



HAL
open science

Diagnostic et prise en charge des hypovitaminoses D chez l'adulte. Enquête auprès des médecins généralistes de Gironde

Sarah Grosset-Zweyacker

► **To cite this version:**

Sarah Grosset-Zweyacker. Diagnostic et prise en charge des hypovitaminoses D chez l'adulte. Enquête auprès des médecins généralistes de Gironde. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00955768

HAL Id: dumas-00955768

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00955768v1>

Submitted on 5 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2013

N°146

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 16 décembre 2013 par

Sarah GROSSET-ZWEYACKER

Née le 22 février 1982 à Bordeaux (33)

Diagnostic et prise en charge des hypovitaminoses D chez l'adulte.

Enquête auprès des médecins généralistes de Gironde

Directeur de thèse

M. le Docteur Pascal ROGER

Membres du jury

| | |
|---------------------------------------|------------|
| M. le Professeur Michel AMOURETTI | Président |
| M. le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE | Rapporteur |
| Mme. le Professeur Nathalie SALLES | Juge |
| M. le Docteur Paul Antoine RUPP | Juge |

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Michel AMOURETTI

Professeur émérite de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2

Professeur en hépato-gastro-entérologie

Vous avez participé aux enseignements universitaires depuis le début de mon cursus et m'avez accueillie dans votre service pour mon premier stage d'externat, au cours duquel j'ai beaucoup appris de la gastro-entérologie et de l'examen clinique approfondi, mais aussi de la relation médecin-patient, empathique et profondément humaine

Vous nous faites l'immense honneur de présider ce jury de thèse

Soyez assuré de toute ma gratitude et de ma profonde estime

A Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE

Praticien hospitalier

Professeur des universités

Chef de service en rhumatologie

Vous avez accepté de réaliser le rapport détaillé de cette thèse et de siéger au sein du jury

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance

A Madame le Professeur Nathalie SALLES

Praticien hospitalier

Professeur des universités

Chef de service en gériatrie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et vous prions de croire en notre respectueuse considération

A Monsieur le Docteur Paul Antoine RUPP

Médecin généraliste

Maître de stage et enseignant à l'université Bordeaux 2

A vos côtés le temps d'un semestre, j'ai partagé votre quotidien de médecin généraliste avec beaucoup de plaisir et profité de vos enseignements précieux

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger au sein du jury

Soyez assuré de notre gratitude et de notre amitié

A Monsieur le Docteur Pascal ROGER

Médecin généraliste

Maître de stage et enseignant à l'université Bordeaux 2

Vous m'avez suggéré un sujet de thèse intéressant, de médecine générale, dans lequel je me suis investie avec plaisir

Vous avez accepté avec enthousiasme de diriger ce travail et de m'y accompagner avec beaucoup de patience

J'espère qu'il sera à la hauteur de vos attentes

Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma profonde estime

Ce travail est également pour moi l'occasion de remercier :

« Petit Nounou » et « Petite Pom » d'amour, qui, chaque jour, m'apportent un bonheur infini

Christian, mon Amour, merci pour tout ! Et notamment pour cette merveilleuse conclusion, comme disait la grand-mère de MA...

Nico, présent à mes côtés depuis l'infinitésimement petit... Merci pour ta présence rassurante et bienveillante. J'assistais à ton diplôme il y a déjà 7 ans ! On dirait que j'ai un peu tardé pour ma part, mais c'est chose faite maintenant ! Je suis fière de ce que tu es, belle vie à toi frérot !

Maman, pour ton courage et ta détermination dans cette nouvelle vie

Ashé et Yaya, pour votre amour inconditionnel

Suzy et Hubert, pour votre soutien, votre amour et vos encouragements

Mes amies, malheureusement trop loin de moi, vous me manquez

Mention spéciale à Perrine, mon « binôme » d'étude ! Du tout premier jour où tu as pris place à mes côtés en P1, jusqu'au dernier dans cette chambre d'hôtel de Clermont-Ferrand la veille de l'internat, en passant par tous ces moments de stress partagé mais aussi de joies et de rigolades !!! Dans trois jours, c'est à toi, alors m.....

