique que la supplémentation doit débiter à 6 semaines de vie, même si l'enfant est allaité, alors que la concentration de la vitamine D dans le lait de femme est très faible, comprise entre 8 à 48 UI/L [39]. Il faudrait un apport oral de 4.000 UI/j à une femme allaitante, qui lui ferait courir un risque d'hypervitaminose, pour assurer une concentration sérique de 25(OH)D suffisante à l'enfant qu'elle nourrit [40]. Les réserves maternelles de vitamine D ne pourraient suffire à assurer les besoins de l'enfant durant les 6 premières semaines de vie que si le statut maternel en vitamine D était suffisant ; ceci n'est pas le cas, surtout lorsque le dernier trimestre de la grossesse se déroule en hiver et au début du printemps et que la mère n'a pas bénéficié de la supplémentation recommandée.

Chez l'adolescent, un rachitisme carenciel symptomatique peut être observé de façon exceptionnelle ; Mallet et al [41] en ont recensé 41 cas en 5 ans dans plusieurs hôpitaux français, essentiellement chez des

adolescentes à forte pigmentation cutanée et/ou porteuses de vêtements très couvrants, alors qu'il n'en existait plus chez le jeune enfant au-delà de l'âge de 2 ans, sinon à titre de déformations séquellaires [12]. Ceci illustre bien le caractère critique des périodes de croissance osseuse rapide, dans la première enfance et à l'adolescence.

4. 3. Seuils d'insuffisance et de déficit

4. 3. 1. Chez les adultes et les personnes âgées

Plusieurs auteurs estiment que le seuil de carence de 25 ou 30 nmol/L est inadapté pour l'adulte et la personne âgée [42-45]. Différentes études les ont même conduits à distinguer 2 niveaux de seuil au dessus du seuil de carence: un niveau de « déficit » à 50 nmol/L et un niveau « d'insuffisance » à 75 nmol/L. Ce dernier seuil s'appuie sur la concentration sérique de 25(OH)D en dessous de laquelle la PTH circulante commence à s'élever selon les publications d'Holick [25, 42] et de Chapuy [45]. D'autres études n'ont pas confirmé le niveau de ce seuil ; même si la PTH varie de façon inverse à la 25(OH)D, les seuils observés varient de 45 à 125 nmol/L selon les publications [46]. De même, un travail d'Heaney [47] montrant que, chez la femme adulte, le pourcentage d'absorption digestive du Ca augmente de 45 à 65% quand la 25(OH)D circulante passe de 50 à 80 nmol/L, a été remis en cause en raison d'une méthodologie inadaptée et d'une interprétation erronée de certains résultats [46]. D'autres études montrent au contraire que la fraction d'absorption intestinale du Ca chez l'adulte [46] atteint son maximum entre 30 et 50 nmol/L.

4. 3. 2. Chez l'enfant et l'adolescent

Gordon et al. retrouvent, chez 365 nourrissons et enfants en bas-âge, la relation inverse entre 25(OH)D et PTH observée chez l'adulte : 40% de ces enfants ont une concentration sérique de 25(OH) D < 75 nmol/L, 12% une concentration < 50 nmol/L, un tiers de ces derniers ayant des signes radiologiques de rachitisme [48]. Plusieurs publications confirment cette relation inverse 25(OH)D/PTH chez l'enfant et l'adolescent

[49-52]. Selon Cashman [31], les données disponibles pourraient suggérer que le seuil de suffisance soit de 70 nmol/L. En revanche, Hill et al. [51] déterminent un seuil de 60 nmol/L chez l'adolescente et ne peuvent en fixer un chez l'adolescent, tandis que Esterlé et al. [52], s'ils confirment bien une corrélation inverse PTH/25(OH) D, trouvent un seuil beaucoup plus bas, à 40 nmol/L. Au total, il n'est pas possible à ce jour de retenir chez l'enfant un point d'inflexion précis des valeurs de 25(OH)D, correspondant à une suppression maximale de la PTH [53]. La signification des variations de la PTH, en période de croissance osseuse rapide comme l'adolescence, est peut-être différente de celle retenue chez l'adulte. Tylavsky et al. [54], dans un suivi d'adolescents en début de puberté (stade 2 de Tanner) et supplémentés en Ca, montrent que, si la PTH est bien corrélée négativement avec la 25(OH)D, elle l'est aussi, mais de façon apparemment paradoxale, positivement, avec la DMO et le CMO. Ainsi les adolescents ayant une concentration sérique de 25(OH)D à la limite inférieure de la normale (45 nmol/L) et une PTH augmentée, ont un meilleur gain de surface osseuse (+ 8%) et de CMO (+ 11%) que ceux ayant une concentration de 25(OH)D à 85 nmol/L.

En ce qui concerne le coefficient d'absorption intestinale du Ca, Abrams et al. indiquent qu'on n'en observe plus qu'une augmentation minimale au dessus d'une concentration sérique de 25(OH)D de 30 nmol/L chez l'enfant et l'adolescent [55].

