

Vitamines D₃K₂



Ce pictogramme mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du PHOTOCOPIAGE.

Nous rappelons à nos lecteurs français que le Code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droits. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation, en France, du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris) et en Belgique, de Reprobel (rue du Prince Royal 87 B-1050 Bruxelles).



Toute reproduction, adaptation, représentation ou traduction, même partielle, du présent ouvrage, sous la forme de textes imprimés, de microfilms, de photographies, de photocopies ou de tout autre moyen chimique, informatique, électronique ou mécanique ne peut être réalisée sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

Tous droits réservés pour tous pays
y compris les états de l'ex-URSS et la Chine.

Traduction du texte allemand du Dr Jacob : Marco Pietteur

© marco pietteur, éditeur
ISBN 978-2-87211-167-1
Dépôt légal 2019/5053/F2
2^e édition augmentée : novembre 2020

22, route des Fagnes – B-4190 Ferrières (Belgique)
Tél. : + 32 (0) 4 365 27 29 – Fax : + 32 (0) 4 341 29 21
Courriel : infos@mpeditons.be



Nous remercions madame Françoise Noel de nous avoir autorisé à utiliser ses illustrations (Figures 1, 2, 3, 4, 9).

Dr Stéphane Résimont
Docteur en Médecine

Vitamines D₃K₂

Vitamines essentielles
au quotidien pour tous

D : oui, sans modération

Associer **K** & **D** ! Évidemment et à tout âge !

Ne pas oublier : associer les
minéraux alcalins !

MedicatriX



Le petit mot de l'auteur, le Dr Stéphane Résimont

Vitamine D : on attend des taux constants supérieurs à 60 ng/mL voire 80 ng/mL.

► Foie – Rein & Cholestérol

Pour que la synthèse de la vitamine D, qui se fait dans la peau grâce au cholestérol, soit complète, un passage par le rein et le foie est nécessaire. D'une part, il faut du cholestérol pour fabriquer de la vitamine D. C'est pourquoi les patients qui prennent des anti-cholestérolémiants (statines) risquent d'avoir un problème pour fabriquer de la vitamine D par manque de cholestérol. D'autre part, il est important d'avoir un foie qui fonctionne correctement pour que la première étape d'oxydation qui s'y déroule se fasse correctement.

► Vitamines D₃K₂ - mariage arrangé

Par ailleurs, la vitamine D travaille en couple pour jouer sa 1^{re} fonction de renfort de l'ossature, elle le fait de concert avec son « compagnon forcé », la vitamine K. Celle-ci prend le calcium qui se trouve dans la circulation sanguine et le fixe sur les os, empêchant ainsi qu'il se dépose là où il ne doit pas le faire, dans les vaisseaux sanguins. Le responsable de ce mariage arrangé n'est rien d'autre que la vitamine A. En effet, pour s'exprimer et activer ses gènes cibles, la vitamine

D le fait si et seulement si de la vitamine A est disponible. Vitamines D, K & A forment donc le trio inséparable pour que votre organisme fonctionne en santé.



Fig. 1 : La vitamine D agit en synergie avec les vitamines K et A

➤ Vitamine D : carence, posologie et santé

La déficience est systématique en Europe du Nord et encore plus importante chez les personnes de peau foncée, se cachant du soleil et/ou utilisant systématiquement des crèmes à indice de protection élevé. La déficience en vitamine D dans nos contrées est encore plus courante que la déficience en magnésium (90 % de la population non sportive et 100 % des sportifs non complémentés) et en oméga 3 (95 % de la population).

L'être humain nécessite un ensoleillement du corps entier de 30 à 45 minutes par jour, chaque jour de l'année à une latitude inférieure à celle de Barcelone (le soleil d'hiver en Europe du Nord ne génère aucune vitamine D par la peau). Des personnes vivant dans des pays constamment ensoleillés peuvent également être en carence extrême si

elles évitent le soleil ou sont trop couvertes (désir de peau blanche, croyances religieuses).

Une crème de protection solaire facteur 8 diminue de 95 % la production de vitamine D dans la peau; une surprotection solaire est globalement plus délétère pour la santé qu'une surexposition.

Dans ma pratique, je note que 90 % des patients non complémentés sont en dessous des 30 ng/ml et 100 % en dessous des 50 ng/ml. Il est donc évident qu'une complémentation systématique doit être instaurée.

À noter que dans les années 1980, époque où on croyait encore la vitamine D ne servait qu'à faire de l'os, les recommandations étaient: taux supérieur à 20 mg/l.

Comme je l'expliquais dans une interview avec Jade Perraud, un bon dosage en vitamine D doit être compris entre 70 ng/ml à 90 ng/ml, ce qui équivaut à 180 à 200 nmol/l en unité française. Quand on parle de dosage à 30 ng/ml, c'est la norme pour la prévention partielle de l'ostéoporose, mais la norme pour une bonne santé physique, psychique et de prévention de maladies auto-immunes, pour le cancer ou les maladies de la thyroïde est de 70 à 90 ng/ml.

Un déficit de vitamine D donne lieu à:

- si inférieur à 20 ng/ml (10 à 15 % de la population non complémentée):
 - possibilité de faiblesse et douleurs musculaires même au repos pouvant en imposer pour une fibromyalgie;
- si inférieur à 30 ng/ml (85 %):
 - ostéomalacie et ostéoporose;
- si inférieur à 60 ng/ml (100 %):
 - dépression chronique,

- augmentation du risque de SEP (sclérose en plaques),
- diabète de type 1,
- augmentation de la résistance à l'insuline et au diabète de type 2,
- diminution des défenses immunitaires (infections, herpès, etc.),
- favorise le risque de cancer du sein (le taux de vitamine D lors du diagnostic d'un cancer du sein est prédictif de ses chances de guérison), du côlon, de la prostate (probablement 70 % de cancers totaux de plus), cancer rénal, pancréatique, leucémie,
- favorise le risque de cancer du sein, du côlon, de la prostate (probablement 70 % de cancers totaux de plus),
- chute chez les personnes âgées par faiblesse musculaire, catabolisme (perte) musculaire,
- baisse de l'IGF1 (hormone de croissance),
- frein complet à l'amaigrissement par dysfonctionnement musculaire.

Il y a 20 à 30 ans, lorsque l'on croyait que la vitamine D ne servait qu'à faire de la matière osseuse (malheureusement, encore légion chez la plupart des médecins), on recommandait 25 000 unités/mois = 830 U.I./jour.

En Belgique, les taux recommandés sont de 800 U.I./jour, tandis qu'en France ils viennent de passer de 200 à 600 U.I./jour. Cependant, ces taux ne tiennent pas compte des récentes études qui recommandent plutôt 5 000 à 10 000 unités/jour (dans les pays non ensoleillés ou si pas d'exposition d'une grande partie du corps au soleil, quotidiennement). Ces dernières valeurs doivent également tenir compte du poids corporel et des capacités d'assimilation de chaque personne. En effet, en ce qui concerne les capacités d'assimilation

de la vitamine D, certains patients sont génétiquement en difficulté d'absorption de la vitamine D et d'autres, qui ne digèrent pas bien les graisses, l'absorbent plus difficilement, car en tant que vitamine liposoluble, elle est absorbée avec les graisses et dépend de la sécrétion biliaire.

Se basant sur une vingtaine d'études, les figures 1 et 2 permettent d'estimer l'effet protecteur de la vitamine D en fonction de son dosage sérologique (effet protecteur « dose dépendant »). Il est possible d'agir en prévention contre plusieurs maladies en ayant un dosage sérique de 25-OH vitamine D adéquat, notamment à l'aide de la supplémentation. Les effets protecteurs sont obtenus soit immédiatement (diabète de type 1, cancers du sein et de la prostate, asthme, fractures, grippe...) (fig. 2), soit à vie (fig. 3). Lorsqu'on atteint 60 ng/ml, l'effet protecteur se rencontre pour de nombreux cancers : cancers du pancréas, de la vessie, leucémie, cancers du col de l'utérus, du côlon... (Gorham *et al.*, 2007 ; Garland *et al.*, 2008 ; Li *et al.*, 2007 ; Tworoger *et al.*, 2007 ; Mohr, 2006 et 2007 ; Purdue *et al.*, 2007 ; Lappe *et al.*, 2007).

Si vous passez de l'état de carence (< 10 ng/ml de vitamine D sérique) à l'état optimal (entre 50 et 75 ng/ml), vous baissez votre risque de :

- 50 % d'infectus,
- 80 % de sclérose en plaques,
- 83 % de grippe,
- 50 % de fracture et d'ostéoporose,
- 71 % de diabète de type 1,
- 83 % de cancer du sein,
- 80 % de cancer du côlon,
- 50 % de leucémie,
- 65 à 75 % de cancer du pancréas, de la vessie et du rein,
- 63 % d'asthme.

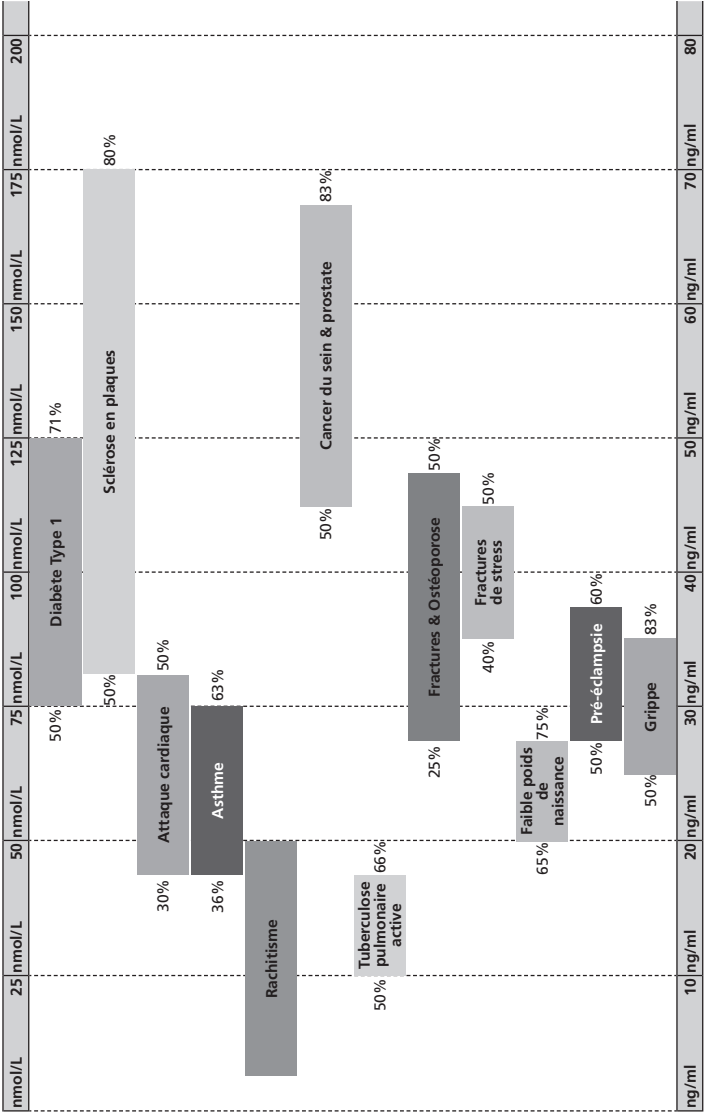


Fig. 2: complémentation de la vitamine D et son incidence sur les maladies: avantages immédiats.

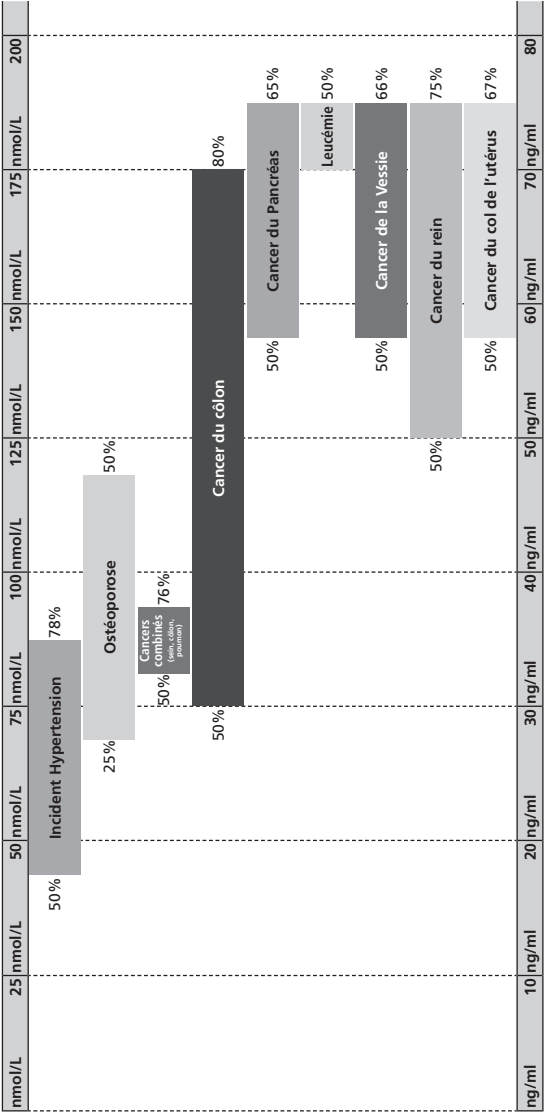


Fig. 3 : complémentation de la vitamine D et son incidence sur les maladies : avantages à vie.

Vitamine D et sclérose en plaques (SEP) : l'épidémiologie de la sclérose en plaques recouvre parfaitement l'épidémiologie de la déficience en vitamine D et aux États-Unis certaines études sont faites actuellement avec des supplémentations de l'ordre de 100 000 U.I. par jour chez les patients atteints de sclérose en plaques.

Vitamine D et immunité: il est reconnu que la déficience en vitamine D augmente la pathologie infectieuse.

Vitamine D et muscle: lorsque la vitamine D est hyper basse, < 12 à 15 ng/ml, les patients se plaignent fréquemment de douleurs déjà au repos et de faiblesse musculaire. Par ailleurs, une carence en vitamine D entraîne un dysfonctionnement musculaire qui est probablement responsable d'un frein à l'amaigrissement qui peut être considérable. En effet, les patients souffrant de douleurs musculaires ont moins tendance à bouger, moins tendance à vouloir faire du sport ou de l'exercice et ils mangent des hydrates de carbone qu'ils stockent sous forme de graisse. Énormément de patients « fibromyalgiques » sont, en fait, carencés en vitamine D, magnésium et coenzyme Q10, ont un taux de cortisol effondré (parallèlement à l'effondrement de la DHEA), un taux de sérotonine cérébrale (molécule du bien-être, de la non-dépression) trop bas: sa synthèse se fait grâce aux protéines du petit-déjeuner moyennant des taux suffisants de vitamines B9 (50 % carence), B12 (80 % de carence), magnésium (90 % de carences), vitamine D (100 % de carencés), fer (80 % des femmes fatiguées), zinc (50 %...).

Vitamine D et cancer: la déficience en vitamine D pourrait augmenter de 70 % le risque de cancer du sein, du côlon, de la prostate et d'autres.

Vitamine D et psychiatrie: étant donné son rôle dans l'activité des neuromédiateurs, la déficience en vitamine D est peut-être associée à des dépressions rebelles, la schizophrénie.

Le risque de surdosage est quasi inexistant: la vitamine D pourrait en dose excessive provoquer une calcification des vaisseaux, raison pour laquelle la vitamine K₂ devrait lui être associée dans tous les cas. Dans les pays européens situés au nord (Belgique, Finlande, Allemagne...), il semblerait qu'une supplémentation de l'ordre de 5000 à 10000 U.I. par jour, c'est-à-dire 30000 à 50000 U.I. par semaine, pourrait être recommandée tout au long de l'année. En effet, 15 jours de vacances au soleil, avec utilisation d'une crème protectrice, ne permettent pas de stocker la quantité de vitamine D nécessaire pour maintenir son taux constant tout au long de l'année.

Remarque: les compléments proposés en pharmacie contiennent fréquemment de l'ordre de 200 à 2000 U.I./jour ! Privilégiez les compléments alimentaires dans lesquels la vitamine D est soluble dans une huile, ce qui permet d'augmenter sa biodisponibilité. Ce complément doit aussi être mis en présence d'un antioxydant naturel, comme la vitamine E (tocophérols). Les compléments alimentaires Vitamine D₃K₂ de Dr Jacob's® ou Vitamine D₃ FORTE de Dr Jacob's® respectent tous ces critères. Vous les trouvez chez *Naturamedicatrix*.

En résumé, environ 3 % de notre génome répond à la vitamine D. Ce qui explique ses nombreuses fonctions qui seront évoquées dans ce livre. Cela explique aussi le fait qu'elle agit quasiment partout (pas que dans les os !): dans les muscles, dans le cerveau, dans le foie, dans les cellules immunitaires... Mais ce qu'il ne faut pas oublier, c'est que

cette vitamine D n'agit pas seule. Il est donc important de vérifier que les autres paramètres soient corrects.

Traitement :

Pour TOUS, se compléter !

Dr. S. Résimont





Les informations importantes en bref

La vitamine D₃ joue désormais un rôle de premier plan parmi les vitamines, voire les hormones stéroïdes. Par conséquent, de nombreuses personnes font vérifier leur taux sérique de vitamine D. Si une carence est constatée, les personnes concernées se demandent généralement quelle quantité de vitamine D elles devraient utiliser et pendant combien de temps. Par contre, le rôle synergique important de la vitamine K₂ et des minéraux demeure largement inconnu.

➔ Niveaux sériques de vitamine D recommandés et supplémentation

Une prise de sang pour analyser la valeur sérique de 25-OH vitamine D permet de déterminer le taux individuel de vitamine D.

L'American Geriatrics Society a formulé une recommandation particulière pour les personnes âgées. Pour atteindre des taux sériques de vitamine D ≥ 75 nmol/l (≥ 30 ng/ml), les personnes de 70 ans et plus doivent prendre quotidiennement 4 000 U.I. de vitamine D *via* une

supplémentation. La société se base sur des études dans lesquelles il a été démontré que ces taux sériques réduisent le risque de chutes et de fractures dans cette population.

Se basant sur les recommandations de diverses organisations et sociétés, combinées aux conclusions sur la réduction des chutes et des fractures, de nombreux médecins suivent le classement suivant des taux sériques de vitamine D :

Classification	Taux sérique de vitamine D	
	[nmol/l]	[ng/ml]
Optimal	75-125	30-50
Suffisant	50-75	20-30
Insuffisant	30-50	12-20
Déficient	<30	<12

D'autres médecins suivent les dernières recommandations d'études plus récentes. Ceux-ci cherchent à atteindre un taux optimal compris entre 150 et 175 nmol/l ou entre 60 et 70 ng/ml. Dans ce cas, la classification est la suivante :

Classification	Taux sérique de vitamine D	
	[nmol/l]	[ng/ml]
Optimal	150-175	60-70
Suffisant	50-150	20-60
Insuffisant	30-50	12-20
Déficient	<30	<12
Toxique	>375	>150

Plusieurs études ont montré que la prise de plus 10 000 UI (250 µg) par jour n'engendre pas d'effet secondaire (Glade, 2012 ; Vieth, 1999).

► Dosage sanguin : pour qui ?

Toutes les personnes susceptibles de présenter une carence ou une insuffisance en vitamine D :

- les personnes âgées (surtout celles en maison de repos ou dans les hôpitaux) ;
- les personnes qui s'exposent peu au soleil, quel qu'en soit le motif ;
- les personnes à la peau foncée et qui vivent éloignées de l'Equateur
- en cas d'ostéoporose ;
- en cas de maladie inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, Lyme...) ;
- en cas de prises de certains médicaments qui favorisent l'ostéoporose (corticothérapie au long cours, héparines au long cours...) ;
- les personnes obèses ou sous statines ;
- les personnes qui assimilent moins bien les lipides (intestins irritables, maladie de Crohn, maladies hépatiques...) ;
- certaines pathologies chroniques sévères favorisant la carence (diabète, insuffisance cardiaque, maladies auto-immunes, cancers...) (Castronovo *et al.*, 2015).

Par exemple, une méta-analyse (Sadeghian M. *et al.*, 2016) récente confirme que la supplémentation en vitamine D est bénéfique en cas de maladie de Crohn. Le taux sérique de vitamine D est proportionnel à l'avancée de la maladie. Plus elle est installée, plus le taux est bas.

► Dose initiale et biodisponibilité

Si une carence en vitamine D a été détectée, le taux sérique devrait d'abord être rapidement augmenté (traitement d'attaque). Puisque la vitamine D est une vitamine

liposoluble, les compléments alimentaires où la vitamine D est solubilisée dans de l'huile sont les mieux adaptés. Sous cette forme, la biodisponibilité de la vitamine D liposoluble est la meilleure. Par exemple, la vitamine D peut être solubilisée dans de l'huile de tournesol ou dans de l'huile de coco avec triglycérides à chaînes moyennes (MCT).

Nous verrons ultérieurement différentes formules fréquemment utilisées pour augmenter le dosage de la vitamine D, que ce soit progressivement ou non.

Dans mon expérience quotidienne en consultation, en cas de forte carence en vitamine D, je conseille 20 000 U.I. pendant 2 à 4 semaines. Ensuite, diminuer à 10 000 U.I. par jour jusqu'à la prochaine prise de sang où le dosage quotidien pourra être mieux défini.

» Dose d'entretien

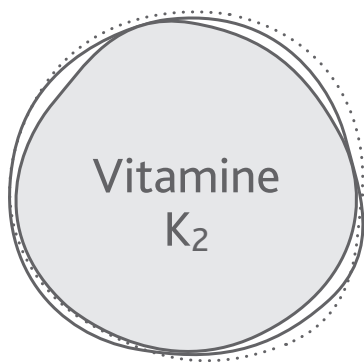
Après la posologie initiale qui a pour but une augmentation du taux sanguin de vitamine D, une dose d'entretien de 40 à 60 U.I./kg/jour de vitamine D₃ (voire même 100 U.I./kg/jour pour certains professionnels de santé) doit être appliquée afin de maintenir la valeur atteinte. En plus du poids corporel, le calcul de la posologie d'entretien doit également tenir compte des processus inflammatoires possibles, de la capacité d'absorption ainsi que de la production de vitamine D par l'organisme suite à l'exposition au soleil.

Il arrive très fréquemment que je conseille plutôt 100 U.I./kg/jour de vitamine D₃. Donc 1 000 U.I./jour pour un enfant de 10 kg, 2 000 U.I. pour un enfant de 20 kg etc. Dès que le patient atteint 50 kg, je conseille alors entre 5 000 à 10 000 U.I. en fonction du taux sérique initiale et après supplémentation.

Environ 10 semaines après le début de la supplémentation en vitamine D, les taux sériques doivent être revérifiés. Des valeurs trop élevées ou trop basses peuvent alors être réajustées en conséquence, avec une adaptation de la dose d'entretien.

Conseil : il est important de maintenir les taux sériques de vitamine D constants tout au long de l'année. Par conséquent, il est préférable de consommer chaque jour de plus petites quantités de vitamine D, au lieu d'une unique dose chaque mois.





➔ Mécanisme d'action de la vitamine K₂

La vitamine K₂ est un cofacteur de l'enzyme γ -glutamate carboxylase : elle provoque la γ -carboxylation (activation) du glutamate dans certaines protéines, p.ex. dans l'ostéocalcine et dans la protéine gla matricielle (MGP). Les protéines activées peuvent lier le calcium et atténuer divers effets de la vitamine K₂.

La vitamine K₂ a également des effets anti-inflammatoires *via* l'inhibition de NF- κ B.

➔ Le paradoxe du calcium

Le calcium est essentiel pour la bonne santé des os. Pourtant, les populations avec l'apport en calcium le plus conséquent ont le taux de fracture de la hanche le plus élevé. L'explication de ces relations apparemment paradoxales est la suivante : pour transporter le calcium des vaisseaux sanguins aux os, l'organisme a besoin de vitamine K₂. En cas de carence en vitamine K₂, le calcium ne peut pas être transporté en quantités suffisantes.

La vitamine K₂ fonctionne en synergie avec la vitamine D lorsqu'il s'agit de stocker du calcium dans les os. La vitamine K₂ doit également être supplémentée, surtout avec la vitamine D, à long terme et à forte dose, car elle peut être rapidement utilisée par l'organisme. Une carence en vitamine K₂ peut avoir des conséquences néfastes, par exemple des dépôts de calcium dans les tissus autres que les os (comme les artères ou les reins).

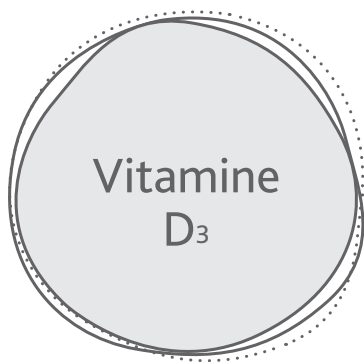
Notons d'ailleurs que des niveaux élevés de calcium augmentent le risque de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. D'où l'importance de s'intéresser à la composition des compléments alimentaires. Certains proposant des hautes doses de calcium avec de faibles dosages en vitamine D, ceux-ci sont particulièrement à éviter.

➔ Supplémentation en vitamine K

La dose de prévention conseillée est de 0,5 à 1 µg de vitamine K₂ par kg de poids corporel par jour. En cas d'ostéoporose ou d'autres maladies imputables à une carence en vitamine K, il est conseillé de se supplémenter chaque jour avec 2 à 4 µg de vitamine K₂/kg de poids corporel.

Si vous appliquez une posologie de 800 U.I. de vitamine D₃ par jour, vous devez prendre environ 20 µg de vitamine K₂ MK-7. Par exemple, si vous prenez chaque jour 5 600 U.I. de vitamine D₃, il est conseillé de prendre 140 µg de vitamine K₂.

Cependant, en cas de prise d'anticoagulants de type coumarine, la prise de vitamine K₂ ne doit être utilisée qu'après consultation de votre médecin traitant, car des interactions médicamenteuses sont possibles. *Dans ma pratique quotidienne, je n'élimine généralement pas la supplémentation en vitamine K, mais diminue son dosage quotidien.*



➔ Études sur la vitamine D et les carences en vitamine D

La carence en vitamine D est répandue : elle touche la majorité de la population mondiale et dépend très peu de la nutrition. Un apport suffisant de vitamine D est particulièrement important pour le système immunitaire (protection contre les infections). La vitamine D est également nécessaire pour la fonction musculaire normale et pour le métabolisme osseux (protection contre l'ostéoporose). La vitamine D, qui joue un rôle dans la prévention des maladies auto-immunes, peut également prévenir les cancers en régulant la division cellulaire (voir Fig. 4).

Les actions de la vitamine D, en dehors de ses effets sur l'ossature, dépendent de l'expression de différents gènes dans différents organes tels que le cerveau, la prostate, le côlon et les cellules du système immunitaire, ce qui explique son possible rôle dans l'apparition de certaines maladies. Dans ces cas, le mécanisme d'action de la vitamine D est analogue à celui des hormones stéroïdes. D'ailleurs la voie de synthèse de la vitamine D est tout à fait semblable, *via* la « brique cholestérol », aux autres stéroïdes (DHEA, testostérone, œstrogène, progestérone...).

Les essentiels: Vitamine D

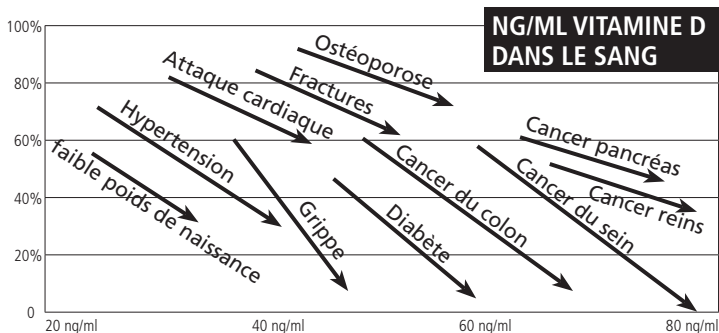


Fig. 4: Effets protecteurs de la vitamine D en fonction de ses taux sériques.

➔ Vitamine D chez les enfants/adolescents

Les enfants et adolescents ont un besoin accru en vitamine D, car celle-ci est nécessaire pour la croissance des muscles et des os. Pourtant, une carence en vitamine D est souvent observée pendant cette période (Holick *et al.*, 2011).

Un faible taux de vitamine D a récemment été signalé chez les enfants et les adolescents dans des pays du Moyen-Orient comme l'Iran (Kelishadi *et al.*, 2014; Neyestani *et al.*, 2012), l'Arabie saoudite (Al-Daghri *et al.*, 2016), la Jordanie (Gharaibeh *et al.*, 2009) et les Émirats arabes unis (Muhairi *et al.*, 2013), ainsi qu'en Asie du Sud-Est (Smith *et al.*, 2016; Al-Sadat *et al.*, 2016), en Europe (Cashman *et al.*, 2016) et aux États-Unis (Rovner *et al.*, 2008).

Peu d'études ont évalué les effets d'une supplémentation en vitamine D sur les niveaux sériques de 25-OH-D chez les enfants et les adolescents.

Selon les recommandations de l'Institute of Medicine (IOM) en 2011, l'apport alimentaire quotidien recommandé est de 600 U.I. pour les enfants et les adolescents âgés de 9 à 18 ans. Par contre, l'Endocrine Society estime qu'ils ont besoin d'au moins 600 U.I. de vitamine D par jour, et au moins 1000 U.I. de vitamine D sont essentielles pour maintenir des niveaux de 25-OH-D supérieurs à 30 ng/ml. Les recommandations de l'IOM se basent sur un niveau cible de ≥ 20 ng/ml de 25-OH-D, alors que les recommandations de l'Endocrine Society sur un niveau cible de ≥ 30 ng/ml.

Cependant, dans ma pratique quotidienne et dans l'optique d'atteindre 60 à 80 ng/mL de vitamine D, il faut plutôt conseiller la prise de 60 à 100 U.I. de vitamine D/kg/jour.

► Le pic de masse osseuse

L'enfance, à partir de 10 ans, ainsi que la puberté, sont des étapes importantes pour le développement des os. C'est au cours de ces périodes que le « pique de masse osseuse » se constitue pour le reste de la vie. Celui-ci décrit la valeur maximale de la densité minérale osseuse chez l'homme ou la femme (voir Fig. 5).

Il faut attendre l'âge de 25-30 ans environ pour atteindre ce pic de masse osseuse qui augmente néanmoins constamment avant cette période pendant les processus de développement. La puberté et la période qui la précède sont deux moments décisifs pour la construction de ce pic de masse osseuse.

L'activité sportive est le deuxième facteur le plus important en plus de la nutrition.