Tous les médecins et personnels soignants que j'ai croisés durant ces longues années d'étude

Et enfin, mes futurs associés, Gilles et Arnaud, pour votre patience et votre confiance

SOMMAIRE

| | |
|--|------------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 7 |
| INTRODUCTION..... | 8 |
| 1^{ERE} PARTIE : DONNEES ISSUES DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE..... | 9 |
| 1. GENERALITES SUR LA VITAMINE D | 9 |
| 1.1. <i>Histoire de la vitamine D.....</i> | 9 |
| 1.2. <i>Propriétés physicochimiques de la vitamine D.....</i> | 10 |
| 1.3. <i>Origine et métabolisme</i> | 12 |
| 1.4. <i>Mécanismes de régulation.....</i> | 18 |
| 1.5. <i>Facteurs influençant la synthèse et le métabolisme de la vitamine D.....</i> | 20 |
| 1.6. <i>Actions biologiques de la vitamine D</i> | 27 |
| 2. L'HYPOVITAMINOSE D | 35 |
| 2.1. <i>Evaluation du statut vitaminique.....</i> | 35 |
| 2.2. <i>Valeurs de référence : controverses et nouvelles définitions</i> | 42 |
| 2.3. <i>Epidémiologie : prévalence de l'hypovitaminose D</i> | 47 |
| 2.4. <i>Etiologies et facteurs pré-disposants</i> | 48 |
| 2.5. <i>Conséquences cliniques et maladies associées à l'hypovitaminose D</i> | 51 |
| 2.6. <i>Signes biologiques associés à l'hypovitaminose D</i> | 61 |
| 3. L'HYPERVITAMINOSE D..... | 62 |
| 4. EN PRATIQUE : PREVENTION, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES HYPOVITAMINOSES D | 63 |
| 4.1. <i>Mesures préventives.....</i> | 63 |
| 4.2. <i>Diagnostic des hypovitaminoses D.....</i> | 67 |
| 4.3. <i>Traitement des hypovitaminoses D.....</i> | 73 |
| 2^{EME} PARTIE : ENQUETE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES | 82 |
| 1. METHODE | 82 |
| 1.1. <i>Justification de l'étude.....</i> | 82 |
| 1.2. <i>Objectifs.....</i> | 82 |
| 1.3. <i>Méthodologie</i> | 83 |
| 1.4. <i>Choix des termes utilisés.....</i> | 85 |
| 1.5. <i>Outils statistiques</i> | 87 |
| 2. RESULTATS DE L'ENQUETE | 88 |
| 2.1. <i>Description de la population de médecins interrogés</i> | 88 |
| 2.2. <i>Sources d'information et opinion des médecins sur la vitamine D et l'hypovitaminose D.....</i> | 92 |
| 2.3. <i>Analyse des pratiques déclarées par les médecins concernant la prise en charge des hypovitaminoses D</i> | 96 |
| 3^{EME} PARTIE : DISCUSSION DES RESULTATS..... | 116 |
| 1. ANALYSE CRITIQUE DE LA METHODE | 116 |
| 1.1. <i>La population étudiée : échantillonnage et biais de sélection.....</i> | 116 |
| 1.2. <i>Forme et contenu du questionnaire</i> | 119 |
| 2. ANALYSE CRITIQUE DES RESULTATS..... | 121 |
| 2.1. <i>Le dosage de la vitamine D</i> | 121 |
| 2.2. <i>Traiter une hypovitaminose avérée</i> | 125 |
| 2.3. <i>Traiter sans dosage préalable.....</i> | 128 |
| 2.4. <i>En matière de conseils hygiéno-diététiques.....</i> | 129 |