Les études d'absorptiométrie permettent aussi de rechercher un seuil de « déficit » à un niveau plus élevé que le seuil « carenciel » retenu pour le rachitisme. Pour l'os cortical diaphysaire, Outila et al. [56] et Cashman et al. [57] ont observé une diminution de la DMO respectivement pour des valeurs de 25(OH)D < 40-45 nmol/L et 50-60 nmol/L. Pour l'os trabéculaire par contre, certaines études ne montrent pas de défaut de minéralisation [29, 57], sauf pour des concentrations de 25(OH)D très basses, inférieures à 20 nmol/L [58]. Esterlé et al. ont montré qu'en cas d'apport calcique faible (< 600 mg/j), la DMO et le CMO de l'os trabéculaire sont significativement altérés et corrélés pour des valeurs basses de 25(OH)D [52]. Deux EIRC, conduites chez de jeunes adolescentes, ont montré un effet positif de la supplémentation en vitamine D sur la minéralisation des hanches et des vertèbres lombaires [59, 60]. Une méta-analyse récente [61], ne retenant que 6 EIRC sur 1653 références analysées, a inclus 541 adolescents ayant reçu une

supplémentation en vitamine D d'une durée d'au moins 3 mois, comparativement à 343 témoins. Cette supplémentation s'avère peu efficace chez les adolescents ayant des concentrations sériques de 25(OH)D normales, mais intéressante chez les enfants et adolescents ayant des concentrations de 25(OH)D insuffisantes (< 35 nmol/L), avec une augmentation de la DMO au niveau des vertèbres lombaires et du CMO total de l'organisme.

Enfin, des cas de rachitisme carenciel, documentés radiologiquement, ont été décrits chez des nourrissons d'origine africaine, ayant des concentrations sériques de 25(OH)D aussi élevées que 40 à 45 nmol/L [23]. Chez des enfants nigériens rachitiques, âgés de 6 à 36 mois, ayant des apports calciques très faibles et des concentrations de 25(OH)D toujours > 25 nmol/L, la forte augmentation de la 1-25,(OH)₂D observée après administration de vitamine D semble traduire l'association au déficit calcique d'un statut vitaminique D insuffisant [62].

Au total, une concentration sérique de 25 (OH) vitamine D de 50 nmol/L pourrait, comme chez l'adulte, être retenue comme un seuil de « déficit » en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent, en dessous duquel peut apparaître un défaut de minéralisation. Ce seuil est à retenir en raison de l'augmentation possible (mais non démontrée) du risque de fractures qu'il pourrait comporter et de l'obtention d'un « pic de masse osseuse » trop faible en fin de croissance du fait d'une accrétion calcique osseuse insuffisante. Ce seuil de 50 nmol/L est aujourd'hui retenu en Amérique du Nord pour déterminer les apports recommandés (RDA) en vitamine D, c'est à dire ceux permettant d'assurer une bonne santé osseuse à 97,5% de la population des enfants et des adolescents, sous réserve d'apports nutritionnels par ailleurs suffisants, en particulier pour le Ca [46]. Il est intéressant de noter que ce seuil de 50 nmol/L est également retenu en Amérique du Nord chez l'adulte jusqu'à 70 ans.

Des statuts vitaminiques D déficitaires sont habituels en hiver, en Europe, où tous les pays sont situés au-delà de 35° de latitude Nord, latitude au delà de laquelle la photosynthèse de la vitamine D s'effondre, ceci pendant une durée d'autant plus longue que la latitude est plus élevée : cette durée est de 4 à 6 mois - novembre à février ou octobre à mars - en France métropolitaine, qui est comprise entre 42° et 51° de

latitude Nord. En Europe du Nord, une concentration sérique de 25(OH)D < 50 nmol/L est retrouvée chez 2/3 des enfants en hiver et au début du printemps (Danemark, Finlande, Pologne, Russie) [32, 50]. En Allemagne, plus de 60% des enfants autochtones et plus de 75% des enfants d'immigrants âgés de 3 à 17 ans ont une concentration de 25(OH)D < 50 nmol/L ; de 1 à 3 ans, les pourcentages sont plus faibles, de l'ordre de 30% chez les enfants autochtones et 40% chez les enfants d'immigrants [63]. En France, presque tous les adolescents ont en hiver une concentration sérique de 25(OH)D < 50 nmol/L [33]. Au Royaume-Uni, 20% des enfants de 1,5 à 4 ans, 25% de ceux de 5 à 10 ans et 40 à 50% des adolescents de 11 à 18 ans ont une concentration de 25(OH) D inférieure à 50 nmol/L, ce pourcentage dépassant 70% chez les enfants d'origine asiatique à l'âge de 2 ans [31]. Aux États-Unis, 48% des adolescentes de l'état du Maine (le plus au Nord de la côte Est, à une latitude de 45°) ont une concentration sérique de 25(OH)D < 50 nmol/L à la fin de l'hiver [64].

5. Besoins et apports recommandés en vitamine D

5. 1. Chez l'enfant et l'adolescent

Une détermination exacte des apports oraux correspondant aux besoins en vitamine D est impossible, en raison de la remarquable efficacité de la photosynthèse cutanée et de sa grande variabilité selon la saison, la latitude, l'altitude, l'heure de la journée, la couverture nuageuse, la pollution, la surface cutanée exposée au soleil, la durée d'exposition, la pigmentation, et l'usage de crèmes antisolaires. Beaucoup d'arguments suggèrent que l'apport total de vitamine D₃, qu'il soit assuré par photosynthèse et/ou par voie orale, devrait être au moins de 1.000 UI/j, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte [7, 43, 65, 66].

