

La vitamine D

Contexte

La vitamine D est un nutriment essentiel qui suscite de plus en plus d'intérêt dans le contexte de la sclérose en plaques. Cette vitamine est présente sous deux formes : la D₂ et la D₃, respectivement l'ergocalciférol et le cholécalciférol. Ces deux molécules sont transformées par l'organisme en 25-hydroxyvitamine D (ou « 25(OH)D »), molécule dont la concentration sanguine permet d'établir le taux de vitamine D d'une personne. La 25(OH)D est convertie en 1,25-dihydroxyvitamine D, soit la forme hormonale biologique active de la vitamine D dans l'organisme. Cette vitamine D est produite par l'organisme sous l'effet des rayons du soleil; elle peut aussi provenir de la prise de suppléments et de l'alimentation (poissons gras, produits laitiers enrichis, jaunes d'œuf, foie de bœuf ou de porc et certains fromages¹).

Pour en apprendre davantage sur la vitamine D, son rôle dans le maintien d'une bonne santé et dans la prévention des maladies et son association à la SP, consultez le document intitulé **Fiche de renseignements sur la vitamine D**.

Vitamine D et recherche en SP

Difficultés inhérentes à la recherche sur la vitamine D

Recherche menée au Canada sur le lien possible entre la vitamine D et la SP

Qu'est-ce que cela signifie pour moi?

Remerciements

Ressources et références

Fiche de renseignements sur la vitamine D

Qu'est-ce que la vitamine D et quel est son rôle dans l'organisme?

La vitamine D est un nutriment liposoluble (qui se dissout dans les graisses) essentiel au maintien d'une bonne santé et à la prévention des maladies¹. Elle est présente à l'état naturel sous deux formes distinctes : D₂ (ergocalciférol) et D₃ (cholécalficérol). La D₃ est produite par les cellules de la peau sous l'effet des rayons solaires (voir la prochaine section pour obtenir plus de détails à ce sujet). Les deux formes de vitamine D sont considérées comme des prohormones et sont inactives : elles doivent passer par deux étapes de conversion dans l'organisme avant d'être activées et d'accomplir leurs fonctions biologiques.

La première conversion est opérée essentiellement dans le foie. Elle consiste en l'ajout d'une paire d'atomes à la vitamine, qui est convertie en 25-hydroxyvitamine D (ou « 25(OH)D »). Établir la concentration de 25(OH)D dans le sang constitue la meilleure façon de mesurer le **taux de vitamine D** dans l'organisme, puisque cette concentration rend compte de la quantité de vitamine D provenant de toutes sources. Contrairement à la vitamine D, la 25(OH)D demeure dans le sang durant une période relativement prolongée. La deuxième conversion s'accomplit principalement dans les reins, où, grâce à un second groupe hydroxyle, la 1,25-hydroxyvitamine D (ou « 1,25(OH)₂ D », aussi appelée calcitriol) est constituée, soit la forme hormonale biologiquement active de la vitamine D. Étant donné que cette forme de la vitamine ne demeure pas très longtemps dans le sang avant d'être utilisée, elle ne constitue pas un bon indicateur du taux de vitamine D.

Le taux de vitamine D est mesuré au moyen d'une simple analyse sanguine réalisée en laboratoire. Il est exprimé en unités de nmol/l (nanomoles par litre) dont le nombre révélera un apport suffisant, un apport insuffisant ou une grave carence en vitamine D. Les opinions des experts divergent sur le taux de vitamine D jugé suffisant, mais la plupart s'entendent pour dire qu'il doit se situer au-dessus de 75 nmol/l.

Quelles sont les sources de vitamine D?

Il existe trois sources de vitamine D : le soleil, l'alimentation et les suppléments¹.

Le soleil. Pour la majorité des gens, le soleil est la principale source de vitamine D, surnommée d'ailleurs la « vitamine soleil ». Les rayons ultraviolets B (UVB) émis par le soleil convertissent en vitamine D₃ un précurseur du cholestérol présent dans la peau (7-déhydrocholestérol), qui deviendra ultérieurement la forme active de la vitamine D (voir plus haut).