| | |
|--|------------|
| 2.5. Sources d'information et opinion des médecins sur la vitamine D | 130 |
| 3. PROPOSITIONS ET PERSPECTIVES | 131 |
| CONCLUSION | 133 |
| LISTE DES FIGURES..... | 134 |
| LISTE DES TABLEAUX | 136 |
| ANNEXES..... | 138 |
| <i>ANNEXE 1: Correspondance en nmol/L des valeurs de référence et définitions des termes carence, insuffisance, taux recommandé et toxicité émises par les principales sociétés savantes (39).</i> | <i>138</i> |
| <i>ANNEXE 2 : Apports quotidiens en vitamine D (UI/jour) recommandés d'après plusieurs sociétés savantes, Apport maximal conseillé</i> | <i>139</i> |
| <i>ANNEXE 3 : Evaluation des apports en calcium par auto-questionnaire fréquentiel de Fardellone (100).</i> | <i>140</i> |
| <i>ANNEXE 4 : Liste des spécialités à base de Vitamine D présentée par l'Afssaps en 2009 (42)</i> | <i>141</i> |
| <i>ANNEXE 5 : Questionnaire / Enquête médecins généralistes et vitamine D, version complète.....</i> | <i>142</i> |
| <i>ANNEXE 6 : Détail des protocoles de correction d'une hypovitaminose D selon le taux de 25(OH)D mesuré.....</i> | <i>147</i> |
| <i>ANNEXE 7 : GRADATION DES RECOMMANDATIONS</i> | <i>149</i> |
| TABLE DES MATIERES | 150 |
| REFERENCES | 153 |
| SERMENT MEDICAL | 159 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|------------------|---|
| 1,25(OH)D | 1,25 dihydroxyvitamine D |
| 25(OH)D | 25 hydroxyvitamine D |
| AFSSAPS | Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé |
| ANM | Académie Nationale de Médecine |
| CNAMTS | Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés |
| CNOM | Conseil National de l'Ordre des Médecins |
| CYP24A1 | 24 hydroxylase |
| CYP27A1 | 25 hydroxylase |
| CYP27B1 | 1 α hydroxylase |
| DMO | Densité Minérale Osseuse |
| EGS | Evaluation Gériatrique Standardisée |
| ENNS | Etude Nationale Nutrition Santé |
| ESCEO | European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis |
| FGF23 | Fibroblast Growth Factor 23 |
| GRIO | Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HPLC | Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| IOM | Institute Of Medicine |
| ISPED | Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement |
| NIST | National Institute of Standards and Technology |
| PR | Polyarthrite Rhumatoïde |
| PTH | Parathormone |
| SEP | Sclérose en Plaques |
| SRA | Système Rénine-Angiotensine |
| TTT | Traitement |
| UI | Unité Internationale |
| UVB | Rayons Ultra-Violets B |
| VDBP | Vitamin D Binding Protein |
| VDR | Vitamin D Receptor |
| VDRE | Eléments de réponse à la vitamine D |

INTRODUCTION

La vitamine D suscite un intérêt grandissant depuis plusieurs années.

Cette vitamine, que l'on devrait plutôt nommer « hormone », est impliquée dans une multitude de fonctions biologiques, et pas seulement dans le métabolisme phosphocalcique.

Si son déficit a des conséquences bien établies sur le système osseux, il pourrait bien constituer aussi un facteur prédisposant ou aggravant de nombreuses autres pathologies (comme le cancer, le diabète, les maladies auto-immunes ou cardiovasculaires). Et sa prévalence est telle que certains en font un véritable enjeu de santé publique.

Une revue de la littérature permettra, dans un premier temps, de détailler l'ensemble des implications de la vitamine D et de soulever les grandes problématiques concernant ce sujet encore soumis à controverses et pour lequel il n'existe pas de recommandation claire de nos autorités sanitaires.

Dans un second temps, nous détaillerons et discuterons les résultats d'une enquête réalisée auprès de médecins généralistes de Gironde, faisant état de leurs opinions et pratiques concernant le diagnostic et la prise en charge des hypovitaminoses D.

1. GENERALITES SUR LA VITAMINE D

1.1. Histoire de la vitamine D

Le rachitisme, causé par une carence en vitamine D chez l'enfant, est connu depuis l'Antiquité avec Soranus, mais fut décrit en détails pour la première fois par le physicien britannique Francis Glisson en 1650 comme une maladie endémique, « *the English disease* », responsable de déformations des membres chez l'enfant (1) (2).

Toujours en Angleterre, en 1782, le Docteur Dale Perceval découvre le pouvoir anti-rachitique de l'huile de foie de morue ; suivi en France, en 1827, par les Dr Bretonneau et Trousseau.

Puis autour des années 1900, les Docteurs Palm et Huldshinsky démontrent le rôle préventif puis curatif des rayons solaires ultra-violets B (UVB) dans le rachitisme. Le Professeur Harry Steenbock démontre à son tour le rôle des UVB dans la transformation d'un précurseur présent dans la peau. Et c'est alors que le Dr Mc Collum et son équipe identifient la présence de vitamine A et de vitamine D dans l'huile de foie de morue.

C'est en 1928 qu'Adolf Windaus (3), chimiste allemand, obtient le prix Nobel de chimie après avoir isolé la vitamine D2 ou ergocalciférol, d'origine végétale, et la vitamine D3 ou cholécalciférol, d'origine animale à partir d'huile de foie de thon.