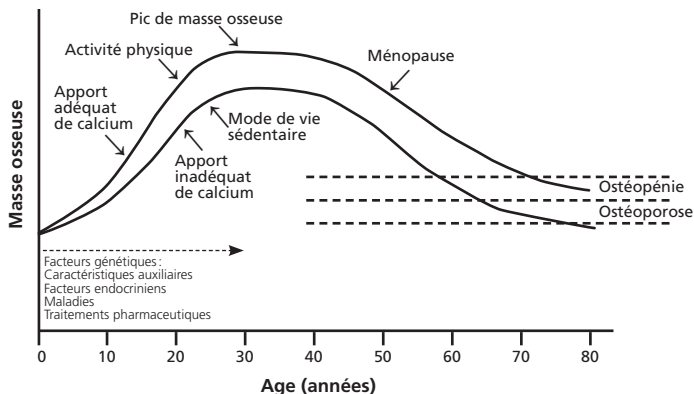


Fig. 5: Facteurs qui influencent le pique de masse osseuse et le risque d'ostéopénie/ostéoporose à l'âge adulte. Source : Stagi S. et al., 2014.

La vitamine D est nécessaire à la croissance et au développement des os chez l'enfant. C'est pourquoi il est important de lui en apporter des niveaux adéquats, et pas seulement en hiver. Dès l'âge de 1 an et plus, nous recommandons de donner 1 goutte de vitamine D₃K₂ de Jacob's® medical (équivalent à 800 U.I. de vitamine D₃ et 20 µg de vitamine K₂).

Outre les vitamines D et K, les minéraux comme le magnésium et le calcium sont importants pour maintenir des os de qualité, même chez les enfants. Malheureusement, beaucoup de jeunes filles adolescentes présentent souvent une valeur très faible, on pourrait même dire fortement carencées en ces différents minéraux nécessaires à leur bon développement osseux. En effet, les adolescents pensent généralement à autre chose qu'à une alimentation saine et à la formation de leurs os pendant la puberté !

Il est donc important que les thérapeutes et parents y pensent pour eux.

► Amélioration de la santé dentaire pendant l'enfance

Dans un essai clinique randomisé d'une durée de 6 ans (Nørrisgaard *et al.*, 2019), 623 femmes enceintes ont été supplémentées en vitamine D à forte dose au cours du troisième trimestre. Cette supplémentation a permis de réduire d'environ 50 % les risques de défauts de l'émail chez la progéniture. La supplémentation en vitamine D pendant la grossesse devrait être systématique afin de réduire les défauts de l'émail chez les enfants.

➔ Métabolismes osseux et musculaire

Dans les carences graves en vitamine D (<25 nmol/l ou 10 ng/ml), des troubles de la minéralisation osseuse se produisent. Cette maladie est appelée rachitisme chez les enfants ou ostéomalacie chez les adultes. Des niveaux faibles de vitamine D ont également un effet négatif sur les muscles qui se manifestent par une faiblesse musculaire et des douleurs. La supplémentation en vitamine D augmente la densité osseuse et réduit le risque de fractures, mais le muscle est également renforcé, car la vitamine D améliore la synthèse des protéines musculaires et l'afflux de calcium dans les cellules musculaires (Gröber *et al.*, 2013).

Une étude pilote récente a montré que des personnes plus âgées et autonomes ont augmenté leur taux sanguin de vitamine D en recevant un supplément de vitamine D de 100 000 U.I. par mois. Le risque de chute a également été réduit (Houston *et al.*, 2015). D'autre part, une autre étude met en garde contre la consommation mensuelle de fortes doses de vitamine D (60 000 U.I.). Bien que la supplémentation en vitamine D3 ait amélioré les taux

sériques, elle a également augmenté le risque de chute par rapport au groupe recevant 24 000 U.I. (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2016).

Une méta-analyse de 2 426 sujets âgés de 65 ans et plus a montré que le risque de chute est diminué de 23 % pour les valeurs sériques de vitamine D supérieures à 60 nmol/l (24 ng/ml) par rapport aux valeurs inférieures (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009a). Une autre étude montre qu'une bonne supplémentation en vitamine D influence positivement la force musculaire, essentielle pour diminuer le taux de chute chez les personnes âgées (Bischoff *et al.*, 1999). Grâce aux effets bénéfiques de la vitamine D sur la minéralisation osseuse, la supplémentation en vitamine D réduit également le taux de fractures osseuses chez les personnes âgées, comme le montre une autre méta-analyse (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009b).

→ Diabète

Diverses études ont montré que des concentrations sériques suffisantes en vitamine D diminuent le risque du diabète sucré de type 1 et de type 2. Les enfants ayant reçu une supplémentation appropriée de vitamine D au cours de la première année de vie (2 000 U.I./jour) avaient un risque réduit de développer un diabète sucré de type 1 plus tard dans la vie. Une influence positive de l'apport en vitamine D chez la femme enceinte pouvait également être observée (Gröber *et al.*, 2013).

L'ingestion de suppléments de vitamine D améliore également la sensibilité à l'insuline et réduit la résistance à l'insuline chez les femmes. En revanche, une carence en vitamine D accélère la progression du prédiabète vers le diabète sucré de type 2 (Gröber *et al.*, 2013).

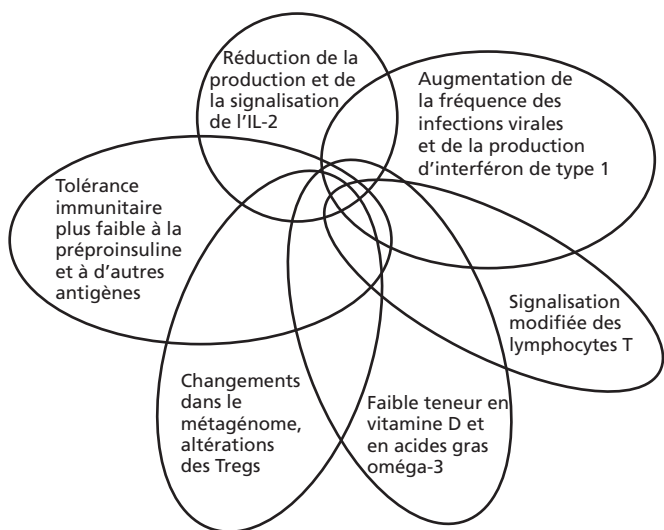


Figure 6 : une tempête parfaite pour le développement du diabète de type 1.
Représentation des différents facteurs qui favorisent le développement du diabète de type 1.
Source : Herbert. et al. (2011).

➔ Stéatose hépatique non alcoolique (NASH) chez l'enfant

De nos jours, la stéatose hépatique non alcoolique, aussi appelée NASH (non alcoholic steatotic hepatitis), est devenue la maladie chronique du foie la plus répandue chez les enfants et les adolescents. La graisse s'accumule dans le foie (stéatose) qui est enflammé et présente des lésions cellulaires identiques à celles causées par une hépatite alcoolique.

Une méta-analyse récente (Zhu *et al.*, 2019) conclut qu'une déficience en vitamine D est associée à la stéatose hépatique non alcoolique. En effet, les résultats ont montré que les taux de vitamine D étaient plus faibles chez les enfants et les adolescents atteints de stéatose hépatique non alcoolique que chez les enfants qui ne l'étaient pas.

Les résultats indiquent que la carence en vitamine D prévaut chez les enfants et les adolescents atteints de stéatose hépatique non alcoolique. La vitamine D peut être associée à la progression et à la gravité de la maladie. Par conséquent, les études futures devraient se concentrer sur les mécanismes qui peuvent relier la carence en vitamine D et les enfants et adolescents atteints de la maladie.

Une des causes de la stéatose hépatique est bien le manque de vitamine D, mais aussi :

- Le manque de magnésium,
- L'accumulation de graisse abdominale,
- La dysbiose.

➔ **Système immunitaire et microbiote intestinal**

La vitamine D influence le système immunitaire inné et acquis en influençant les différentes cellules immunitaires dans leurs activités respectives. La dermatite atopique est une maladie dans laquelle les cellules immunitaires sont déséquilibrées. La supplémentation en vitamine D améliore considérablement l'apparence de la peau.

D'autres études sur la supplémentation en vitamine D ont montré une réduction significative des maladies respiratoires : les suppléments de vitamine D chez les enfants ont réduit

l'incidence de la grippe A de 64 % et les crises d'asthme de 83 % par rapport au placebo (Gröber *et al.*, 2013).

L'ensemble des micro-organismes (symbiotiques, commensaux, pathogènes) qui vivent dans notre organisme sont définis par le terme général « microbiote ». L'équilibre parfait entre le microbiote et l'hôte est nécessaire au développement, à la maturation et au bon fonctionnement du système immunitaire (D'Amelio *et al.*, 2018a). De nombreuses publications suggèrent que la vitamine D est l'un des acteurs de la relation complexe entre le microbiote vivant dans l'intestin (GM) et la modulation du système immunitaire.

La vitamine D joue un rôle dans la fonction barrière de l'épithélium intestinal et dans la modulation du système immunitaire intestinal. En conséquence, de faibles taux de vitamine D sont associés à une plus grande perméabilité intestinale et à une inflammation de bas grade (Caricilli *et al.*, 2011). L'administration de vitamine D améliore la capacité des macrophages à phagocyter *Escherichia coli* (Fig. 2). (Flanagan *et al.*, 2015). Chez les animaux qui présentent un déficit en vitamine D et sans VDR, la dysbiose intestinale favorise les troubles métaboliques (Su *et al.*, 2016). D'autres études chez des souris transgéniques ont démontré que la surexpression des VDR dans l'intestin induit une résistance aux colites (Liu *et al.*, 2013; Golan *et al.*, 2015) et diminue l'inflammation des muqueuses, ce qui permet de renforcer le fonctionnement des jonctions serrées (tight junctions) (Liu *et al.*, 2013; Golan *et al.*, 2015). *A contrario*, un déficit en VDR dans l'intestin favorise une forme plus grave de colites caractérisée par l'infiltration importante des Th1 et Th17 dans la muqueuse et une production de cytokines inflammatoires (He *et al.*, 2018). Chez l'humain, les études d'observation suggèrent que de faibles concentrations de 25-OH-D₃ sont associées à un risque accru de maladie intestinale

inflammatoire (MII) (Loftus *et al.*, 2002 ; Loftus, 2004 ; Lim *et al.*, 2005) et que des niveaux élevés de 25-OH-D₃ chez ces patients protègent contre l'infection à *Clostridium* (Ananthakrishnan *et al.*, 2014). Les données expérimentales sur le rôle des VDR dans le développement des MII ont été confirmées par la constatation d'une réduction significative de l'expression des VDR (environ 50 %) dans l'épithélium du côlon chez les patients atteints de MII par rapport aux placebos sains (Liu *et al.*, 2013 ; Golan *et al.*, 2015).

Une étude récente a montré que la supplémentation en vitamine D₃ entraîne une modification de la composition bactérienne intestinale chez les patients atteints de la maladie de Crohn, mais pas chez les témoins sains (Schaffler *et al.*, 2018). La vitamine D₃ a été administrée *per os* à raison de 20000 U.I. par jour du jour 1 au jour 3, puis tous les deux jours pendant 4 semaines. Dans cette étude, le niveau cible de vitamine D a été fixé entre 100 et 150 nmol/l. Les concentrations sériques de 25-OH-D₃ ont été mesurées chaque semaine. Une grande quantité d'espèces spécifiques a été retrouvée chez les patients pendant l'administration de vitamine D, mais pas chez les patients témoins. Les *Alistipes*, *Barnesiella*, les Actinobactéries, *Roseburia*, *Anaerotruncus*, *Subdoligranulum* et *Ruminococaceae* ont considérablement augmenté après 1 semaine de vitamine D₃ chez les patients souffrant de la maladie de Crohn.

Récemment, une étude en double aveugle contrôlée par placebo sur des patients atteints de mucoviscidose a démontré que l'insuffisance en vitamine D est un facteur aggravant, avec l'influence du microbiote au niveau intestinal, mais aussi au niveau des voies respiratoires. L'administration de 50000 U.I. de vitamine D₃ par voie orale chaque semaine influence la composition du microbiote (Kanhare M. *et al.*, 2018) mais l'évaluation de cette modification n'est pas encore terminée.

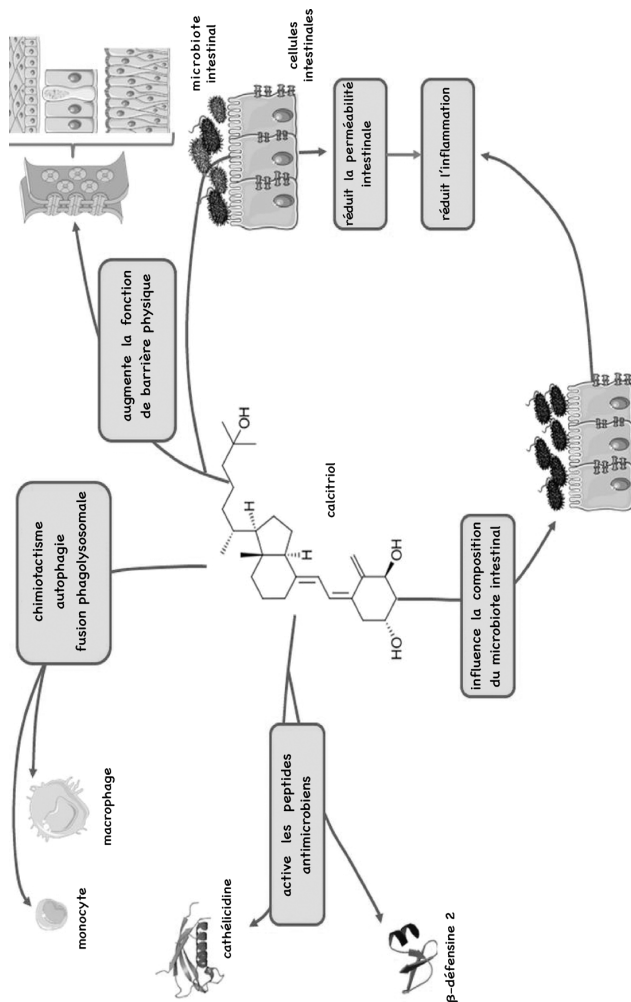


Fig. 7: effets de la vitamine D sur le système immunitaire et sur le microbiote intestinal.
Source: D'Amelio et al., 2018b.

Dans le cadre de la maladie de Crohn, la vitamine D est un des facteurs incriminés et une supplémentation devrait être automatique chez ces patients, mais n'oublions pas également le rôle très important que joue le gluten ! Dans certains cas, la maladie est due à cette consommation quotidienne de gluten (tartine, pâte...) qui engendre l'installation d'une dysbiose et d'un état inflammatoire au niveau intestinal quasi permanent.

➔ Maladies auto-immunes

L'effet immunomodulateur de la vitamine D est bien connu. Le rôle de la carence et de la supplémentation en vitamine D dans les maladies auto-immunes a longtemps été étudié. Des études animales ont montré que la supplémentation en 1,25-(OH)₂-D₃ dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE: modèle animal de la sclérose en plaques) et l'arthrite collagène-induite (CIA: modèle animal de la polyarthrite rhumatoïde) prévient l'initiation et réduit la progression de la maladie (Lemire *et al.*, 1991; Cantorna *et al.*, 1996; Cantorna *et al.*, 1998). Différents modèles murins d'entérocite présentent un phénotype plus sévère lors d'une carence en vitamine D, tandis que l'inflammation est réduite après administration de 1,25-(OH)₂-D₃ (Alhassan Mohammed *et al.*, 2017).

Chez l'homme, certaines données épidémiologiques font le lien entre l'augmentation de la latitude et la diminution de l'exposition au soleil qui en résulte et la prévalence de la sclérose en plaques (Tao *et al.*, 2016; Laursen *et al.*, 2016; Jelinek *et al.*, 2015), du diabète de type I (Mohr *et al.*, 2008; Rosecrans *et al.*, 2014; Van der Rhee *et al.*, 2016) et des maladies intestinales inflammatoires (MII) (Crohn, rectocolites hémorragiques), plus élevées dans ces régions. Cependant,

de telles différences peuvent être dues à d'autres facteurs que les niveaux de 25-OH-D₃, comme des facteurs génétiques et des modes de vie différents.

Certaines études ont établi une corrélation entre l'apport alimentaire en vitamine D et la prévalence des maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde (Song *et al.*, 2012) et le diabète de type 1 (Zipitis *et al.*, 2008; DONG *et al.*, 2013). Cependant, l'évaluation correcte de l'apport en vitamine D peut être biaisée, car basée sur les souvenirs des patients. D'autres études ont basé leurs conclusions sur les concentrations de 25-OH-D₃ dans le sérum. Celles-ci sont plus faibles chez les patients atteints de maladies auto-immunes comparées aux témoins sains (Shen *et al.*, 2016; Duan *et al.*, 2014; Lin *et al.*, 2016; Del Pinto *et al.*, 2015; Lu *et al.*, 2015; Sadeghian *et al.*, 2016; Feng *et al.*, 2015). Un bolus de vitamine D₃ (300 000 U.I.) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce est efficace pour améliorer la santé générale; pourtant, aucun effet sur les marqueurs inflammatoires et les cellules T n'a été constaté (Buondonno *et al.*, 2017).

➔ Grossesse et santé des bébés améliorées

La supplémentation de 4000 à 6000 U.I. de vitamine D par jour pendant la grossesse permet de maintenir le taux sérique de vitamine D à environ 80 nmol/l. Chez ces femmes enceintes présentant un taux sérique de vitamine D constant et suffisant (120 femmes), le risque de naissance prématurée, de pré-éclampsie et de diabète gestationnel est fortement diminué par rapport aux femmes enceintes non supplémentées (60 femmes dont le taux sérique de vitamine D était plus bas). Le déroulement de la grossesse est donc considérablement amélioré, mais la santé des bébés

également. Ceux-ci sont nés avec un poids de naissance plus élevé et avec une meilleure vitalité par rapport aux femmes qui n'étaient pas supplémentées (Sablok *et al.*, 2015). Une autre étude de Andrea Maugeri et ses collaborateurs confirme que la vitamine D peut prévenir l'insuffisance pondérale à la naissance (Maugeri *et al.*, 2019).

➔ Infections respiratoires aiguës

En 2013, les infections respiratoires aiguës ont causé un peu moins de trois millions de décès dans le monde. Les personnes âgées, en particulier, courent un risque accru de développer une pneumonie, notamment si elles sont hospitalisées ou vivent dans une maison de repos.

La vitamine D aide l'organisme à produire des protéines antimicrobiennes lorsqu'il est attaqué par un virus ou une bactérie. De cette manière, un niveau suffisant de vitamine D peut protéger contre les dangereuses infections des voies respiratoires. Selon une étude récente, les suppléments de vitamine D réduisent le risque d'infections respiratoires aiguës de 12 % en moyenne. L'administration quotidienne ou hebdomadaire de vitamine D a eu un effet particulièrement favorable par rapport à la monodose élevée de vitamine D (bolus mensuel). En conséquence, le risque d'infections respiratoires aiguës a diminué de 25 % chez les personnes présentant des valeurs sériques de vitamine D ≥ 25 nmol/l (≥ 10 ng/ml). Les personnes présentant au départ de très faibles taux de vitamine D (<25 nmol/l ou <10 ng/ml) avaient même un risque d'infection réduit de 70 % avec les doses quotidiennes ou hebdomadaires (Martineau *et al.*, 2017). En raison de la carence très fréquente en vitamine D sous nos latitudes, les résultats de cette étude sont particulièrement importants.

➔ Système cardiovasculaire

En consultation, je rencontre fréquemment des patients sous anti-hypertenseurs divers afin de traiter une hypertension dite «essentielle», mais pas si essentielle que cela puisque les causes d'hypertension; déficit en magnésium, potassium, vitamine D, hypothyroïde non prise en charge, sont en fait peu prises en considération alors que très fréquentes ! Certains de ces patients sont traités à l'aide de 2 ou 3 médicaments anti-hypertenseurs, alors que cette «polymédications» aurait pu être évitée. En effet, une fois que les patients que je reçois en consultations reçoivent la supplémentation nécessaire et éventuellement, que leur thyroïde est régularisée, après quelques semaines, ils ont des symptômes d'hypotension (tête qui tourne, fatigue, vertiges) et peuvent diminuer voire arrêter leur médication. Ces résultats empiriques ont également été observés dans plusieurs études.

Une étude, menée sur 137 patients âgés à risque cardiovasculaire, montre qu'une carence en vitamine D augmente de 12 fois le risque d'insuffisance cardiaque. Les auteurs de l'étude suggèrent que les propriétés anti-inflammatoires de la vitamine D sont responsables de cet effet. L'inflammation est un déclencheur connu de l'insuffisance cardiaque (Porto *et al.*, 2017).

L'un des aspects positifs de l'étude était que les participants étaient classés en fonction de leur taux de vitamine D, avec des personnes présentant ou non une carence en vitamine D. La limite supérieure a été fixée à un taux sérique de vitamine D de 75 nmol/l (30 ng/ml), ce qui est inhabituellement élevé pour les études (Porto *et al.*, 2017). En général, la valeur limite est nettement inférieure.

L'augmentation de la rigidité artérielle peut indiquer une lésion liée à une tension artérielle élevée (hypertension), et constitue en même temps l'une des principales causes de l'hypertension systolique, si fréquente chez les personnes âgées. En outre, on considère que la rigidité artérielle est la cause de complications et d'événements cardiovasculaires (par exemple, crise cardiaque et accident vasculaire cérébral) et de la mortalité cardiovasculaire toutes causes confondues. Des taux sériques de vitamine D suffisants peuvent diminuer la rigidité vasculaire artérielle. Une étude a été menée sur 70 Afro-Américains en surpoids présentant un déficit en vitamine D (≤ 20 ng/ml). Les résultats montrent que la supplémentation en vitamine D₃ sur une période de 16 semaines a considérablement amélioré la rigidité artérielle. Plus la dose de vitamine D est élevée, plus l'effet est important. Les doses mensuelles dans l'étude étaient les suivantes: 0 U.I. (placebo), 18 000 U.I., 60 000 U.I., 120 000 U.I. (Raed *et al.*, 2017).

La vitamine D s'est donc récemment révélée anti-hypertensive, grâce à l'activation de mécanismes antioxydants. Un faible taux sérique de vitamine D est lié à un risque d'hypertension (Ullah *et al.*, 2010; Kota *et al.*, 2011). La vitamine D peut affecter la tension artérielle par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Tant chez les animaux que chez l'homme, il a été démontré que la vitamine D diminue la rénine-angiotensinaldostérone (RAAS) (Li *et al.*, 2002; Tomaschitz *et al.*, 2010), module la fonction endothéliale (Wong *et al.*, 2010; Pittarella *et al.*, 2015; Molinari *et al.*, 2018) et régule le stress oxydant vasculaire (Argacha *et al.*, 2011).

Les études cliniques ont démontré une relation dose-réponse inversée concernant la relation entre la concentration plasmatique de vitamine D₃ et la tension artérielle ou l'activité rénine à la fois chez les patients normotendus, chez

les patients atteints d'hypertension artérielle et hypertendus (Nigwekar et Thadhani, 2013 ; Grübler *et al.*, 2017).

Des taux élevés de vitamine D chez l'homme, par exemple, sont associés à une baisse de la tension artérielle (Vimalleswaran *et al.*, 2014). En conséquence, plusieurs essais cliniques ont démontré l'efficacité de la supplémentation en vitamine D naturelle, sur les niveaux de la pression artérielle chez les patients atteints d'hypertension (Kimura *et al.*, 1999 ; Pfeifer *et al.*, 2001 ; Judd *et al.*, 2010 ; Goel et Lal, 2011 ; Bernini *et al.*, 2013 ; Forman *et al.*, 2013 ; Carrara *et al.*, 2014 ; Mozaffari-Khosravi *et al.*, 2015).

La vitamine D peut également réparer le dysfonctionnement des cellules endothéliales, fréquent dans les maladies cardiovasculaires (hypertension, diabète, insuffisance cardiaque...). Un tel dysfonctionnement endothélial se caractérise par de faibles taux de NO (oxyde nitrique ou monoxyde d'azote : effets vasodilatateurs protecteurs des cellules) et par des taux élevés d'ONOO cytotoxique (peroxynitrite : vasoconstricteur). La formation d'ONOO est favorisée par deux enzymes, la NADPH oxydase et la NO synthase endothéliale (eNOS). Dans une étude sur les cellules endothéliales dysfonctionnelles du cordon ombilical, un rapport sain de NO/ONOO pouvait être rétabli en ajoutant de la vitamine D₃ active (1,25-(OH)₂-D₃). La vitamine D₃ augmente le NO protecteur des cellules et réduit l'ONOO cytotoxique. Cela s'explique par la régulation de l'expression desdites enzymes et du eNOS. Une telle amélioration de la fonction endothéliale par la vitamine D₃ peut, de l'avis des auteurs, être directement bénéfique dans le traitement des maladies cardiovasculaires (Khan *et al.*, 2018).

➔ Syndrome métabolique et mortalité

Une supplémentation optimale en vitamine D est associée à un risque de décès par maladie cardiovasculaire réduit de 66 % chez les adultes atteints du syndrome métabolique (Thomas *et al.*, 2012). La mortalité globale était même diminuée de 75 % avec la supplémentation en vitamine D par rapport à une carence en vitamine D. Compte tenu de la prévalence élevée du syndrome métabolique, un bon apport en vitamine D présente un grand potentiel de réduction importante des décès prématurés. Une activité physique adéquate au soleil peut améliorer de manière significative le taux sanguin de vitamine D et apporter de nombreux effets positifs aux personnes obèses atteintes de syndromes métaboliques.

Un faible taux sanguin de vitamine D peut également augmenter le risque d'embonpoint ou d'obésité. Des chercheurs d'une université norvégienne ont montré dans leur étude d'observation sur onze ans que les personnes présentant de faibles taux sériques de 25-OH vitamine D (<50 nmol/l ou 20 ng/ml) sont quatre fois plus susceptibles de devenir obèses que ceux avec un taux sérique de 25-OH vitamine D plus élevé (≥ 75 nmol/l ou 30 ng/ml) (Mai *et al.*, 2012).

Une autre étude montre qu'un taux sanguin adéquat de vitamine D pourrait aussi réduire considérablement la mortalité globale dans la population générale. Seulement 7 % des participants à l'étude ont atteint un taux sérique supérieur à 75 nmol/l (30 ng/ml) de 25-OH vitamine D, avec une valeur sérique moyenne de 41 nmol/l (16,4 ng/ml). D'après les calculs, il a été déterminé que 18300 vies en Allemagne pourraient être sauvées chaque année si l'ensemble de la population allemande atteignait une valeur sérique de 25-OH vitamine D d'au moins 75 nmol/l (30 ng/ml) (Zittermann *et al.*, 2009).

➔ Déclin cognitif et maladie d'Alzheimer

La vitamine D est un neurostéroïde utile aux processus cognitifs. En effet, de récentes études ont montré que les faibles taux de vitamine D chez la personne âgée sont associés à des troubles cognitifs (Buell *et al.*, 2010; Annweiler *et al.*, 2010; Etgen *et al.*, 2012) et à la maladie d'Alzheimer (Buell *et al.*, 2010; Annweiler *et al.*, 2011 et 2013).

En tant qu'hormone stéroïde, la vitamine D agit, *via* ses récepteurs VDR, au niveau de différentes régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement cognitif (neurones, cellules gliales, hippocampe, cortex et sous-cortex) (Annweiler *et al.*, 2010 et 2011; Kalueff et Tuohimaa, 2007). Les différents mécanismes neuroprotecteurs activés par la liaison de la vitamine D aux VDR sont :

- effets anti-inflammatoires;
- effets antioxydants;
- régulation des flux calciques intra-neuronaux (Brewer *et al.*, 2001);
- effets anti-atrophiques *via* la régulation de la synthèse du Nerve Growth Factor (NGF) ou du Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) (Brown *et al.*, 2003);
- stimulation de la phagocytose macrophagique des plaques β -amyloïdes impliquées dans la maladie d'Alzheimer.

Tous ces mécanismes neuroprotecteurs pourraient permettre d'aider à lutter contre le déclin cognitif et la survenue de la maladie d'Alzheimer (Annweiler *et al.*, 2011). Cependant, toutes les personnes âgées en hypovitaminose D ne développent pas forcément la maladie d'Alzheimer, et donc la vitamine D seule ne peut pas être suffisante pour

prévenir cette maladie. Il y a en effet une quarantaine de causes qui peuvent expliquer la survenue de cette maladie.

Des apports élevés de vitamine D sont associés à un meilleur fonctionnement cognitif chez les personnes âgées. Une amélioration des performances cognitives est observée aussi bien chez les personnes âgées que chez celles présentant déjà des symptômes de la maladie d'Alzheimer (Annweiler *et al.*, 2012 ; Stein *et al.*, 2011). Les premiers résultats sur les performances cognitives apparaissent déjà après 4 semaines de supplémentation (Prybelski *et al.*, 2008), avec une amélioration de la vitesse de traitement des informations et des fonctions exécutives (Annweiler *et al.*, 2014).

Dans un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo (Jingya *et al.*, 2018), 210 patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont reçu, pendant 12 mois, soit 800 U.I. de vitamine D par jour, soit un placebo (granules d'amidon). Les tests de performance cognitive et les biomarqueurs liés à la protéine β -amyloïde ont été mesurés au départ, à 6 mois et à 12 mois.

Les résultats des mesures ont été les suivants: les taux plasmatiques des marqueurs A β 42, APP, BACE1, APPmRNA, BACE1mRNA ($p < 0,001$) ont été significativement améliorés dans le groupe vitamine D. Les scores ($p < 0,05$) d'information, d'arithmétique, de représentation numérique, de vocabulaire, de conception de blocs et de disposition des images étaient meilleurs dans le groupe supplémentation en vitamine D comparé au groupe témoin. Le groupe vitamine D a également connu une augmentation significative du QI pendant la période de suivi ($p < 0,001$). Les auteurs concluent qu'une supplémentation quotidienne en vitamine D par voie orale (800 U.I. par jour) pendant 12 mois peut améliorer la fonction cognitive et diminuer les biomarqueurs liés à la protéine β -amyloïde chez les personnes âgées.

Dans son livre « La fin d'Alzheimer », le docteur Bredesen évoque les 36 à 40 causes de la maladie d'Alzheimer. Il a mis en place un protocole qui permet d'empêcher la déclaration de la maladie. En cas d'Alzheimer débutant, son protocole permet de guérir la maladie dans 50 % des cas.

L'équipe du Dr Bredesen a d'ailleurs mis en évidence il y a une dizaine d'années que parmi les 36 à 40 causes d'Alzheimer, on trouve notamment une vitamine D basse, mais aussi une DHEA ainsi que les autres vitamines stéroïdes basses (œstrogène, prednisolone...). D'où l'importance de la prise en charge de la pré-andropause et de la pré-ménopause. En effet, les femmes ménopausées non prises en charge sont plus à risque de démence que les autres, et d'autant plus si leur taux de cholestérol est bas (le cholestérol et le précurseur des hormones stéroïdiennes). En résumé, la vitamine D et les stéroïdes bas sont une des causes de l'Alzheimer, sans oublier les métaux lourds, la dysbiose, le gluten...

