

Généralités sur la supplémentation en vitamine D : quelle est la bonne dose ?

Jean-Claude Souberbielle¹,
Cédric Annweiler²

1. Service des explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants malades, 75015, Paris, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France

2. Université d'Angers, UPRES EA 4638, University of Angers, France. Department of Geriatric Medicine and Memory Clinic, Research Center on Autonomy and Longevity, University Hospital, Angers, France. Gérontopôle Autonomie Longévité des Pays de la Loire, France

CeAnnweiler@chu-angers.fr
jcsouber91@gmail.com

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Viatrix, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs ni la rédaction des articles.

Quels sont les apports en vitamine D qui permettent d'obtenir une concentration de 25-hydroxyvitamine D > 20 ng/mL mais < 60 ng/mL ?

En 2016, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a établi des nouvelles valeurs d'apport en vitamine D, plus élevées qu'auparavant, de 15 µg/j (600 UI) pour tout le monde et 10 µg/j pour les nourrissons. Selon l'EFSA, cet apport, quasiment impossible à atteindre par la seule alimentation, permettrait à presque tous les Européens d'atteindre un taux sanguin de 25-OH-D minimum de 20 ng/mL [<http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160321.pdf>]. Deux ans plus tard, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) lui a emboîté le pas, passant d'une recommandation de 5 µg/j à 15 µg/j (<https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>).

Cette augmentation des apports conseillés, bien que déjà très significative, s'est révélée très insuffisante à la suite de la publication de plusieurs méta-analyses qui ont utilisé la méthodologie en « IPD » (pour *individual patient data*) considérée consensuellement comme la meilleure actuellement. Il s'agissait de combiner les résultats de l'ensemble des participants inclus dans les différents essais randomisés où a été évalué l'effet de doses quotidiennes variées de vitamine D3 sur la concentration de 25-OH-D. Dans ces études, les concentrations individuelles de 25-OH-D, toutes mesurées avec la méthode de référence afin d'éliminer le problème de la variabilité inter-méthodes des dosages de 25-OH-D, étaient disponibles pour tous les participants. Les principaux résultats de ces études montrent que pour que 97,5 % des sujets des populations considérées aient une concentration > 20 ng/mL, les apports quotidiens en vitamine D devaient au minimum être de 1 200 UI (30 µg) chez les Européens caucasiens non en surpoids¹ et multipliés par 2 à 3 chez les obèses,² 1 200 UI chez les femmes enceintes caucasiennes,³ 2 672 UI (66,8 µg) chez les sujets à peau pigmentée originaires d'Afrique subsaharienne ou du sous-continent indien et vivant en Europe au-dessus de 40° de latitude nord.⁴

Quels sont les apports à ne pas dépasser en l'absence de surveillance médicale ?

Aujourd'hui, la recommandation largement acceptée est de ne pas dépasser des apports de 4 000 UI/j (100 µg) de vitamine D chez quelqu'un dont on ne connaît pas le statut vitaminique D. Chez certains patients dont on aura mesuré une concentration sérique de 25-OH-D très basse, des doses plus élevées peuvent être prescrites transitoirement afin de rapidement revenir à un statut vitaminique D satisfaisant (voir plus loin).

Quid du dosage de la 25-OH-D ?

Il y a quelques années, la Haute Autorité de santé (HAS) a recommandé (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation) que le dosage de la 25-OH-D ne soit remboursé que dans un nombre excessivement restreint de situations cliniques. Ce rapport a suscité une levée de boucliers de la part de praticiens de nombreuses spécialités médicales.⁵ Si, bien sûr, il ne faut pas doser la 25-OH-D chez tout le monde, il existe un consensus pour un socle commun de situations où le dosage est recommandé par tous les experts. Il s'agit principalement des situations pour lesquelles une concentration sérique de 25-OH-D > 30 ng/mL et < 60 ng/mL est recommandée. En effet, en raison de la grande disparité interindividuelle de l'élévation de la concentration de 25-OH-D en réponse à une supplémentation avec une dose donnée de vitamine D, cette cible de concentrations ne peut pas être atteinte chez tous sans dosage préalable et/ou sans doser sous supplémentation, ou bien risque d'être dépassée si on donne des doses trop fortes. Le **tableau 1** résume les indications du dosage de la 25-OH-D qui devraient être remboursées, selon la HAS, ainsi que celles qui devraient être ajoutées à celles de la HAS selon de très nombreux experts de différentes spécialités médicales. Il faut noter à ce propos que ce n'est pas parce que le dosage n'est plus remboursé qu'il en devient interdit ; lorsque la situation l'exige, le dosage de 25-OH-D reste une prescription médicale à la discrétion du praticien.