Au Canada, la vitamine D produite sous l'effet du soleil sur la peau nue ne peut être synthétisée que tard au printemps, à l'été et au début de l'automne, de 10 h à 14 h environ, soit durant les heures où l'indice UV dépasse 3. La durée d'exposition nécessaire à la production d'une quantité suffisante de vitamine D varie en fonction de divers facteurs : la surface de peau exposée, l'utilisation ou non d'un écran solaire, la pigmentation de la peau et l'âge. Malheureusement, il n'existe aucune directive universelle quant à la durée idéale d'exposition au soleil pour produire une quantité suffisante de vitamine D. En général, toutefois, de brèves expositions (de 5 à 15 minutes au milieu de la journée, plusieurs fois par semaine, sans écran solaire) aux périodes indiquées de l'année devraient suffire. Ces quelques minutes à l'extérieur n'entraîneront ni rougeur ni brûlure de la peau. Cependant, il importe de se rappeler que les rayons solaires UVA et UVB ont été associés à un risque accru de cancer de la peau² et que la sensibilité au soleil peut dépendre de nombreux facteurs comme le type de peau, certains médicaments, etc. Il est donc recommandé de faire preuve de prudence quant à la durée de l'exposition au soleil.

Régime alimentaire. La vitamine D₃ est contenue à l'état naturel dans des aliments comme les poissons gras (p. ex. le saumon, le thon, le maquereau), l'huile de foie de poisson, le foie de bœuf ou de porc, le jaune d'œuf et certains fromages. Soulignons par ailleurs que les champignons constituent la principale source de vitamine D₂. Au Canada, on peut se procurer des aliments enrichis de vitamine D, notamment le lait, la margarine et les préparations pour nourrissons de même que du jus d'orange, des yogourts et certaines céréales. Dans l'ensemble, la quantité de vitamine D que renferment ces aliments est relativement faible et, dans la plupart des cas, ils ne suffisent pas à eux seuls à en assurer un apport adéquat¹.

Suppléments. Les suppléments alimentaires constituent peut-être la principale source de vitamine D. Ils sont d'ailleurs considérés comme le meilleur moyen d'éviter les carences pendant les saisons froides, au Canada, c'est-à-dire aux périodes où notre peau est très peu exposée au soleil. Les formes D₂ et D₃ de la vitamine D sont toutes deux offertes sur le marché. Bien qu'il n'y ait encore aucun consensus quant à la supériorité de l'une de ces formes, de plus en plus de données probantes laissent penser que la vitamine D₃ est la forme la plus assimilable et la plus bioactive³. Les concentrations des ingrédients des suppléments sont exprimées en unités internationales (UI), et la vitamine D est habituellement offerte sous forme de comprimés de 400, 500, 600 ou 1 000 UI. Soulignons aussi que les multivitamines renferment généralement de 200 à 600 UI de vitamine D.

Au Canada, c'est l'apport nutritionnel recommandé (**Recommended Dietary Allowance – É.-U.**) de vitamine D, soit l'apport quotidien moyen de source nutritionnelle (aliments et suppléments) permettant de combler les besoins en nutriments de la plupart des gens d'un groupe donné, qui a été adopté par Santé Canada à la suite du dépôt d'un rapport de l'Institute of Medicine (IOM – É.-U.), basé sur l'analyse des résultats de diverses études (voir Tableau 1). Par contre, un groupe de l'Université de l'Alberta a récemment signalé une erreur de calcul statistique dans le rapport de l'IOM. Selon ce groupe de l'Alberta, l'apport recommandé en vitamine D devrait être beaucoup plus élevé⁴. Leur calcul a d'ailleurs été confirmé par un groupe de chercheurs indépendant⁵.

Quel est le rôle de la vitamine D dans le maintien de la santé et la prévention des maladies?