➔ Cancers et cancer de la prostate

Le taux de vitamine D qui prédomine dans la vie d'un individu influence le développement et la progression du cancer (voir Tab.3). La carence en vitamine D est fréquente chez les patients cancéreux et est corrélée à la progression de la maladie.

L'hypothèse d'une relation potentielle entre la vitamine D et le cancer a été suggérée par des observations géographiques (Yin *et al.*, 2009). En effet, aux États-Unis, la mortalité liée au cancer du côlon décline en se rapprochant des latitudes moins exposées au soleil. Les taux de cancers du côlon étaient plus élevés au Nord, là où les patients ont

de plus faibles taux de vitamine D, suite à une plus faible exposition aux UVB.

Dans le cancer du sein, il a été constaté que le risque de métastases était significativement accru en cas de carence en vitamine D. Autre observation importante : certains agents chimiothérapeutiques peuvent favoriser la dégradation de la vitamine D (Gröber *et al.*, 2013).

Des taux normaux de vitamine D protègent contre le cancer de la prostate, comme le suggèrent de nombreuses études. Les produits laitiers sont la principale source de calcium dans notre alimentation et un apport trop élevé augmente le risque de cancer de la prostate. Un mécanisme possible : le calcium diminue la synthèse de la vitamine D par l'organisme (Allen *et al.*, 2008).

Type de cancer	Nombre d'articles (paramètre étudié)	Résultats
Colorectal	8 (25(OH)D sérique)	Relation inverse entre le taux sérique de 25(OH)D et le risque de cancer colorectal.
Colorectal	8 (25(OH)D sérique)	Relation inverse entre le taux sérique de 25(OH)D et le risque de cancer colorectal.
Colorectal	9 (25(OH)D sérique) 9 (apports en vitamine D)	Relation inverse entre l'apport en vitamine D et le taux sérique de 25(OH)D et le risque de cancer colorectal.
Sein	9 (25(OH)D sérique)	Pas de relation inverse significative entre le taux de 25(OH)D et le risque du cancer du sein lorsque le dosage est réalisé plusieurs années avant le diagnostic mais bien lorsqu'il est réalisé immédiatement après diagnostic.
Sein	14 (25(OH)D sérique)	Relation inverse significative entre le taux sérique de 25(OH)D et le risque de cancer du sein.
Sein	30 (25(OH)D sérique et apports en vitamine D)	Faible association entre un statut vitaminique D élevé et un faible risque de cancer du sein. Forte association entre un statut vitaminique D élevé et un meilleur pronostic après un cancer du sein.
Prostate	11 (25(OH)D sérique)	Pas d'association entre le taux sérique de 25(OH)D et l'incidence du cancer de la prostate.
Prostate	25 (25(OH)D sérique et apports en vitamine D)	Peu d'évidence d'un rôle majeur de la vitamine D dans la prévention et la progression du cancer de la prostate.
Prostate	12 (25(OH)D sérique)	Association positive significative entre des taux sériques élevés de 25(OH)D et le risque de cancer de la prostate.

Tab. 1 : Relation entre la vitamine D et le cancer. Source : Castranova et al., 2015.

Dans une étude réalisée par Vashi et ses collaborateurs (2013), 54 patients atteints d'un cancer de la prostate de stade IV nouvellement diagnostiqués ont été examinés pour déterminer si les taux sériques de vitamine D avaient une incidence sur la survie du patient. À cette fin, les taux sériques de vitamine D sous forme de calcidiol (25-OH vitamine D) ont été déterminés avant le traitement. Un déficit de calcidiol était validé si le taux était inférieur à 80 nmol/l (ou ≤ 32 ng/ml). Le taux sérique moyen de calcidiol était de 75,3 nmol/l (30,1 ng/ml) chez 38 patients (70,4 %) en déficit. Les patients présentant un déficit en vitamine D présentaient un risque de mortalité significativement plus élevé (taux de survie moyen : 32,6 mois) que les patients présentant des taux sériques de vitamine D suffisants (taux de survie moyen : 62,4 mois). Selon cette étude, il existe une nette corrélation positive entre les taux sériques de vitamine D et les taux de survie des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique (Vashi *et al.*, 2013).

Ce doublement de la survie des patients est remarquable. Cependant, il faut tenir compte du fait que les hommes ayant des taux de vitamine D normaux pratiquent probablement également un mode de vie plus sain et sont plus souvent à l'extérieur.

Xu et ses collaborateurs ont mis en évidence une relation positive significative entre des taux élevés de 25-OH-D et un risque augmenté de cancer de la prostate (Xu *et al.*, 2014). Ceci est aussi confirmé par une étude cas-témoin menée auprès de 749 patients étasuniens montre que le rôle de la vitamine D dans le cancer avancé de la prostate n'a pas été définitivement clarifié. Non seulement des taux sanguins bas, mais également des taux sanguins élevés peuvent augmenter le risque (Ahn *et al.*, 2008). Cependant, la fiabilité de l'étude est très limitée, vu qu'un seul taux sérique de vitamine D a

été déterminé par personne, alors qu'il s'agit d'une valeur sujette à de fortes fluctuations saisonnières.

En outre, des études sur 622 patients atteints de cancer de la prostate comparés à des personnes en bonne santé ont montré que non seulement les taux de vitamine D chez les premiers sont trop bas (≤ 19 nmol/l ou 7,6 ng/ml), ou trop élevés (≥ 80 nmol/l ou 32 ng/ml). Des taux de vitamine D trop élevés ou trop bas peuvent augmenter le risque de cancer de la prostate (Tuohimaa *et al.*, 2004).

Une explication possible de tels résultats apparemment contradictoires peut être trouvée à la fin de ce chapitre sur la vitamine D (voir « L'incohérence des études »).

Dans le cancer de la prostate avancé, un effet défavorable de la vitamine D est possible lorsqu'un récepteur androgène muté peut « utiliser » non seulement des androgènes, mais également d'autres stéroïdes tels que la vitamine D, alors que normalement il ne le pourrait pas. Par conséquent, ceux qui ont une forte progression du PSA avec une supplémentation en vitamine D et des taux sériques élevés de vitamine D devraient chercher à atteindre un niveau entre 50 et 80 nmol/l (20 à 32 ng/ml).

En ce qui concerne les tumeurs cutanées, le rôle de la vitamine D est protecteur, mais pose problème puisque les rayons UVB responsables de sa synthèse peuvent aussi être responsables de carcinogenèse cutanée de par les altérations tissulaires et génomiques, le stress oxydant et les actions pro-inflammatoires qu'ils induisent (Reichrath *et al.*, 2009). Cependant, une réduction significative du risque de récurrence chez des patients atteints de mélanome et supplémentés en vitamine D par rapport aux patients non traités a été démontrée, la fréquence des rechutes étant réduite avec

une concentration sérique en 25-OH-D supérieure à 60 nM (Vuolo *et al.*, 2012).

Comme le professeur Castronovo et ses collaborateurs concluent: «ce qui semble acquis, c'est une corrélation positive entre une carence en vitamine D et le risque général de cancer, justifiant l'intérêt de dépister et de traiter les insuffisances et carences en vitamine D. La relation spécifique de la vitamine D avec chaque type de néoplasie reste à déterminer dans le futur» (Castronovo C, *et al.*, 2015).

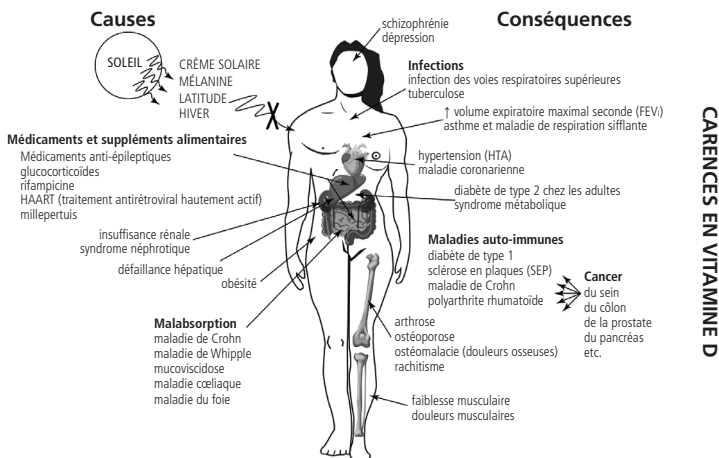


Fig. 8: Représentation schématique des causes majeures d'un déficit en vitamine D et les conséquences potentielles sur la santé.
 Source : Holick *et al.*, 2008.

➔ Troubles du sommeil

Plusieurs études confirment que les récepteurs de la vitamine D (VDR) qui sont exprimés dans le cerveau régulent le cycle veille-sommeil (Eyles *et al.*, 2014; Strumpf et

O'Brien, 1987). D'ailleurs, un statut élevé en vitamine D est inversement associé au risque de troubles du sommeil.

Gao et ses collaborateurs ont effectué une recherche de la littérature scientifique pertinente concernant l'association entre la vitamine D et le risque de troubles du sommeil. Au total, neuf études portant sur 9397 participants ont été incluses. Les participants souffrant d'une carence en vitamine D (DMV) présentaient un risque significativement accru de troubles du sommeil (RC : 1,50, IC à 95 % : 1,31, 1,72), ainsi qu'une mauvaise qualité du sommeil (RIA : 1,59, IC à 95 % : 1,23, 2,05), une courte durée de sommeil (RIA : 1,74, IC à 95 % : 1,30, 2,32), et des somnolences (RC : 1,36, IC à 95 % : 1,12, 1,65). Ils concluent qu'une carence en vitamine D pourrait être associée à un risque plus élevé de troubles du sommeil (Gao *et al.*, 2018).

➔ Vertiges positionnels

Les vertiges positionnels apparaissent lorsque les otolithes, des cristaux microscopiques de carbonate de calcium fixés au niveau des oreilles, dans une masse gélatineuse sur le dessus de la macula des cellules ciliées capteurs de mouvements, sont brisés, dégradés et délogés.

Selon une nouvelle recherche parue dans le journal ORL Endocrinologie Neurologie, le vertige positionnel bénin est plus fréquent durant les saisons où les taux de vitamine D sont bas chez les patients. Dans leur étude, le Dr Whitman et le Dr Robert W. Baloh de l'Université de Californie ont évalué durant 5 années le nombre de visites pour vertige positionnel. Le nombre de visites a été plus élevé durant les mois de mars, avril et mai, qui sont les mois où le taux de vitamine D est le plus bas à Boston.

Voici le cas clinique d'un patient avec vertiges positionnels sur fragilité des otolithes vestibulaires liée à une vitamine D basse :

- **Symptômes** : vertige positionnel qui dure 15 à 20 secondes. Survenu 5 à 6 fois au courant du mois précédent.
- **Examen neuro** : banal.
- **Épreuves de latéro-déviation** : non perturbées.
- **Manœuvres cérébelleuses** : négatif.
- **Manœuvres de Hallpike et Rose** : négatif.
- **Tympanogramme** : parfait à droite. Perturbé coté gauche par le montage ossiculaire.
- **Audiogramme** : strictement stable.
- **Conclusion** : très probablement un vertige positionnel bénin périphérique du canal postérieur.
- **Conseils donnés au patient** : vitamine D associée à la vitamine K₂ en continu.

Le patient vit en Belgique et s'expose peu au soleil, il doit faire ce traitement en continu. Une analyse sanguine contrôle sera à faire après 3 mois pour ajuster le dosage de vitamine D en fonction du résultat obtenu. Le manque de Vitamine D fragilise les otolithes, ce qui favorise ce vertige et augmente son risque de cancer global de 60 à 80 %.

1 mois après son traitement en continu, le patient m'écrit par email :

Bonjour Docteur Résimont,

Suite à ma dernière visite chez vous et à la prise immédiate de vitamine D, les malaises (tête qui tourne soudainement pendant 10 à 20 secondes) ont totalement disparu.

Merci.

➔ Insuffisance rénale chronique (IRC)

Les Drs Thomas Hernandez et Catherine Stoermann-Chopard font le point en ce qui concerne l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D chez les patients insuffisants rénaux. Ces patients présentent un excès de mortalité qui fait l'objet de leur recherche (Hernandez et Stoermann-Chopard, 2012).

L'hyperphosphatémie serait une première cause de la mortalité élevée chez ces patients IRC (Hruska *et al.*, 2011). De nombreuses études observationnelles font également un lien entre déficit en vitamine D et mortalité dans l'IRC (Wolf *et al.*, 2007 ; Pilz *et al.*, 2011a). En effet, une amélioration de la survie a été observée chez des patients dialysés recevant un traitement de vitamine D active (Teng *et al.*, 2005 ; Naves-Diaz *et al.*, 2008).

D'une part, sachant que l'IRC constitue un facteur de risque important de déficit en 25(OH)D₃, dès ses premiers stades et que la prévalence d'un déficit en vitamine D augmente avec l'aggravation de la fonction rénale de manière indépendante de l'âge, du sexe, du poids et de la race d'autre part (Chonchol *et al.*, 2007), les auteurs conseillent de surveiller fréquemment les taux sériques de 25(OH)D₃ et de corriger précocement le déficit dans cette population à risque élevé.

Le déficit en 25(OH)D₃ pourrait participer aux complications osseuses de l'IRC, mais ce sont sans doute ses effets extra-osseux qui sont susceptibles d'expliquer une partie de l'excès de mortalité des patients en IRC (Wolf *et al.*, 2007 ; Pilz *et al.*, 2011a ; Pilz *et al.*, 2011b).

Tout comme la vitamine D peut diminuer la mortalité dans la population générale, elle peut également le faire chez les patients en IRC.

➔ Fonctions de la vitamine D dans l'organisme

➤ Mécanisme d'action identique à une hormone stéroïdienne

Alors qu'une vitamine se définit comme une « substance organique (matière fabriquée par les êtres vivants) nécessaire en faible quantité au métabolisme d'un organisme vivant et ne pouvant être synthétisée en quantité suffisante par cet organisme », on constate que ce terme peut être discuté puisque la vitamine D peut être synthétisée par l'organisme, tandis que son apport alimentaire est négligeable. **Son mode d'action s'apparente plutôt au fonctionnement d'une hormone stéroïdienne.**

Parmi les hormones stéroïdes se trouvent la testostérone, le cortisol, les œstrogènes, la progestérone, la DHEA... mais aussi la vitamine D ! Toutes se forment au niveau des mitochondries à partir du cholestérol (voir Fig. 9).

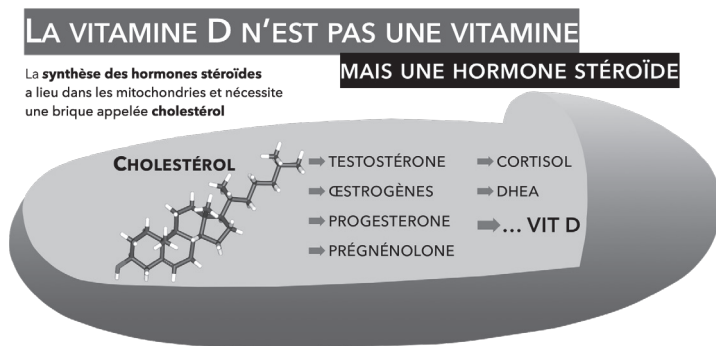


Fig. 9: On connaît les effets catastrophiques d'une déficience en stéroïdes.

Une carence en testostérone engendre une accumulation de la graisse abdominale, un ventre flasque, des douleurs articulaires, une baisse de libido, déprime, faiblesse musculaire voire un risque d'Alzheimer augmenté. Un déficit en cortisol engendre plutôt un épuisement permanent, une hypotension avec une perte de motivation et au final un burn-out.

Tout comme un déficit en ces hormones stéroïdes peut provoquer de nombreux symptômes plus ou moins graves, un déficit en vitamine D entraîne aussi une dégradation de la santé : perte osseuse et musculaire, arthrose, sarcopénie, augmentation du risque cardiovasculaire et de nombreux cancers, états dépressifs...

La vitamine D exerce ses effets sur de nombreux tissus cibles. Les conditions préalables sont que le récepteur de la vitamine D (VDR) et l'enzyme 1- α -hydroxylase soient présents dans les cellules cibles respectives. En effet, cette enzyme est nécessaire à la formation du 1,25-(OH)₂-D₃ actif, également appelé « hormone de la vitamine D », à partir du précurseur 25-OH-D₃ circulant dans le sang. Cette forme active de vitamine D₃ se lie au VDR et pénètre ainsi dans le noyau de la cellule. Là, le complexe (lui-même lié au complexe vitamine A-RXR) se lie à l'ADN et provoque l'annulation de l'expression de gènes de certaines protéines cibles tout en permettant l'expression et donc la formation d'autres protéines cibles. Enfin, le type de protéine cible détermine l'effet de la vitamine D. Les organes cibles les plus importants et les plus connus de la vitamine D sont les os, les reins et les intestins.

► Individualité métabolique

Le récepteur de la vitamine D, VDR, présente un polymorphisme génétique, c'est-à-dire qu'il présente plusieurs allèles différents pour son gène (donc des variations

de la séquence nucléotidique de son ADN qui code pour le récepteur VDR). On pourrait déduire de cela que les protéines qui résultent de ce gène sont aussi différentes d'une personne à l'autre et que donc la réponse à la vitamine D varie également. Ceci est conforté par l'étude de Naves et ses collaborateurs qui ont montré que la quantité d'ostéocalcine sécrétée par des ostéoblastes dépend du génotype du VDR. Ceci explique que chaque individu réagit différemment à la présence de vitamine D.

► Les organes cibles

Dans les os, la vitamine D provoque la formation d'ostéocalcine dans les ostéoblastes (cellules responsables de la formation d'os). L'hormone de la vitamine D active (1,25-(OH)₂-D₃) déclenche le promoteur pour le gène de l'ostéocalcine, moyennant quoi le gène est copié et l'ostéocalcine est formée. L'acide rétinoïque, une forme de vitamine A, déclenche également le promoteur du gène de l'ostéocalcine (OV, 1991 ; Oliva *et al.*, 1993). Dans la formation de l'ostéocalcine, les deux vitamines D et A agissent en synergie (Oliva *et al.*, 1993). Si par la suite la vitamine K active l'ostéocalcine, du calcium peut être incorporé à la substance osseuse. En outre, la vitamine D favorise la formation de la protéine RANKL (Receptor Activator ligand de NF-κB). En association avec l'hormone parathyroïdienne, cette protéine entraîne une perte osseuse. Cependant, la dégradation des os est à nouveau inhibée par la vitamine K₁. La vitamine D est donc à la fois impliquée dans la formation et la dégradation des os et est indispensable pour un métabolisme osseux sain.

Dans l'intestin, l'apport de calcium se fait *via* le bol alimentaire. L'étape limitante est son absorption dans les cellules intestinales. À cet effet, certains transporteurs, dont la formation est induite par le complexe de VDR et la 1,25-(OH)₂ vitamine D₃, sont nécessaires. L'absorption du calcium

par l'intestin est maximale lorsque le taux sérique de 25-OH vitamine D₃ est supérieur à 32 ng/ml (Hollis, 2005).

De plus, dans le rein, la vitamine D régule l'expression d'un transporteur de calcium qui permet la réabsorption spécifique du calcium. Dans les reins, la vitamine D contrôle son propre équilibre. Cela se fait d'une part par l'inhibition spécifique de l'enzyme 1- α -hydroxylase, de telle sorte qu'aucune activation de la vitamine D₃ 25-OH ne se produit plus. D'autre part, l'expression de l'enzyme 24-hydroxylase, responsable de la dégradation de la vitamine D, est stimulée.

En plus de ces organes cibles très bien décrits, la vitamine D affecte également divers autres tissus, notamment ceux en relation avec la réduction de la fréquence de divers cancers. Les cellules du système immunitaire sont aussi d'importantes cellules cibles pour les fonctions de la vitamine D (voir « Études sur la vitamine D et la carence en vitamine D »).

➔ Formation et absorption de la vitamine D

La formation de vitamine D active est un processus en plusieurs étapes (voir Fig. 5). Premièrement, la provitamine D₃ (inactive) est formée dans la peau à partir du 7-dehydrocholestérol par les rayons UVB du soleil. En raison de la chaleur corporelle, la provitamine D₃ inactive est transformée en cholécalciférol, connu aussi sous le nom de calciol. En outre, la vitamine D₃ peut également être absorbée avec certains aliments, mais ceux-ci jouent généralement un rôle mineur dans son approvisionnement. En cas d'ensoleillement insuffisant de la peau, la vitamine D₃ doit être complétée par une autre méthode, notamment par l'utilisation de compléments alimentaires ou de médicaments.

La vitamine D₃ (liée à la protéine de liaison de la vitamine D) est transportée de la peau vers le sang puis vers le foie, où elle est convertie par l'enzyme 25-hydroxylase en 25-OH vitamine D₃. Cette forme, également appelée calcidiol, est utilisée pour analyser les taux sériques et constitue donc le paramètre le plus important pour déterminer une éventuelle carence en vitamine D. La 25-OH vitamine D₃ est transportée par la circulation sanguine vers de nombreuses cellules cibles telles que les cellules rénales, prostatiques, intestinales ou endothéliales. La 1,25-(OH)₂ vitamine D₃, appelée aussi calcitriol, est formée *via* l'enzyme 1- α -hydroxylase. Il s'agit de l'hormone de la vitamine D métaboliquement active. Elle exerce son effet en se liant au récepteur de la vitamine D (VDR) dans le noyau des tissus cibles.

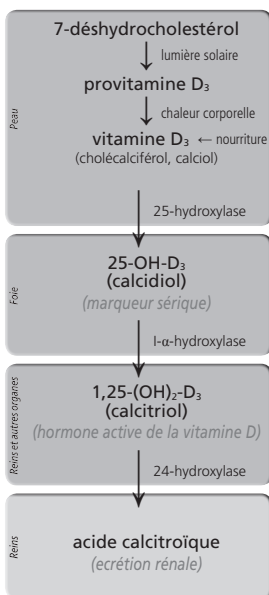


Fig. 10: Différentes étapes de la formation de la vitamine D.

Enfin, la vitamine D est dégradée par l'enzyme 24-hydroxylase. Celle-ci forme à partir du calcitriol l'acide calcitroïque biologiquement inactif. Soluble dans l'eau, il est excrété par les reins.

En plus du cholécalciférol (vitamine D₃) que l'on trouve principalement dans les aliments d'origine animale, il existe la forme appelée ergocalciférol (vitamine D₂). Elle provient du précurseur ergostérol, présent dans les aliments d'origine végétale, qui diffère chimiquement du cholécalciférol par une double liaison supplémentaire et un groupe méthyle. La vitamine D₂ convient également à la supplémentation. Cependant, en raison de sa structure chimique, la vitamine D₂ semble se lier plus fortement à l'enzyme 25-hydroxylase qu'à la protéine de liaison à la vitamine D et au récepteur de la vitamine D (Houghton et Vieth, 2006). Par conséquent, l'efficacité de la vitamine D₂ peut être inférieure à celle de la vitamine D₃.

► Rôle du magnésium dans le métabolisme de la vitamine D

Le magnésium est nécessaire pour convertir la vitamine D en sa forme active. Il est un cofacteur de la 25-hydroxylase hépatique et de la 1- α -hydroxylase rénale. En outre, la protéine de liaison à la vitamine D nécessite également du magnésium. De plus, la PTH, une hormone formée dans les glandes parathyroïdes et régulant le métabolisme de la vitamine D, subit fortement l'influence du magnésium.

Dans le cas d'une carence en magnésium, le métabolisme de la vitamine D ne peut donc qu'être inefficace. Les suppléments de vitamine D ne peuvent pas être utilisés de manière optimale sans un apport suffisant en magnésium, car la vitamine D reste alors stockée et inactive (Uwitonze et Razzaque, 2018). Une carence en magnésium

peut donc engendrer certaines maladies associées en fait à une carence en vitamine D, telles que les maladies osseuses, cardiovasculaires et la calcification vasculaire. Lorsque le niveau de magnésium est optimal, le besoin de vitamine D diminue. Inversement, la vitamine D favorise l'absorption du magnésium dans l'intestin. Les deux nutriments travaillent ensemble de manière synergique.

➤ Autres synergies indispensables pour le fonctionnement de la vitamine D

Pour fonctionner correctement, la vitamine D a besoin :

- de **cholestérol** qui intervient au niveau de la peau dans la première étape pour former la provitamine D₃. Ceci est un problème pour les patients sous statines chez qui une supplémentation sera quasi systématique ;
- d'un **foie** et de **reins** sains ;
- de **fer** nécessaire pour le fonctionnement des cytochromes oxydases pour la première oxydation dans le foie (le cholécalciférol s'y transforme en calcifédiol). Tous les patients carencés en fer doivent absolument retrouver un taux normal de fer (manger 1 cm de boudin rouge au quotidien ou *via* la supplémentation), car même une supplémentation en vitamine D₃ n'y changera rien dans ce cas puisque le fer est nécessaire pour continuer les différentes étapes jusqu'à l'obtention de la vitamine D₃ active, le calcitriol ;
- de **vitamine A** dont la liaison à son récepteur RXR va lui permettre de lier le récepteur de la vitamine D (appelé VDR et lié à la vitamine D) qui va pouvoir passer dans le noyau. Une fois ce complexe vitamine A et D et leurs récepteurs dans le noyau, la vitamine D va pouvoir activer les gènes nécessaires pour lui permettre

de jouer ses nombreux rôles (voir Fig. 11). Donc sans vitamine A, la vitamine D ne sait pas faire son travail ;

- de **vitamine K** qui permet de renforcer l'effet de la vitamine D pour la fixation du calcium sur l'ossature tout en évitant son dépôt au niveau des vaisseaux sanguins ;
- de **minéraux alcalins** (citrates de potassium, de zinc, de calcium) pour contrecarrer la perte de calcium par les reins et la dégradation du calcium au niveau des os (Jehle S *et al.*, 2004).

En résumé, il est important de se supplémenter en vitamine D, mais aussi de vérifier que les autres composants qui travaillent de concert avec elle ne sont pas carencés.

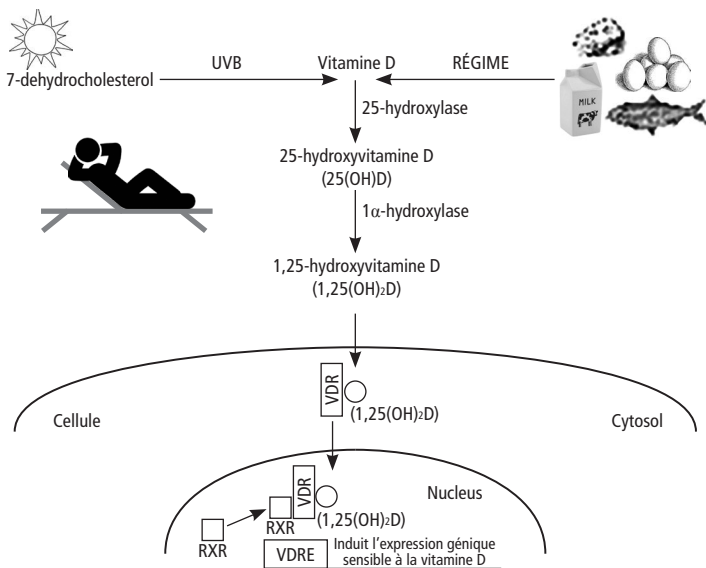


Fig. 11 : rôle de la vitamine A dans l'activité de la vitamine D. Légende : forme carrée : vitamine A, forme ronde : vitamine D.

Source : Meeker S. *et al.*, 2016).

» Vitamine D dans les aliments

La vitamine D est présente dans les aliments sous deux formes différentes, à savoir la vitamine D₃ et la vitamine D₂. La vitamine D₃ (cholécalférol) se trouve majoritairement dans les aliments d'origine animale. Le poisson (0-25 µg/100 g) mérite d'être mentionné; les autres aliments contiennent de la vitamine D₃ en quantités beaucoup plus petites, par exemple les œufs (2 µg/100 g) ou le porc (0-2 µg/100 g) (USDA, 2015).

L'ergostérol, le produit de départ pour la synthèse de la vitamine D₂ (ergocalciférol), se trouve principalement dans les champignons (0-5 µg/100 g) (Villares *et al.*, 2014; USDA, 2015) et les levures (Weete *et al.*, 2010). En irradiant de manière artificielle ces aliments avec les rayons UVB, leur teneur en vitamine D₂ peut être augmentée.

Les végétaliens apprécient souvent cette forme végétale de la vitamine D. Cependant, la vitamine D₂ présente une activité physiologique significativement inférieure à celle de la vitamine D₃. Dans une étude de 12 semaines menée auprès de 335 femmes, l'apport quotidien de 15 µg de vitamine D₃ a augmenté les taux sériques de vitamine D de 75 % et 74 %, respectivement, en fonction du type de supplémentation (vitamine D₃ dans du jus ou des biscuits). La vitamine D₂ n'a augmenté les taux sériques de vitamine D que de 33 % et 34 %, respectivement (Tripkovic *et al.*, 2017). Ainsi, la vitamine D₃ était plus de deux fois plus efficace que la vitamine D₂ et devrait donc être préférée, surtout en cas de carence.

Globalement, l'alimentation ne contribue que très peu à l'apport en vitamine D. Par exemple, il faudrait manger 200 g de saumon, 17 œufs ou 10 kg de champignons par jour pour atteindre l'apport recommandé de 20 µg de vitamine D.

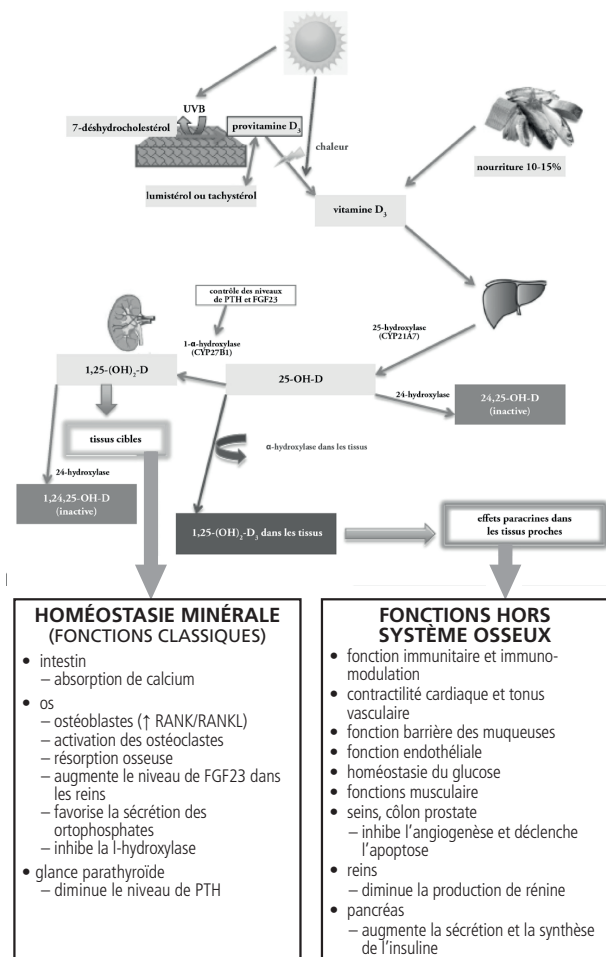


Fig. 12: Synthèse, métabolisme et fonctions de la vitamine D. PTH: hormone parathyroïdienne, FGF-23: facteur de croissance 23 au niveau des fibroblastes, RANKL: activateur du récepteur nucléaire du ligand kappa-B. Source: Nair et al., 2018.