Garabédian et al. [67], prenant en compte l'ensemble des variables alimentaires et d'exposition solaire, ont proposé un abaque décisionnel, qui, après évaluation chez 116 enfants (en excluant ceux à forte pigmentation ou atteints d'une pathologie susceptible d'interférer), a pu être allégé en excluant les items à faible pouvoir discriminant. Ainsi simplifié, il permet d'identifier les enfants à risque de carence hivernale en vitamine D avec une concentration sérique de 25(OH)D inférieure à 25 nmol/L. Si cet abaque peut être utile au professionnel de santé pour des enfants dont il aura pu préciser le niveau d'exposition solaire en

période estivale et les apports en aliments riches en vitamine D, comme les poissons gras, il ne peut être utilisé pour des recommandations générales. Jusqu'à ces dernières années, les besoins en vitamine D se limitaient à la prévention du rachitisme. Chez l'enfant de moins de 18 mois, n'ayant pas acquis l'autonomie complète de la marche, la limitation des sorties, des expositions au soleil et la croissance osseuse très rapide expliquent certainement la fréquence du rachitisme, alors que celui-ci devient beaucoup plus rare par la suite.

Pour assurer une minéralisation osseuse satisfaisante il paraît aujourd'hui justifié de maintenir, chez les enfants, à cet âge et au delà, une concentration sérique de 25(OH)D égale ou supérieure à 50 nmol/L, mais le niveau des apports oraux nécessaires pour y parvenir reste difficile à préciser. En période estivale, l'efficacité remarquable de la photosynthèse suffit à maintenir les concentrations de 25(OH)D à un niveau satisfaisant, chez l'enfant en âge de marcher, bénéficiant de sorties régulières avec exposition au soleil et éviction des vêtements trop couvrants. Durant les mois d'hiver au contraire, l'interruption de la photosynthèse cutanée, la pauvreté des aliments naturels en vitamine D, en dehors des poissons gras (saumon, hareng, sardine, truite, maquereau, dont la teneur en vitamine D varie de 7 à 18 µg/100 g), impose le recours à une supplémentation médicamenteuse. De 3 à 17 ans en effet, les apports alimentaires sont très faibles en France, de 80 ± 52 UI/j chez le garçon et de 70 ± 40 UI/j chez la fille, d'après l'enquête INCA 2 conduite en 2006 [68].

En 2008, le Comité de nutrition de l'Académie Américaine de Pédiatrie [69], constatant que les apports « adéquats » retenus par l'Institut de médecine américain (IOM) en 1997 étaient insuffisants, au moins en hiver, a recommandé un apport oral de 400 UI/j, celui-ci paraissant nécessaire pour maintenir les concentrations sériques de $25(\text{OH})\text{D} \geq 50$ nmol/L chez les enfants et adolescents. Cependant, l'interférence de la photosynthèse, l'imprécision de certaines méthodes de dosage, la variabilité des réponses à la vitamine D selon le niveau de base de la 25(OH)D, le manque d'études avec des apports croissants de vitamine D, la possibilité d'une variabilité des réponses à l'apport de vitamine D selon qu'il s'agisse de D₂ ou de D₃, et peut-être des profils génétiques différents (polymorphismes des gènes du VDR, de la DBP), n'ont pas permis l'établissement d'une courbe « dose - réponse » [8].

Pour éliminer le plus complètement possible l'effet de la photosynthèse, l'IOM [28, 46], chargé d'établir les nouvelles recommandations nord-américaines, a évalué les besoins en vitamine D à partir d'EIRC effectuées à des latitudes très élevées de l'hémisphère Nord, au-delà de 55°N, dont 3 chez des enfants et des adolescents. En tenant compte des apports oraux totaux en vitamine D (apports alimentaires de base + supplémentation dans les groupes interventionnels) et en utilisant une régression après transformation logarithmique des apports en vitamine D, ces études ont montré une relation « effet-dose » entre les apports en vitamine D₃ et la 25(OH)D sérique. L'absence de différences entre les valeurs chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, aux mêmes latitudes et aux différents âges, a permis à l'IOM de regrouper toutes les données pour obtenir une équation prédictive et une courbe unique « effet-dose » valide de 6 à 70 ans. L'IOM a pu ainsi établir à 600 UI/j l'apport recommandé (RDA) correspondant à une concentration sérique de 25(OH)D de 50 nmol/L et estimer le besoin moyen (EAR) à 400 UI/j correspondant à une concentration de 25(OH)D de 40 nmol/L (valeur équidistante entre le seuil de carence de 25 nmol/L et la valeur de 50 nmol/L correspondant aux RDA). A des latitudes moins élevées, de 40 à 49°N (comparables à celles de la France métropolitaine), la concentration sérique de 25(OH)D est, en hiver, de 24% plus élevée en moyenne pour des apports en vitamine D similaires, ce qui suggère que la photosynthèse y est moins compromise qu'au-delà de 50°N. De même, la variance de la 25(OH)D à ces latitudes n'est expliquée qu'à 45% par l'apport oral en vitamine D, alors qu'elle l'est à 72% aux latitudes les plus élevées > 60°N.