Faut-il supplémenter tout le monde (ou personne) en population générale ?

Comme indiqué plus haut, une petite moitié de la population générale a une 25-OH-D < 20 ng/mL, et le dosage de la 25-OH-D n'est pas recommandé (ni remboursé) dans cette population. Il est légitime alors de se poser la question de (ou d'être réticent à) prescrire ou ne pas prescrire de vitamine D si on ne connaît pas la concentration de 25-OH-D du patient ou de la patiente. Si on propose une supplémentation à tout le monde, elle sera probablement inutile pour une moitié des sujets ayant déjà un statut vitaminique D satisfaisant. Si, au contraire, on ne supplémente personne, on pénalisera environ l'autre moitié de la population. Une solution simple pourrait (devrait ?) être de cibler une supplémentation chez les sujets qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque de déficit en vitamine D (listés dans le **tableau 3 de l'article sur le métabolisme de la vitamine D, p. 8**) en se souvenant que la période « froide » (novembre-début avril) est en soi un facteur de risque de déficit en vitamine D pour toute la population.

QUELLES SONT LES INDICATIONS DU DOSAGE DE LA 25-OH-D ?

Les mots soulignés sont les indications que la Haute Autorité de santé (HAS) considère comme acceptables et que l'Assurance maladie accepte de rembourser. Les propositions des experts français (ce qui n'est pas souligné)²⁷ sont en fait des extensions de ces propositions fondées sur les recommandations internationales et nationales, elles-mêmes fondées sur les données scientifiques

- Suspicion de rachitisme ou d'ostéomalacie et, plus largement, toute situation de fragilité osseuse caractérisée par des fractures non traumatiques, ou une densité minérale osseuse basse
- Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation et insuffisants rénaux chroniques au stade 3b et au-delà (débit de filtration glomérulaire [DFGe] < 45 mL/mn/1,73 m²), y compris les patients traités par dialyse chronique
- Avant et après chirurgie bariatrique et plus largement dans toute situation de malabsorption
- Évaluation et prise en charge des patients présentant des signes cliniques compatibles avec une carence en vitamine D (personnes âgées sujettes aux chutes répétées sans explication ; patients souffrant de douleurs musculosquelettiques diffuses sans explication) ou une surcharge en vitamine D (patients présentant des lithiases rénales, une néphrocalcinose ou des calcifications extrasquelettiques)
- Lors d'un bilan phosphocalcique incluant le dosage de l'hormone parathyroïdienne (PTH)
- Respect des RCP des médicaments qui préconisent le dosage de vitamine D
- Ce dosage est inutile lors de la mise en route ou le suivi d'un traitement par la vitamine D en dehors des situations décrites ci-dessus et de l'instauration d'un traitement antiostéoporotique.

Tableau 1.

Une supplémentation quotidienne avec des petites doses est plus efficace qu'une supplémentation intermittente avec des fortes doses.

Comme l'adhésion aux doses journalières de vitamine D, surtout lorsqu'elles sont associées à du calcium, est souvent faible et qu'il existe en France peu de formes pharmaceutiques de vitamine D adaptées à une prise journalière simple, la prescription de fortes doses administrées de manière intermittente (le plus souvent par une ampoule de 80 000 UI ou de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 3 mois) a été pendant longtemps la solution la plus souvent choisie avec, en particulier, l'idée de favoriser l'observance. En 2010, une grande étude d'intervention chez des femmes australiennes fragiles de plus de 80 ans a montré qu'une dose annuelle de 500 000 UI de vitamine D3 administrée pendant quatre ans avait augmenté le risque de fractures et de chutes par rapport à un placebo,⁶ ce qui a commencé à questionner notre pratique. Une étude plus récente a comparé trois groupes de femmes ménopausées finlandaises qui ont reçu soit un placebo tous les trois mois, soit 100 000 UI de vitamine D3 tous les trois mois, soit 200 000 UI de vitamine D3 tous les trois mois.⁷ La 25-OH-D était dosée juste avant et sept jours après chacune de ces prises trimestrielles. Les femmes qui recevaient 200 000 UI tous les trois mois avaient, logiquement, sept jours après chacune des prises, une concentration sérique de 25-OH-D plus élevée que celles qui recevaient 100 000 UI tous les trois mois. En revanche, juste avant la prise suivante, la concentration sérique de 25-OH-D était exactement la même dans ces deux groupes. Les principaux messages de ce travail étaient : que plus

on élève sa concentration sérique de 25-OH-D rapidement, plus celle-ci baisse rapidement, et qu'un intervalle de trois mois entre des prises de 100 000 ou 200 000 UI de vitamine D3 est caractérisé par des fluctuations importantes de la concentration de 25-OH-D et est probablement trop espacé.