La vitamine D joue de nombreux rôles importants dans l'organisme. Les carences peuvent entraîner des conséquences néfastes sur la santé. L'une des principales fonctions de la vitamine D est de contribuer à l'absorption intestinale du calcium et au maintien de taux normaux de calcium et de phosphore dans le sang. Elle favorise ainsi la formation des os et le remodelage osseux⁶. Le lien entre la vitamine D (et le calcium) et la santé des os a été établi au début du XX^e siècle lorsque des maladies caractérisées par la mollesse des os et certaines malformations du squelette comme le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte ont été associées à une carence en vitamine D¹. Des déficits en vitamine D et en calcium ont également été liés à l'ostéoporose chez les personnes âgées⁷.

Outre ses bienfaits sur la santé des os, la vitamine D assure une protection contre les maladies cardiovasculaires⁸ et le cancer colorectal⁹ et régule le système immunitaire, ce qui pourrait avoir des effets positifs sur le diabète de type I¹⁰ et la SP (voir plus bas). Les récepteurs qui se lient à la vitamine D sont présents dans tous les tissus de l'organisme, et la vitamine D peut influencer sur les gènes qui régulent la multiplication, la maturation et le remplacement d'une grande variété de cellules¹¹. Cependant, la plupart des données associant un déficit en vitamine D à des maladies chroniques autres que celles d'origine osseuse proviennent d'études cellulaires ou animales et d'études observationnelles basées sur des populations. Bien que les résultats de ces études puissent être assez convaincants, les données les plus probantes ne peuvent venir que d'essais comparatifs à répartition aléatoire. D'ailleurs, les décideurs se fient toujours aux résultats de ce type d'essais pour modifier les politiques et les lignes directrices en matière de santé publique et de soins aux patients.

La vitamine D peut-elle être toxique?

Un apport excessif prolongé de vitamine D peut accroître le risque d'effets indésirables sur la santé, bien que les cas d'intoxication grave soient plutôt rares¹². Au nombre de ces effets les plus graves, mentionnons l'hypercalcémie, soit une concentration anormalement élevée de calcium dans le sang, qui peut avoir de graves conséquences sur le cœur, les vaisseaux sanguins et les reins¹³.

En général, la vitamine D est toxique lorsque le taux sanguin de 25(OH)D atteint plus de 500 nmol/l ou que l'apport quotidien dépasse 30 000 UI durant une longue période de temps. Les suppléments de vitamine D ne sont pas toxiques s'ils sont pris selon les recommandations et à une dose quotidienne n'excédant pas 4 000 UI pour les jeunes (à partir de 9 ans) et les adultes. Il faut toutefois préciser que les personnes atteintes de maladies hépatiques ou rénales peuvent être plus sensibles à la toxicité de la vitamine D que la population en général¹.

Des niveaux toxiques de vitamine D ne peuvent être atteints par l'exposition au soleil, étant donné que la synthèse cutanée de cette vitamine sous l'effet des rayons UVB est limitée par la quantité de molécules de « pré » vitamine D dans la peau, de sorte que la production cesse lorsque le « plafond » est atteint¹. Par ailleurs, il n'y a aucun risque d'intoxication à la vitamine D de source alimentaire puisque très peu d'aliments en contiennent et que la teneur en vitamine D de ces aliments est relativement faible.

Quel est le lien entre la vitamine D et la SP?

Le taux de vitamine D – ou de 25(OH)D – pourrait influencer sur le risque de SP. En effet, des études ont montré que cette vitamine possède des propriétés immunorégulatrices et anti-inflammatoires, et selon des comptes rendus de recherche récents, elle jouerait un rôle dans la promotion de la **remyélinisation**¹⁴⁻¹⁶. Des études sur la relation entre la SP et la vitamine D ont été entreprises après que des chercheurs eurent constaté que plus un pays était éloigné de l'équateur (où l'exposition au soleil est restreinte et les concentrations sanguines en 25(OH)D sont réduites), plus l'incidence de la SP y était élevée¹⁷. De leur côté, des études observationnelles ont laissé supposer que le risque de SP s'abaisse en présence de concentrations sanguines élevées en 25(OH)D et d'un apport important en vitamine D, ce qui donne à penser que le taux de 25(OH)D peut servir de prédicteur de risque de SP^{18,19}. Ces observations ont été confirmées par une étude épidémiologique récente selon laquelle un taux de 25(OH)D génétiquement faible était associé à l'accroissement du risque de SP chez des gens d'origine européenne²⁰. Pour leur part, certaines études récentes portent à croire qu'une carence en vitamine D peut non seulement accroître le risque de SP, mais également influencer sur l'évolution clinique de cette maladie²¹. Des chercheurs ont par ailleurs découvert une