En 1952, à Harvard, le Dr Woodward réalise la première synthèse de vitamine D3 et obtient le prix Nobel de chimie en 1965.

Ce n'est qu'en 1968 que le Professeur américain De Luca isole la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), substance active synthétisée par le foie à partir de la vitamine D, reflet du statut vitaminique D de l'individu. Deux ans plus tard, les Dr Kodicek et Fraser isolent la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D), synthétisée par le tubule rénal à partir de la 25(OH)D.

En 1975, Howle découvre le récepteur nucléaire de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et Haussler sa protéine plasmatique porteuse.

S'en suit alors une longue série de découvertes concernant la vitamine D, sa synthèse, son métabolisme et ses implications physiopathologiques.

1.2. Propriétés physicochimiques de la vitamine D

La vitamine D est insoluble dans l'eau, liposoluble, dégradée par la lumière et l'oxygène, stable jusqu'à 38°C.

C'est une molécule dont la structure est très proche de celle des stéroïdes. Elle a été d'ailleurs classée accidentellement en 1920 dans la catégorie des vitamines alors qu'il faudrait plutôt la considérer comme une hormone stéroïde (4).

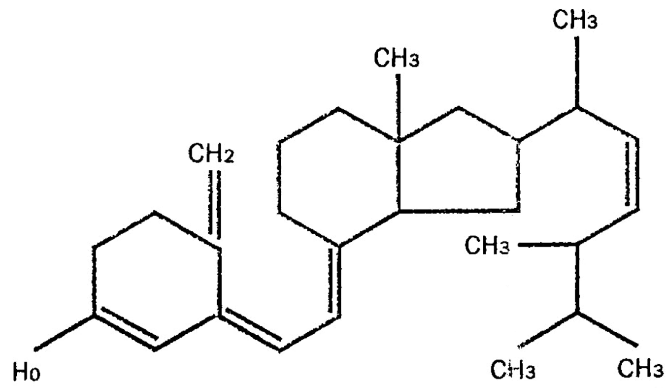
Elle existe sous deux formes principales (5) :

- la vitamine D₂ ou ergocalciférol, molécule à 28 atomes de carbone, d'origine végétale, produite sous l'effet des rayons ultraviolets à partir de l'ergostérol.
- et la vitamine D₃ ou cholécalciférol, molécule à 27 atomes de carbone, d'origine animale, produite à partir de l'irradiation du 7-désoxycholestérol.

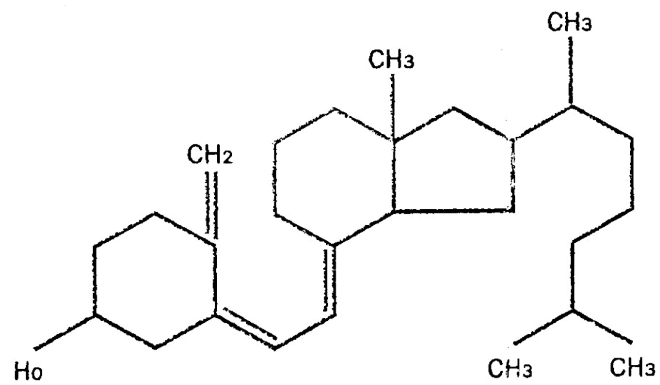
Le terme calciférol désigne les deux molécules. Bien que la distinction entre les deux soit minime sur le plan chimique, elle reste importante sur le plan clinique, d'autant que la bioactivité de la vitamine D₂ est nettement inférieure à celle de la vitamine D₃ (5).

Une Unité Internationale (UI) de vitamine D correspond à 25 ng de vitamine D.

Leurs structures chimiques ont été établies en 1936 par Adolf Windaus (3) (**Figure 1**).



Vitamine D₂ ou Ergocalciférol (C₂₈H₄₄O)



Vitamine D₃ ou Cholécalférol (C₂₇H₄₄O)

Figure 1. Les structures chimiques des vitamines D₂ et D₃ diffèrent uniquement par un CH₃ et une double liaison supplémentaire pour la vitamine D₂ (6).