Depuis cette publication de l'IOM, Cashman et al.[70] ont publié, à mi-parcours du projet « OPTIFORD » conduit chez des adolescentes (âge moyen: 11,3 ans) vivant à ces latitudes très élevées (Danemark 55°N et Finlande 60°N), les premiers résultats d'une EIRC (supplémentation de 0, 200 et 400 UI/j), avec dosage de la 25(OH)D en début d'automne (septembre-octobre) et en fin d'hiver (mars-avril) après 6 mois de supplémentation. Ils ont observé une augmentation de la concentration sérique de la 25(OH)D dose-dépendante, de 2,43 nmol/L par µg de vitamine D₃ apporté. Les apports de vitamine D₃ nécessaires pour maintenir chez 97,5% de ces adolescentes une concentration de 25(OH)D supérieure à 25, 37,5 et 50 nmol/L sont respectivement de 330, 540 et 750 UI/j. Ils en concluent à une estimation des besoins moyens (EAR) légèrement inférieure à celle retenue par l'IOM (250 contre 400 UI/j) et des apports recommandés

(RDA) un peu plus élevés (750 contre 600 UI/j). Pour expliquer ces différences, les auteurs soulignent que les valeurs retenues par l'IOM l'ont été sur la base des valeurs moyennes de 9 études différentes chez des sujets dont l'âge variait de 6 à plus de 60 ans et que la courbe obtenue présente, de l'aveu même de l'IOM, un certain degré d'incertitude.

5. 2. Chez le nourrisson en alimentation lactée exclusive

L'expérience acquise depuis près de 20 ans a montré le bien-fondé du maintien des recommandations françaises (800 à 1.000 UI/j) dans les ANC de 2001, après que soit intervenu, en 1992, l'enrichissement systématique en vitamine D des laits infantiles. Ces apports sont plus élevés que tous ceux recommandés ailleurs en Europe et en Amérique du Nord (Tableau 2). L'habitude, bien suivie en France, de supplémenter systématiquement les enfants allaités à raison de 1.000 UI/j, en raison de la faible teneur en vitamine D du lait de femme, a probablement contribué à éviter une résurgence du rachitisme comparable à celle observée récemment dans plusieurs pays anglo-saxons.

Tableau 2. Exemples d'apports recommandés en vitamine D ($\mu\text{g}/\text{jour}$) à différents âges dans 13 pays d'Europe et d'Amérique du Nord.

Année	Pays	3 mois	9 mois	5 ans	10 ans	15 ans	Adulte
2004	Allemagne+Autriche+Suisse	10	10	5	5	5	5
2009	Belgique	10	10	10	10	10-15	10-15
2007	Espagne	10	10	10	5	5	5
2001	France	20-25	20-25	5	5	5	5
1996	Italie	10	17,5	5	5	7,5	5
2004	Danemark+Finlande+Suède	10	10	7,5	7,5	7,5	7,5
1991	Royaume-Uni	8,5	7	0 (§)	0 (§)	0 (§)	0 (§)
2010	États-Unis + Canada	10	10	15	15	15	15

(§) : 10 $\mu\text{g}/\text{j}$ en cas d'exposition insuffisante aux UV-B.

L'étude de Vervel et al.[71] a évalué l'effet de la supplémentation en vitamine D₂, à raison de 500 ou 1.000 UI/j, chez des nourrissons âgés de 1 à 4 mois nourris avec des laits enrichis ou non en vitamine D. En hiver, les nourrissons recevant une prophylaxie médicamenteuse (1.000 UI/j) associée à un lait enrichi ont une concentration sérique de 25(OH)D plus élevée, mais de façon non significative, par rapport à ceux qui reçoivent un lait non enrichi et la même prophylaxie médicamenteuse (85 ± 32 contre 72 ± 22 nmol/L). Dans une 2^{ème} partie, cette étude a montré que si les nourrissons alimentés avec un lait enrichi reçoivent un complément quotidien de 500 ou 1.000 UI de vitamine D, leur concentration sérique de 25(OH)D varie peu selon la dose reçue et ne dépasse jamais 92,5 nmol/L, y compris en été.

5 3. Chez le nourrisson et l'enfant en bas-âge, après la diversification alimentaire et la diminution de l'apport lacté

Chez l'enfant nourri avec un lait enrichi en vitamine D, en l'absence de supplémentation médicamenteuse, l'apport en vitamine D diminue de 340-400 UI/j au 1^{er} semestre à 230-330 UI/j au 2^{ème} semestre. La diminution des apports est surtout importante de 1 à 3 ans, avec le passage fréquent de l'enfant au lait de vache : 180 UI/j de 13 à 18 mois, 100 UI/j de 19 à 24 mois, 80 UI/j de 25 à 30 mois et 50 UI/j de 31 à 36 mois [72]. Si on ne considère que les enfants en bas-âge continuant à bénéficier d'un lait enrichi en vitamine D (lait de croissance) à raison d'au moins 250 mL/j, l'apport en vitamine D est plus élevé, à 280 UI/j, contre 32 UI/j pour ceux qui reçoivent des laits non enrichis, mais il reste inférieur aux ANC [73].

Un problème majeur, difficile à résoudre efficacement, réside dans la très mauvaise application des recommandations après l'âge de 18 mois, qui semble s'être aggravée depuis la quasi-disparition du rachitisme carenciel, car celle-ci rassure, mais à tort, les professionnels de santé et les familles. Mallet et al. ont insisté en 2005 sur cette mauvaise observance en Haute-Normandie [35]. Elle est confirmée par une étude multicentrique récente montrant que 53,4% des enfants français âgés de 18 mois à 5 ans ne bénéficient pas de la supplémentation hivernale recommandée [36].