➤ Importance des rayons du soleil

La vitamine D est fabriquée par notre organisme lors de l'exposition au soleil, surtout en été, à condition de sortir à midi et que notre peau ne soit pas trop couverte par les vêtements ou la crème solaire. La fabrication de vitamine D par l'exposition au soleil est souvent insuffisante, surtout chez les personnes avec un teint de peau mat. De plus, la production de vitamine « solaire » par l'organisme diminue avec l'âge.

Par ailleurs, le rayonnement solaire (rayons UVB) est insuffisant, surtout en automne et en hiver. C'est pourquoi la carence en vitamine D est un problème sous nos latitudes. Entre octobre et mars, au-dessus de la 35^e parallèle, l'offre de rayonnement UV-B (290-315 nm) a un indice UV <3 de sorte qu'aucune formation de vitamine D n'est possible (Gröber et al., 2013). Pour donner une idée de la disposition des pays : la Sicile est située à la 37^e parallèle, latitude nord et l'Allemagne entre la 47^e (point le plus au sud) et la 55^e parallèle au nord (le point le plus au nord).

➤ Compléments alimentaires

En raison de cette faible exposition aux rayons UV-B, la vitamine D est très souvent une vitamine déficiente sous nos latitudes et doit donc être complétée par des compléments alimentaires. La vitamine D₃, utilisée dans les compléments nutritionnels, est généralement issue de la laine de mouton (lanoline). Cependant, la vitamine D₃ peut également être obtenue à partir de lichens, ce qui intéresse particulièrement les végétaliens (Spiro et Buttriss, 2014).

Pour choisir un bon complément à base de vitamine D, il convient de prendre en compte la stabilité de la vitamine D dans le produit. Selon une étude datant de 2015, une stabilité constante de la vitamine D₃ n'est pas évidente. Dans cette étude, sa stabilité dans l'huile de soja a été examinée

dans différentes conditions sur une période de deux mois. À la fin de l'étude, la perte de vitamine D₃ était de 61 à 68 % lorsqu'elle était stockée dans la lumière naturelle et de 24 à 44 % lorsqu'elle était stockée dans l'obscurité. Selon cette étude, les facteurs importants pour la stabilité de la vitamine D₃ sont le stockage dans l'obscurité et la présence de vitamine E en tant que vitamine antioxydante (Hemery *et al.*, 2015).

Donc, si vous choisissez un supplément de vitamine D, il faut que celle-ci soit contenue dans de l'huile pour augmenter sa biodisponibilité (la vitamine D est liposoluble). Vous devez également vous assurer que le flacon soit conservé dans un endroit sombre (p.ex. flacon ambré ou dans un carton). La vitamine E (tocophérols) doit aussi être incluse en tant qu'antioxydant. La Vitamine D₃ Forte ou la Vitamine D₃K₂ de Dr Jacob's® répond à ces exigences de stabilité, de concentration et biodisponibilité.

➔ Besoin en vitamine D et classification des taux sériques de vitamine D

La carence en vitamine D est répandue et affecte toutes les couches de la population. Pour l'identifier, les taux sériques de 25-OH vitamine D sont analysés (Gröber *et al.*, 2013).

Les médecins et les scientifiques ne sont pas tout à fait d'accord sur les concentrations sériques recommandées de 25-OH vitamine D. Une étude danoise suppose une valeur optimale de 50 à 100 nmol/l (20-40 ng/ml) (Durup *et al.*, 2015). Gröber et ses collègues définissent les valeurs avec plus de précision. Une carence est donc diagnostiquée lorsque le taux sérique de 25-OH vitamine D est inférieur à 30 nmol/l

(12 ng/ml). Des valeurs comprises entre 30 et 50 nmol/l (12-20 ng/ml) indiquent un déficit modéré (insuffisance en vitamine D). Pour éviter les effets négatifs sur la santé, les valeurs doivent être comprises entre 50 et 75 nmol/l (20-30 ng/ml) à long terme. Les valeurs idéales se situent dans la plage de 75 à 125 nmol/l (30 à 50 ng/ml) (Gröber *et al.*, 2013) (Tab. 4).

Ces valeurs sont confirmées par une étude susceptible de nous fournir des informations sur notre statut naturel et donc optimal en vitamine D. Cette étude a été menée sur des peuples vivant près de l'équateur. La peau de ceux-ci est exposée au soleil tout au long de l'année, alimentant ainsi la principale source de formation de la vitamine D. Les habitants de ces peuples passent la journée principalement à l'air libre et ne portent que peu de vêtements, mais évitent la lumière directe du soleil. Leur taux sérique moyen de vitamine D était de 115 nmol/l (46 ng/ml), indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC et du régime alimentaire (Luxwolda *et al.*, 2012).

Classification	Taux sérique de vitamine D	
	[nmol/l]	[ng/ml]
Optimal	75-125	30-50
Suffisant	50-75	20-30
Insuffisant	30-50	12-20
Déficient	< 30	< 12

Tab. 2: classification des taux sériques de vitamine D.

Le Conseil de la vitamine D quant à lui, recommande de maintenir un taux de vitamine D de 40 à 80 ng/mL (100-200 nmol/L) et affirme que tout ce qui dépasse 100 ng/ml (250 nmol/l) peut être dangereux (article en ligne : ["https://www.vitamindcouncil.org/for-health-professionals-position-statement-on-supplementation-](https://www.vitamindcouncil.org/for-health-professionals-position-statement-on-supplementation-)

blood-levels-and-sun-exposure/"). Les enfants devraient prendre quotidiennement 1 000 UI/10 kg de poids corporel. La recommandation s'applique jusqu'à 55 kg. Les adultes : 5 000 UI (y compris les femmes enceintes et allaitantes). Tout en rappelant que les personnes obèses doivent envisager une dose plus élevée. En cas de grossesse ou d'allaitement, il est important de vérifier les taux sanguins et de s'assurer qu'ils sont suffisants (50 ng/ml).

Certains professionnels de santé suivent ces dernières recommandations plus récentes. Ceux-ci cherchent à atteindre un taux optimal compris entre 150 et 175 nmol/l ou entre 60 et 70 ng/ml. Dans ce cas, la classification est la suivante :

Classification	Taux sérique de vitamine D	
	[nmol/l]	[ng/ml]
Optimal	150-175	60-70
Suffisant	50-150	20-60
Insuffisant	30-50	12-20
Déficient	< 30	< 12
Toxique	> 375	> 150

Dans le cas d'une carence existante en vitamine D, il peut être utile dans certains cas de déterminer non seulement le taux de 25-OH vitamine D, mais également le taux de 1,25-(OH)₂ vitamine D. Dans l'inflammation chronique, le taux de cette dernière est souvent élevé. Les infections bactériennes chroniques sont responsables d'inflammations chroniques comme dans le cas de la maladie de Lyme ou de la chlamydie qui peut bloquer le VDR et entraîner ainsi une baisse des taux de 25-OH vitamine D par une augmentation des taux de 1,25-(OH)₂ vitamine D. Dans ce cas, il faut combattre la cause de l'inflammation avec un traitement approprié. Les taux sériques de vitamine D se normalisent souvent par la suite (Mangin *et al.*, 2014).

Lors d'un traitement médicamenteux sur le long terme, le niveau de vitamine D doit être surveillé. De nombreux médicaments, dont tous ne sont pas connus, peuvent activer le récepteur du prégnane X (PXR) et stimuler ainsi la dégradation de la vitamine D (activation de la 24-hydroxylase). Cela se traduit par un besoin accru en vitamine D (Gröber *et al.*, 2013). Dans le cadre d'un traitement anti-hormonal, il faut aussi garantir des taux sanguins de vitamine D suffisants.

➔ Niveaux sériques recommandés de vitamine D

Une intoxication par la vitamine D peut être attendue à des concentrations supérieures à 375 nmol/l (150 ng/mL), mais les valeurs ne sont pas continuellement sous contrôle. C'est pourquoi nous recommandons des taux sériques de 50 à 175 nmol/l ou 60 à 70 ng/ml.

➤ Dosage de la vitamine D dans les suppléments

La Société allemande de nutrition (DGE) recommande une consommation journalière de 20 µg, soit 800 U.I. (DGE, 2016) chez les adultes, en l'absence de production de vitamine D endogène (*via* l'exposition au soleil). Ses recommandations ont donc quadruplé par rapport aux recommandations de 2012 (5 µg, soit 200 U.I.). Toutefois, de nombreux médecins trouvent cette dose trop faible si on tient compte des études.

En cas de déficit, la valeur sérique doit d'abord être augmentée pour atteindre une valeur située dans la norme avant d'être stabilisée avec des doses d'entretien inférieures. Lors du dosage, tenez compte de votre poids, en particulier de la masse grasse. En effet, la vitamine D₃ s'accumule dans le tissu adipeux et dans le foie (Didriksen *et al.*, 2015).

Cependant, la masse corporelle avec peu ou plus de graisse et la taille sont inversement proportionnelles par rapport à la 25-OH vitamine D sérique (Heller *et al.*, 2015). En outre, les taux de vitamine D sont en corrélation avec d'autres facteurs, tels que l'inflammation (Laird *et al.*, 2014), l'utilisation de certains médicaments (Gröber *et al.*, 2013), le mental (Ramadan *et al.*, 2014) et le stress oxydant (Zhang *et al.*, 2014).

➡ Posologie recommandée

» Dose initiale

En cas de carence en vitamine D, les taux sériques doivent être rapidement augmentés dans un premier temps (voir « Niveaux sériques de vitamine D et suppléments »). Voici la formule fréquemment recommandée et utilisée :

$$40 \times (\text{valeur cible [nmol/l]} - \text{valeur réelle [nmol/l]}) \times \text{poids du corps [kg]}$$

Le résultat de cette formule doit être réparti sur une dizaine de jours environ (Gröber *et al.*, 2015a).

Exemple : pour un poids de 70 kg, une valeur cible de 125 nmol/l et une valeur réelle (obtenue par analyse sanguine) de 50 nmol/l, l'augmentation s'élève à 210 000 U.I. de vitamine D₃. Si on répartit sur 10 jours, il faut donc prendre 21 000 U.I. par jour.

En raison du risque de blocage du VDR par les infections bactériennes chroniques (voir « Besoin en vitamine D et classification des taux sériques de vitamine D »), certains recommandent une augmentation progressive de la posologie comme suit :

$$10 \times 800 \times 10$$

Cela signifie que sur une période de 10 semaines, 10 gouttes d'une huile de vitamine D₃ à 800 U.I. (ce qui donne 8 000 U.I.) sont prises au quotidien.

Notons que cette formule dans sa forme plus modérée est considérée comme la moyenne pour les individus de poids normal. Elle devrait être ajustée à la baisse pour les personnes de petites taille et/ou maigres, ou à la hausse pour les personnes de grandes tailles et/ou les personnes obèses. L'inflammation augmente également les besoins en vitamine D.

Attention: une très forte dose de vitamine D sur une courte période est plutôt non physiologique et peut être associée à des risques (par exemple, dépôts de calcium en dehors des os). Lorsque vous prenez plus de 4 000 U.I. de vitamine D₃ dans la journée, une supplémentation de vitamine K devrait être envisagée : environ 20 µg de vitamine K₂ MK-7 pour 800 U.I. de vitamine D₃. Par exemple, pour 5 600 U.I. de vitamine D₃, 140 µg de vitamine K₂ devraient être ajoutés au quotidien.

» Dose d'entretien

Il est important de maintenir les taux sériques de vitamine D constants tout au long de l'année afin de protéger des maladies sur les organes spécifiques (prostate par exemple) (Vieth, 2004 et 2009, voir « L'incohérence des études »). Par conséquent, l'apport quotidien en petites quantités de vitamine D est préférable afin de conserver des taux sériques de vitamine D uniformément élevés, plutôt que de prendre une dose élevée une fois par mois.

» Vitamine D, surdosage et effets secondaires

Tout d'abord, il est impossible d'atteindre des niveaux sanguins élevés de vitamine D uniquement par l'alimentation

et l'exposition au soleil. Dans ce dernier cas, la provitamine D₃ et la vitamine D₃ sont dégradées en photoproduits inactifs (Gröber *et al.*, 2013).

Les surdosages et intoxications en vitamine D se produisent lorsque les concentrations sanguines dépassent 150 ng/ml (375 nmol/l). La vitamine D est stockée dans la graisse corporelle et est libérée lentement dans la circulation sanguine, c'est pourquoi les effets de la toxicité peuvent durer plusieurs mois après que vous ayez cessé de prendre des suppléments (Marcinowska-Suchowierska E *et al.*, 2018).

Cependant, la toxicité est rare et se produit presque exclusivement chez les personnes qui prennent des suppléments à doses élevées pendant longtemps, sans surveiller leur taux sanguin. Il est également possible de consommer par inadvertance trop de vitamine D en prenant des suppléments qui contiennent des quantités beaucoup plus élevées que celles indiquées sur l'étiquette.

Dans ma pratique quotidienne, je conseille fortement de haut de dosage de vitamine D. Seuls 2 patients ont eu un excès de vitamine D, car ils avaient oublié de diminuer le dosage après 3 semaines, comme je leur avais recommandé.

En cas de supplémentation en vitamine D, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a établi un apport quotidien maximal tolérable. Il est de 4 000 U.I. (100 µg) pour les adultes, les femmes enceintes et les mères allaitantes, ainsi que pour les enfants de plus de 11 ans. Pour les enfants jusqu'à 10 ans, l'EFSA recommande un apport de 2 000 U.I. (50 µg) par jour (EFSA, 2012). Cependant, des apports plus élevés en vitamine D peuvent être indiqués pour des raisons médicales.

Le Conseil de la vitamine D quant à lui, recommande de maintenir un taux de vitamine D de 40 à 80 ng/mL (100-200

nmol/L) et affirme que tout ce qui dépasse 100 ng/ml (250 nmol/l) peut être dangereux (Holick MF *et al.*, 2008 ; article en ligne : "<https://www.vitaminCouncil.org/for-health-professionals-position-statement-on-supplementation-blood-levels-and-sun-exposure/#.XW44apMzaL4>") Tout en rappelant que les personnes obèses doivent envisager une dose plus élevée. En cas de grossesse ou d'allaitement, il est important de vérifier les taux sanguins et de s'assurer qu'ils sont suffisants (minimum 50 ng/ml).

Dans certains cas (déficit voire carence), la dose est de 10 000 UI/jour ou plus. Dans ce cas, le Conseil de la vitamine D recommande un dosage sérique de la 25(OH)D tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois.

Bien qu'un nombre croissant de personnes prennent des suppléments de vitamine D, il est rare de trouver quelqu'un qui a un taux sanguin très élevé de cette vitamine.

Une étude récente a examiné les données de plus de 20 000 personnes sur une période de 10 ans. Seulement 37 personnes présentaient des concentrations supérieures à 100 ng/ml (250 nmol/l). Une seule personne a présenté une toxicité réelle, à 364 ng/ml (899 nmol/l) (Dundenkiv DV. *Et al.*, 2015).

Les principaux effets secondaires d'un excès de vitamine D sont :

- un taux sérique de vitamine D élevé, supérieur à 100 ng/ml (250 nmol/l)
- un taux sérique de calcium élevé avec les symptômes associés : vomissements, nausées, fatigue, confusion, étourdissement, soif excessive, miction fréquente...
- Des nausées, vomissements et la perte d'appétit
- Des douleurs à l'estomac, constipation ou diarrhée

- Une perte osseuse dû à une diminution du taux sérique et de l'activité de la vitamine K₂. Celle-ci est nécessaire pour fixer le calcium qui se trouve dans la circulation sanguine sur l'ossature. D'où l'importance de prendre une supplémentation en vitamine K₂ avec la vitamine D.
- Une insuffisance rénale, aussi bien chez les personnes dont les reins sont en bonne santé que chez celles diagnostiquées d'une maladie rénale.

► L'incohérence des études

Dans de nombreuses études sur la vitamine D, nous remarquons des indications contradictoires en ce qui concerne les effets sur la santé d'un taux de vitamine D trop élevé ou trop bas. En outre, la classification des seuils est très différente, comme illustré par les études sur le cancer de la prostate (voir « Études sur la vitamine D et les carences en vitamine D »).

Reinhold Vieth (2004 et 2009) présente une hypothèse intéressante expliquant les différents résultats des études sur la vitamine D. Il insiste sur le fait que le taux dépend de la fluctuation annuelle du niveau de calcidiol individuel plutôt que de sa valeur absolue. Les enzymes nécessaires à l'activation et à la désactivation du calcidiol (25-OH vitamine D) en calcitriol biologiquement actif (1,25-(OH)₂ vitamine D) jouent un rôle important: la 1- α -hydroxylase (activation) et la 24-hydroxylase (désactivation). De nombreux organes, notamment les reins, le pancréas et la prostate, possèdent ces enzymes et peuvent ainsi produire eux-mêmes du calcitriol. Si la valeur sérique du calcidiol chute (pas d'exposition au soleil ni de supplémentation), moins de calcidiol entre dans les cellules en tant que produit de départ pour la synthèse du calcitriol. Les enzymes doivent être régulées en conséquence, afin que la synthèse de calcitriol augmente malgré une

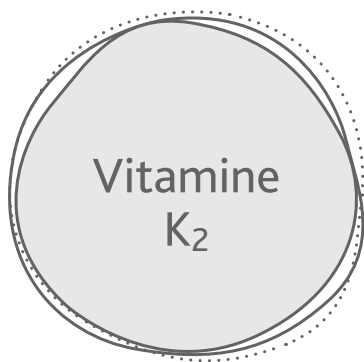
quantité moindre de produits de départ (caldiol) et que le niveau normal soit à nouveau atteint. Le rein, en tant qu'organe endocrinien, adapte son activité enzymatique assez rapidement grâce à divers mécanismes de régulation (taux de calcium plasmatique, hormone parathyroïdienne, rétroaction directe du produit), de sorte que la période pendant laquelle trop peu de calcitriol actif est produit est relativement courte. Cependant, les mécanismes de régulation dans les organes autres que le rein sont encore largement inconnus. On sait uniquement qu'il n'y a pas de régulation du calcium et de l'hormone parathyroïdienne dans les organes paracrines (le pancréas, la prostate). Par conséquent, ces organes peuvent prendre beaucoup plus de temps pour rétablir la production de calcitriol à un niveau normal si le taux de caldiol est réduit (Vieth, 2009).

Les résultats des études sur la vitamine D devraient être évalués selon cette hypothèse, en tenant compte des latitudes respectives. Sous les latitudes proches de l'équateur, le rayonnement UV, qui convient à la production de vitamine D, est soumis à des fluctuations relativement faibles. Sous des latitudes plus élevées, par exemple en Norvège, en Finlande ou en Suède, mais aussi en Allemagne et en Belgique, ces fluctuations sont beaucoup plus importantes. Les personnes qui vivent sous ces latitudes plus élevées et qui présentent des niveaux relativement élevés de vitamine D uniquement pendant les mois d'été risquent donc de connaître les plus fortes variations de caldiol au cours de l'année. En revanche, les personnes dont les taux de caldiol sont toujours bas présentent moins de fluctuation. Cela peut expliquer pourquoi, dans certaines études, de hauts taux sériques de caldiol sont associés à un risque accru de cancer de la prostate. En effet, en raison de la forte variabilité tout au long de l'année, un taux suffisant de calcitriol actif ne peut pas être atteint pendant la saison « sombre » (Vieth, 2009).

Il semble donc judicieux de surveiller son taux de vitamine D au cours de l'année et de le compléter ou de le compenser, dans le cas d'une carence existante et/ou dans le cas de fortes fluctuations, par une supplémentation adéquate. Un taux sérique constant compris entre 75 nmol/l et un maximum de 150 nmol/l devrait être atteint (Holick, 2007). Une carence (≤ 19 nmol/l) doit être évitée à tout prix.

Les études devraient prendre en compte les variations individuelles des taux de calcidiol dans le sérum au cours de l'année, plutôt que de faire la moyenne sur l'année, ou de ne prendre en compte qu'une seule lecture par personne.





Très récemment, la vitamine K_2 est mentionnée plus fréquemment en relation avec la vitamine D. En particulier lors d'un apport élevé en vitamine D, l'apport supplémentaire en vitamine K_2 semble être important. Quelle en est la raison ?

➔ Ossature

La vitamine K_2 est tout aussi importante que le calcium, le magnésium et la vitamine D_3 pour la formation d'os solides. La vitamine K est nécessaire à l'activation de l'ostéocalcine, hormone qui favorise la formation des os. Dans une étude sur une durée de douze mois, il a été démontré que l'apport quotidien de 800 mg de calcium et de 400 U.I. (10 μ g) de vitamine D_3 via un complément alimentaire a un effet positif sur la densité osseuse chez des femmes ménopausées. Si, outre le calcium et la vitamine D_3 , 100 μ g de vitamine K_1 ou de vitamine K_2 (MK-7) sont ajoutés, l'effet est encore plus prononcé : la vitamine K augmente également la densité osseuse des vertèbres lombaires (Kanellakis *et al.*, 2012). Dans une autre étude dans laquelle, sur une période de six mois, un supplément de 100 μ g de vitamine K_2 MK-7, 1 600 U.I. de vitamine D_3

et 756 mg de calcium a été consommé quotidiennement, une amélioration significative de la densité minérale osseuse par rapport aux valeurs initiales a été constatée (Michalek *et al.*, 2011). Dans une autre étude, la supplémentation suivante était prise quotidiennement: 250 mg par jour de DHA (acide docosahexaénoïque), 2 000 U.I. de vitamine D₃, 25 mg de magnésium, 680 mg de citrate de strontium et 100 µg de vitamine K₂ MK-7. De plus, les participants ont été invités à consommer des aliments riches en calcium et à participer à des séances d'exercices physiques quotidiennes. Le traitement a permis une amélioration significative de la densité osseuse (cou, fémur, colonne vertébrale, hanche inférieure) (Genuis et Bouchard, 2012).

Une évaluation de sept études en double aveugle portant sur l'administration de vitamine K₂ à des adultes en tant que complément alimentaire a montré que le risque de fractures vertébrales diminuait de 60 % et de la hanche de 77 %, ainsi que de toutes les fractures non vertébrales de 81 % (Cockayne *et al.*, 2006).

Le traitement de l'ostéoporose par la vitamine D peut être soutenu par la vitamine K₂. Celle-ci a fait l'objet de plusieurs essais cliniques visant à déterminer son efficacité dans la prophylaxie et le traitement de l'ostéoporose. Chez les femmes ménopausées, 45 mg de vitamine K₂ (sous forme de MK-4) ont un effet significatif sur l'ostéoporose (Plaza et Lamson, 2005).

Une étude menée auprès de femmes ménopausées en bonne santé a montré que l'absorption quotidienne de 180 µg de vitamine K₂ sous forme de MK-7 sur trois ans entraîne une amélioration significative du taux sanguin de vitamine K. De plus, la diminution de la densité osseuse dans la colonne vertébrale et le col du fémur, liée à l'âge, a été réduite (Knapen *et al.*, 2013).

La vitamine K₂ sous sa forme la plus efficace, MK-7, est contenue en grande quantité dans la nourriture japonaise traditionnelle: nattō par exemple (voir « La vitamine K dans les aliments »). Des études montrent que la consommation régulière de nattō a un effet positif sur la densité osseuse.

Dans une étude japonaise, l'effet de du nattō sur la densité osseuse a été observé sur une période de trois ans. La consommation de nattō a eu un effet positif sur la densité osseuse chez des femmes ménopausées, avec une réduction de la perte de masse osseuse dans le col du fémur et le tiers inférieur de l'avant-bras (Ikeda *et al.*, 2006).

Une autre étude montre que la fréquence de consommation de nattō chez les femmes ménopausées est corrélée aux taux sériques de MK-7. Les taux sériques étaient les plus élevés à Tokyo ($5,26 \pm 6,13$ ng/ml), tandis que les femmes d'Hiroshima ($1,22 \pm 1,85$ ng/ml) et les Britanniques ($0,37 \pm 0,20$ ng/ml)) avaient des taux sériques de MK-7 relativement bas. Dans l'ouest du Japon (Tokyo), on consomme généralement plus de nattō que dans l'est du pays (Hiroshima). Dans les pays non asiatiques, cependant, manger du nattō est inhabituel. En outre, l'étude a mis en évidence une corrélation inverse significative entre la survenue de fractures de la hanche chez les femmes et la consommation de nattō au Japon (Kaneki *et al.*, 2001).

Chez les hommes plus âgés (≥ 65 ans), le nattō a également un effet positif: plus la consommation de nattō est élevée, plus elle augmente la densité osseuse de la hanche et de la colonne vertébrale. Cette observation a été principalement attribuée à la vitamine K contenue dans le nattō (Fujita *et al.*, 2012).

➔ Système cardiovasculaire

La vitamine K₂ est indispensable à la santé du système cardiovasculaire. Des études montrent que la vitamine K₂ a la capacité d'inhiber l'artériosclérose en plus de l'ostéoporose en garantissant que le calcium soit stocké dans les os et non dans les artères.

Dans une grande étude de Rotterdam sur le système cardiovasculaire (Geleijnse *et al.*, 2004), il a été montré que les personnes qui consomment des aliments contenant une proportion élevée de vitamine K₂ (au moins 32 µg par jour) au cours de la période d'observation de dix ans ont significativement moins de dépôts inadéquats de calcium : moins de dépôts dans les artères et une bien meilleure santé cardiovasculaire. Cette étude comprenait 4807 hommes et femmes de plus de 55 ans et a révélé que la vitamine K₂, mais pas la K₁, réduit de 50 % le risque de développer une calcification vasculaire ou de mourir d'une maladie cardiovasculaire, sans effets secondaires indésirables.

Une autre étude évaluant les données de 16057 femmes de la cohorte EPIC a montré que l'apport moyen en vitamine K₁ est de $211,7 \pm 100,3$ µg/jour et que celui en vitamine K₂ est de $29,1 \pm 12,8$ µg/jour. La consommation de produits riches en vitamine K₂ est inversement corrélée à la survenue d'une maladie coronarienne. Cet effet a été principalement attribué aux formes de vitamine K₂ MK-7, MK-8 et MK-9. Par contre, aucun lien entre la vitamine K₁ et les maladies coronariennes n'a pas été établi (Gast *et al.*, 2009).

Dans un essai clinique en double aveugle contrôlé par placebo, mené auprès de 244 femmes ménopausées en bonne santé, 120 femmes ont reçu 180 µg par jour de vitamine K₂ MK-7 sur une période de trois ans, tandis que

124 ont pris un placebo. Chez les femmes qui prenaient MK-7, la rigidité vasculaire artérielle s'est considérablement améliorée par rapport au groupe qui prenait un placebo, en particulier chez les femmes qui présentaient une rigidité vasculaire artérielle élevée (Knapen *et al.*, 2015).

Une étude sur les animaux réalisée par une équipe de chercheurs de l'Institut de recherche cardiovasculaire de l'Université de Maastricht (Schurgers *et al.*, 2007a) a permis de prouver que la vitamine K₂ (sous forme de MK-4) et la vitamine K₁ (100 µg de vitamine K par g d'aliment) non seulement préviennent, mais même inversent le processus de calcification des artères. Dans le cadre de cette étude, la warfarine, un anticoagulant, a été administrée à des rats de laboratoire pour induire une calcification des artères. Par la suite, certains rats ont reçu des aliments contenant de la vitamine K. Cela a entraîné une réduction massive de 50 % de la teneur en calcium dans les artères par rapport au groupe contrôle avec un régime alimentaire normal.

En résumé, la vitamine K régule le calcium dans votre organisme d'au moins deux façons. D'une part, elle favorise la calcification de l'os en activant l'ostéocalcine, une protéine qui favorise l'accumulation de calcium dans les os et les dents. D'autre part, elle réduit la calcification des tissus mous en activant la protéine matricielle GLA de la matrice (MGP), qui empêche le calcium de s'accumuler dans les tissus mous, comme les reins et les vaisseaux sanguins.

La calcification des vaisseaux sanguins est impliquée dans le développement de maladies chroniques, telles que les maladies cardiaques et rénales.

L'une des principales fonctions de la vitamine D est d'assurer des niveaux adéquats de calcium dans votre sang. La vitamine K favorise l'accumulation du calcium dans les

os, tout en réduisant son accumulation dans les tissus mous comme les vaisseaux sanguins.

➔ Cancer de la prostate

Un groupe scientifique du Centre allemand de recherche sur le cancer (Nimptsch *et al.*, 2008) a montré que le risque de développer un cancer de la prostate était 35 % plus faible dans le groupe avec l'apport le plus élevé en vitamine K₂ (mais pas en K₁) que dans le groupe ayant le plus faible apport. Le risque de cancer avancé de la prostate était même réduit de 63 %.

➔ Arthrose

L'arthrose se caractérise par une perte progressive du cartilage, avec une diminution de son épaisseur. Dans cette maladie, le cartilage se fissure et devient plus fragile. Les chocs sont moins bien amortis et ils s'exercent de manière plus intense sur l'os. En conséquence, l'os devient anormalement condensé et peut développer des excroissances osseuses (ostéophytes) surtout visibles au niveau des doigts.

La protéine matricielle gla (MGP), protéine vitamine K dépendante, est aussi synthétisée par les chondrocytes. Dans ce cadre, le rôle de la vitamine K dans la prévention de la minéralisation des tissus mous prend tout son sens.

Des personnes atteintes du syndrome de Keutel, maladie causée par une mutation du gène codant la MGP montrent une calcification anormale du cartilage. La comparaison des chondrocytes d'un tissu sain et d'un tissu arthrosique (Wallin R. *et al.*, 2010) montre que la

MGP est présente dans les chondrocytes d'un cartilage sain alors qu'elle ne se trouve pas dans les chondrocytes d'un cartilage arthrosique. Les lésions arthrosiques présentent un environnement favorable à la calcification, ce qui suggère que la carence en vitamine K peut contribuer à la minéralisation anormale dans l'arthrose.

Il est encore trop tôt pour conclure à un effet bénéfique de la vitamine K₂ dans la prévention de cette pathologie, car et la réalisation d'essais comparatifs randomisés serait nécessaire afin d'appuyer les résultats présentés (LAMBERT, 2018).