1.3. Origine et métabolisme

1.3.1. Sources de vitamine D

Le terme de « vitamine D » comprend deux composés :

- la vitamine D₂ présente dans l'alimentation d'origine végétale,
- et la vitamine D₃ produite par la peau sous l'effet des rayons ultraviolets, mais également présente dans l'alimentation d'origine animale.

Il existe donc deux sources « naturelles » de vitamine D : l'alimentation et la synthèse cutanée, auxquelles se rajoute une troisième : les suppléments vitaminiques prescrits par le clinicien.

Source alimentaire

Seulement 10% de la vitamine D circulante provient de l'alimentation (4) (en dehors de toute supplémentation). Celle-ci contient de la vitamine D₂ et de la vitamine D₃, absorbées au niveau intestinal.

Les sources alimentaires de vitamine D₃ sont principalement les poissons gras, foies d'animaux, œufs et celles de vitamine D₂ les champignons, levures, céréales (**Tableau 1**).

Tableau 1. Sources alimentaires de vitamine D (5).

| Source | Quantités | UI de vitamine D |
|------------------------|-----------|------------------|
| Huile de foie de morue | 5 ml | 400 à 1000 |
| Saumon sauvage | 100 g | 600 à 1000 |
| Saumon d'élevage | 100 g | 100 à 250 |
| Saumon en boîte | 100 g | 300 à 600 |
| Sardines en boîte | 100 g | 300 |
| Thon en boîte | 100 g | 230 |
| Foie de veau | 100 g | 50 |
| Foie de bœuf cuit | 100 g | 40 |
| Œuf entier | 1 | 40 |
| Champignons | 100 g | 150 |

L'apport alimentaire quotidien en vitamine D d'un régime normalement équilibré est insuffisant pour satisfaire les besoins en vitamine D (5).

Synthèse cutanée

On estime qu'environ 90% de la vitamine D circulante provient de sa synthèse cutanée (en dehors de toute supplémentation).

La prévitamine D₃ (ou précholecalciférol), précurseur de la vitamine D₃, est obtenue par photolyse du 7-désoxycholestérol présent dans les couches profondes de l'épiderme sous l'action des rayons UVB (4), de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm (1). La molécule ainsi formée peut soit retourner à son état antérieur, soit générer cinq autres produits distincts (comprenant : vitamine D₃, pyrocalciférol, lumistérol, isopyrocalciférol et tachystérol) (Figure 2).

Les couches de l'épiderme ayant la plus grande capacité de production de vitamine D₃ sont les couches basales et épineuses, car c'est à cet endroit que l'on trouve les plus grandes concentrations de 7-désoxycholestérol (7).