Les recommandations nord-américaines (DRI) récemment publiées [46] marquent une rupture avec celles qui avaient été retenues en tant qu' « apports adéquats » en 1997. Les besoins moyens (EAR) sont

désormais estimés à 400 UI/j et les apports recommandés (RDA) à 600 UI/j, quel que soit l'âge, de 1 à 70 ans, soit des valeurs 3 fois plus élevées que les apports adéquats qui avaient été retenus par l'IOM en 1997. De la naissance à 1 an, les «apports adéquats » retenus sont aujourd'hui de 400 UI/j, soit 2 fois plus élevés qu'en 1997.

6. La limite supérieure de sécurité

6. 1. Chez l'adulte et l'adolescent

Comme le montre l'exemple des maîtres-nageurs sauveteurs (MNS) exerçant toute l'année en zone tropicale, une hypervitaminose D ne peut être le fait d'une exposition solaire, même très prolongée. Il existe une autorégulation cutanée avec conversion de la prévitamine D₃ et de la vitamine D₃ elle-même en métabolites inactifs. La concentration sérique de 25(OH)D qui peut être atteinte chez ces MNS ne dépasse pas 250-300 nmol/L [25, 66, 74] et ne s'accompagne d'aucune manifestation d'hypervitaminose D (hypercalcémie, hypercalciurie, ou lithiase rénale). Pour Holick [25], la limite supérieure de sécurité pourrait être fixée à 250 nmol/L, d'autant qu'aucun cas d'hypervitaminose n'a été observé en dessous d'une concentration de 25(OH)D de 375-500 nmol/L [75,76]. Vieth a estimé la limite d'apport à ne pas dépasser chez l'adulte, en administration prolongée, à 20.000 UI/j [66]. En 2006, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a maintenu la limite supérieure de sécurité (« tolerable upper level intake ») à 2.000 UI/j, soit la moitié de la dose sans effet indésirable observé (« non observed adverse effect level » ou NOAEL), estimée à 4.000 UI/j et jugée correspondre à une concentration de 25(OH)D sérique de 200 nmol/L [39]. L'IOM retient aujourd'hui une valeur limite supérieure de 4.000 UI/j à partir de 9 ans, 2 fois plus élevée que celle proposée par l'EFSA en 2006 et par ce même Institut en 1997 [46].

6. 2. Chez l'enfant pré-pubère et le nourrisson

L'épidémie de cas d'hypercalcémie survenue au Royaume-Uni au début des années 1950, rattachée à des apports excessifs de vitamine D pouvant dépasser 4.000 UI/j, et la description de cas d'hypercalcémie chez

des jeunes enfants d'Allemagne de l'Est ayant reçu une prophylaxie par doses de charge de 600.000 UI/j répétées tous les 4 à 5 mois (6 doses de 600.000 UI entre 0 et 18 mois), incitent à fixer la limite supérieure en dessous de 4.000 UI/j, et à ne pas dépasser chez l'enfant, en cas d'utilisation de doses de charge, 100.000 UI par prise, répétée de façon trimestrielle en hiver (2 doses au total) pour un usage à visée préventive [77]. En 2006 l'EFSA [39] a retenu une limite supérieure de sécurité de 1.000 UI/j de 0 à 10 ans et de 2.000 UI/j à partir de 11 ans. L'IOM a fixé cette limite supérieure de sécurité de façon plus évolutive avec l'âge [46] : 1.000 UI/j de 0 à 6 mois, 1.500 UI/j de 6 à 12 mois, 2.500 UI/j de 1 à 3 ans, 3.000 UI/j de 4 à 8 ans, et une valeur identique à celle de l'adulte (4.000 UI/j) à partir de 9 ans.

7. Recommandations

7. 1. Bases retenues

Il existe aujourd'hui un consensus sur des seuils de 30 et de 50 nmol/L pour définir les valeurs de 25(OH)D sérique traduisant respectivement une *carence* (avec risque élevé de rachitisme) ou un *déficit* (avec risque plus élevé de minéralisation osseuse insuffisante et peut-être de pathologie extra-osseuse). Contrairement à ce qui est admis par beaucoup d'auteurs chez l'adulte [1, 25, 43, 44, 66], on ne retient pas chez l'enfant de seuil d'*insuffisance* (75 nmol/L) au dessous duquel la santé osseuse pourrait déjà être mise en cause et où le risque de maladies indépendantes du métabolisme phosphocalcique pourrait être accru.