➔ Sport

➤ Vitamine K₂ MK-7 pour des vaisseaux sanguins souples

En activant la protéine matricielle gla (MGP), la vitamine K₂ MK-7 garantit que l'excès de calcium ne s'accumule pas dans les vaisseaux sanguins, mais se lie au MGP (Schurgers *et al.*, 2010). De cette manière, la vitamine K₂ MK-7 peut même inverser une artériosclérose existante (Knapen *et al.*, 2015). Les dépôts de calcium dans le système vasculaire ne sont pas directement associés à des symptômes tels qu'une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Au lieu de cela, ils commencent graduellement et de manière inaperçue, souvent dans l'enfance (Hong, 2010). La supplémentation en vitamine K₂ MK-7 est donc également importante pour les athlètes (de loisir). Grâce au sport, les vaisseaux sanguins se dilatent pour fournir au corps de l'oxygène grâce à un flux sanguin accru. Pour cela, la souplesse des vaisseaux sanguins est importante. La vitamine K₂ libère les artères de l'excès de calcium et leur permet de rester flexibles ou de le redevenir.

» Vitamine K₂ MK-7 pour des muscles forts

Si nos muscles sont surchargés, des microlésions du tissu musculaire peuvent survenir. Celles-ci sont à leur tour accompagnées de réactions inflammatoires locales (Cheung *et al.*, 2003). Il a été démontré que la vitamine K₂ a des effets anti-inflammatoires (Abdel-Rahman *et al.*, 2015) bénéfiques pour aider à accélérer la récupération des muscles blessés.

De plus, la vitamine K₂ assure le bon fonctionnement de la contraction musculaire. Les fibres d'actine et de myosine de la musculature ont besoin de calcium pour se lier les unes aux autres. Tandis qu'une trop grande quantité de calcium est mauvaise pour le système cardiovasculaire, un faible taux de calcium est bénéfique pour une musculature détendue. C'est ici que la vitamine K₂ entre en jeu : elle assure une distribution équilibrée de calcium dans l'organisme. Dans une étude, les spasmes musculaires pouvaient être réduits, voire prévenus par la vitamine K₂ (Mehta *et al.*, 2010).

» Vitamine K₂ MK-7 pour des os solides

Avec l'augmentation de la masse musculaire, l'ossature des athlètes devient également plus dense et plus résistante (Dowthwaite et Scerpella, 2009, Egan *et al.*, 2006). De cette façon, une armature stable est formée pour soutenir les muscles. De plus, un os stable est important pour mieux supporter l'impact plus intense de l'exercice physique (Kohrt *et al.*, 2004). Afin de se développer au mieux, les os ont besoin de suffisamment de nutriments. Ceux-ci comprennent, entre autres, la vitamine K₂ MK-7. Pour activer l'ostéocalcine, essentielle à la formation osseuse, une dose de vitamine K₂ environ 5 à 11 fois plus élevée que la dose quotidienne actuellement recommandée est nécessaire, soit 75 à 120 µg (Tsukamoto *et al.*, 2000).

➔ Fonctions de la vitamine K dans l'organisme

Pendant longtemps, on a pensé que la seule fonction de la vitamine K était de garantir une coagulation sanguine normale. Après avoir découvert comment la vitamine K affecte la coagulation du sang (en carboxylant l'acide aminé glutamate en position γ dans certaines protéines de la cascade de la coagulation sanguine), d'autres protéines de toutes autres fonctions pourraient être identifiées à l'aide du γ -carboxyglutamate (gla). Dans la γ -carboxylation du glutamate, la vitamine K joue le rôle de cofacteur pour l'enzyme γ -glutamate carboxylase. En cas de carence en vitamine K, les protéines gla sont formées avec trop peu, voire sans les groupes carboxyle essentiels. Celles-ci sont multiples dans chaque protéine gla et sont importantes pour la liaison du calcium.

En plus de divers facteurs de coagulation, les protéines gla comprennent les protéines ostéocalcines et la protéine matricielle gla (MGP) (Vermeer, 2012).

L'ostéocalcine stocke le calcium dans les os. Cependant, elle ne peut le faire que dans un état γ -carboxylé, ce qui est garanti par un apport suffisant en vitamine K. Une carence en vitamine K a donc pour résultat que les dents et les os ont une teneur réduite en calcium et deviennent poreux. Des études montrent qu'une supplémentation en vitamine K₂ (MK-7) améliore la carboxylation de l'ostéocalcine (Theuvsissen *et al.*, 2012 ; van Summeren *et al.*, 2009).

Si le calcium n'est pas suffisamment lié dans l'os en raison d'un manque de carboxylation de l'ostéocalcine, il se dépose dans les artères. La protéine matricielle gla (MGP) est l'inhibiteur le plus efficace de la calcification vasculaire. Elle est activée par la vitamine K₂ après sa traduction *via* cinq

résidus de glutamate γ -carboxylants. Une fois activée (MGP), elle lie le calcium et inhibe ainsi son dépôt dans les parois des vaisseaux (Schurgers *et al.*, 2010). Une carence en vitamine K₂ conduit inévitablement à une artériosclérose (El Asmar *et al.*, 2014). Dès lors, plutôt que de donner des compléments alimentaires de calcium/vitamine D, il serait beaucoup plus malin de donner des compléments de vitamine K/vitamine D et donc de mieux considérer le rôle important que joue la vitamine K par rapport au calcium pour renforcer l'ossature. Des études montrent que la supplémentation en vitamine K₂ MK-7 peut réduire la MGP inactive non carboxylée (Caluwé *et al.*, 2014; Westenfeld *et al.*, 2012).

Les patients avec un déficit en calcium dans les os présentent un excès de calcium dans les artères et inversement. Le manque de calcium dans les os conduit à l'ostéoporose, tandis que les dépôts de calcium dans les parois artérielles sont la cause de maladies coronariennes et d'autres formes de maladies cardiovasculaires, rénales et neurodégénératives. Des études indiquent que le métabolisme du calcium ne fonctionne pas sans vitamine K (Flore *et al.*, 2013).

En plus de son rôle de cofacteur enzymatique (MGP), la vitamine K₂ exerce également un effet indépendant de protection osseuse en affectant la voie de signalisation de NF- κ B. Celle-ci est cruciale pour la formation des ostéoclastes (cellules responsables de la résorption osseuse), tout en neutralisant la fonction des ostéoblastes (cellules responsables de la formation des os). En inhibant l'activation de NF- κ B, la vitamine K₂ stimule la formation d'ostéoblastes et inhibe la formation d'ostéoclastes (Yamaguchi et Weitzmann, 2011).

➔ Formes et biodisponibilité de la vitamine K

Les formes naturelles de la vitamine K sont la phylloquinone (vitamine K₁) et le groupe des ménaquinones (vitamine K₂). Les ménaquinones sont un groupe de différentes formes de vitamine K₂ qui diffèrent par la longueur de leur chaîne latérale. Les différentes formes sont nommées par la longueur de leurs chaînes latérales (nombre d'unités isoprénoides) (ménaquinones 4 à 13 ou MK-4 à MK-13) (Booth, 2012). La longueur de la chaîne latérale influe sur la biodisponibilité, le transport dans le sang et la distribution tissulaire des différentes formes de vitamine K dans l'organisme.

L'absorption de la vitamine K a lieu dans l'intestin grêle où elle est « emballée » dans des micelles avec des sels biliaires et des graisses alimentaires et est absorbée par les entérocytes (Shearer *et al.*, 2012). Il existe déjà des différences dans la biodisponibilité des différentes formes de vitamine K : la phylloquinone est mieux absorbée sous forme de complément alimentaire que *via* l'alimentation, mais il existe également des différences entre les aliments. De plus, la MK-4 n'est que très peu absorbée dans l'intestin, alors que la MK-7 a une bonne biodisponibilité. L'ajout à chaque repas d'une source de graisse a un effet bénéfique sur l'absorption.

Dans les cellules intestinales, la vitamine K est finalement incorporée aux chylomicrons avec les triglycérides et libérée dans la lymphe. Toutes les formes de vitamine K, incorporées dans les chylomicrons, passent de la lymphe au canal thoracique et de là au sang et au foie (Shearer *et al.*, 2012).

Il est possible que les différentes tâches effectuées par les différentes formes de vitamine K dépendent de leur

distribution dans les tissus cibles. L'absorption dans le tissu cible dépend quant à elle des lipoprotéines transportées dans le sang. Différents tissus ont des récepteurs différents à la surface des cellules, tandis que les lipoprotéines ont des apolipoprotéines différentes, dont certaines servent de ligands pour l'absorption cellulaire.

Initialement, toutes les formes de vitamines K sont liées aux lipoprotéines riches en triglycérides (TGLP) dans la lymphe et dans le sang en direction du foie (Beulens *et al.*, 2013). Dans le cas de la phylloquinone, cette liaison est principalement préservée et une faible proportion passe aux HDL et LDL. La MK-4, quant à elle, passe du TGLP au LDL, puis au HDL. La MK-9 se trouve principalement dans les particules de LDL, ce qui est probablement le cas de la MK-7 également. Malheureusement, en ce qui concerne la distribution de la ménaquinone, la situation de l'étude n'est pas aussi bonne que celle de la phylloquinone (Shearer *et al.*, 2012).

Dans le foie, une grande partie des phylloquinones est utilisée pour la coagulation du sang, ce qui en laisse peu pour tous les autres tissus. La quantité de phylloquinones disponible n'est pas assez élevée pour répondre aux besoins du système cardiovasculaire et du métabolisme osseux. Cela, en plus de la faible demi-vie de la vitamine K₁ (1 à 2 heures, Schurgers *et al.*, 2007b), explique pourquoi la phylloquinone n'a pas ou a très peu d'effet sur la santé du cœur et des os. Ses quantités sont simplement insuffisantes pour atteindre ces tissus cibles.

Parmi les différentes formes de vitamines K₂, la MK-7 a une biodisponibilité exceptionnellement élevée et est parfaitement absorbée par l'organisme. Elle a également une demi-vie beaucoup plus longue, d'environ 3 jours (Schurgers *et al.*, 2007b). Ainsi, après avoir joué son premier rôle au

niveau du foie, elle peut être utilisée pour d'autres fonctions dans d'autres tissus ou organes.

Les scientifiques de l'université de Maastricht étudient la vitamine K depuis plus de 30 ans et ont testé la biodisponibilité et la bioactivité de la vitamine K₁ et de la vitamine K₂ en tant que MK-4 et MK-7. Résultat : la ménaquinone-7 est la forme de vitamine K la plus efficace et de loin supérieure aux autres formes de vitamine K en termes d'absorption et de durée d'action (Schurgers *et al.*, 2007b, Sato *et al.*, 2012).

➔ Formation et absorption de la vitamine K

➤ La vitamine K dans les aliments

La vitamine K se trouve dans les aliments en tant que vitamines K₁ et K₂. La vitamine K₁ (phylloquinone) est un élément important de la chaîne de transport d'électrons dans les chloroplastes (Oostende *et al.*, 2008) et se trouve donc principalement dans les légumes à feuilles vert foncé, tels que les épinards (380 µg/100 g), ou dans divers types de chou (environ 440 µg/100 g), ainsi que dans les variétés telles que la laitue iceberg qui contient pourtant beaucoup moins de vitamine K₁ (35 µg/100 g). L'ajout d'un peu de graisse aux aliments contenant de la vitamine K peut augmenter sa biodisponibilité (Booth, 2012).

La vitamine K₂ (ménaquinone) est principalement produite par fermentation bactérienne. Elle se trouve aussi dans les aliments d'origine animale, tels que la viande, le jaune d'œuf, le fromage ou le fromage blanc, mais en plus faibles quantités (jusqu'à 7 µg/100 g) (USDA, 2015 ; Vermeer, 2012).

La menachinone-7 (MK-7) se trouve principalement dans le natto, une spécialité traditionnelle consommée principalement au Japon et produite à partir de soja fermenté avec *Bacillus subtilis natto* (Booth, 2012). Le natto a une concentration exceptionnellement élevée de MK-7. Malheureusement, son odeur intense et l'inexpérience réduisent son attrait pour le monde occidental. Au Japon, cependant, le natto est souvent consommé au quotidien, depuis plusieurs générations et dès le petit-déjeuner avec du riz.

La vitamine K₂ est très peu présente dans les aliments consommés en Europe. La vitamine K₁ se trouve principalement dans les légumes, en particulier les légumes à feuilles vertes. La Société allemande de nutrition recommande de consommer quotidiennement 400 g de légumes (3 portions). Cependant, seulement un Allemand sur huit atteint cette quantité (NVS II). En moyenne, seule la moitié environ de la quantité recommandée est consommée (MRI, 2008). Ceux qui ne mangent pas assez de légumes risquent de ne pas avoir assez de vitamine K.

➤ Importance de la synthèse dans l'intestin

Comme les ménaquinones sont principalement formées par fermentation bactérienne, la vitamine K₂ se forme également dans un intestin sain avec une flore saine. Cependant, il y a de nombreuses raisons pour penser que les ménaquinones formées dans ce cas-ci ne peuvent pas ou ne peuvent être absorbées qu'en très petites quantités dans l'organisme. Une des raisons serait que l'absorption de la vitamine K dans l'intestin grêle se fait avec les graisses alimentaires contenues dans les chylomicrons. De plus, les bactéries qui en produisent en ont également besoin (Beulens *et al.*, 2013). Il semble que ce soit le même phénomène que celui de la vitamine B12, qui est aussi produite par

fermentation dans le gros intestin, mais est absorbée déjà dans l'intestin grêle.

➔ Les compléments alimentaires

En raison de l'importance croissante de la MK-7, les suppléments contiennent de plus en plus de cette forme de vitamine K₂. Il est important que la chaîne latérale de l'isoprénoïde soit sous forme trans, car seule cette forme est pleinement active.

La MK-7 isolée peut être obtenue par fermentation bactérienne ou par synthèse organique. Un inconvénient de la fermentation bactérienne est la formation supplémentaire de MK-7 sous forme cis ainsi que d'autres formes de ménaquinones. Dans la synthèse organique de MK-7 à partir de matières premières végétales, la forme cis ne se forme pas et d'autres formes de ménaquinones apparaissent en très petites quantités. La Vitamine D₃K₂ de Dr Jacob's® contient la MK-7 (avec l'isoprénoïde sous forme trans) formée par synthèse organique.

La faible biodisponibilité de la vitamine K liposoluble peut être considérablement améliorée si elle est administrée sous forme de complément alimentaire à base d'huile. Lorsqu'elle est prise sous forme de gélules, la vitamine K doit être préalablement microencapsulée pour assurer la stabilité de la vitamine.

➔ Besoin en vitamine K

La plage normale des taux sériques de vitamine K est comprise entre 50 et 900 ng/l. Souvent, au lieu de détecter

la vitamine K directement dans le sérum, c'est l'activité de coagulation du sang qui est mesurée. Toutefois, cette méthode n'est pas entièrement fiable, car la quantité de vitamine K nécessaire pour la coagulation normale du sang est inférieure à celle nécessaire pour l'activation de protéines cibles dépendantes de cette vitamine, telles que l'ostéocalcine ou la protéine matricielle gla. La détermination de la γ -carboxylation de ces protéines cibles est significativement plus révélatrice du statut en vitamine K. Une étude a révélé une forte proportion d'ostéocalcine et de protéine matricielle gla non carboxylées chez la majorité des participants (Theuwissen *et al.*, 2014).

➔ Posologie de la supplémentation en vitamine K

Pour l'apport de vitamine K, la Société allemande pour la nutrition (DGE) déclare uniquement « des estimations pour un apport suffisant ». Celles-ci représentent entre 60 et 80 μg de vitamine K par jour pour les adultes, la quantité exacte variant en fonction de l'âge et du sexe (DGE, 2015).

En outre, le Food and Nutrition Board (FNB) des États-Unis ne donne pas de recommandations spécifiques sur l'apport quotidien en vitamine K, mais uniquement sur l'apport approprié (apport suffisant), soit 90 μg /jour pour les femmes et 120 μg /jour pour les hommes (Booth, 2012).

Ces valeurs sont basées sur les doses de vitamine K nécessaires pour prévenir les saignements. Cependant, la carboxylation des facteurs de coagulation sanguine est la première fonction que remplit la vitamine K dans l'organisme, même avant la carboxylation de l'ostéocalcine ou de la protéine matricielle gla, puisque le bon déroulement de la

coagulation sanguine est prioritaire et importante pour la survie. Pour que les autres fonctions de la vitamine K soient également remplies, une quantité plus significative de celle-ci est requise (Vermeer, 2012).

Les associations professionnelles ne font pas la distinction entre les différentes formes de vitamines K. La vitamine K1 a une demi-vie courte et est principalement utilisée par le foie pour la coagulation du sang. En raison de la biodisponibilité exceptionnellement élevée et de la longue demi-vie de la vitamine K₂ sous forme de ménaquinone-7 (MK-7) (Schurgers *et al.*, 2007b), une supplémentation de cette forme de vitamine K est recommandée. Ainsi, une quantité suffisante de vitamine K sera disponible pour la carboxylation des protéines cibles en dehors du foie.

► Posologie recommandée

À titre préventif, une supplémentation quotidienne de 0,5 à 1 µg de vitamine K₂ par kilogramme de poids corporel est recommandée. En cas d'ostéoporose ou d'autres maladies imputables à une carence en vitamine K, il convient de se supplémenter chaque jour avec 2 à 4 µg de vitamine K₂/kg de poids corporel (Gröber *et al.*, 2015b).

Lorsque vous prenez plus de 4000 U.I. de vitamine D₃ par jour, vous pouvez facilement calculer la quantité de vitamine K à prendre, en sachant qu'il faut prendre 20 µg de vitamine K₂ MK-7 pour chaque 800 U.I. de vitamine D₃.

► Surdosage en vitamine K

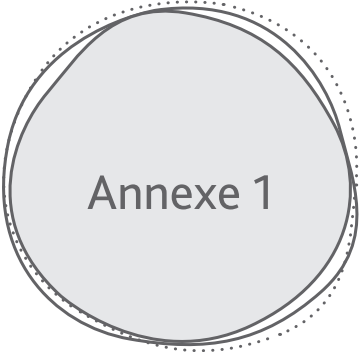
Une surdose de vitamine K n'a pas été observée. La vitamine K₂ n'entraîne pas de coagulation sanguine excessive ni d'augmentation du risque de thrombose. La vitamine K dans le contexte de la coagulation sanguine engendre la

carboxylation des facteurs de coagulation, de sorte qu'ils puissent être actifs au maximum. Une carboxylation au-delà du maximum n'est pas possible. Une fois saturée, la vitamine K₂ ne peut plus affecter la coagulation du sang (Vermeer, 2012). Cees Vermeer de l'Université de Maastricht compare cela à l'apport en vitamine C nécessaire à la construction du collagène. Si vous prenez trop de vitamine C, la production de collagène dans l'organisme reste normale. Ainsi, un apport supplémentaire en vitamine K₂ n'entraîne pas d'augmentation de la coagulation du sang. Le processus se régule de manière indépendante de la quantité de vitamine K₂ disponible.

➤ Prise d'anticoagulants du type coumarine

La prudence avec les suppléments nutritionnels contenant de la vitamine K n'est recommandée que lorsque des anticoagulants du type coumarine sont utilisés, car ils agissent en tant qu'antagonistes de la vitamine K (Vermeer, 2012). Une étude montre que la prise quotidienne de 10 µg de ménaquinone-7 interfère avec les effets des médicaments anticoagulants (Theuwissen *et al.*, 2013). La situation est différente pour la vitamine K₁ : dans une étude avec une supplémentation allant jusqu'à 100 µg/jour, aucun effet significatif sur le traitement par les anticoagulants n'a été observé (Schurgers *et al.*, 2004).

Les personnes qui prennent des anticoagulants doivent préalablement consulter leur médecin. Si des anticoagulants sont pris et que l'utilisation de la vitamine K₂ est souhaitée, les taux sanguins (en particulier ceux qui reflètent la coagulation) doivent être surveillés en permanence. Le passage à un anticoagulant plus moderne avec moins d'effets secondaires pourrait également être une bonne solution, avec l'accord du médecin traitant.



Annexe 1

➔ Covid-19 & supplémentation

À ce jour, il n'existe aucun traitement permettant de réduire les taux d'infection et de mortalité dus au Covid-19 (Cortegiani *et al.*, 2020). Cependant, de plus en plus de voix s'élèvent pour soutenir la supplémentation en vitamine D3 afin de contrer l'épidémie, les taux de mortalité qui y sont liés, ainsi que les conséquences économiques et sociales (Grant *et al.*, 2020).

Il est certain que les compléments alimentaires (vitamine D, vitamine K, vitamine E...) ne guérissent pas la covid-19, mais ils présentent très certainement les avantages de permettre de prévenir et d'améliorer l'évolution de la maladie.

Aujourd'hui, de nombreuses études ont été publiées concernant les bienfaits des nutriments dans la Covid-19. Elles sont toutes très encourageantes.

➔ Les vitamines D, K, E, A en soutien du Covid-19

➤ VITAMINE D

Les carences en vitamine D augmentent le risque d'infection mortelle par le coronavirus

Autrement dit, plus le taux de vitamine D est faible, plus les conséquences Covid-19 sont sévères, comme le montrent les études cliniques.

Deux études observationnelles cliniques montrent que le risque d'évolution potentiellement mortelle, voire mortelle, chez les patients ayant de faibles valeurs de vitamine D est significativement plus élevé qu'avec de bonnes valeurs de vitamine D supérieures à 75 nmol /L (ou 30 ng/mL). À ce jour, les publications ont montré une très forte corrélation, mais ne prouvent pas encore la causalité. Cela nécessite des études d'intervention randomisées supplémentaires.

Fin mai 2020, à la suite de la pandémie de Covid-19, l'Académie nationale de médecine française a publié un communiqué recommandant une supplémentation en vitamine D à la population. En effet, « la vitamine D module le fonctionnement du système immunitaire par stimulation des macrophages et des cellules dendritiques (Liu PT *et al.*, 2006 ; Rapport de l'académie de médecine, 2012 ; Laird *et al.*, 2020). Elle joue un rôle dans la régulation et la suppression de la réponse inflammatoire cytokinique à l'origine du syndrome de détresse respiratoire aigu qui caractérise les formes sévères et souvent létales de Covid-19 ».

Sans la considérer comme un traitement préventif ou curatif au Covid-19, ils considèrent la vitamine D comme un adjuvant !

« La vitamine D ne peut être considérée comme un traitement préventif ou curatif de l'infection due au SARS-CoV-2 ; mais en atténuant la tempête inflammatoire et ses conséquences, elle pourrait être considérée comme un adjuvant à toute forme de thérapie ».

En tant que modulateur essentiel du système immunitaire, la **vitamine D** pourrait être, à titre préventif, le meilleur remède le moins cher et le plus efficace contre les maladies graves.

De nombreuses raisons peuvent expliquer l'influence du taux de vitamine D sur la covid-19 : d'une part, la maladie a éclaté en hiver, lorsque les valeurs de vitamine D étaient au plus bas. Deuxièmement, dans l'hémisphère sud, qui avait atteint la fin de l'été à la même époque, les décès sont relativement faibles. Les maladies chroniques associées à des risques plus élevés de COVID-19 sont également associées à de faibles niveaux de vitamine D. La vitamine D atténue la tempête de cytokines particulièrement dangereuse. De plus, la carence en vitamine D contribue au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (Grant *et al.*, 2020). Entre autres choses, ce syndrome implique que les cas graves Covid-19 soient traités à l'unité de soins intensifs. Une carence en vitamine D ainsi que d'autres vitamines, doit absolument être évitée de toute urgence, surtout parce que les besoins augmentent considérablement en cas d'infection.

10 fois plus de risques de décès par carence en vitamine D

Une vaste étude menée en Indonésie a examiné l'évolution de la maladie et le statut en vitamine D de 780 personnes infectées par le SRAS-CoV-2 (Raharusuna *et al.*, 2020). Il y avait un risque considérablement accru de décès par carence en vitamine D. 87,8 % des patients avaient une carence en vitamine D (75-50 nmol / l) et 98,9 % des

patients avec une carence en vitamine D (<50 nmol / l) sont décédés de la maladie Covid-19, alors que seulement 4,1 % des patients avec des taux optimaux de vitamine D en sont décédés (> 75 nmol / l).

Le risque d'issue fatale était 19 fois plus élevé en cas de carence en vitamine D par rapport aux niveaux normaux de vitamine D. D'autres facteurs, tels que l'âge, les maladies antérieures et le sexe ont également été pris en compte dans l'étude. Après avoir éliminé ces facteurs perturbateurs, le risque de décès était toujours 10 fois plus élevé pour les personnes infectées par un coronavirus et présentant une carence en vitamine D.

Un risque 23 fois plus élevé de mettre sa vie en danger

Dans une autre étude, 212 patients atteints de Covid-19 de trois hôpitaux d'Asie du Sud ont été classés en fonction de la gravité de leur maladie: légère, moyenne, sévère et critique (Alipio, 2020). Les valeurs de vitamine D des patients ont ensuite été déterminées. Cela a abouti à une relation étonnante: plus la valeur de la vitamine D est faible, plus les conséquences sont lourdes (voir tableau 1).

Le statut en vitamine D des patients était significativement lié à la gravité de la maladie. Une évolution potentiellement mortelle était 23 fois plus fréquente avec un faible taux plasmatique de vitamine D que des valeurs normales supérieures à 75 nmol / l.

	Total (%)	Sévérité de la maladie			
		Léger	Moyen	Lourd	Sévère
Nombre total	212 (100,0 %)	49 (23,1 %)	59 (27,8 %)	56 (26,4 %)	48 (22,6 %)
Sérum-25(OH)D (nmol/l)	59,5	78 ± 2,7	68,5 ± 5,35	53 ± 2,8	42,75 ± 5,98
Statut de Vitamine D					
Normal (> 75 nmol/l)	55 (25,9 %)	47 (85,5 %)	4 (7,3 %)	2 (3,6 %)	2 (3,6 %)
Insuffisant (50-75 nmol/l)	80 (37,7 %)	1 (1,3 %)	35 (43,8 %)	23 (28,8 %)	21 (26,3 %)
Déficit (< 50 nmol/l)	77 (36,3 %)	1 (1,4 %)	20 (26,0 %)	31 (40,3 %)	25 (32,5 %)

Tableau 1 : statut en vitamine D des patients atteints de la covid-19 en fonction de la gravité de la maladie.

Il est à noter qu'un taux normal de vitamine D était défini comme supérieur à 75 nmol / l et une valeur inférieure à 75 nmol / l augmentait significativement le risque d'évolution sévère.

Cela pourrait également expliquer les résultats d'une étude britannique qui n'a trouvé aucun lien entre le statut en vitamine D et le risque d'infection Covid-19 après l'élimination des facteurs de confusion (Hastie *et al.*, 2020). Les personnes ayant des taux de vitamine D supérieurs à 75 nmol / l ne sont tout simplement pas du tout retrouvées dans l'étude.

Pour rappel : les valeurs de vitamine D inférieures à 75 nmol / l sont courantes en Allemagne, France et Belgique. Selon une étude du RKI sur un peu moins de 7 000 personnes, environ 88 % de nos populations présentent un statut en vitamine D insuffisant (Rabenberg *et al.*, 2015). La Société allemande de nutrition (DGE) recommande un apport journalier de 800 UI de vitamine D alors qu'elle était de 200 UI

de vitamine D par jour pendant des décennies –avec une valeur sérique recommandée d’au moins 50 nmol/l, celle-ci était clairement trop faible et également en contradiction flagrante avec les recommandations médicales actuelles.

Dans le sillage de la pandémie Covid-19, l’Académie nationale de Médecine (2020) recommandait déjà en mai 2020 de tester le statut en vitamine D de toutes les personnes âgées de plus de 60 ans et de compléter la vitamine D si nécessaire. Dans son communiqué de presse, l’académie écrit qu’une corrélation significative entre les faibles niveaux de vitamine D et la mortalité a été démontrée pour la Covid-19. Par conséquent, elle recommande également la vitamine D aux personnes de moins de 60 ans qui seraient infectées par le SRAS-CoV-19.

Le niveau de vitamine D est en corrélation négative avec le taux de mortalité

Dans une autre étude, les niveaux de vitamine D dans 20 pays européens ont été comparés au taux de maladie et de mortalité du Covid-19. Le résultat montre une corrélation négative: plus le niveau de vitamine D est bas dans le pays, plus les maladies et les décès dus au Covid-19 sont fréquents et vice versa (Ilie *et al.*, 2020).

Un article de «Food Pharmacology & Therapeutics» examine la relation entre la latitude dans laquelle vous vivez et la mortalité due au Covid-19. Dans les pays où la capitale est en dessous du 35^e parallèle nord, la maladie est beaucoup plus bénigne que dans les pays plus au nord. Sur cette base, les auteurs voient un lien avec les niveaux de vitamine D, car au-dessus de cette latitude, l’exposition au soleil en hiver n’est pas suffisante pour produire de la vitamine D par la peau (Rhodes *et al.*, 2020). Pour mieux situer les latitudes des pays: la Sicile se situe sur la 37^e latitude nord, l’Allemagne entre la 47^e (point le plus au sud) et la 55^e latitude nord

(point le plus au nord), la France se situe entre 42°N (Corse) et 51°N (Dunkerque).

Un aspect interpellant et intéressant: dans les pays nordiques, la mortalité due au Covid-19 est relativement faible. Dans ces pays, cependant, la supplémentation en vitamine D est courante et une carence en vitamine D est relativement rare. En Italie et en Espagne – deux pays gravement touchés – un manque de vitamine D est étonnamment courant (Ilie *et al.*, 2020; Rhodes *et al.*, 2020).

Les chiffres étasuniens indiquent également un lien entre les niveaux de vitamine D et l'évolution du Covid-19: les personnes à la peau noire (34,7 décès / 100 000 habitants) meurent 2,6 fois plus souvent de la maladie que les personnes à peau blanche (13,1 morts / 100 000 habitants) (APM, 2020). Les chiffres britanniques brossent le même tableau: les personnes à la peau noire ont un taux de mortalité 4,3 fois plus élevé par Covid-19 que les personnes à la peau blanche (White et Nafilyan, 2020).

Plus la peau est pigmentée, plus l'exposition au soleil doit être importante pour que le corps produise lui-même de la vitamine D. Cependant, une grande partie des États-Unis se trouve au nord du 35^e parallèle nord et n'a donc qu'un faible rayonnement solaire.

Mortalité élevée dans les maisons de retraite et de soins infirmiers

Les personnes âgées ont un risque considérablement accru de développer une pneumonie, surtout lorsqu'elles sont hospitalisées ou si elles vivent en maison de retraite. Elles sont alors trop souvent touchées par le Covid-19, c'est pourquoi elles appartiennent également aux groupes à risque. Les chiffres italiens montrent qu'en moyenne les personnes âgées de 62 ans sont infectées par le virus, mais l'âge moyen

des décès est de 80 ans. 57 % de ceux qui sont morts de la Covid-19 avaient même plus de 80 ans. Cela pourrait être lié au fait que le nombre de maladies antérieures augmente avec l'âge. Près de 96 % des italiens mortellement touchés par le Covid-19 ont eu une maladie préexistante – dont 68 % d'hypertension (Ebhardt et Bertacche, 2020).