En effet, il existe aujourd'hui des études montrant que les fluctuations de la concentration de 25-OH-D s'accompagnent de variations dans le sens inverse des concentrations sériques de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et de CTX, un marqueur de la résorption osseuse (la PTH et le CTX s'élèvent lorsque la 25-OH-D baisse), ce qui témoigne d'un effet indésirable, tout du moins pour l'os.⁸ Plusieurs études ont conclu qu'en terme de stabilité de la concentration de 25-OH-D, un espacement d'un mois entre les prises était équivalent aux doses journalières à condition d'utiliser de la vitamine D3 et non de la vitamine D2, la demi-vie de la 25-OH-D3 étant très significativement plus longue que celle de la 25-OH-D2. Certains experts avaient déjà recommandé, bien avant ces publications récentes, d'écarter la supplémentation intermittente au profit d'une supplémentation quotidienne, mais ce qui a le plus interrogé, ce sont les résultats de différentes méta-analyses évaluant l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur la force musculaire,⁹ la mortalité par cancer,¹⁰ la pression artérielle chez les hypertendus¹¹ ou le risque d'infections respiratoires¹² qui ont rapporté un effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine D administrée quotidiennement mais pas de suppléments en fortes doses espacées.

Des revues de la littérature récentes proposent une explication très plausible pour ce meilleur effet de la sup-

J-C. Souberbielle déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Viatrix, Mylan, Effik, DiaSorin, Lescuyer.

C. Annweiler déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Mylan, Bayer, Pfizer et Lilly.

plémentation journalière.¹³ Il a en effet été clairement démontré que, contrairement à la supplémentation journalière avec une dose modérée, la prise ponctuelle d'une forte dose de vitamine D stimule fortement l'expression sur le long-terme de la 24-hydroxylase, l'enzyme qui catalyse la transformation de la 25-OH-D en 24,25-OH-2D ainsi que la transformation de la 1,25-OH-2D en 1,24,25-OH-3D correspondant à la première étape de la principale voie d'inactivation de la vitamine D. Une forte dose de vitamine D stimule également la synthèse de FGF23, une hormone hypophosphatémisante qui, elle aussi, a un effet d'inactivation de la vitamine D par son effet d'inhibition de la synthèse de 1,25-OH-2D. Si les données décrites ci-dessus sont très en faveur d'une supplémentation quotidienne, il pourrait encore exister quelques rares situations (à confirmer) où une très forte dose peut avoir ponctuellement un intérêt pour profiter de certains effets de la vitamine D, par exemple une modulation précoce de l'inflammation chez des patients contaminés par le Sars-CoV-2 (voir l'article « Vitamine D et immunité » par C. Annweiler et J.-C. Souberbielle dans ce supplément, p. 15).

Propositions de supplémentation pour différentes situations (de la théorie à la pratique)

On choisira préférentiellement la vitamine D3 plutôt que la vitamine D2, surtout si des fortes doses intermittentes sont utilisées. L'accès à des formes pharmaceutiques adaptées à une supplémentation journalière est, hélas, très limité aujourd'hui en France, où nous avons le choix entre des gouttes de vitamine D3 (1 goutte = 300 UI ou 333 UI) ou de vitamine D2 (1 goutte = 400 UI) ou des combinaisons calcium-vitamine D parmi lesquelles la plus pertinente propose des comprimés contenant 1 000 UI de vitamine D3 et 500 mg de calcium (les autres sont trop déséquilibrées avec trop de calcium par rapport à pas assez de vitamine D). On notera que, depuis peu, des capsules molles de qualité pharmaceutique contenant 1 000 UI de vitamine D3 sont disponibles mais non (encore ?) remboursées.