Les apports oraux de vitamine D nécessaires pour assurer des concentrations de 25(OH)D sériques ≥ 50 nmol/L en période hivernale restent discutés. En l'absence de photosynthèse cutanée, d'après des études interventionnelles conduites au-delà de 55°N de latitude (comme le Danemark ou la Finlande), l'IOM a retenu des apports recommandés de 600 UI/j et ceci à tous les âges de 1 à 70 ans. Cependant pour beaucoup de spécialistes de la vitamine D, ces recommandations seraient insuffisantes pour assurer le maintien de la 25(OH)D sérique ≥ 50 nmol/L [40]. Dans ces conditions, il est aujourd'hui préférable de maintenir les recommandations retenues habituellement en France depuis plus de 20 ans [4, 5, 12, 20, 36, 71] et qui correspondent en fait à 1.000 UI/j pendant les périodes de supplémentation, c'est-à-dire toute l'année chez les enfants âgés de moins de 18 mois et certains enfants à risque particulier, pendant le seul

semestre d'hiver chez les enfants de 18 mois à 5 ans et chez les adolescents, en retenant pour eux un apport par doses de charge trimestrielles de 80.000 ou 100.000 UI, afin d'améliorer l'observance de la supplémentation préventive. Chez l'adolescent, ces 2 doses trimestrielles peuvent même être remplacées par une seule dose semestrielle de 200.000 UI, quand le risque d'oubli de la 2^{ème} dose semble élevé [78].

Chez les enfants de 5 à 10 ans, l'absence de données sur le statut en vitamine D en France, en période hivernale, ne permet pas aujourd'hui de recommander une supplémentation systématique. Une étude clinique, prévue durant l'hiver 2011-2012, devrait apporter une réponse pour ce groupe d'âge. C'est sur l'observance de ces recommandations que doivent porter aujourd'hui tous les efforts, en tenant compte des formes galéniques commercialisées (Tableau 3). On utilisera de préférence la vitamine D₃, la vitamine D₂ paraissant moins active.

Tableau 3. Spécialités comportant de la vitamine D₂ ou D₃. Ont été exclus les dérivés hydroxylés (25, 1 et 1-25 hydroxy vitamines D), qui n'ont pas de place dans la prévention et le traitement du rachitisme carenciel, et les produits destinés à la voie parentérale.

VITAMINE D ₃ (Cholécalciférol)	VITAMINE D ₂ (Ergocalciférol)
SANS ASSOCIATION	
PROPHYLAXIE QUOTIDIENNE	
ZYMA D® : 300 UI/Gtte.	STEROGYL®: 400 UI/Gtte. UVESTEROL D®: 800, 1.000, ou 1.500 UI/Dose.
PROPHYLAXIE PÉRIODIQUE	
UVEDOSE® : 100.000 UI/Amp. D ₃ BON® : 200.000 UI/Amp. ZYMA D® : 80.000, 200.000 UI/Amp	Stérogyl 15 A®: 600.000 UI/Amp. (*)
EN ASSOCIATION	
Avec du FLUOR	
ZYMA-DUO® : 150 UI/Gtte et 300 UI/Gtte. FLUOSTEROL® : 800 UI/Dose.	
Avec du CALCIUM	
12 spécialités différentes (**) comportant 200 à 880 UI/ Comp ou Sachet.	Frubiose Vit D® (**): 1.000 UI/Amp.
Avec d'autres VITAMINES	
UI/mL (***)	UVESTEROL « ADEC »® : 1.000

UI : Unités Internationales ; Amp: Ampoule; Gtte: Goutte; Comp: Comprimé.

En majuscules les spécialités les plus utilisées pour la prophylaxie du rachitisme carenciel.

*) Non utilisable chez l'enfant en raison d'une concentration unitaire excessive ; (**): Destinées à l'adolescent et au traitement de l'ostéoporose chez l'adulte ; (***) Destiné au prématuré jusqu'à son terme théorique.

7. 2. En pratique

7. 2. 1. En l'absence de risques particuliers

- Chez la femme enceinte : une dose de charge unique de 80.000 ou 100.000 UI, au début du 7^{ème} mois de grossesse.
- Chez le nourrisson allaité : 1.000 à 1.200 UI/j pendant toute la durée de l'allaitement.
- Chez l'enfant de moins de 18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D₃ : ajouter un complément de 600 à 800 UI/j.
- Chez l'enfant de moins de 18 mois recevant du lait de vache non enrichi en vitamine D₃ : 1.000 à 1.200 UI/j.
- Chez l'enfant de 18 mois à 5 ans : 2 doses de charge trimestrielle de 80.000 ou 100.000 UI en hiver, l'une en novembre, l'autre en février.
- Chez l'adolescent de 10 à 18 ans : 2 doses de charge trimestrielle de 80.000 ou 100.000 UI en hiver, l'une en novembre, l'autre en février, pouvant être remplacées par une dose semestrielle unique de 200.000 UI quand le risque d'oubli de la 2^{ème} dose semble élevé.

7. 2. 1. En présence de risques particuliers

Il peut être justifié de poursuivre la supplémentation toute l'année chez l'enfant de 1 à 5 ans et chez l'adolescent et de proposer 2 doses de charge trimestrielle en hiver entre 5 à 10 ans. Dans certaines situations pathologiques, les doses peuvent être augmentées. Si nécessaire, le dosage de la 25(OH)D guidera la prescription de vitamine D.

Ces risques particuliers sont :

- Forte pigmentation cutanée ;
- Absence d'exposition au soleil estival, affection dermatologique empêchant cette exposition, port de vêtements très couvrants en période estivale ;
- Malabsorption digestive, cholestase, insuffisance rénale, syndrome néphrotique ;
- Certains traitements (rifampicine ; traitement anti-épileptique : phénobarbital, phénytoïne) ;
- Obésité ;
- Enfants victimes de certains régimes aberrants (végétalisme).