Le risque pour les personnes âgées est particulièrement élevé si elles sont hébergées dans une maison de retraite. En plus des maladies antérieures courantes dans cette tranche d'âge, le taux de vitamine D peut également jouer un rôle. Ce taux est particulièrement faible pour les personnes âgées vivant à domicile (Schilling, 2012).

L'*American Geriatrics Society* a donc émis une recommandation spécialement pour les personnes plus âgées. Afin d'obtenir des valeurs sériques de vitamine D ≥ 75 nmol / l (≥ 30 ng / ml), les personnes de plus de 70 ans doivent prendre 4 000 UI par jour de supplémentation en vitamine D (*American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults*, 2014).

Vitamines D et A **contre les infections respiratoires**

Selon de grandes méta-analyses, la supplémentation en vitamine D réduit le risque de maladies respiratoires aiguës, telles que par ex. bronchite aiguë et pneumonie, jusqu'à 70 % (Martineau *et al.*, 2017). La Covid-19 est également une maladie respiratoire aiguë. La supplémentation en vitamine D réduit le risque d'infections respiratoires chez les adultes et les enfants de moins de 16 ans. L'OMS recommande donc la vitamine D en prévention. Des études démontrent de meilleurs résultats d'un apport quotidien en vitamine D que des méga doses (vitamine D en ampoule, bolus) (Aponte et Palacios, 2017; Bergman *et al.*, 2013).

Dans une vaste étude de cohorte basée sur la population de la Sarre, en Allemagne, le taux de vitamine D de 9 548 participants âgés de 50 à 75 ans a été suivi. L'insuffisance et la carence en vitamine D étaient courantes (44 % et 15 %, respectivement). Par rapport à ceux dont le statut en vitamine D était suffisant, les participants présentant une insuffisance et une carence en vitamine D avaient une mortalité respiratoire fortement accrue. En particulier, la mortalité due aux maladies respiratoires a augmenté de 2,1 et 3 fois chez les sujets présentant une insuffisance ou une carence en vitamine D, respectivement, par rapport aux participants ayant un statut suffisant en vitamine D. Cette association significative avec la mortalité due aux maladies respiratoires a été constatée tant chez les femmes que chez les hommes, mais elles étaient particulièrement fortes chez les femmes. Dans l'ensemble, 41 % des décès dus à des maladies respiratoires étaient statistiquement attribuables à une insuffisance ou à une carence en vitamine D et pourrait éventuellement être évitée à l'aide d'une supplémentation (Brenner *et al.*, 2020).

► VITAMINE A

En plus de la vitamine D, la vitamine A joue en particulier un rôle important dans les maladies virales. La vitamine A est connue pour son importance pour la vue, mais une carence en vitamine A se manifeste d'abord dans les muqueuses des voies respiratoires. La vitamine A contrôle la croissance et le développement des cellules des muqueuses des voies respiratoires et gastro-intestinales en régulant les activités des gènes. La conséquence est une sensibilité plus élevée aux infections et en conséquence, une consommation plus élevée de vitamine A en raison d'infections répétées. Cela renforce à son tour une carence existante (Biesalski *et al.*, 2017). De plus, la vitamine A a la capacité de renvoyer les

cellules immunitaires déjà entraînées de l'organisme vers la muqueuse intestinale (Cantorna *et al.*, 2019).

Comme nous l'avons déjà vu, les deux vitamines sont interdépendantes car les récepteurs de l'hormone vitamine D (VDR) et de l'hormone vitamine A (RXR) fusionnent lors de la lecture d'un gène.

Selon BfR (2004), un apport en vitamine A inférieur à l'apport recommandé est une réalité chez plus de 25 % de la population. La proportion pourrait être encore plus élevée, car dans les présentes enquêtes, un facteur de conversion trop faible (6:1 au lieu de 36:1) a été utilisé pour le calcul de l'activité de la vitamine A par le β -carotène ingéré. Un polymorphisme génétique est également connu chez 40 % de la population blanche en Europe, ce qui signifie que les personnes touchées peuvent difficilement convertir le bêta-carotène en vitamine A (Gröber, 2019). Une carence en vitamine A est donc moins fréquente qu'une carence en vitamine D, mais elle n'est pas anodine. Surtout avec une infection virale des voies respiratoires, un apport supplémentaire en vitamine A est fortement recommandé car ses besoins augmentent fortement en raison de l'infection.

La carence en vitamine D est courante dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une réponse pulmonaire massive à des facteurs dommageables. La réaction sera, entre autres accompagnée d'une restriction sévère de l'apport d'oxygène. La thérapie comprend essentiellement la correction de la cause et le traitement des symptômes par ventilation. Le SDRA met la vie en danger et présente un taux de mortalité élevé. Une étude menée sur des patients atteints de Covid-19 à Wuhan en Chine gravement touchés montre que 93 % des patients

décédés ont développé un SDRA (Zhou *et al.*, 2020). Le SDRA est donc l'un des principaux problèmes du Covid-19.

Selon une étude, une carence en vitamine D ($< 50 \text{ nmol/l}$) est fréquente chez les patients atteints de SDRA. Si le niveau de vitamine D des patients à risques de SDRA était ramené à un niveau normal avant le risque avéré, moins de lésions capillaires alvéolaires (marqueur ARDS) se seraient produites (Dancer *et al.*, 2015).

Une autre étude a porté sur des patients en soins intensifs connectés à un ventilateur. Les patients supplémentés avec de la vitamine D ($5 \times 50\,000 \text{ UI}$ ou $5 \times 100\,000 \text{ UI}$) ont présenté des valeurs de vitamine D plus élevées. En outre, ils ont pu quitter l'hôpital plus rapidement (25 jours pour les patients avec $5 \times 50\,000 \text{ UI}$; 18 jours pour les patients avec $5 \times 100\,000 \text{ UI}$), tandis que les patients sans administration de vitamine D n'ont quitté l'hôpital qu'après 36 jours) (Han *et al.*, 2016).

Une autre étude clinique en double aveugle contre placebo a étudié la relation entre le taux de vitamine D et la durée de ventilation nécessaire ainsi que la mortalité. Cette étude visait à déterminer l'effet de l'utilisation de doses élevées de vitamine D sur la durée de la ventilation mécanique chez les patients admis aux soins intensifs. Les patients ont reçu soit une injection intramusculaire de $300\,000 \text{ UI}$ de vitamine D (groupe actif: 14 hommes et 8 femmes), soit un placebo identique (groupe contrôle: 13 hommes et 5 femmes).

La durée moyenne de la ventilation était de $17,63 \pm 14$ jours dans le groupe actif contre $27,72 \pm 22,48$ jours dans le groupe contrôle ($p = 0,06$). Le taux de mortalité dans les groupes contrôle et actif était de 61,1 % contre 36,3 % ($p = 0,00$), respectivement. Les auteurs concluent

que l'administration de fortes doses de vitamine D pourrait réduire la mortalité chez les patients sous ventilation mécanique, malgré une diminution de 10 jours de la durée de la ventilation (Miri *et al.*, 2018).

Explication: la thérapie du SDRA comprend essentiellement le traitement des symptômes au moyen d'une ventilation.

La vitamine D soulage la tempête de cytokines

De nombreux éléments suggèrent que la vitamine D réduit l'infection par le SRAS-CoV-2 et atténue considérablement l'évolution de la maladie due au Covid-19.

D'une part, les patients positifs au SRAS-CoV-2 ont des taux de vitamine D dans le sang significativement plus faibles (27,7 nmol / l) que ceux dont le test est négatif (61,5 nmol / l) (D'Avolio *et al.*, 2020) . D'autre part, la vitamine D peut réguler et supprimer la réponse inflammatoire aux virus respiratoires. La tempête de cytokines, qui peut entraîner des évolutions sévères du Covid-19 avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë et par conséquent la mort, pourrait être évitée par des niveaux suffisants de vitamine D (Rhodes *et al.*, 2020).

La protéine C-réactive (CRP) est un marqueur de la tempête de cytokines. Plus cette tempête se termine, plus les valeurs de CRP dans le sang sont élevées. Selon une étude, 81,5 % des patients avec une évolution sévère du Covid-19 avaient des valeurs de CRP élevées. Parmi les patients avec une CRP élevée, seuls 56,5 % avaient une évolution légère. Les patients avec une CRP élevée étaient plus à risque de développer une évolution sévère que les patients avec une CRP faible (23% vs 8%). Des niveaux plus élevés de CRP sont également associés à une carence en vitamine D. Celle-

ci pourrait donc aider à atténuer les complications d'une tempête de cytokines (Daneshkhah *et al.*, 2020).

Selon une nouvelle étude de Wuhan et Essen, certaines cellules immunitaires pourraient également servir comme système d'alerte précoce, avec une évolution COVID mettant la vie en danger. Ce sont des cellules T cytotoxiques avec le marqueur de surface CD-8, qui reconnaissent et éliminent les cellules corporelles infectées à l'aide d'un antigène. S'il y a trop peu de cellules CD-8 dans la circulation sanguine, il y a un risque considérablement accru d'une évolution sévère du Covid-19 (Liu *et al.*, 2020). Information intéressante : ce type de cellule immunitaire a la plus forte densité de récepteurs à la vitamine D (VDR) (Veldman *et al.*, 2000). Les gènes qui expriment les VDR sont importants pour la différenciation et la survie des cellules T cytotoxiques (Sarkar *et al.*, 2016).

► VITAMINE K2

La vitamine K2 améliorerait aussi l'évolution du Covid-19

Les cas graves de Covid-19 souffrent souvent de troubles de la coagulation sanguine avec formation de thrombus à la suite de la tempête de cytokines. Les infections virales sont plus souvent associées à la formation de caillots sanguins – mais cet effet semble être particulièrement exacerbé avec le Covid-19. Alors qu'en moyenne 1,3 % souffrent d'embolie pulmonaire chez les patients gravement malades sans Covid-19, le chiffre est de 30 % chez les patients gravement malades du Covid-19. En plus de la pneumonie, les caillots sont une cause centrale de lésions pulmonaires et de défaillance mortelle de plusieurs organes. La détérioration rapide et sévère de l'état du patient peut être expliquée par la formation de caillots.

Etant donné ces observations et le rôle de la vitamine K dans le fonctionnement normal de la coagulation sanguine, une étude a analysé le statut en vitamine K de ces patients. La protéine uc-MGP (en anglais « *Uncarboxylated matrix Gla protein* ») a été utilisée comme marqueur du statut en vitamine K dans le sang. En effet, la vitamine K assure la carboxylation de la MGP – s’il y a un manque de vitamine K, alors il y a trop d’uc-MGP (Dofferhoff *et al.*, 2020). La vitamine K₂ agit environ 50 fois plus longtemps que la vitamine K₁.

Il a été démontré que les patients atteints de Covid-19 avaient significativement plus d’uc-MGP dans le sang (1673 ± 1584 pmol / l) que les sujets témoins (536 ± 291 pmol / l). Les patients Covid-19 avec une évolution sévère (2087 ± 1940 pmol / l) présentaient également des valeurs uc-MGP significativement plus élevées que ceux avec une évolution plus légère (1299 ± 1056 pmol/l). Plus l’évolution du Covid-19 est sévère, plus la carence en vitamine K est importante (Dofferhoff *et al.*, 2020). Il ne s’agit pas principalement de l’influence de la vitamine K sur la coagulation sanguine, mais plutôt de l’activation de l’enzyme de la MGP, qui peut lier le calcium. Le calcium libre est le facteur clé pour démarrer la cascade de coagulation qui conduit à des caillots sanguins potentiellement mortels. C’est pourquoi l’héparine, médicament anticoagulant, est utilisée en thérapeutique dans les hôpitaux.

➤ VITAMINE E

En outre, la **vitamine E** et la famille des tocophérols protègent également contre les caillots sanguins (National Institute of Health, 2020). En particulier, le gamma tocophérol réduit l’agrégation plaquettaire et retarde la formation de thrombus artériel. Le gamma tocophérol a également une influence positive sur la formation de NO bioactif (monoxyde

d'azote) et dilate ainsi les vaisseaux sanguins (Singh *et al.*, 2007). Le corps a également besoin de vitamine E pour renforcer son système immunitaire afin de repousser les bactéries et virus envahissants.

Étant donné que les infections virales provoquent une inflammation et donc un fort stress oxydatif, le corps a besoin de plus de vitamine E en cas d'infection pour intercepter les radicaux libres et pour protéger les organes importants, comme par ex. les poumons et le foie (Mileva et Galabov, 2018).

En outre, la vitamine E ou la famille des tocophérols influence également la coagulation du sang et protège contre les caillots sanguins (National Institute of Health, 2020). Les gamma-tocophérols, en particulier, réduisent l'aggrégation plaquettaire et retardent la formation de thrombus artériels. Ils ont également une influence positive sur la formation de NO (monoxyde d'azote) bioactif et dilatent ainsi les vaisseaux sanguins (Singh *et al.*, 2007). L'organisme a également besoin de vitamine E pour renforcer son système immunitaire afin qu'il puisse repousser les bactéries et les virus envahisseurs.

Comme les infections virales déclenchent une inflammation et donc un stress oxydant sévère, l'organisme a besoin de plus de vitamines E en cas d'infection pour neutraliser les radicaux libres et protéger des organes importants tels que les poumons et le foie contre les dommages (Mileva et Galabov, 2018).

Augmentation de la coagulation sanguine due à un essoufflement et à une tempête de cytokines

Un pH sanguin relativement constant est vital. Par sécurité, notre organisme utilise donc plusieurs systèmes tampons: le tampon bicarbonate, phosphate, les protéines

et l'hémoglobine. Le tampon de bicarbonate est le système tampon le plus important dans le corps, car les acides qui en résultent peuvent être libérés dans une large mesure par la respiration. Les capacités du bicarbonate et du tampon d'hémoglobine diminuent progressivement avec l'âge. De plus, les reins – notre organe excréteur le plus important pour les acides « fixes » – perdent souvent la moitié de leurs performances au cours de notre vie (Frassetto *et al.*, 1996).

Dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'expiration de l'excès d'acides est considérablement réduite et le dioxyde de carbone s'accumule dans le sang. Avec les fonctions tampons, qui sont déjà limitées en raison de l'âge, cela conduit inévitablement à une acidose et à une augmentation de la coagulation sanguine. Parce que le calcium est normalement lié à 45 % aux protéines dans le sang et à 50 % sous forme libre et ionisée, la quantité de calcium libre augmente fortement en présence d'acidose. Parce que le calcium est un facteur clé de la coagulation sanguine, un excès de calcium libre peut activer en excès la coagulation sanguine. Les ions calcium sont classés comme facteur de coagulation IV et activent les autres facteurs II, VII, IX, X et XIII.

La protéine de matrice Gla (c-MGP) activée par la vitamine K₂ lie l'excès de calcium (Schurgers *et al.*, 2010) et le transporte des vaisseaux sanguins vers les os. S'il y a une carence en vitamine K₂ en plus de l'acidose, l'excès de calcium libre n'est pas fixé, peut se déposer sous forme de phosphate de calcium ou même activer la coagulation sanguine. Une carence en **vitamine K** augmente encore plus la coagulation sanguine en cas d'acidose.

La tempête cytokinique est aussi un autre facteur important de coagulation, car les cytokines sont également connues pour activer la coagulation du sang.

Une consommation élevée de sel augmente la vulnérabilité aux infections bactériennes secondaires

Une grande quantité de sel (chlorure de sodium) dans l'alimentation a un effet acidifiant. Cela est dû au chlorure retrouvé dans ce composé. Cela produit de l'acide chlorhydrique dans le corps – un acide fixe non métabolisable qui doit être excrété par les reins. Un excès d'acides fixes dans le sang et une légère acidose métabolique liée à l'alimentation, augmentent le taux de cortisol dans le sang (Maurer *et al.*, 2003; Vormann et Goedecke, 2006).

Avec ce mécanisme, un excès d'acides peut non seulement augmenter la coagulation sanguine, mais également affaiblir les défenses de l'organisme contre les bactéries.

Une étude récente montre ce lien de manière impressionnante. La consommation supplémentaire de 6 g de sel par jour signifie que les granulocytes neutrophiles (cellules immunitaires spéciales qui éliminent principalement les bactéries) n'agissent plus aussi efficacement qu'avant.

En raison de la grande quantité de sel accumulée, les reins sont stimulés à l'excréter.

En conséquence, les glucocorticoïdes (par exemple le cortisol) s'accumulent dans l'organisme, et les glucocorticoïdes à leur tour inhibent l'activité des granulocytes neutrophiles (Jobin *et al.*, 2020).

En conclusion, une consommation de sel raisonnée peut donc réduire le risque d'infection bactérienne secondaire en plus de l'infection par le SRAS-CoV-2.

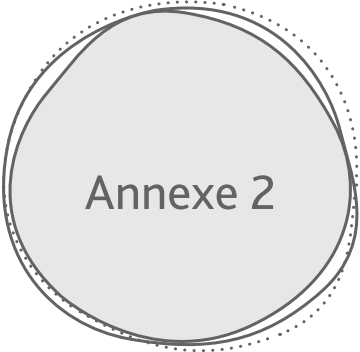
➔ Conclusion

La pandémie est encore trop récente pour bien connaître le virus SRAS-CoV-2. Lentement mais sûrement, les pièces du puzzle s'assemblent et nous offrent une image de plus en plus claire : la **vitamine D** renforce le système immunitaire et peut contribuer de manière significative à une évolution plus douce de la maladie Covid-19. Sur la base des études actuelles, la détermination de la valeur sérique de la vitamine D est utile, – et, surtout en cas de carence –, une supplémentation en cette vitamine sera recommandée. De plus, l'association de **la vitamine D avec la vitamine K2** ainsi qu'avec les vitamines A et E est un quatuor logique, car l'infection augmente considérablement leur besoin.

Quiconque fait attention à un terrain acido-basique et minéral équilibrés en mangeant beaucoup de légumes riches en potassium, de légumes à feuilles vertes, diverses plantes et des fruits, mais peu de sel et de protéines animales, présentera un profil santé optimal en renforçant le potentiel de son tampon bicarbonate dans le sang.

Evidemment, une surdose de vitamine D3, telle qu'on peut parfois la constater, n'est pas recommandée non plus. Plus de 4000 UI par jour de vitamine D3 ne doit être ingéré que si et uniquement si une carence est connue. Des doses allant jusqu'à 10000 UI par jour sont nécessaires pour remédier à une carence établie. La dose fait le poison – ou le remède.





Annexe 2

➔ Vitamines D₃ et K₂ dans le métabolisme du calcium

➤ Le paradoxe de la calcification

Comment est-il possible que les populations des pays occidentaux souffrent d'ostéoporose et de carence en calcium d'une part, et de calcification des vaisseaux sanguins (dépôts de phosphate de calcium) et de calculs rénaux d'autre part ? Ce phénomène est également connu sous le nom de paradoxe de calcification. En fait, les personnes dans les pays où l'apport calcique est le plus élevé (principalement à partir du lait sous forme de phosphate de calcium) présentent les taux les plus élevés de fractures de la hanche et d'ostéoporose. Environ une personne sur deux meurt d'une maladie cardiovasculaire.

L'hypertension et l'artériosclérose (rétrécissement vasculaire dû au dépôt de cholestérol et de phosphate de calcium) jouent ici un rôle central. Entre-temps, il a également été bien documenté que les doses élevées de calcium et de phosphate augmentent le risque de crise cardiaque et

d'accident vasculaire cérébral. Il semble que le calcium ne se retrouve tout simplement pas là où il doit aller : dans les os et non dans les vaisseaux. Est-ce une erreur de la nature ou une conséquence de notre mode de vie contre nature ?

Pour comprendre ces interrelations apparemment paradoxales, il est nécessaire d'approfondir la régulation du métabolisme calcique.

➔ **Les troubles du métabolisme calcique favorisent l'ostéoporose et la calcification des vaisseaux sanguins**

➤ **L'importance du calcium dans l'organisme**

Le calcium est le minéral osseux le plus important, essentiel pour les fonctions musculaire et nerveuse, et il régule l'équilibre acido-basique en plus des autres minéraux. En cas d'acidose, le calcium est libéré de l'os pour former des acides tampons dans l'organisme. De plus, le calcium est un facteur central de la coagulation sanguine.

➔ **L'acidose métabolique latente entraîne la calcification des vaisseaux sanguins**

Une alimentation riche en sels et en acides augmente la dégradation du calcium dans les os, l'excrétion de calcium par l'urine et la formation de calculs rénaux. Le calcium est de plus en plus présent dans les vaisseaux sanguins et les reins, causant des dommages au lieu de la formation osseuse.

Normalement, le calcium est lié à 45 % aux protéines dans le sang et à 50 % ionisé. La quantité de calcium ionisé augmente en présence d'acidose et diminue dans l'alcalose. La teneur en phosphate du sang est également augmentée dans les aliments acidifiants.

Avec la diminution de la fonction rénale chez les personnes âgées, l'acidose métabolique légère augmente chez de nombreux patients. Cela signifie qu'il y a plus de calcium libre dans le sang, qui réagit avec le phosphate dans le sang et précipite sous forme de phosphate de calcium pour *in fine*, entraîner la calcification des vaisseaux sanguins !

De plus, la diète occidentale typique est non seulement acidifiante, mais augmente aussi le niveau de cholestérol. L'augmentation du taux de cholestérol et les dépôts de phosphate de calcium dans les vaisseaux sanguins sont la combinaison parfaite pour l'athérosclérose, sur la base de laquelle l'occlusion vasculaire mortelle se développe. La nutrition acidifiante (taux PRAL élevé des aliments) est associée à une mortalité accrue due aux maladies cardiovasculaires.

En ce qui concerne la régulation du métabolisme du calcium dans l'organisme, la vitamine D₃ (calcitriol) et la vitamine K (hormone parathyroïdienne) jouent un rôle particulièrement important (voir Fig. 12).

➔ Le trouble du métabolisme calcique affecte tous les âges

Le désordre du métabolisme calcique augmente avec l'âge. Cependant, une augmentation de la mobilisation et de l'excrétion du calcium due à une alimentation riche en sels et acides n'est pas seulement visible chez les personnes âgées. Même chez les jeunes adultes en bonne santé, un régime

alimentaire acidifiant augmente la sécrétion de cortisol et la tension artérielle. Le cortisol augmente l'excrétion rénale du calcium, du magnésium (ceux-ci peuvent provenir initialement d'un détricotage des os) et du potassium. Dès le plus jeune âge, ils (l'alimentation et le cortisol) empêchent la formation d'os solides.

À long terme, le déséquilibre acido-basique et minéral ainsi que le cortisol favorisent également la résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle et la formation de calculs rénaux.

Dans les études cliniques, les minéraux basiques contrecarrent efficacement ces effets de l'excès d'acide.

➔ Ajouter plus de minéraux alcalins

Les produits laitiers sont notre principale source de calcium. Cependant, ils ont également une teneur élevée en phosphate acidifiant et augmentent ainsi la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne. Il est plus judicieux d'utiliser du calcium alcalin d'origine végétale, car cela compense également l'acidification.

Contrairement aux produits laitiers, les légumes et les fruits ne contiennent pas seulement du calcium, mais aussi beaucoup de magnésium et de citrate de potassium, qui forment des bases alcalines, ce qui est également très important pour l'équilibre acido-basique.

De nombreuses études ont montré que les légumes alcalins, le citrate de calcium, de potassium et de magnésium réduisent l'excrétion du calcium par l'urine et améliorent la structure osseuse.

➔ Pourquoi le métabolisme calcique se détériore-t-il au fil des années ?

Avec l'âge, le corps a moins de calcium à sa disposition. Il y a plusieurs raisons à cela: nous absorbons moins le calcium de nos aliments. Les femmes en particulier excrètent plus de calcium dans les reins après la ménopause. En outre, moins de calcium est absorbé dans l'intestin, car les taux sériques de vitamine D diminuent en raison d'une diminution de la synthèse de la vitamine D dans les reins et la peau. Des niveaux trop faibles de calcium dans le sang augmentent, au détriment des réserves osseuses.

➔ La parathormone régule le taux de calcium dans le sang

L'hormone parathyroïdienne, qui se forme dans la glande parathyroïde, régule à nouveau vers le haut un taux de calcium excessivement bas dans le sang. Lorsque le taux sérique de calcium diminue, l'hormone parathyroïdienne est donc libérée plus souvent. Cela déclenche trois mécanismes pour augmenter les niveaux de calcium :

1. **Os:** l'activation des ostéoclastes (cellules pour la résorption (disparition) osseuse) libère du phosphate de calcium des os (voir Fig. 13).
2. **Les reins:** dans les reins, l'hormone parathyroïdienne a un effet hypercalcémiant en augmentant la réabsorption du calcium et, en même temps, en réduisant la réabsorption du phosphate. Cela augmente la proportion de calcium libre physiologiquement significatif dans le sérum, qui n'est pas lié au phosphate (voir Fig. 13).

3. **Intestin**: l'activité de l'enzyme 1- α -hydroxylase, qui forme la vitamine D active, est stimulée. Dans un deuxième temps, cela améliore l'absorption du calcium dans l'intestin grêle. Dans le cas d'une carence en vitamine D, ce mécanisme n'est disponible que dans une mesure limitée (voir Fig. 13).

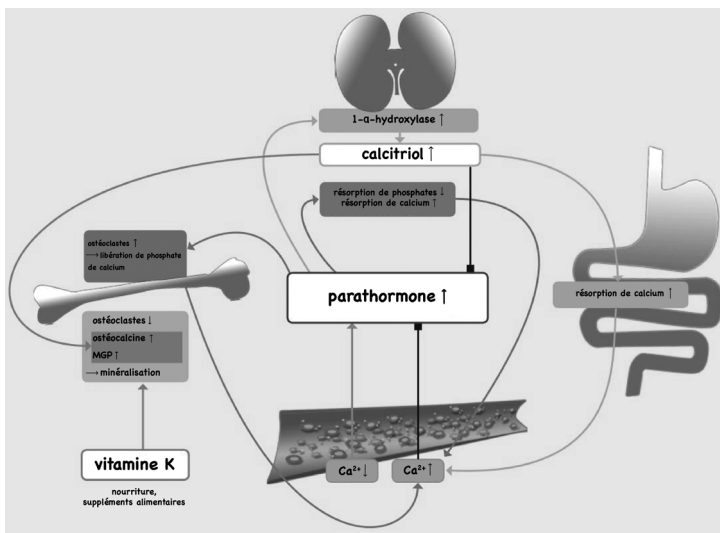


Fig. 13: Régulation du métabolisme du calcium par l'hormone parathyroïdienne, le calcitriol et la vitamine K.

Ce processus est réglé par rétroaction négative sur l'hormone parathyroïdienne: lorsque les taux sériques de calcium et de calcitriol augmentent, la libération de l'hormone parathyroïdienne est inhibée. Ces mécanismes de régulation font en sorte que l'organisme ne libère pas dans le sang plus de calcium que nécessaire.

L'organisme compense un faible apport de calcium *via* la parathormone et notamment *via* la détérioration osseuse, et donc, sur le long terme, cela conduit à des problèmes de déminéralisation osseuse, ostéoporose avec des risques de fractures (de la hanche, de vertèbre...).

➔ L'importance de la vitamine D3

La vitamine D₃ est une vitamine liposoluble. Elle peut être produite par la peau grâce aux rayons UVB ou absorbée par les aliments et les compléments alimentaires. La carence en vitamine D est très répandue, notamment dans les pays à faible ensoleillement, et touche toutes les couches de la population. Elle n'a pas grand-chose à voir avec la nutrition, car celle-ci ne contribue que faiblement à l'apport en vitamine D. Un apport adéquat en vitamine D est important pour le système immunitaire et protège contre les infections. La vitamine D est également nécessaire à la fonction musculaire et au métabolisme osseux et protège contre l'ostéoporose.

La vitamine D₃ joue un rôle essentiel en tant que régulateur du calcium en favorisant la formation de pompes calciques, en influençant positivement la densité osseuse et la force musculaire et en régulant l'homéostasie calcique dans le cerveau.

L'activité de l'enzyme 1-alpha-hydroxylase, qui transforme la vitamine D en sa forme active (calcitriol), est augmentée par l'hormone parathyroïdienne. L'absorption du calcium dans l'intestin grêle est améliorée par une augmentation du taux de calcitriol.

➤ Effets de la vitamine D sur la teneur en calcium

1. Premièrement au niveau de l'os, la vitamine D favorise la formation des os;
2. Deuxième au niveau des reins, la vitamine D favorise la réabsorption du calcium (et du phosphate);
3. Troisièmement au niveau de l'intestin: la vitamine D favorise l'absorption du calcium (et du phosphate) dans les aliments;
4. La vitamine D inhibe la libération de l'hormone parathyroïdienne.

Une baisse des taux de vitamine D et de calcium entraîne une augmentation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne. Le problème de diagnostic est la dissimulation d'une carence en vitamine D: les taux de calcium dans le sérum sont souvent normaux, car le calcium est emmené des os dans la circulation sanguine suite une augmentation de la parathormone. Résultat : L'ostéoporose se développe de façon inaperçue.

Moins connu, mais tout aussi important: la plupart des tissus, y compris les vaisseaux et le cerveau, ont des récepteurs de la vitamine D. La vitamine D prévient donc également le cancer et joue un rôle important dans la prévention et le traitement des maladies auto-immunes et cardiovasculaires.

➤ Le magnésium est essentiel pour le métabolisme de la vitamine D

Le magnésium est nécessaire pour convertir la vitamine D en sa forme active. Les deux enzymes, qui métabolisent la vitamine D dans le foie et les reins, sont dépendantes du magnésium. De plus, la protéine de liaison de la vitamine D, qui est principalement responsable du

transport de la vitamine D dans le sang, a également besoin de magnésium. Dans le cas d'une carence en magnésium, le métabolisme de la vitamine D ne peut donc qu'être inefficace. Dans ce cas, les suppléments de vitamine D ne peuvent pas non plus être utilisés de manière optimale. Sans suffisamment de magnésium, la vitamine D reste stockée et inactive. Une carence en magnésium peut donc rendre plus sensible aux maladies de carence en vitamine D comme les maladies osseuses et cardiovasculaires et la calcification vasculaire.

Si votre taux de magnésium est optimal, vous avez besoin de moins de vitamine D. Inversement, la vitamine D favorise l'absorption du magnésium dans l'intestin. Les deux éléments nutritifs agissent donc en synergie.

➔ L'importance de la vitamine K₂

La vitamine K₂ est une vitamine liposoluble produite par nos bactéries intestinales et d'autres micro-organismes. La vitamine K₂ joue un rôle essentiel dans l'activation des facteurs de coagulation. Elle est importante pour notre système cardiovasculaire, car elle active une protéine spécifique (Matrix-Gla-Protein (MGP)) qui empêche la calcification des vaisseaux sanguins. Elle contribue également à la minéralisation des os et des dents en inhibant les ostéoclastes (perte osseuse) et en activant l'ostéocalcine (importante pour la formation osseuse).