Différentes situations

En population générale, comme on l'a vu plus haut, le dosage de la 25-OH-D n'est pas recommandé et les apports nécessaires pour que la majorité des gens ait une concentration entre 20 et 60 ng/mL est de 1 200 UI/j (le double au moins chez les personnes obèses et celles à peau pigmentée), ce qui pourrait se traduire par 4 gouttes/j de vitamine D3, 3 gouttes/j de vitamine D2, ou, en cas d'apports calciques faibles (< 500 mg/j), un comprimé à 1 000 UI de vitamine D3 et 500 mg de calcium, avec le conseil d'une alimentation riche en aliments contribuant aux apports vitaminique D (poissons gras marins, jaune d'œuf...) ou « fortifiés » en vitamine D. Ces propositions risquant toutefois de ne pas convenir à beaucoup, on peut proposer aujourd'hui, en attendant la disponibilité de formes phar-

maceutiques mieux adaptées à une prise journalière simple, une supplémentation intermittente avec la plus petite des fortes doses disponibles : 50 000 UI/mois entre novembre et avril, en particulier pour ceux ou celles qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque d'hypovitaminose D, et 50 000 UI/mois toute l'année chez ceux qui ne s'exposent pas au soleil ou qui portent des vêtements couvrants ou qui ont une peau très pigmentée, voire 50 000 UI/quinzaine toute l'année chez les personnes obèses.

Chez la femme enceinte, la recommandation en France est aujourd'hui de prescrire une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 au début du troisième trimestre de la grossesse afin d'éviter les hypocalcémies néonatales, qui étaient fréquentes avant cette pratique. Des études d'intervention récentes, randomisées contre placebo, ont montré qu'une supplémentation en vitamine D dès le début de la grossesse réduisait modestement mais significativement le risque de certaines pathologies gravidiques, prééclampsie, diabète gestationnel, et d'hypotrophie néonatale sévère (voir l'article de M. Courbebaisse dans ce supplément, p. 25). Ces études ayant été pratiquées avec des effectifs souvent modestes, le niveau de preuve qui leur est associé est donc considéré comme modéré, mais, déjà en 2012, l'Académie de médecine proposait de prescrire 800 à 1 000 UI/j de vitamine D3 aux femmes enceintes dès le début de la grossesse (https://afpa.org/content/uploads/2017/07/20120629_Rapport-vitamine-D-Academie-Nationale-Medecine.pdf). On peut aujourd'hui, comme en population générale, proposer aux femmes enceintes qui l'acceptent 4 gouttes de vitamine D3 par jour ou, toujours avec la réserve de la non-disponibilité de formes pharmaceutiques mieux adaptées à une prise journalière simple, 50 000 UI/mois dès le début de la grossesse. Dans ce dernier cas, il n'y a pas besoin de doser la 25-OH-D et pas besoin non plus de prescrire en plus la dose de 100 000 UI en début de troisième trimestre de grossesse.

Chez l'enfant, des nouvelles recommandations de la Société française de pédiatrie ont été publiées en 2022 et modifient quelque peu les précédentes datant de 2012 qui proposaient de ne supplémenter les enfants de plus de 5 ans que s'ils présentaient des facteurs de risque d'hypovitaminose D ou étaient atteints de certaines pathologies. **Les nouvelles recommandations sont détaillées par J. Bacchetta dans ce supplément, p. 33.**

Chez les patients chez qui on souhaite obtenir une concentration de 25-OH-D entre 30 et 60 ng/mL, la supplémentation sera personnalisée en fonction du résultat du dosage de la 25-OH-D telle que recommandée dans les recommandations les plus récentes du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO)¹⁴ (tableau 2).

Dangers potentiels associés à la supplémentation en vitamine D à (très) forte dose

La vitamine D est potentiellement toxique à forte dose, avec des intoxications à la vitamine D caractérisées par des hypercalcémies parfois très sévères et même

QUELLES SONT LES INDICATIONS DU DOSAGE ?

Proposition du GRIO pour la supplémentation (personnalisée) en vitamine D chez les patients ostéoporotiques (ou à risque d'ostéoporose) et plus globalement chez les patients chez qui il est recommandé d'obtenir une concentration sérique de 25-OH-D entre 30 et 60 ng/mL¹⁴

En attendant la disponibilité en France de formes pharmaceutiques permettant une administration journalière (ou au pire hebdomadaire) simple et bien acceptée par les patients, nous préconisons une prise intermittente avec la plus petite des fortes doses de vitamine D3 disponibles aujourd'hui et avec un intervalle de prises plus court que précédemment.