association inversement proportionnelle entre le taux de 25(OH)D et l'activité des lésions cérébrales. Cette nouvelle donnée justifierait la poursuite de la recherche sur le lien entre la vitamine D et la SP²².

Jusqu'ici, les rares **essais cliniques** effectués dans le but de déterminer si une supplémentation en vitamine D peut s'avérer efficace pour les personnes qui vivent avec la SP n'ont pas donné de résultats concluants. Parmi ceux qui sont achevés et dont les résultats ont été publiés, trois ont révélé que la vitamine D n'avait été guère plus efficace qu'un placebo²³⁻²⁵, et une autre a permis d'établir qu'une dose élevée de suppléments de vitamine D₂ n'était pas plus efficace qu'une faible dose de cette forme de vitamine D²⁶. Par contre, selon les résultats de trois autres études, une supplémentation en vitamine D avait des effets positifs sur l'évolution de la SP (réduction du nombre de lésions cérébrales et de poussées), mais ces bienfaits variaient selon les études²⁷⁻²⁹. Enfin, toutes ces études ont permis d'établir l'innocuité de la vitamine D : aucun événement indésirable, telle la toxicité de l'une ou l'autre dose éprouvée de vitamine D₂ ou D₃, n'a été relevé dans le cadre des essais cliniques, et une seule étude a révélé de légers événements indésirables chez des participants ayant reçu la forme hormonale active de la vitamine (calcitriol)³⁰. D'autres études d'innocuité et d'efficacité portant sur la vitamine D se poursuivent dans le but d'évaluer le potentiel de cette vitamine dans le traitement de la SP.

Qu'est-ce que cela signifie pour moi?

Voici quelques mesures proactives que tous les Canadiens peuvent adopter pour conserver un taux optimal de vitamine D :

- Demandez à votre médecin de faire vérifier votre taux de vitamine D et de vous informer sur la quantité de vitamine D dont vous avez besoin.
- Les adultes et les jeunes de neuf ans et plus peuvent prendre des suppléments de vitamine D à raison d'une dose maximale de 4 000 UI par jour durant l'hiver ou pendant le reste de l'année si leur exposition au soleil risque d'être insuffisante. La vitamine D est très rarement toxique; cependant, prise sous forme de suppléments, elle peut le devenir en s'accumulant dans l'organisme. Utilisés selon les recommandations et à une dose quotidienne ne dépassant pas 4 000 UI pour les adultes, les suppléments de vitamine D ne sont pas toxiques. La présente information ne se veut toutefois pas une recommandation médicale; nous vous invitons donc à consulter votre médecin pour savoir quelle quantité de vitamine D vous convient.

- Profitez du soleil... avec modération. Le soleil est une source importante de vitamine D, mais il ne faut pas en abuser, sachant qu'il constitue le principal facteur de risque de cancer de la peau. La durée d'exposition au soleil nécessaire pour obtenir un apport suffisant en vitamine D est inférieure au temps requis pour que la peau rougisse et brûle. Au Canada, la vitamine D produite sous l'effet du soleil ne peut être synthétisée dans la peau que tard au printemps, à l'été et au début de l'automne, de 10 h à 14 h, soit durant les heures où l'indice UV dépasse 3 et où votre ombre est plus courte que votre taille. Sortir à l'extérieur de façon régulière pendant quelques minutes au milieu de la journée, sans écran solaire, devrait suffire. Il importe de noter que la vitamine D élaborée par la peau exposée aux rayons du soleil n'est pas toxique.
- Consommez des produits alimentaires riches ou enrichis en vitamine D, comme le lait, les jaunes d'œuf et les poissons gras tels que le saumon, la truite et les sardines.