Comparée à la vitamine K₁ qui prévaut dans notre alimentation, la vitamine K₂ a une bien meilleure stabilité dans l'organisme que la vitamine K₁: la demi-vie de la vitamine K₁ est de seulement 1-2 heures, celle de la vitamine K₂ de 3 jours. Cela permet une grande efficacité sur les os et

les maladies cardiovasculaires. D'autre part, la vitamine K1 (phylloquinone) a très peu d'effet sur la santé du coeur et des os. - Il y a simplement des quantités insuffisantes pour atteindre ces tissus cibles.

➤ Effets synergiques des vitamines D₃ et K₂ sur le métabolisme calcique

Le calcitriol (vitamine D₃ activée) et la vitamine K₂ sont responsables de l'incorporation du calcium dans les os. La vitamine D₃ est un facteur essentiel pour le stockage du calcium dans les os. Cependant, cela ne fonctionne que si une quantité suffisante de vitamine K est disponible, sinon l'excès de calcium est déposé dans les artères. La protéine Matrix Gla (MGP) protège contre ce dépôt dans le système vasculaire.

Elle est activée par la vitamine K₂ et lie le calcium dans cet état de sorte qu'il ne peut pas se déposer dans les parois vasculaires. Cela signifie que l'augmentation des taux de calcium par supplémentation n'a aucun sens si les vitamines D et K sont absentes et que ce calcium ne peut pas être incorporé dans les os. Il peut alors faire plus de mal que de bien, surtout s'il est administré aux doses individuelles élevées habituelles de 1 g de calcium.

➤ La solution holistique pour le paradoxe de la calcification

1. L'apport en calcium provenant principalement des légumes et des fruits, et non des produits laitiers.
2. Si nécessaire, toujours compléter le calcium en synergie avec le magnésium et le citrate de potassium pour compenser l'acidification en tant que cause de l'altération du métabolisme calcique.

3. Assurer un bon taux sanguin de vitamine D₃. Si nécessaire, compléter avec la vitamine K₂ pour transporter le calcium dans les os et éviter son dépôt dans les vaisseaux sanguins.

Le calcium ne doit jamais être ajouté à des doses élevées, mais à une dose maximale de 500 mg par portion (sous forme de citrate/lactate de calcium). Tout en privilégiant la combinaison avec le magnésium alcalin et le citrate de potassium, comme dans la proportion retrouvée dans les végétaux. La vitamine D₃ doit toujours être associée.

S'il y a un risque de perte osseuse (après la ménopause, à partir de 50 ans), la vitamine D₃ doit être associée avec la vitamine K₂. Les deux vitamines travaillent ensemble et règlent l'équilibre calcique. La vitamine D₃ favorise l'assimilation intestinale du calcium et donc, son absorption dans la circulation sanguine ; la vitamine K₂ aide à minéraliser les os et les dents et prévient l'accumulation de calcium dans les artères et les tissus corporels. La prise de vitamine D₃ augmente le besoin en vitamine K₂.

► 6 conseils pour un équilibre sain en calcium, vitamines D₃-K₂

- Manger beaucoup de légumes, de végétaux et de fruits.

Fournit du potassium ainsi que du calcium et du magnésium dans un rapport naturel de 3:2.

Approvisionnement en minéraux liés à des bases (citrates organiques).

- Manger moins d'aliments carnés et d'aliments transformés industriellement :

Denrées alimentaires animales riches en protéines (beaucoup de soufre, phosphate et sel, peu de bases),

Sel (= sodium, chlorure),
Produits finis (phosphate, sel).

- Assurer un apport suffisant en vitamines D₃ et K₂.

Compenser le manque d'ensoleillement (p. ex. au bureau, à l'automne et en hiver), une mauvaise alimentation ainsi que beaucoup de stress dans la vie quotidienne en favorisant l'équilibre avec des compléments alimentaires appropriés.

- Intégrer le plan nutritionnel du Dr L.M. Jacob dans la vie quotidienne. (plus d'informations dans ses livres « Programme Nutritionnel » et « Nutrition Raisonnée »).
- Bouger régulièrement.
- Créer des phases de régénération, prêter attention à un sommeil suffisamment profond et à une respiration abdominale profonde.

➔ Calcium dans l'os

Le calcitriol et la vitamine K sont responsables de l'incorporation de calcium dans les os. En tant que facteur de transcription, le calcitriol stimule les gènes de l'ostéocalcine et de la protéine matricielle gla (MGP). Les protéines résultantes sont activées par la vitamine K. En outre, la vitamine K inhibe l'activité des ostéoclastes dégradant les os. De cette manière, le calcitriol et la vitamine K agissent ensemble pour favoriser la minéralisation des os et lutter contre l'accumulation de calcium dans les vaisseaux sanguins.

De faibles taux sériques de vitamine D peuvent entraîner de nombreuses carences. Une des conséquences les plus connues sont les troubles de la minéralisation des os (rachitisme ou ostéomalacie).

Une carence en vitamine D entraîne une réduction du taux sérique de calcium. Dans ce cas, l'organisme libère de grandes quantités d'hormone parathyroïdienne afin d'augmenter le taux de calcium. À long terme, cela conduit à un dysfonctionnement des glandes parathyroïdes (hyperparathyroïdie secondaire); il en résulte une libération accrue de calcium des os (déminéralisation) et des dépôts de calcium dans les reins (calculs rénaux) et les artères (calcification des vaisseaux sanguins).

➔ L'importance des minéraux alcalins

► De nombreuses personnes sont en carence de minéraux

L'interaction entre les vitamines et les minéraux a un impact direct sur l'immunité, le maintien de la musculature, de l'ossature et de la dentition. **Un grand nombre de fonctions corporelles sont contrôlées par la vitamine D₃, la vitamine K₂, le calcium, le magnésium et le potassium.** Nous recommandons donc une utilisation quotidienne de la Vitamine D₃K₂ de Dr Jacob's® en association avec la Formule Alcalinisante de Dr Jacob's®. Pourquoi ?

Un exemple simple : pour maintenir des os normaux, il est important d'inclure du calcium en quantité suffisante quotidiennement dans le régime alimentaire. La vitamine D est la vitamine qui favorise l'assimilation et un taux normal de calcium dans le sang. Elle participe aussi à sa bonne utilisation dans tout l'organisme. Si une supplémentation de calcium est conseillée, il devrait toujours être accompagné avec de la vitamine D.

L'effet du magnésium est moins connu, mais tout aussi important pour la préservation d'une bonne ossature.

EQUILIBRER CE QUI MANQUE VRAIMENT...

NUTRIMENTS

recommandation
quotidienne pour
les adultes

Sous-approvisionnement
de la population
en %¹



Contribution aux fonctions
corporelles normales suivantes

CALCIUM 1000 mg
préservation des os et des dents,
fonction musculaire

55,5 %

46,1 %

MAGNESIUM 300 à 400 mg²
réduction de la fatigue, métabolisme
énergétique, système nerveux, fonction mentale

28,6 %

26,1 %

POTASSIUM 4000 mg
maintien d'une tension artérielle normale,
du système nerveux et de la fonction musculaire

>75 %

>50 %

1) Source : institut Max Rubner (2008) : étude sur la consommation nationale II. Rapport des résultats de la partie 2.
2) Recommandation en fonction de l'âge et/ou de l'âge de l'enfant.

Fig. 14: Tableau des carences en minéraux de la population.

La dose journalière allemande typique est bien trop faible pour ces 3 minéraux. Ils sont pourtant très importants pour notre santé.

Par ailleurs, l'appareil osseux repose sur le bon fonctionnement des muscles et du système nerveux, ce qui nécessite du potassium supplémentaire. Celui-ci est important pour le maintien d'une pression artérielle normale, un effet sur la santé très important et souvent sous-estimé.

Si vous mangez beaucoup de fruits et légumes, vous en obtenez souvent en suffisance. Cependant, seulement 10% des Allemands, des Belges ou Français atteignent le minimum de 5 portions de fruits et légumes par jour.

En s'inspirant du modèle des fruits et légumes, le Dr Jacob a fabriqué la Formule Alcalinisante: beaucoup

de potassium, calcium et magnésium. Une seule portion couvre la carence moyenne en ces minéraux dans le régime alimentaire habituel et compense également la charge acide habituelle.

Les populations prises dans leur individualité sont encore plus susceptibles d'être carencées. Les adolescentes en sont un bon exemple: 75% et 56% des adolescentes âgées de 14 à 18 ans n'atteignent pas l'apport recommandé en potassium ou en calcium.

➔ Opter pour des formes de minéraux alcalins

La vitamine D seule mais aussi accompagnée de la vitamine K2 ne sont pas aussi efficaces que lorsqu'elles sont accompagnées de minéraux. Ceux-ci sont extrêmement importants pour les os, et bien plus encore, ce que de nombreuses personnes ignorent encore, alors que plusieurs études le confirment.

Une étude a permis de comparer l'effet et l'importance du choix des formes de minéraux et de leur association. Cette étude d'intervention a été menée auprès de 161 femmes ménopausées souffrant d'ostéopénie et a montré que la neutralisation partielle de l'acidité cellulaire, induite par un régime alimentaire, était obtenue avec une supplémentation de 1,2 g de potassium par jour (sous forme de **citrate** de potassium = groupe K citrate), de 500 mg de calcium et de 400 UI. de vitamine D. Cette supplémentation a considérablement augmenté la densité minérale osseuse au cours des 12 mois et amélioré de manière significative la structure osseuse. Par contre, le groupe témoin, qui recevait du **chlorure** de potassium non alcalin (groupe K chlorure) avec du calcium (500 mg) et de la vitamine D (400 UI), n'a

pas réussi à obtenir cet effet et a même détérioré son statut osseux (Jehle *et al.*, 2006).

Le groupe de femme supplémentée avec du citrate de potassium (forme de potassium alcalinisante) a obtenu des actions aussi efficaces que le Raloxifène, un modulateur des récepteurs des œstrogènes utilisé pour traiter et prévenir l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

Cette étude nous permet de comprendre qu'en agissant sur l'équilibre acide-base dans le groupe expérimental K citrate, le calcium reste dans les os et n'est pas éliminé en tant que substance tampon. Autrement dit, la masse osseuse peut être augmentée de façon significative chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéopénie en augmentant leurs apports quotidiens en substances alcalines, et l'effet est indépendant des effets du potassium sur l'ossature (puisque cet effet n'est pas remarqué dans le groupe chlorure de potassium).

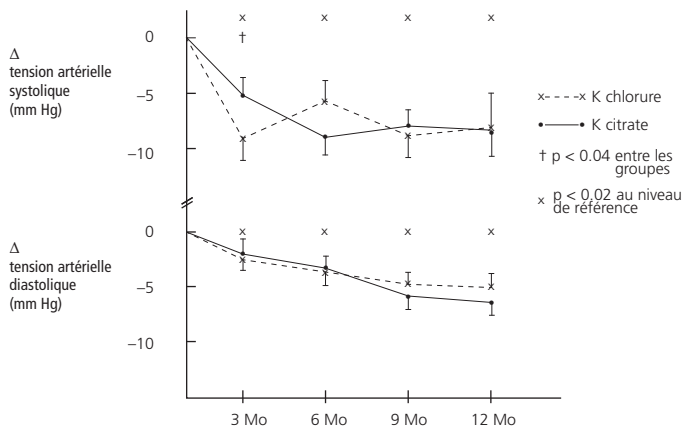


Fig. 15: Effets des traitements avec le citrate et le chlorure de potassium sur les tensions artérielles systolique et diastolique.

Par ailleurs, dans cette étude (Jehle *et al.*, 2006), des réductions importantes et significatives de la tension artérielle ont été observées dans les 2 groupes pendant toute la durée de l'étude. Cette diminution est extraordinaire ! Dès le 3^e mois dans les deux groupes de traitement, on a observé une baisse significative et soutenue de la tension artérielle (TA) systolique et diastolique. Au 12^e mois pour le groupe Kcitrates, la TA systolique avait chuté de $7,9 \pm 1,8$ mmHg ($P < 0,001$) et la pression diastolique de $6,4 \pm 1,1$ mmHg ($P < 0,001$). Pour le groupe Kchlorure, une diminution de $7,8 \pm 2,4$ ($P < 0,001$) et $5,2 \pm 1,0$ mmHg ($P < 0,001$).

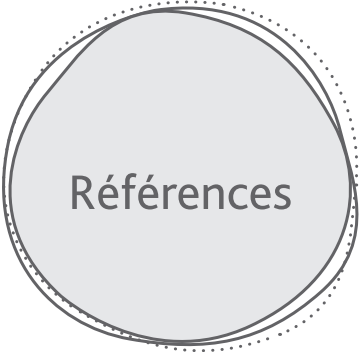
Lorsque nous associons la Formule Alcalinisante avec la Vitamine D₃K₂, nous constatons régulièrement une amélioration de la tension artérielle et de la densité osseuse (Dr L.M. Jacob).

D'autres études cliniques ont montré l'effet du citrate de potassium pour contrecarrer la perte de calcium par les reins et la dégradation du calcium dans les os (Marangella *et al.*, 2004, Sellmeyer *et al.*, 2002).

Dans une étude portant sur 3765 patients souffrant d'ostéoporose (1577 hommes, 2071 femmes), on a étudié pendant 8 ans les effets de l'ingestion de magnésium sur le risque de fractures. L'apport moyen en magnésium était de 295 mg/jour, avec une moyenne de 53 mg de magnésium pris dans des suppléments.

Selon l'étude, un apport élevé en magnésium réduit le risque de fractures dues à l'ostéoporose. Pour les hommes, le risque était inférieur de 53% (≥ 398 mg vs < 205 mg de magnésium/jour) et pour les femmes de 62% en moins (≥ 373 mg vs < 190 mg de magnésium/jour) (Veronese *et al.*, 2017).





Références

- Abdel-Rahman MS, Ahmed S, Alkady EA (2015): Menaquinone-7 as a novel pharmacological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: *A clinical study. European Journal of Pharmacology.* 761: 273-278.
- Ahn J, Abnet CC, Albanes D, Chatterjee N, Hayes RB, Hollis BW, Horst RL, Huang WY, Peters U, Purdue MP, Shikany JM; Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team (2008): Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute.* 100(11): 796-804.
- Al-Daghri NM, Al-Saleh Y, Khan N *et al.* (2016): Sun exposure, skin color and vitamin D status in Arab children and adults. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 164: 235-238.
- Alhassan Mohammed H, Hemmasi G, Mirshafiey A, Moussavi NaslKhameneh A, Parastouei K, Saboor-Yaraghi AA, Vahedi H (2017): Immunoregulation of inflammatory and inhibitory cytokines by vitamin D₃ in patients with inflammatory bowel diseases. *Scandinavian Journal of Immunology.* 85: 386-394.
- Allen NE, Appleby PN, Ardanaz E, Berglund G, Bingham S, Boeing H, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, González CA, Hallmans G, Johnsen NF, Kassapa C, Key TJ, Khaw K-T, Kiemeny L, Larrañaga N, Linseisen J, Manjer J, Overvad K, Palli D, Pischon T, Quirós JR, Riboli E, Rinaldi S, Roddam AW, Rohrmann S, Sánchez M-J, Slimani N, Stattin P, Tagliabue G, Tjønneland A, Tormo M-J, Travis RC, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Tumino R, Vineis P (2008): Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer.* 98(9): 1574-1581.

- Al-Sadat N, Majid HA, Sim PY *et al.* (2016): Vitamin D deficiency in Malaysian adolescents aged 13 years: findings from the Malaysian Health and Adolescents Longitudinal Research Team study (MyHeARTs). *BMJ Open*. 6:e010689.
- American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults (2014): Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *Journal of the American Geriatrics Society*. 62(1): 147-152.
- Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, Cheng S-C, Churchill S, Gainer VS, Karlson EW, Murphy SN, Shaw SY, Szolovits P *et al.* (2014): Higher plasma vitamin D is associated with reduced risk of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 39: 1136-1142.
- Annweiler C *et al.* (2010a): Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: crosssectional study. *Neurology*. 74: 27-32.
- Annweiler C *et al.* (2010b): 25-hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology*. 75: 95.
- Annweiler C *et al.* (2010c): Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study. *Neurology*. 75: 1810-1816.
- Annweiler C *et al.* (2010d): Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology*. 62: 139-150.
- Annweiler C *et al.* (2011a): Severe vitamin D deficiency is associated with advanced-stage dementia in geriatric inpatients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 59: 169-171.
- Annweiler C *et al.* (2011b): Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-year longitudinal study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 32: 273-278.
- Annweiler C *et al.* (2011c): Vitamin D in the elderly: 5 points to remember. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*. 9: 259-267.
- Annweiler C *et al.* (2013a): Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 33: 659-674.

- Annweiler C *et al.* (2013b): Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults. *Molecular Nutrition and Food Research*. 57: 267-276.
- Annweiler C *et al.* (2013c): Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *Journal of Alzheimer's Disease*. 37: 147-171.
- Argacha JF, Egrise D, Fontaine D, Lefort A, Libert F, Pochet S *et al.* (2011): Vitamin D deficiency-induced hypertension is associated with vascular oxidative stress and altered heart gene expression. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 58: 65–71. doi: 10.1097/FJC.0b013e31821c832f
- Bernini G, Bacca A, Carli V, Carrara D, Rugani I, Virdis A *et al.* (2013): Effect of acute and chronic Vitamin D administration on systemic renin angiotensin system in essential hypertensives and controls. *Journal of Endocrinological Investigation*. 36: 216–220. doi: 10.1007/BF03347275
- Beulens JW, Baka A, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Vermeer C (2013): The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *British Journal of Nutrition*. 110(8): 1357-1368.
- Bischoff HA, Ehrensam R, Perrig-Chiello P, Staehelin HB, Theiler R, Tyndall A, Urscheler N, Vonthein R (1999): Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 80(1): 54-58.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Dick W, Egli A, Meyer OW, Orav EJ, Staehelin HB, Theiler R, Willett WC (2016): Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 176(2): 175-183.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Egli A, Henschkowski J, Kiel DP, Orav JE, Staehelin HB, Stuck AE, Theiler R, Wong JB (2009a): Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 339: b3692.
- Bischoff-Ferrari HA, Henschkowski J, Kiel DP, Orav EJ, Staehelin HB, Stuck AE, Thoma A, Willett WC, Wong JB (2009b): Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*. 169(6): 551-561.
- Booth SL (2012): Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food & Nutrition Research*. 56.

- Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. 2001. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *The Journal of Neuroscience*. 21: 98–108.
- Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 2003. 1,25-Dihydroxyvitamin D-3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neuroscience Letters*. 343: 139–143.
- Buell JS *et al.* 2010. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 74: 18–26.
- Buondonno I, D’Amelio P, Isaia GC, Lomater C, Parisi S, Pellerito R, Rigoni MM, Rovera G, Sassi F (2017): Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study. *PLOS One*. 12.
- Caluwé R, Vandecasteele S, Vermeer C, Van Vlem B, De Vriese AS (2014): Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 29(7): 1385-1390.
- Cantorna MT, DeLuca HF, Hayes CE (1996): 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *PNAS*. 93: 7861-7864.
- Cantorna MT, DeLuca HF, Hayes CE (1998): 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *Journal of Nutrition*. 128: 68-72.
- Carrara D, Bacca A, Bernini M, Duranti E, Rugani I, Viridis A *et al.* (2014): Cholecalciferol administration blunts the systemic renin-angiotensin system in essential hypertensives with hypovitaminosis D. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 15: 82–87. doi: 10.1177/1470320312471149
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z *et al.* (2016): Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *American Journal of Clinical Nutrition*. 103: 1033-1044.
- Castronovo C, Castronovo V, Nikkels A, Peulen O (2015): Les activités anti-cancéreuses de la vitamine D : les observations, les doutes et les certitudes. *Revue Médicale de Liège*. 70(10): 495-500.
- Cheung K, Caricilli AM, Castoldi Â, de Abreu LL, Hirabara SM, Hume P, Maxwell L, Picardi PK, Prada PO, Ropelle ER, Ueno M

- (2003): Delayed onset muscle soreness: treatment strategies and performance factors. *Sports Medicine*. 33(2): 145-164.
- Chonchol M, Scragg R (2007): 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third national health and nutrition examination survey. *Kidney International*. 71: 134-9.
- Cockayne S, Adamson J, Gilbody S, Lanham-New S, Shearer MJ, Torgerson DJ (2006): Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*. 166(12): 1256-1261.
- D'Amelio P, Sassi F (2018a): Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcified Tissue International*. 102: 415-425.
- D'Amelio P, Sassi F, Tamone C (2018b): Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*.
- Dawson-Hughes B, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Mithal A, Morales-Torres J, Yoshimura N (2010): IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International*. 21(7): 1151-1154.
- Del Pinto R, Chandar AK, Cominelli F, Ferri C, Pietropaoli D (2015): Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 21: 2708-2717.
- DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.) (2015a): D-A-CH Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Auflage, 1. Ausgabe.
- DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.) (2015b): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. URL: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-k/> (27.07.2015).
- DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.) (2016): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. URL: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-d/> (09.02.2016).
- DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.) (éd.) (2011): Stellungnahme: Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. URL: <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/stellungnahme/DGE-Stellungnahme-VitD-111220.pdf> (27.01.2017).
- Didriksen A, Burild A, Fuskevåg OM, Jakobsen J, Jorde R (2015): Vitamin D3 increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D3. *European Journal of Endocrinology*. 172(3): 235-241.

- Dong, J.-Y.; Zhang, W.-G.; Chen, J.J.; Zhang, Z.-L.; Han, S.-F.; Qin, L.-Q. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2013, 5, 3551–3562.
- Dowthwaite JN, Scerpella TA (2009): Skeletal geometry and indices of bone strength in artistic gymnasts. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. 9(4): 198-214.
- Du J, Cao Y, Chen Y, Ge X, Li YC, Liu T, Ni H, Shi Y, Tang Y, Zheng C (2015): 1,25-Dihydroxyvitamin D protects intestinal epithelial barrier by regulating the myosin light chain kinase signaling pathway. *Inflammatory Bowel Diseases*. 21: 2495-2506.
- Duan S, Bi S, Fan X, Han F, Lv Z, Wang H, Wang L (2014): Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience Letters*. 570, 108-113.
- Dudenkov DV1, Yawn BP2, Oberhelman SS3, Fischer PR4, Singh RJ5, Cha SS6, Maxson JA3, Quigg SM3, Thacher TD3 (2015): Changing Incidence of Serum 25-Hydroxyvitamin D Values Above 50 ng/mL: A 10-Year Population-Based Study. HYPERLINK "<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25939935>" to "Mayo Clinic proceedings." Mayo Clin Proc.
- Durup D, Christensen J, Halkjær J, Heegaard AM, Jørgensen HL, Lind B, Olsen A, Schwarz P, Tjønneland A (2015): A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 100(6): 2339-2346.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012): EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal*; 10(7): 2813 [45pp.]. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813. www.efsa.europa.eu/efsajournal.
- Egan E, Giacomoni M, Redmond L, Reilly T, Turner C (2006): Bone mineral density among female sports participants. *Bone*. 38(2): 227-233.
- El Asmar MS, Arbid EJ, Naoum JJ (2014): Vitamin K dependent proteins and the role of vitamin K2 in the modulation of vascular calcification: a review. *Oman Medical Journal*. 29(3): 172-177.
- Ernandez T, Stoermann-Chopard C (2012): Vitamine D et insuffisance rénale chronique: regain d'intérêt pour une vitamine oubliée. *Revue médicale suisse*. 8: 2140-2145.

- Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Förstl H. 2012. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 33: 297–305.
- Eyles DW, Cui X, Josh P, Liu PY (2014): Intracellular distribution of the vitamin d receptor in the brain: Comparison with classic target tissues and redistribution with development. *Neuroscience*. 268: 1.
- Feng R, Li G, Li Q, Li Y, Li Z, Sun C, Zhang Y (2015): Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 108: 71-75.
- Flanagan PK, Alswied A, Campbell BJ, Chiewchengchol D, Edwards SW, Rhodes JM, Satsangi J, Subramanian S, Wright HL (2015): Killing of escherichia coli by Crohn's disease monocyte-derived macrophages and its enhancement by hydroxychloroquine and vitamin D. *Inflammatory Bowel Diseases*. 21: 1499-1510.
- Flore R, Chierici E, Di Stasio E, Di Rienzo TA, Flex A, Gasbarrini A, Gerardino L, Lanti A, Lupascu A, Ponziani FR, Santoliquido A, Santoro L, Tondi P, Zocco MA (2013): Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K2 in vascular calcification and osteoporosis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 17(18): 2433-2440.
- Forman JP, Drake BF, Hayden DL, Ng K, Scott JB, Suarez EG *et al.* (2013): Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension*. 61: 779–785. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00659
- Fujita Y, Iki M, Kadowaki E, Kouda K, Kurumatani N, Moon JS, Okamoto N, Sato Y, Tamaki J, Tomioka K, Yura A (2012): Association between vitamin K intake from fermented soybeans, natto, and bone mineral density in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. *Osteoporosis International*. 23(2): 705-714.
- Gao Q, Dong X, Kou T, Ren Y, Wang Q, Zhuang B (2018): The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 10(10): 393-406.
- Gast GC, Beulens JW, Bots ML, de Roos NM, Geleijnse JM, Grobbee DE, Peeters PH, Sluijs I, van der Schouw YT, Witteman JC (2009): A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 19(7): 504-510.

- Geleijnse JM, Grobbee DE, Hofman A, Knapen MH, Schurgers LJ, van der Meer IM, Vermeer C, Witteman JC (2004): Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *Journal of Nutrition*. 134(11): 3100-3105.
- Genuis SJ, Bouchard TP (2012): Combination of Micronutrients for Bone (COMB) Study: bone density after micronutrient intervention. *Journal of Environmental and Public Health*. ID 354151.
- Gharaibeh MA, Stoecker BJ (2009): Assessment of serum 25(OH)D concentration in women of childbearing age and their preschool children in Northern Jordan during summer. *European Journal of Clinical Nutrition*. 63: 1320-1326.
- Glade MJ, 2012 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414585>
- Goel RK, Lal H (2011): Role of Vitamin D supplementation in hypertension. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 26: 88–90. doi: 10.1007/s12291-010-0092-0
- Golan MA, Chen L, Li YC, Liu T, Liu W, Shi Y, Wang J (2015): Transgenic expression of vitamin D receptor in gut epithelial cells ameliorates spontaneous colitis caused by interleukin-10 deficiency. *Digestive Diseases and Sciences*. 60: 1941-1947.
- Gröber U, Adamietz IA, Kisters K, Spitz J (2015a): Vitamin D in der onkologischen Intervention: Update 2015. *DZO*; 47(4): 173-177.
- Gröber U, Holick MF, Kisters K, Reichrath J (2015b): Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. *Dermato-Endocrinology*. 6(1): e968490.
- Gröber U, Spitz J, Holick MF, Wacker M, Kisters K (2013): Vitamin D: Update 2013: Von der Rachitis-Prophylaxe zur allgemeinen Gesundheitsvorsorge. *Deutsche Apotheker Zeitung*; 153(15): 1518-1526.
- Grossmann RE, Tangpricha V (2010): Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review. *Molecular Nutrition & Food Research*. 54(8): 1055-1061.
- Grübler MR, Grammer TB, März W, Müllner C, Pilz S, Trummer C et al. (2017): Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events – a review of epidemiological evidence. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 18: 259–272. doi: 10.1007/s11154-017-9417-0

- He L, Bissonnette M, Chen Y, Deb DK, Hu H, Li YC, Liu T, Shi Y, Tian F (2018): Gut epithelial vitamin D receptor regulates microbiota-dependent mucosal inflammation by suppressing intestinal epithelial cell apoptosis. *Endocrinology*. 159: 967-979.
- Heller JE, Hollis BW, Larson-Meyer DE, Thomas JJ (2015): Relation between vitamin D status and body composition in collegiate athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 25(2): 128-135.
- Hemery YM, Avallone S, Berger J, Fontan L, Laillou A, Moench-Pfanner R, Renaud C (2015): Influence of light exposure and oxidative status on the stability of vitamins A and D3 during the storage of fortified soybean oil. *Food Chemistry*. 184: 90-98.
- Herbert W. et al. (2011), METAGENOMICS AND PERSONALIZED MEDICINE, *Cell*. 147(1): 44-56.
- Holick MF (2007): Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 357(3): 266-281.
- Holick MF et al. (2008): Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. (2011): Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 96: 1911-1930.
- Hollis BW (2005): Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *Journal of Nutrition*. 135(2): 317-322.
- Hong YM (2010): Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circulation Journal*. 40(1): 1-9.
- Houghton LA, Vieth R (2006): The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 84(4): 694-697.
- Houston DK, Davis BL, Demons JL, Kearsley LB, Kritchevsky SB, Shertzer-Skinner R, Tooze JA, Williamson JD (2015): Delivery of a Vitamin D Intervention in Homebound Older Adults Using a Meals-on-Wheels Program: A Pilot Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 63(9): 1861-7.

- Hruska K, Fang Y, Lund R, Mathew S, Sugatani T (2011): Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: Does phosphate qualify? *Kidney International Supplements*. 121: 9-13.
- Ikedo Y, Iki M, Kagamimori S, Kagawa Y, Kajita E, Morita A, Yoneshima H (2006): Intake of fermented soybeans, natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. *Journal of Nutrition*. 136(5): 1323-1328.
- Jelinek GA, Hadgkiss EJ, Marck CH, Pereira N, van der Meer DM, Weiland TJ (2015): Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: Associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis. *BMC Neurology*. 15.
- Jingya Jia, Jing Hu, Xiaoxu Huo, Rujuan Miao, Yanping Zhang2 Fei Ma, «Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood Aβ-related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial», *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*.
- Judd SE, Kumari M, Raiser SN, Tangpricha V (2010): 1,25-dihydroxyvitamin D₃ reduces systolic blood pressure in hypertensive adults: a pilot feasibility study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 121: 445-447. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.04.013
- Kalueff AV, Tuohimaa P. 2007. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 10: 12-19.
- Kaneki M, Crean SJ, Fujiwara S, Hodges SJ, Horiki K, Hoshino S, Hosoi T, Inoue S, Ishida N, Lyons A, Miyao M, Mizuno Y, Nakagawa M, Orimo H, Ouchi Y, Sano Y, Shiraki M, Takechi M (2001): Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K₂: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition*. 17(4): 315-321.
- Kanellakis S, Lyritis G, Manios Y, Moschonis G, Papaioannou N, Schaafsma A, Tenta R, van den Heuvel EG (2012): Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health Study II. *Calcified Tissue International*. 90(4): 251-262.