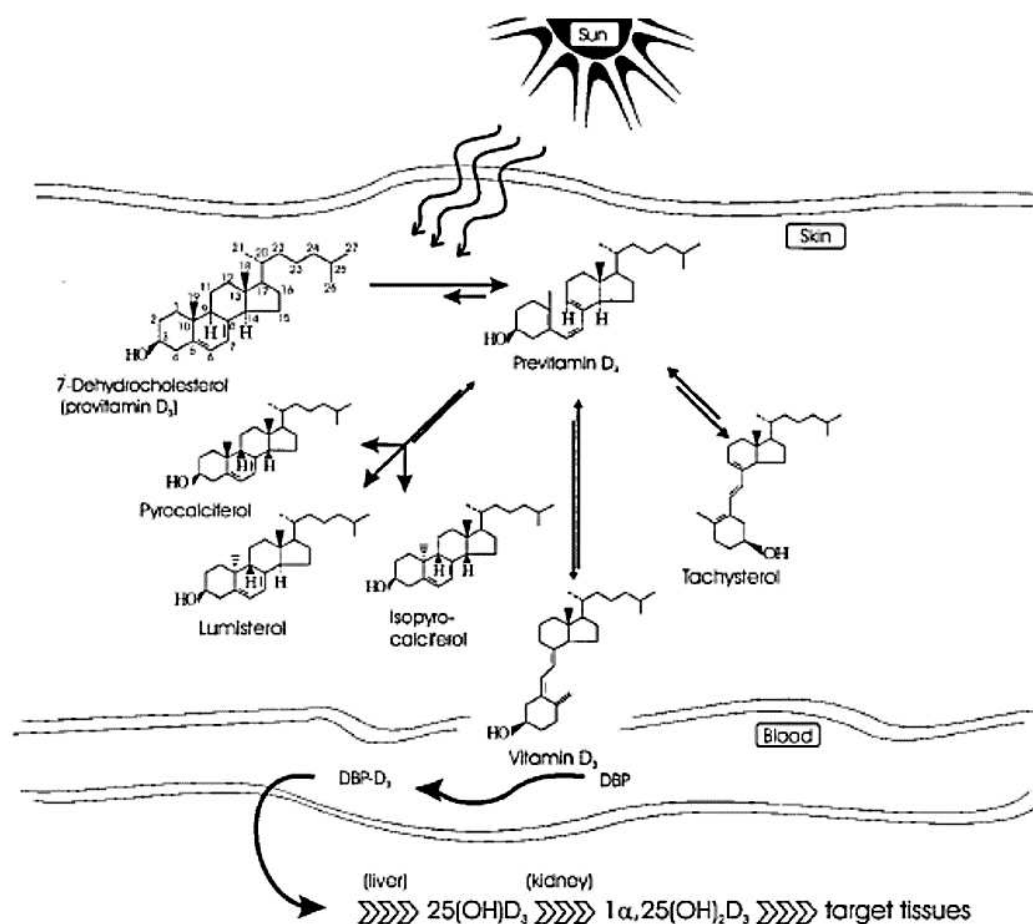


Figure 2. La synthèse cutanée de la vitamine D₃ à partir de la photolyse du 7-désoxycholestérol présent dans l'épiderme (7).

On estime qu'un maximum de 15% du 7-désoxycholestérol disponible dans l'épiderme sera transformé in fine en vitamine D₃. Toute exposition solaire supplémentaire entrainera la photoisomérisation de la prévitamine D₃ en Lumistérol et Tachystérol, composés biologiquement inactifs (7). C'est pourquoi il ne peut exister de surdosage en vitamine D à la suite d'un excès d'exposition solaire.

On comprend à nouveau pourquoi le terme de « vitamine » est inapproprié pour qualifier la « vitamine » D, puisque la peau est capable de la synthétiser (une vitamine se définissant comme une substance « vitale » que l'organisme ne peut produire) (8).

La demi-vie de la vitamine D est d'environ 6 mois (6).

Les suppléments vitaminiques D

Dans les suppléments vitaminiques D présents sur le marché, on trouve de la vitamine D₂ ou de la vitamine D₃, principalement sous forme d'ampoules buvables ou de solutions en gouttes. Si l'on considère que l'alimentation et la synthèse cutanée ne suffisent pas à obtenir des taux plasmatiques de vitamine D corrects, ces suppléments peuvent être prescrits et constituer alors une autre source de vitamine D, parfois même la source principale.

1.3.2. Métabolisme de la vitamine D

Les vitamines D₂ et D₃ issues de l'alimentation sont absorbées au niveau intestinal puis incorporées aux chylomicrons qui assurent leur transport vers la circulation sanguine, via le système lymphatique.

La vitamine D₃ issue de la synthèse cutanée est déversée directement dans la circulation sanguine.

Les vitamines D₂ et D₃ sont alors captées par une protéine porteuse, la VDBP (*Vitamin D Binding Protein*), qui assure son transport jusqu'au foie (**Figure 3**).

Hydroxylation hépatique

A ce niveau, la vitamine D subit une première hydroxylation sur le carbone 25, sous l'effet de la 25-hydroxylase, générant ainsi la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D).

La 25(OH)D représente la forme circulante majeure de vitamine D et constitue pour le clinicien un bon indicateur du statut vitaminique D de l'individu. C'est donc ce métabolite qui sera la cible des dosages biologiques (9).

La demi-vie de la 25(OH)D est de 15 à 30 jours (6).

Cependant, ce métabolite est inactif et doit subir une deuxième hydroxylation pour le devenir.

Hydroxylation rénale

La 25(OH)D est transportée vers le rein (tubule proximal), où elle subit une deuxième hydroxylation sur le carbone 1, sous l'effet de la 1- α -hydroxylase, générant ainsi la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol.

La 1,25(OH)₂D représente la forme biologiquement active de la vitamine D et accomplit son rôle au niveau des tissus cibles grâce à sa liaison à un récepteur spécifique, le VDR (Récepteur à la Vitamine D).

La demi-vie de la 1,25(OH)₂D est courte, de l'ordre de 5 à 8 heures (6).