Tableau 1. Apport nutritionnel recommandé de 25-hydroxyvitamine D au quotidien

	Institute of Medicine (É.-U.) / Santé Canada	Endocrine Society (É.-U.)	Société canadienne du cancer	Ostéoporose Canada	American Geriatrics Society (É.-U.)
Nourrissons* (0-12 mois)	400 UI	De 400 à 1 000 UI			
Enfants et adolescents (1-18 ans)	600 UI	De 600 à 1 000 UI			
Adultes (18-70 ans)	600 UI	De 1 500 à 2 000 UI	1 000 UI	De 400 à 1 000 UI	
Personnes âgées (70 ans et plus)	800 UI	De 1 500 à 2 000 UI	1 000 UI	De 800 à 2 000 UI	4 000 UI
Taux cible 25(OH)D	> 50 nmol/l	> 75 nmol/l		> 75 nmol/l	> 75 nmol/l

* Pour les nourrissons, les valeurs correspondent à un **apport suffisant** plutôt qu'à un **apport recommandé**, en raison de la pénurie relative actuelle de données probantes quant à cet apport pour ce groupe.

Remerciements

La Société de la SP tient à remercier la Dre Heather Hanwell, qui a effectué la révision scientifique du présent document.

Glossaire

- **Apport suffisant (AS)** – Apport quotidien moyen recommandé; repose sur des approximations observées ou déterminées expérimentalement ou sur des estimations de l'apport nutritionnel d'un ou de plusieurs groupes de personnes apparemment en bonne santé, qui maintiennent vraisemblablement un état nutritionnel adéquat. On établit un AS si on ne dispose pas de données scientifiques suffisantes pour établir un ANR (apport nutritionnel recommandé).
- **Essai clinique** – Étude scientifique portant sur une ou plusieurs interventions précises (prise de médicaments, procédures ou modifications des habitudes), menée auprès d'êtres humains (participants), afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des interventions à l'étude.
- **Apport nutritionnel recommandé (ANR)** – Apport quotidien moyen d'un nutriment permettant de répondre aux besoins nutritionnels de la quasi-totalité (de 97 % à 98 %) des personnes en bonne santé. Cette valeur fait partie d'un ensemble de valeurs nutritionnelles de référence sur lesquelles sont fondées les recommandations nutritionnelles.
- **Remyélinisation** – Processus au cours duquel des cellules spécialisées recouvrent de myéline les fibres nerveuses démyélinisées.
- **Rayons ultraviolets B (UVB)** – Type de rayons émis par le soleil, qui atteignent la surface de la Terre. Les rayons UV sont invisibles à l'œil nu. Ils stimulent la synthèse de la vitamine D dans la peau; une exposition excessive aux UVB peut entraîner des brûlures cutanées et le cancer de la peau.
- **Taux de vitamine D** – Quantité de vitamine D circulant dans le sang et provenant de toutes sources : exposition au soleil, alimentation et supplémentation. La meilleure façon de mesurer le taux de vitamine D dans l'organisme consiste à établir la concentration de 25(OH)D dans le plasma ou le sérum.