- Kanhere M, *et al.*, Bolus Weekly Vitamin D₃ Supplementation Impacts Gut and Airway Microbiota in Adults With Cystic Fibrosis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2018 103(2): p. 564–574. [PubMed: 29161417]
- Kelishadi R, Ardalan G, Motlagh ME *et al.* (2014): National report on the association of serum vitamin D with cardiometabolic risk factors in the pediatric population of the Middle East and North Africa (MENA): the CASPIAN-III Study. *Nutrition*. 30: 33-38.
- Khan A, Dawoud H, Malinski T (2018): Nanomedical studies of the restoration of nitric oxide/peroxynitrite balance in dysfunctional endothelium by 1,25-dihydroxy vitamin D₃ – clinical implications for cardiovascular diseases. *International Journal of Nanomedicine*. 13: 455-466.
- Kimura Y, Fujiwara T, Kawamura M, Murooka M, Oshima T, Owada M *et al.* (1999): Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in a pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity. *Internal Medicine*. 38: 31–35. doi: 10.2169/internalmedicine.38.31
- Knapen MH, Drummen NE, Smit E, Theuvsen E, Vermeer C (2013): Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporosis International*. 24(9): 2499-2507.
- Knapen MH, Bekers O, Braam LA, Drummen NE, Hoeks AP, Vermeer C (2015): Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. *Thrombosis and Haemostasis*. 113(5): 1135-1144.
- Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, Nelson ME, Yingling VR; American College of Sports Medicine (2004): American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 36(11): 1985-1996.
- Kota SK, Jammula S, Kota SK, Meher LK, Panda S, Tripathy PR *et al.* (2011): Renin-angiotensin system activity in vitamin D deficient, obese individuals with hypertension: an urban Indian study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 15(Suppl. 4): 395–401. doi: 10.4103/2230-8210.86985
- Laird E, Carson E, Casey MC, Cunningham C, Healy M, Hoey L, McNulty H, McSorley E, Molloy AM, Strain JJ, Wallace JM, Ward M (2014): Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish

adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 99(5): 1807-1815.

Laura LAMBERT, (2018): les nouvelles propriétés thérapeutiques de la vitamine K. Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie diplôme d'état.

Laursen JH, Oturai AB, Sellebjerg F, Søndergaard HB, Sørensen PS (2016): Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 10: 169-173.

Lemire JM, Archer DC (1991): 1,25-dihydroxyvitamin D₃ prevents the *in vivo* induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *JCI*. 87: 1103-1107.

Li YC, Cao LP, Chen ZF, Kong J, Liu SQ, Wei M (2002): 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the reninangiotensin system. *Journal of Clinical Investigation*. 110: 229-238. doi: 10.1172/JCI0215219

Lim W-C, Hanauer SB, Li YC (2005): Mechanisms of disease: Vitamin D and inflammatory bowel disease. *Natural Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*. 2: 308-315.

Lin J, Chen W, Davies M, Liu J (2016): Serum vitamin D Level and rheumatoid arthritis disease activity: Review and meta-analysis. *PLOS One*. 11.

Liu W, Annunziata ML, Chen Y, Du J, Dougherty U, Golan MA, Huang Y, Kong J, Musch M, Pekow J et al. (2013): Intestinal epithelial vitamin D receptor signaling inhibits experimental colitis. *JCI* 123: 3983-3996.

Loftus EV, Sandborn WJ (2002): Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 31: 1-20.

Loftus EV (2004): Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 126: 1504-1517.

Lu C, Li D, Lin Y, Xiang Z, Yang J, Yu C, Yu W (2015): Association between 25(OH)D level, ultraviolet exposure, geographical location, and inflammatory bowel disease activity: A systematic review and meta-analysis. *PLOS One*. 10.

Luxwolda MF, Dijck-Brouwer DA, Kema IP, Kuipers RS, Muskiet FA (2012): Traditionally living populations in East Africa have a mean

- serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *British Journal of Nutrition*. 108(9): 1557-1561.
- Mai XM, Camargo CA Jr, Chen Y, Langhammer A (2012): Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. *American Journal of Epidemiology*. 175(10): 1029-1036.
- Mangin M, Fincher K, Sinha R (2014): Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflammation Research*. 63(10): 803-819.
- Marangella M, Di Stefano M, Casalis S, Berutti S, D'Amelio P, Isaia GC (2004): Effects of potassium citrate supplementation on bone metabolism. *Calcif Tissue Int*; 74(4): 330-335.
- Martineau AR, Aloia JF, Bergman P, Camargo CA Jr, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Greenberg L, Griffiths CJ, Hooper RL, Janssens W, Jolliffe DA, Kumar GT, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Urashima M (2017): Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 356: i6583.
- Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Łukaszkievicz J, Płudowski P, Jones G (2018): Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*.
- Maugeri A, Agodi A, Barchitta M, Blanco I (2019): Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*.
- Stacey Meeker, Audrey Seamons, Lillian Maggio-Price, and Jisun Paik (2016) : Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. 21;22(3) :933-948. *World journal of gastroenterology*.
- Mehta DS, Dound YA, Nabar NS, Pandey SN, Vaidya ADB, Vaidya RA (2010): Therapeutic activity and safety of vitamin K2-7 in muscle cramps: An interventional case-series. *The Indian Practitioner*. 63(5): 287-291.
- Michalek JE, Croft HA, Dapilmoto M, Kaats GR, Keith PL, Keith SC, Leckie RB, Perricone NV, Preuss HG (2011): Changes in total body bone mineral density following a common bone health plan with two versions of a unique bone health supplement: a comparative effectiveness research study. *Nutrition Journal*. 10: 32.

- Mohr SB, Garland CF, Garland FC, Gorham ED (2008): The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 51: 1391-1398.
- Molinari C, Morsanuto V, Polli S, Uberti F (2018): Cooperative effects of Q10, Vitamin D3, and L-arginine on cardiac and endothelial cells. *Journal of Vascular Research*. 55: 47–60. doi: 10.1159/000484928
- Mozaffari-Khosravi H, Barzegar K, Loloei S, Mirjalili MR (2015): The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Blood Pressure Monitoring*. 20: 83–91. doi: 10.1097/MBP.0000000000000091
- MRI (Max Rubner-Institut), Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (2008): Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 2. Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. URL: http://www.mri.bund.de/fileadmin/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf.
- Muhairi SJ, Khouri AA, Mehairi AE et al. (2013): Vitamin D deficiency among healthy adolescents in Al Ain, United Arab Emirates. *BMC Public Health*. 13: 33.
- Nair et al. (2018): Carence en vitamine D et supplémentation en maladie grave: les effets connus connus et les inconnus connus.
- Naves M, Alvarez-Hernández D, Fernández-Martín JL et al. (2003): Effect of VDR gene polymorphisms on osteocalcin secretion in calcitriol-stimulated human osteoblasts. *Kidney International Supplements*. 63: 23-27.
- Naves-Diaz M, Alvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J et al. (2008): Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney International*. 74: 1070-1078.
- Neyestani TR, Hajifaraji M, Omidvar N et al. (2012): High prevalence of vitamin D deficiency in school-age children in Tehran, 2008: a red alert. *Public Health Nutrition*. 15: 324-330.
- Nigwekar SU, Thadhani R. (2013): Vitamin D receptor activation: cardiovascular and renal implications. *Kidney International Supplements*. 3: 427–430. doi: 10.1038/kisup.2013.89
- Nimptsch K, Linseisen J, Rohrmann S (2008): Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-

- Heidelberg). *The American Journal of Clinical Nutrition*. 87(4): 985-992.
- Nørrisgaard PE et al. (2019): Association of High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy With the Risk of Enamel Defects in Offspring A 6-Year Follow-up of a Randomized Clinical. *JAMA Pediatrics*. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.2545
- Oliva A, Della Ragione F, Fratta M, Marrone G, Palumbo R, Zappia V (1993): Effect of retinoic acid on osteocalcin gene expression in human osteoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 191(3): 908-914.
- Oostende CV, Basset GJ, Widhalm JR (2008): Detection and quantification of vitamin K(1) quinol in leaf tissues. *Phytochemistry*. 69(13): 2457-2462.
- Pfeifer M, Begerow B, Hansen C, Minne HW, Nachtigall D (2001): Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 86: 1633–1637. doi: 10.1210/jcem.86.4.7393
- Pilz S, Friedl C, Tomaschitz A et al. (2011a): Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 26: 3603-3609.
- Pilz S, Gandini S, Grant WB, Iodice S, Zittermann A (2011b): Vitamin D status and mortality risk in CKD: A metaanalysis of prospective studies. *American Journal of Kidney Diseases*. 58: 374-382.
- Pittarella P, Invernizzi M, Molinari C, Renò F, Squarzanti DF, Uberti F (2015): NO-dependent proliferation and migration induced by Vitamin D in HUVEC. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 149: 35–42. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.12.012
- Plaza SM, Lamson DW (2005): Vitamin K2 in bone metabolism and osteoporosis. *Alternative Medicine Review*. 10(1): 24-35.
- Porto CM, da Luz JSB, da Silveira VM, Filho BM, Silva VL (2017): Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly. *ESC Heart Failure*. 5(1): 63-74.
- Prybelski R, Agrawal S, Krueger D, Engelke JA, Walbrun F, Binkley N. 2008. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporosis International*. 19: 1621–1628.
- Raed A, Bhagatwala J, Dong Y, Guo DH, Havens R, Huang Y, Kotak I, Parikh SJ, Pollock NK, Zhu H (2017): Dose responses of vitamin

- D3 supplementation on arterial stiffness in overweight African Americans with vitamin D deficiency: A placebo controlled randomized trial. *PLOS One*. 12(12): e0188424.
- Ramadan R, Bremner JD, Esteves F, Quyyumi AA, Raggi P, Sheps DS, Vaccarino V (2014): Association of vitamin D status with mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Psychosomatic Medicine*. 76(7): 569-575.
- Reichrath J, Nürnberg B (2009): Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development: the Janus faces of solar UV-radiation. *Dermato-Endocrinology*. 1: 253-261.
- Rosecrans R, Dohnal JC (2014): Seasonal vitamin D changes and the impact on health risk assessment. *Clinical Biochemistry*. 47: 670-672.
- Ross AC, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA (2011): The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 96(1): 53-58.
- Rovner AJ, O'Brien KO (2008): Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 162: 513-519.
- Sablok A, Aggarwal AR, Batra A, Bharti R, Chellani H, Kabi BC, Thariani K (2015): Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. *Clinical Endocrinology*. 83(4): 536-541.
- Sadeghian M, Esmailzadeh A, Saneai P, Siassi F (2016): Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition*. 32: 505-514.
- Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K (2012): Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutrition Journal*. 11: 93.
- Schaffler H *et al.* (2018): Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *Journal of Digestive Diseases*. 19(4): 225-234.
- Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Choukroun G, Liabeuf S, Magdeleyns EJ, Massy ZA, Renard C, Vermeer C (2010): The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker

- for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 5(4): 568-575.
- Schurgers LJ, Hamulyák K, Shearer MJ, Stöcklin E, Vermeer C (2004): Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood*. 104(9): 2682-2689.
- Schurgers LJ, DeMey JG, Schiffrers PM, Soute BA, Spronk HM, Vermeer C (2007a): Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood*. 109(7): 2823-2831.
- Schurgers LJ, Hamulyák K, Knapen MH, Teunissen KJ, Vermeer C, Vik H (2007b): Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood*. 109(8): 3279-3283.
- Shearer MJ, Booth SL, Fu X (2012): Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Advances in Nutrition*. 3(2): 182-195.
- Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A (2002): Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 87(5): 2008-2012.
- Shen L, Ji H-F, Zhuang Q-S (2016): Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Molecular Nutrition & Food Research*. 60: 1059-1067.
- Smith G, Laillou A, Wimalawansa S et al. (2016): High prevalence of vitamin D deficiency in Cambodian women: a common deficiency in a sunny country. *Nutrients*. 8: 290.
- Song GG, Bae S-C, Lee YH (2012): Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 31: 1733-1739.
- Spiro A, Buttriss JL (2014): Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin*. 39(4): 322-350.
- Stagi S., Loredana Cavalli, Chiara Iurato, Salvatore Seminara, Maria Luisa Brandi and Maurizio de Martino (2014) : Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. Clinical cases in mineral and bones metabolism. 10(3) :172-179.

- Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC. 2011. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D₂ followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 26: 477–484.
- Stumpf WE, O'Brien LP (1987): 1,25(OH)₂ vitamin D₃ sites of action in the brain. *Histochemistry*. 87.
- Su D, Cai L, Chen Z, Lai Y, Luo M, Nie Y, Sun Q, Wu P, Zhang L, Zhu A et al. (2016): Vitamin D signaling through induction of paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models. *Frontiers in Physiology*. 7.
- Szilagyi A, Burstein B, Leighton H, Xue X (2014): Latitude, sunshine, and human lactase phenotype distributions may contribute to geographic patterns of modern disease: The inflammatory bowel disease model. *Clinical Epidemiology*. 6: 183-198.
- Tao C, Blizzard L, Havrdova E, Horakova D, Izquierdo G, Lugaresi A, Shaygannejad V, Simpson S, Trojano M, van der Mei I et al. (2016): Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 87: 1343-1349.
- Teng M, Ofsthun MN, Wolf M et al. (2005): Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: A historical cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 16: 1115-1125.
- Theuwissen E, Binnekamp IA, Braam LA, Knapen MH, Magdeleyns EJ, Teunissen KJ, van Summeren MJ, Vermeer C (2014): Vitamin K status in healthy volunteers. *Food & Function*. 5(2): 229-234.
- Theuwissen E, Cranenburg EC, Knapen MH, Magdeleyns EJ, Schurgers LJ, Smit E, Teunissen KJ, Vermeer C (2012): Low-dose menaquinone-7 supplementation improved extra-hepatic vitamin K status, but had no effect on thrombin generation in healthy subjects. *British Journal of Nutrition*. 108(9): 1652-1657.
- Theuwissen E, Hamulyák K, Schurgers LJ, Shearer MJ, Spronk HM, Teunissen KJ, Ten Cate H, Vermeer C (2013): Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K₂) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 11(6): 1085-1092.
- Thomas GN, Bosch JA, Böhm BO, Fischer JE, Grammer TB, Kleber ME, Loerbroks A, März W, ó Hartaigh B, Pilz S. (2012): Vitamin

- D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care*. 35(5): 1158-1164.
- Tomaschitz A, Boehm BO, Drechsler C, Grammer T, Pilz S, Ritz E *et al.* (2010): Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clinica Chimica Acta*. 411: 1354–1360. doi: 10.1016/j.cca.2010.05.037
- Tripkovic L, Berry JL, Bucca G, Chope G, de Lusignan S, Elliott R, Hart K, Hyppönen E, Johnsen S, Lanham-New SA, Penson S, Smith CP, Wilson LR (2017): Daily supplementation with 15 µg vitamin D2 compared with vitamin D3 to increase wintertime 25-hydroxyvitamin D status in healthy South Asian and white European women: a 12-wk randomized, placebo-controlled food-fortification trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 106(2): 481-490.
- Tsukamoto Y, Ichise H, Yamaguchi M (2000): Prolonged intake of dietary fermented soybeans (natto) with the reinforced vitamin K2 (menaquinone-7) enhances circulating γ-carboxylated osteocalcin concentration in normal individuals. *Journal of Health Science*. 46(4): 317-321.
- Tuohimaa P, Ahonen M, Dillner J, Hakama M, Hakulinen T, Hallmans G, Harvei S, Jellum E, Lehtinen M, Lumme S, Luostarinen T, Stattin P, Tenkanen L (2004): Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *International Journal of Cancer*. 108(1): 104-108.
- Ullah MI, Koch CA, Nicholas WC, Uwaifo GI (2010): Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. *International Journal of Endocrinology*. doi: 10.1155/2010/579640
- USDA (United States Department of Agriculture) (2015): Agricultural Research Service. National Nutrient Database for Standard Reference Release 28. URL: <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list> (07.01.2016).
- Uwitonze AM, Razzaque MS (2018): Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 118: 181-189.

- Van der Rhee HJ, Coebergh JW, de Vries E (2016): Regular sun exposure benefits health. *Medical Hypotheses*. 97: 34-37.
- Van Summeren MJ, Braam LA, Kuis W, Lilien MR, Schurgers LJ, Vermeer C (2009): The effect of menaquinone-7 (vitamin K₂) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. *British Journal of Nutrition*. 102(8): 1171-1178.
- Vashi PG, Gupta D, Lambert GM, Lammersfeld C, Trukova K; Cancer Treatment Centers of America (2013): The association between pre-treatment serum 25-hydroxyvitamin D and survival in stage IV prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 31 (Suppl; abs 5036).
- Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Noale M, Vaona A, Demurtas J, Maggi S (2017): Dietary magnesium intake and fracture risk: data from a large prospective study. *Br. J. Nutr.*; 117(11): 1570-1576.
- Vermeer C (2012): Vitamin K: the effect on health beyond coagulation - an overview. *Food & Nutrition Research*. 56: 5329.
- Vieira P, Camara NOS *et al.* (2011): Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. *PLOS Biology*. 9.
- Vieth R (1999): Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*.
- Vieth R (2004): Enzyme kinetics hypothesis to explain the U-shaped risk curve for prostate cancer vs. 25-hydroxyvitamin D in nordic countries. *International Journal of Cancer*. 111(3): 468; author reply 469.
- Vieth R (2009): How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anticancer Research*. 29(9): 3675-3684.
- Villares A, García-Lafuente A, Guillamón E, Mateo-Vivaracho L (2014): Storage temperature and UV-irradiation influence on the ergosterol content in edible mushrooms. *Food Chemistry*. 147: 252-256.
- Vimaleswaran KS, Berry DJ, Cavadino A, Dieffenbach AK, Jorde R, Lifelines Cohort Study Investigators *et al.* (2014): Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2: 719-729. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70113-5
- Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A *et al.* (2012): Vitamin D and cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 3: 58.

- Wallin R, Schurgers LJ, Loeser RF (2010). Biosynthesis of the vitamin K-dependent matrix Gla protein (MGP) in chondrocytes: a fetuin-MGP protein complex is assembled in vesicles shed from normal but not from osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*.
- Weete JD, Abril M, Blackwell M (2010): Phylogenetic distribution of fungal sterols. *PLOS One*. 5(5): e10899.
- Westenfeld R, Cranenburg EC, Floege J, Heidenreich S, Holzmann S, Jahnen-Dechent W, Ketteler M, Krueger T, Magdeleyns EJ, Schlieper G, Schurgers LJ, Vermeer C (2012): Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 59(2): 186-195.
- Wolf M, Gutierrez O, Shah A *et al.* (2007): Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney International*. 72: 1004-1013.
- Wong MS, Delansorne R, Man RY, Svenningsen P, Vanhoutte PM (2010): Chronic treatment with vitamin D lowers arterial blood pressure and reduces endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 299: 1226–1234. doi: 10.1152/ajpheart.00288.2010
- Xu Y, Shao X, Yao Y *et al.* (2014): Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 140: 1465-1477.
- Yamaguchi M, Weitzmann MN (2011): Vitamin K2 stimulates osteoblastogenesis and suppresses osteoclastogenesis by suppressing NF- κ B activation. *International Journal of Molecular Medicine*. 27(1): 3-14.
- Yin L, Grandi N, Raum E *et al.* (2009): Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 30: 113-125.
- Zhang HQ, He X, He YH, Li XX, Li Y, Sun CH, Teng JH (2014): Vitamin D status and its association with adiposity and oxidative stress in schoolchildren. *Nutrition*. 30(9): 1040-1044.
- Zhu L *et al.* (2013): Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 57(2): 601-609.

- Zhu S *et al.* (2019): The Level of Vitamin D in Children and Adolescents with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*. doi: 10.1155/2019/7643542
- Zipitis, C.S.; Akobeng, A.K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*. 2008, 93, 512–517.
- Zittermann A, Grant W, Kipshoven C, Ringe JD, von Helden R (2009): An estimate of the survival benefit of improving vitamin D status in the adult German population. *Dermato-Endocrinology*. 1(6): 300-306.
- (1991): The osteocalcin gene promoter: stimulated by vitamins A and D, inhibited by cell-growth factors Jun-Fos. *Nutrition Reviews*. 49(10): 308-309.
- Académie nationale de Médecine (2020): Communiqué de l'Académie nationale de Médecine: Vitamine D et Covid-19. URL: <http://www.academie-medecine.fr/communiquede-lacademie-nationale-de-medecine-vitamine-d-et-covid-19/>
- Alipio M (2020): Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3571484>
- American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults (2014): Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J. Am. Geriatr. Soc.*; 62(1): 147-152.
- APM Research Lab Staff (2020): The color of coronavirus: COVID-19 deaths by race and ethnicity in the U.S. URL: <https://www.apmresearchlab.org/covid/deaths-by-race> (Stand: 05.05.2020).
- Aponte R, Palacios C (2017): Vitamin D for prevention of respiratory tract infections. URL: https://www.who.int/elena/titles/commentary/vitamin_d_pneumonia_children/en/ (02.03.2020)
- Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD (2013): *Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. PLoS One; 8(6): e65835.

- Biesalski H, Bischoff S, Pirlich M et al., Hrsg. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. doi:10.1055/b-004-132260
- Brenner H, Holleczer B et Schöttker B (2020), Vitamin D Insufficiency and Deficiency and Mortality from Respiratory Diseases in a Cohort of Older Adults: Potential for Limiting the Death Toll during and beyond the COVID-19 Pandemic?; *Nutrients* 2020, 12, 2488; doi:10.3390/nu12082488
- Bundesinstitut für Risikobewertung. Hrsg. Domke A et al. Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln – Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte URL: https://www.bfr.bund.de/cm/350/verwendung_von_vitaminen_in_lebensmitteln.pdf
- Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2019;54(2):184-192. doi:10.1080/10409238.2019.1611734
- D’Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, Keller F, Cantù M (2020): 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*; 12(5). pii: E1359.
- Dancer RC, Parekh D, Lax S, D’Souza V, Zheng S, Bassford CR, Park D, Bartis DG, Mahida R, Turner AM, Sapay E, Wei W, Naidu B, Stewart PM, Fraser WD, Christopher KB, Cooper MS, Gao F, Sansom DM, Martineau AR, Perkins GD, Thickett DR (2015): Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*; 70(7): 617-624.
- Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V (2020): The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. *BMJ*; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>
- Dofferhoff ASM, Piscoer I, Schurgers LJ, Walk J, van den Ouweland JMW, Hackeng TM, Lux P, Maassen C, Karssemeijer EGA, Wouters EFM, Janssen R (2020): Reduced Vitamin K Status as a Potentially Modifiable Prognostic Risk Factor in COVID-19. Preprints 2020, 2020040457 (doi: 10.20944/preprints202004.0457.v1).
- Ebhardt T, Bertacche M (2020): Italy Says 96% of Virus Fatalities Suffered From Other Illnesses. URL: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-05-26/italy-says-96-of-virus-fatalities-suffered-from-other-illnesses>

- Frassetto LA, Morris RC Jr, Sebastian A (1996): Effect of age on blood acid-base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am. J. Physiol.*; 271(6 Pt 2): F1114-F1122.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP (2020): Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*; 12(4): E988.
- Gröber U (2019): Vitamin A (Retinol). *Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin* 2019; 17(02): 44-49 DOI: 10.1055/a-0920-2443
- Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, Hebbar G, Lee MJ, Liu S, Ziegler TR, Martin GS (2016): High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Transl. Endocrinol.*; 4: 59-65.
- Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(4):561-565. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.050
- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L (2020): The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality. *Aging Clin. Exp. Res.*; 1-4.
- Jobin K, Stumpf NE, Schwab S, Eichler M, Neubert P, Rauh M, Adamowski M, Babyak O, Hinze D, Sivalingam S, Weisheit C, Hochheiser K, Schmidt SV, Meissner M, Garbi N, Abdullah Z, Wenzel U, Hölzel M, Jantsch J, Kurts C (2020): A high-salt diet compromises antibacterial neutrophil responses through hormonal perturbation. *Sci. Transl. Med.*; 12(536): eaay3850.
- Laird E, Rhodes JM and Kenny RA. Vitamin D and inflammation : potential implications for severity of Covid-19. *Irish med. J.*, 2020, 113 : 81.
- Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763
- Liu PT, Stenger S, et al. Toll like receptor triggering of a vitamin D mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006, 311 : 1770.

- Nationale Institute of Health. Vitamin E Fact Sheet for Consumers (2020) URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-Consumer/>
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths C, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr (2017): Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*; 356: i6583.
- Maurer M, Riesen W, Muser J, Hulter HN, Krapf R (2003): Neutralization of Western diet inhibits bone resorption independently of K intake and reduces cortisol secretion in humans. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*; 284(1): F32-F40.
- Mileva M, Galabov AS (2018). Vitamin E and Influenza Virus Infection, Vitamin E in Health and Disease, Morales-Gonzalez JA, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.80954. URL: <https://www.intechopen.com/books/vitamin-e-in-health-and-disease/vitamin-e-and-influenza-virus-infection>
- MirMohammad Miria, Mehran Koucheika*, Alireza Rahat Dahmardeha and Mohammad Sistanizadb (2018), Effect of High-Dose Vitamin D on Duration of Mechanical Ventilation in ICU Patients. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2019), 18 (2): 1067-1072
- Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB. Vitamin D status among adults in Germany—results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health*. 2015;15:641. Published 2015 Jul 11. doi:10.1186/s12889-015-2016-7
- Raharusuna P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C (2020): Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study. Available at SSRN: https://ultrasuninternational.com/wp-content/uploads/raharusun-et-al-2020_patterns_of_covid-19_mortality_and_vitamin_d_an_indonesian_study.pdf
- Rapport de l'Académie nationale de médecine. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. *Bull. Acad. Natle. Med.* 2012, 196, 1011.
- Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA (2020): Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining

severity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* doi.: 10.1111/apt.15777; [Epub ahead of print].

Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev. Clin. Lab. Sci.* 2016;53(2):132-145. doi:10.3109/10408363.2015.1094443

Schilling S (2012): Epidemic vitamin D deficiency among patients in an elderly care rehabilitation facility. *Dtsch. Arztebl. Int.*; 109(3): 33-38.

Schilling S (2012): Epidemischer Vitamin-D-Mangel bei Patienten einer geriatrischen Rehabilitationsklinik. *Deutsches Ärzteblatt* | Jg. 109 | Heft 3

Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, Vermeer C, Choukroun G, Massy ZA (2010): The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*; 5(4): 568-575.

Singh I, Turner AH, Sinclair AJ, Li D, Hawley JA. Effects of gamma-tocopherol supplementation on thrombotic risk factors. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007;16(3):422-428.

Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 374:334–338.10.1006/abbi.1999.1605

Vormann J, Goedecke Th (2006): Acid-Base Homeostasis: Latent Acidosis as a Cause of Chronic Diseases. *Schweiz. Zschr. Ganzheits. Medizin*; 18(5).

White C, Nafilyan V (2020): Coronavirus (COVID-19) related deaths by ethnic group, England and Wales: 2 March 2020 to 10 April 2020. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/articles/coronavirus-relateddeathsbylethnicgroupenglandandwales/2march2020to10april2020>

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020): Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*; 395(10229): 1054-1062.



Le petit mot de l'auteur, le Dr Stéphane Résimont	5
Foie – Rein & Cholestérol	5
Vitamines D ₃ K ₂ - mariage arrangé	5
Vitamine D : carence, posologie et santé	6
Les informations importantes en bref	15
Niveaux sériques de vitamine D recommandés et supplémentation	15
Dosage sanguin : pour qui ?	17
Dose initiale et biodisponibilité	17
Dose d'entretien	18
Vitamine K₂	21
Mécanisme d'action de la vitamine K ₂	21
Le paradoxe du calcium	21
Supplémentation en vitamine K	22

Vitamine D₃	23
Études sur la vitamine D et les carences en vitamine D	23
Vitamine D chez les enfants/adolescents	24
Le pic de masse osseuse	25
Amélioration de la santé dentaire pendant l'enfance	27
Métabolismes osseux et musculaire	27
Diabète	28
Stéatose hépatique non alcoolique (NASH) chez l'enfant	29
Système immunitaire et microbiote intestinal ...	30
Maladies auto-immunes	34
Grossesse et santé des bébés améliorées	35
Infections respiratoires aiguës	36
Système cardiovasculaire	37
Syndrome métabolique et mortalité	39
Déclin cognitif et maladie d'Alzheimer	41
Cancers et cancer de la prostate	43
Troubles du sommeil	48
Vertiges positionnels	49
Insuffisance rénale chronique (IRC)	51
Fonctions de la vitamine D dans l'organisme	52
Mécanisme d'action identique à une hormone stéroïdienne	52
Individualité métabolique	53
Les organes cibles	54
Formation et absorption de la vitamine D	55

Rôle du magnésium dans le métabolisme de la vitamine D	57
Autres synergies indispensables pour le fonctionnement de la vitamine D	58
Vitamine D dans les aliments.	60
Importance des rayons du soleil.	62
Compléments alimentaires	62
Besoin en vitamine D et classification des taux sériques de vitamine D.	63
Niveaux sériques recommandés de vitamine D . . .	66
Dosage de la vitamine D dans les suppléments	66
Posologie recommandée	67
Dose initiale	67
Dose d'entretien	68
Vitamine D, surdosage et effets secondaires	68
L'incohérence des études.	71
Vitamine K₂.	75
Ossature	75
Système cardiovasculaire	78
Cancer de la prostate	80
Arthrose	80
Sport	81
Vitamine K ₂ MK-7 pour des vaisseaux sanguins souples	81
Vitamine K ₂ MK-7 pour des muscles forts	82
Vitamine K ₂ MK-7 pour des os solides	82
Fonctions de la vitamine K dans l'organisme	83

Formes et biodisponibilité de la vitamine K	85
Formation et absorption de la vitamine K	87
La vitamine K dans les aliments	87
Importance de la synthèse dans l'intestin.	88
Les compléments alimentaires	89
Besoin en vitamine K	89
Posologie de la supplémentation en vitamine K . .	90
Posologie recommandée	91
Surdosage en vitamine K	91
Prise d'anticoagulants du type coumarine	92
Annexe 1	93
Covid-19 & supplémentation	93
Les vitamines D, K, E, A en soutien du Covid-19 . .	94
VITAMINE D	94
VITAMINE A	101
VITAMINE K ₂	105
VITAMINE E	106
Conclusion	110
Annexe 2	111
Vitamines D ₃ et K ₂ dans le métabolisme du calcium	111
Le paradoxe de la calcification.	111
Les troubles du métabolisme calcique favorisent l'ostéoporose et la calcification des vaisseaux sanguins	112
L'importance du calcium dans l'organisme.	112

L'acidose métabolique latente entraîne la calcification des vaisseaux sanguins	112
Le trouble du métabolisme calcique affecte tous les âges	113
Ajouter plus de minéraux alcalins.	114
Pourquoi le métabolisme calcique se détériore-t-il au fil des années?	115
La parathormone régule le taux de calcium dans le sang	115
L'importance de la vitamine D₃	117
Effets de la vitamine D sur la teneur en calcium. . .	118
Le magnésium est essentiel pour le métabolisme de la vitamine D	118
L'importance de la vitamine K₂	119
Effets synergiques des vitamines D ₃ et K ₂ sur le métabolisme calcique	120
La solution holistique pour le paradoxe de la calcification.	120
6 conseils pour un équilibre sain en calcium, vitamines D ₃ -K ₂	121
Calcium dans l'os	122
L'importance des minéraux alcalins	123
De nombreuses personnes sont en carence de minéraux.	123
Opter pour des formes de minéraux alcalins	125
Références	129
Table des Matières	155