8. Conclusion

L'enrichissement systématique des laits destinés aux nourrissons et enfants en bas-âge a entraîné la disparition quasi-totale du rachitisme carenciel en France depuis 1992. Une meilleure connaissance des besoins en vitamine D montre aujourd'hui l'importance de maintenir les concentrations de 25(OH)D circulante à un niveau égal ou supérieur à 50 nmol/L pour assurer une minéralisation osseuse satisfaisante. En Amérique du Nord, les apports recommandés ont été portés en 2010 de 200 à 600 UI/j de 1 à 70 ans. En France, certaines recommandations officielles, comme la circulaire ministérielle de 1971 et les ANC en vitamine D publiés en 2001, doivent aujourd'hui être actualisées. Avec les recommandations actuellement retenues, d'une supplémentation de la femme enceinte d'une part, et d'autre part d'une supplémentation de l'enfant toute l'année jusqu'à 18 mois, et hivernale de 1 à 5 ans et à l'adolescence, un statut vitaminique D satisfaisant peut être obtenu, sous réserve, bien sûr, d'une bonne observance des recommandations. Si la poursuite de la supplémentation entre 5 et 10 ans apparaît logique et sans risque, on manque aujourd'hui d'études cliniques pour la valider en France.

Conflit d'intérêts : aucun

Références

1. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for non skeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008;29:361-8.
2. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, et al. Vitamine D : un acteur majeur en santé ? *Arch Pédiatr* 2010;17:1687-95.
3. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491S-9S.
4. Mallet E. Vitamine D. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002-G-10, 2010.
5. Garabédian M. Physiologie du métabolisme phosphocalcique et osseux et besoins en calcium, phosphore et vitamine D chez l'enfant. In: Garabédian M, Mallet E, Linglart A, et al, editors. *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*. 2^{ème} édition. Paris : Lavoisier, Médecine-Sciences ; 2011, pp. 1-4.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med* 2007;357:266-81.
7. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
8. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, et al. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* 2008;88:513S-9S.
9. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type I diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
10. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing and asthma. *Pediatrics* 2011;127:e180-7.
11. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomized controlled trial. *Trop Med Int Health* 2010;15:1148-55.
12. Feillet F, Vidailhet M. Les rachitismes carentiels. In: Garabédian M, Mallet E, Linglart A, Lienhardt A, editors. *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*. 2^{ème} édition. Paris : Lavoisier, Médecine Sciences ; 2011, pp. 97-107.

13. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, et al. Solar ultraviolet radiation and vitamin D: a perspective. *Am J Public Health* 2007;97:1746-54.
14. Circulaire n° 140 du 6 janvier 1971 du Ministère de la Santé Publique et de la Sécurité Sociale. *Act Soc Hebdo* 767:17-25.
15. Alix D, Laumont-Barny S, Zeghoud F. Carence en vitamine D chez l'enfant de la naissance à 2 ans. Résultats d'une enquête multicentrique réalisée en milieu hospitalier. In : *Journées Parisiennes de Pédiatrie*, Paris, Flammarion, Médecine-Sciences 1991 : pp. 59-65.
16. Arrêté du 13 février 1992 relatif à l'emploi de la vitamine D dans les préparations diététiques pour l'allaitement du nourrisson. *Journal Officiel de la République Française*, 4 mars 1992, p 3243-4. Disponible sur Internet. URL : <http://admi.net/jo/> Page consultée le 30 septembre 2011.
17. Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et modifiant l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des aliments à fins médicales spéciales. *Journal Officiel de la République Française*, 23 avril 2008, Texte 18 sur 139. Disponible sur Internet. URL : <http://admi.net/jo/20080423/ECEC0771649A.html>. Page consultée le 25 septembre 2011.
18. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-81.
19. Mallet E, Gügi B, Brunelle P, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 1986;68:300-4.
20. Duhamel JF, Zeghoud F, Sempé M, et al. Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Etude interventionnelle multicentrique sur les effets biologiques d'un apport répété de 100.000 UI de vitamine D₃. *Arch Pédiatr* 2004;7:148-53.
21. Esterlé L, Jehan F, Sabatier JP, et al. Higher milk requirements for bone mineral accrual in adolescent girls bearing specific Caucasian genotypes in the VDR promoter. *J Bone Miner Res* 2009;24:1389-97.
22. Sinotte M, Diorio C, Bérubé S, et al. Genetic polymorphisms of the vitamin D binding protein and plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:634-40.
23. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, et al. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000;137:153-7.

24. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, et al. Nutritional rickets among children in the United-States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (Suppl 6):1697-705.
25. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-8.
26. Lips P. Relative value of 25(OH) D and 1,25(OH)₂D measurements. *J Bone Miner Res* 2007;22:1668-71.
27. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, et al. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporosis Int* 1999;9:394-7.
28. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
29. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1997S-2008S.
30. Garabédian M, Vainsel M, Mallet E, et al. Circulating vitamin D metabolite concentrations in children with nutritional rickets. *J Pediatr* 1983;103:381-6.
31. Cashman KD. Vitamin D in childhood and adolescence. *Postgraduate Med J* 2007;83:230-5.
32. Andersen R, Mølgaard C, Skovgaard LT, et al. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:533-41.
33. Zeghoud F, Delaveyne R, Rehel P, et al. Vitamine D et maturation pubertaire. Intérêt et tolérance d'une supplémentation vitaminique en période hivernale. *Arch Pédiatr* 1995;2:221-6.
34. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, et al. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int* 2005;77:348-55.
35. Mallet E, Claude V, Basuyau JP, et al. Statut calcique et vitamine D des enfants d'âge préscolaire. A propos d'une enquête pratiquée en région rouennaise. *Arch Pédiatr* 2005;12:1797- 803.
36. Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, et al. Evaluation de la prescription vitaminique D en France avant 5 ans. Communication orale (O.55). Congrès de la Société Française de Pédiatrie, Marseille, 11-14 mai 2011.
37. Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H, et al. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 1997;65:771-8.

38. Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010;25:14-9.
39. European Food Safety Authority (EFSA). Tolerable upper levels for vitamins and minerals. 2006. Disponible sur Internet. URL : <http://www.efsa.europa.eu/en/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>. Page consultée le 25 Septembre 2011.
40. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (Suppl 6):1752-8.
41. Mallet E, Gaudelus J, Reinert P et al. Le rachitisme symptomatique de l'adolescent. *Arch Pédiatr* 2004;11:871-8.
42. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
43. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res* 2011;26:455-7.
44. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649-50.
45. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int* 1997;7:439-43.
46. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. November 2010. Disponible sur Internet URL: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13050. Page consultée le 25 septembre 2011.
47. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-6.
48. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:505-12.
49. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001;107:E53.

50. Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr* 2003;78:485-92.
51. Hill TR, Cotter AA, Mitchell S, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone relationship in adolescents and its association with bone health parameters: analysis of the Northern Ireland Young Heart's Project. *Osteoporosis Int* 2010;21:695-700.
52. Esterlé L, Nguyen M, Walrant-Debray O, et al. Adverse interaction of low-calcium diet and low 25(OH)D levels on lumbar spine mineralization in late-pubertal girls. *J Bone Miner Res* 2010;25:2392-8.
53. Hill KM, McCabe GP, McCabe LD, et al. An inflexion point of serum 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone is not evident from multi-site pooled data in children and adolescents. *J Nutr* 2010;140:1983-8.
54. Tylavsky FA, Ryder KM, Li R, et al. Preliminary findings: 25(OH)D levels and PTH are indicators of rapid bone accrual in pubertal children. *J Am Coll Nutr* 2007;26:462-70.
55. Abrams SA, Hicks PD, Hawthorne KM. Higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in school-age children are inconsistently associated with increased calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2421-7.
56. Outila TA, Kärkkäinen MUM, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2001;74:206-10
57. Cashman KD, Hill TR, Cotter AA, et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1039 - 44.
58. Lehtonen-Veromaa MK, Möttönen TT, Nuotio IO, et al. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1446- 53.
59. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in schoolchildren: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:405-12.
60. Viljakainen HT, Natri AM, Kärkkäinen MM, et al. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. *J Bone Miner Res* 2006;21:836-44.

61. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, et al. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011 Jan 25; 342: c7254. d:10.1136/bmj.c7254.
62. Thacher TD, Abrams SA. Relationship of calcium absorption with 25(OH)D and calcium intake in children with rickets. *Nutr Rev* 2010;68:682-8.
63. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, et al. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 2008;138:1482-90.
64. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, et al. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 2005;105:971-4.
65. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
66. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D₃ is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:575-9.
67. Garabédian M, Menn S, Walrant-Debray O, et al. Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. Validation d'un abaque décisionnel non invasif prenant en compte l'exposition solaire et les apports exogènes de vitamine D. *Arch Pédiatr* 2005;12 :410-9.
68. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires (INCA 2) (2006-2007). Septembre 2009. Disponible sur Internet. URL : <http://www.anses.fr/Documents/PASER-Ra-INCA2.pdf>. Page consultée le 25 septembre 2011.
69. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics. Section on breastfeeding et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52.
70. Cashman KD, FitzGerald AP, Viljakainen HT, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adolescent white girls. *Am J Clin Nutr* 2011;93:549-55.
71. Vervel C, Zeghoud F, Boutignon H, et al. Laits enrichis et suppléments oraux en vitamine D. Comparaison de l'effet de deux doses de vitamine D (500 et 1.000 UI/j) pendant le premier trimestre de la vie. *Arch Pédiatr* 1997;4:126-32.
72. Fantino M, Gourmet E. Apports nutritionnels en France en 2005 chez les enfants âgés de moins de 36 mois. *Arch Pédiatr* 2008; 15 (Hors série n°4):34-45.

73. Ghisolfi J, Vidailhet M, Fantino M, et al. Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Lait de vache ou lait de croissance : quel lait recommander pour les enfants en bas-âge (1-3 ans) ? Arch Pédiatr 2011;18:355-8.
74. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. Am J Clin Nutr 1999;69:842-56.
75. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the counter supplement. N Engl J Med 2001;345:66-7.
76. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. N Engl J Med 1992;326:1173-7.
77. Markestad T, Hesse V, Siebenhuner M, et al. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium and phosphorus. Am J Clin Nutr 1987;46:652-8.
78. Mallet E, Philippe F, Castanet M, et al. Administration orale hivernale d'une dose unique de 200.000 UI de vitamine D₃ chez l'adolescent en région normande : évaluation de sa tolérance et du statut vitaminique D obtenu. Arch Pédiatr 2010;17: 1042-6.