Références

1. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Vitamin D Professional Fact Sheet. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Consulté en ligne le 1^{er} juin 2015.
2. ARMSTRONG, B. K. et A. KRICKER A. « How much melanoma is caused by sun exposure? », *Melanoma Res.* 1993;3(6):395-401.
3. LEHMANN, U., F. HIRCHE, G. I. STANGL et coll. « Bioavailability of vitamin D(2) and D(3) in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial », *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4339-4345.
4. VEUGELERS, P. J. et J. P. EKWARU. « A statistical error in the estimation of the recommended dietary allowance for vitamin D », *Nutrients.* 2014;6(10):4472-4475.
5. HEANEY, R., C. GARLAND, C. BAGGERLY et coll. « A statistical error in the estimation of the recommended dietary allowance for vitamin D », *Nutrients.* 2014, 6, 4472-4475; doi:10.3390/nu6104472. *Nutrients.* 2015;7(3):1688-1690.
6. CRANNEY, A., T. HORSLEY, S. O'DONNELL et coll. « Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health », *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007(158):1-235.
7. HEANEY, R. P. « Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D », *Am J Clin Nutr.* 2003;78(5):912-919.
8. GOUNI-BERTHOLD, I., W.KRONE et H. K. BERTHOLD. « Vitamin D and cardiovascular disease », *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7(3):414-422.
9. NG, K., B. M. WOLPIN, J. A. MEYERHARDT et coll. « Prospective study of predictors of vitamin D status and survival in patients with colorectal cancer », *Br J Cancer.* 2009;101(6):916-923.
10. BADENHOOP, K., H. KAHLES et M. PENNA-MARTINEZ. « Vitamin D, immune tolerance, and prevention of type 1 diabetes », *Curr Diab Rep.* 2012;12(6):635-642.
11. SAMUEL, S. et M. D. SITRIN. « Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation », *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S116-124.
12. HOLICK, M. F. « Vitamin D Is Not as Toxic as Was Once Thought: A Historical and an Up-to-Date Perspective », *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):561-564.
13. INSTITUTE OF MEDICINE - FOOD AND NUTRITION BOARD. « Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D ». Washington, DC: National Academy Press;2010.
14. BHARGAVA, P., A. GOCKE et P. A. CALABRESI. « 1,25-Dihydroxyvitamin D3 impairs the differentiation of effector memory T cells in vitro in multiple sclerosis patients and healthy controls », *J Neuroimmunol.* 2015;279:20-24.
15. SHIRAZI, H. A., J. RASOULI, B. CIRIC et coll. « 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation », *Exp Mol Pathol.* 2015;98(2):240-245.
16. SMOLDERS, J., J. DAMOISEAUX, P. MENHEERE et coll. « Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review », *J Neuroimmunol.* 2008;194(1-2):7-17.
17. ACHESON, E. D., C. A. BARCHRACH et F. M. WRIGHT. « Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables », *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1960;35(147):132-147.

18. MUNGER, K. L., S. M. ZHANG, E. O'REILLY et coll. « Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis », *Neurology*. 2004;62(1):60-65.
19. BANWELL, B., A. BAR-OR, D. L. ARNOLD et coll. « Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study », *Lancet Neurol*. 2011;10(5):436-445.
20. MOKRY, L.E., S. ROSS, O.S. AHMAD, et coll. « Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study », *PLoS Med*. 2015;12(8):e1001866.
21. ASCHERIO, A., K. L. MUNGER, R. WHITE et coll. « Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression », *JAMA Neurol*. 2014;71(3):306-314.
22. MOWRY, E. M., E. WAUBANT, C. E. McCULLOCH et coll. « Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis », *Ann Neurol*. 2012;72(2):234-240.
23. KAMPMAN, M.T., L. H. STEFFENSEN, S. I. MELLGREN et coll. « Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial », *Mult Scler*. 2012;18(8):1144-1151.
24. MOSAYEBI, G., A. GHAZAVI, K. GHASAMI et coll. « Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients », *Immunol Invest*. 2011;40(6):627-639.
25. SHAYGANNEJAD V., M. JANGHORBANI, F. ASHTARI et coll. « Effects of adjunct low-dose vitamin d on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial », *Mult Scler Int*. 2012;2012:452541.
26. STEIN M. S., Y. LIU, O. M. GRAY et coll. « A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis », *Neurology*. 2011;77(17):1611-1618.
27. BURTON, J. M., S. KIMBALL, R. VIETH et coll. « A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis », *Neurology*. 2010;74(23):1852-1859.
28. DERAKHSHANDI, H., M. ETEMADIFAR, A. FEIZI et coll. « Preventive effect of vitamin D3 supplementation on conversion of optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial », *Acta Neurol Belg*. 2013;113(3):257-263.
29. SOILU-HÄNNINEN, M., J. AIVO, B. M. LINDSTRÖM et coll. « A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis ». *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):565-571.
30. WINGERCHUK, D. M., J. LESAUX, G. P. RICE et coll. « A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis », *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(9):1294-1296.