Première étape

Dosage de la 25-OH-D sérique et supplémentation personnalisée de « recharge » en fonction de la concentration mesurée

- 50 000 UI/semaine pendant 8 semaines si 25-OH-D < 20 ng/mL
- 50 000 UI/semaine pendant 4 semaines si 25-OH-D entre 20 et 30 ng/mL

Deuxième étape

Après cette période de « recharge », prescrire une supplémentation « d'entretien » : 50 000 UI/mois

Troisième étape

Après 3 à 6 mois de ce traitement « d'entretien », redoser la 25-OH-D :

- si la 25-OH-D est entre 30 et 60 ng/mL, continuer à la même posologie (50 000 UI/mois)
- si la 25-OH-D est toujours < 30 ng/mL, soit raccourcir l'intervalle entre les prises (50 000 UI toutes les deux semaines), soit augmenter la posologie sans modifier l'intervalle (80 000 ou 100 000 UI/mois)

Tableau 2.

fatales. Cette situation n'est cependant absolument pas à craindre avec les suppléments proposés ci-dessus en dehors de pathologies relativement rares comme les granulomatoses et en particulier la sarcoïdose dans lesquelles le granulome acquiert la capacité de sécréter le métabolite actif de la vitamine D sans régulation, ou encore des pathologies très rares comme les mutations inactivatrices de certains gènes comme *CYP24A1* (le gène codant pour la 24-hydroxylase).

La crainte de lithiase rénale liée à la prescription de vitamine D sans dosage préalable (et donc sans confirmation d'une hypovitaminose D) est toutefois très répandue, même pour les doses modérées proposées ci-dessus, en particulier depuis la publication des résultats de l'étude WHI (Women's Health Initiative) menée dans une population de femmes ménopausées où une augmentation de 17 % du risque de calculs rénaux a été rapportée sur sept ans.¹⁵ Dans cette étude, la prise quotidienne d'une combinaison de vitamine D (400 IU = 10 µg) et de calcium (1 000 mg) était comparée à la prise quotidienne d'un placebo. De très nombreux experts se sont élevés contre l'idée que cette augmentation des lithiases rénales puisse être due à la prise d'une si faible dose de vitamine D qui n'a fait monter la 25-OH-D sérique que de 3 ng/mL environ et ont plutôt mis en cause des apports calciques excessifs. En effet, les apports quotidiens moyens en calcium des participantes en début d'étude étaient de 1 100 mg, ce qui fait que celles du groupe calcium + vitamine D ont consommé en moyenne 2 100 mg/j pendant l'étude. Cette augmentation du risque

de lithiase rénale n'a par ailleurs pas été observée dans de nombreux autres essais de supplémentation en vitamine D (sans calcium), même avec des doses de vitamine D beaucoup plus élevées que dans l'étude WHI.¹⁶

Les résultats de plusieurs grands essais cliniques récents contrôlés contre placebo sont par ailleurs très rassurants. Ils ont en effet clairement montré qu'il n'y avait pas eu d'augmentation du risque de lithiases rénales chez plusieurs dizaines de milliers d'individus non déficitaires en vitamine D (avec une concentration de 25-OH-D moyenne de l'ordre de 30 ng/mL à l'inclusion avant supplémentation) qui ont ensuite reçu 2 000 UI/j pendant 5 ans,¹⁷ ou 4 000 UI/j pendant 2 ans,¹⁸ ou 100 000 UI/mois pendant 3,6 ans.¹⁹

Conclusion

La supplémentation en vitamine D vise à corriger ou prévenir la survenue d'un manque de vitamine D (insuffisance ou carence), donc à maintenir un statut satisfaisant chez tous les individus. Chercher à obtenir des concentrations très élevées n'apporte pas de bénéfices supplémentaires, et il faut éviter de dépasser une dose de supplémentation de 4 000 UI/j (100 µg/j) et/ou des concentrations circulantes de plus de 150 nmol/L. Des apports quotidiens en vitamine D de l'ordre de 1 200 UI/j (le double, voire le triple chez les personnes obèses et celles à peau pigmentée) devraient intégrer tout plan de santé équilibré. ●

RÉSUMÉ GÉNÉRALITÉS SUR LA SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D : QUELLE EST LA BONNE DOSE ?

Pour que la majorité de la population générale dispose d'une concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D) > 20 ng/mL, il faudrait, selon des données récentes, des apports en vitamine D supérieurs à ceux recommandés par l'EFSA et l'ANSES, de l'ordre de 1 200 UI/j, le double ou le triple chez les personnes obèses et celles à peau pigmentée. Une recommandation largement acceptée est de ne pas dépasser des apports de 4 000 UI/j (100 µg) de vitamine D chez quelqu'un dont on ne connaît pas le statut vitaminique D. Il existe aujourd'hui des arguments solides pour privilégier une supplémentation quotidienne plutôt qu'une supplémentation intermittente avec des fortes doses mais, en dehors des gouttes destinées aux nouveau-nés, il existe en France peu de formes pharmaceutiques de vitamine D adaptées à une prise journalière simple. L'utilisation de la plus petite des doses intermittentes disponibles (50 000 UI aujourd'hui) est un pis-aller en attendant la disponibilité de produits adaptés et remboursés.

SUMMARY GENERAL INFORMATION ON VITAMIN D SUPPLEMENTATION: WHAT IS THE RIGHT DOSE?

To reach a target serum 25-OH-D level > 20 ng/mL in more than 95% of the general population, recent data indicate that vitamin D daily intake should be approximately 1200 IU, ie higher than those recommended by EFSA and ANSES, and twice or more in obese and dark-skinned persons. A widely accepted recommendation is to avoid intakes of more than 4 000 UI/day in people whose 25-OH-D concentration is not known. There is now a potent rationale to favor daily supplementation rather than bolus supplementation. However, in France, except for vitamin D drops that are used in newborns, there is a paucity of pharmaceutical forms that could be adapted to a simple, and well accepted, daily supplementation. The use of the smallest of the intermittent doses available (50.000 IU for now) is a last resort pending the availability of suitable and reimbursed pharmaceutical forms.

RÉFÉRENCES

1. Cashman K. Vitamin D requirements for the future- Lessons learned and charting a path forwards. *Nutrients* 2018;10:533.
2. Holick M, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
3. O'Callaghan KM, Hennessy Á, Hull GLJ, Healy K, Ritz C, Kenny LC, et al. Estimation of the maternal vitamin D intake that maintains circulating 25-hydroxyvitamin D in late gestation at a concentration sufficient to keep umbilical cord sera 25-30 nmol/L: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial in pregnant women at northern latitude. *Am J Clin Nutr* 2018;108(1):77-91.
4. Cashman KD, Kiely ME, Andersen R, Grønberg IM, Tetens I, Tripkovic L, et al. Individual participant data (IPD)-level meta-analysis of randomised controlled trials to estimate the vitamin D dietary requirements in dark-skinned individuals resident at high latitude. *Eur J Nutr* 2021. doi: 10.1007/s00394-021-02699-6.
5. Souberbielle JC, Benhamou CL, Cortet B, Rousière M, Roux C, Abitbol V, et al. French law: what about a reasoned reimbursement of serum vitamin D assays? *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2016;14(4):377-82.
6. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
7. Välimäki VV, Löyttyniemi E, Pekkarinen T, Välimäki MJ. How well are the optimal serum 25-OH-D concentrations reached in high-dose intermittent vitamin D therapy? a placebo-controlled study on comparison between 100 000 IU and 200 000 IU of oral D3 every 3 months in elderly women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84: 837-44.
8. Darling AL, Hart KH, Gibbs MA, Gossiel F, Kantermann T, Horton K, et al. Greater seasonal cycling of 25-hydroxyvitamin D is associated with increased parathyroid hormone and bone resorption. *Osteoporos Int* 2014;25:933-41.
9. Muir S, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:2291-300.
10. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2019;30(5):733-43.
11. Chen S, Gemelga G, Yeghiazarians Y. Is vitamin D supplementation an effective treatment for hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2022;24:445-53.
12. Martineau A, Jolliffe D, Hooper R, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; i6583 doi: 10.1136/bmj.6583.
13. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, et al. Perspective : Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for Covid-19. *Clin Med (Lond)* 2021;21:e144-e149.
14. Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debais F, Fardellone P, et al. Vitamin D supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: Recent data and new practices. *Joint Bone Spine* 2020;87:25-9.
15. Jackson R, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
16. Malhi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016;104(4):1039-51.
17. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44.
18. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Arora VR, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-30.
19. Malhi Z, Lawes CMM, Wu Z, Huang Y, Waayer D, Toop L, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1578-87.