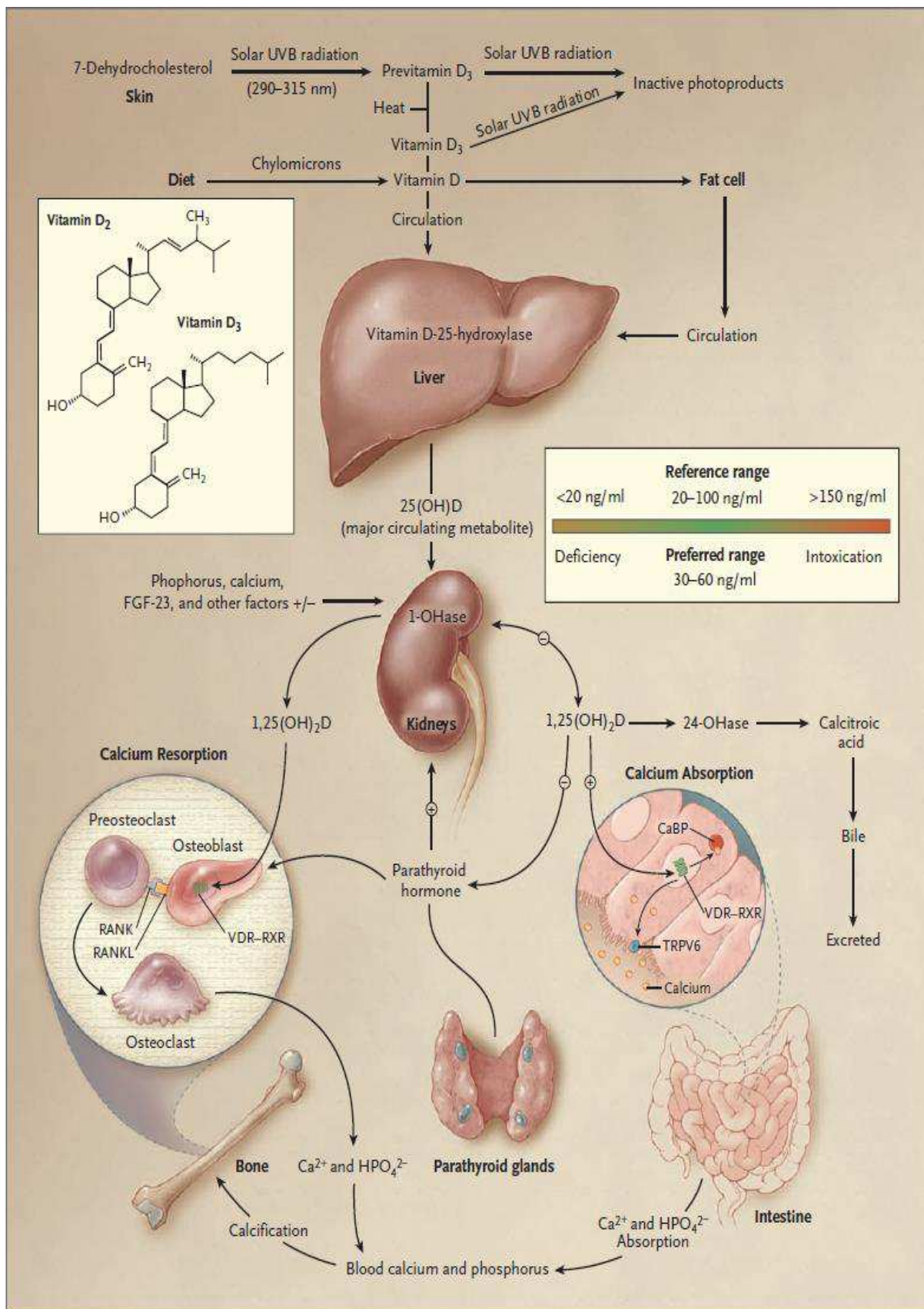


Figure 3. Synthèse et métabolisme de la vitamine D, d'après Holick (9).

Catabolisme de la vitamine D

Il existe une voie d'inactivation via la 24-hydroxylase, enzyme présente dans le rein. Celle-ci est capable d'induire le catabolisme de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)₂D en un composé biologiquement inactif, l'acide calcitroïque, éliminé par la bile (9).

Cette 24-hydroxylase est en réalité ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D à l'échelle de l'organisme (10).

Synthèse extra-rénale de 1,25(OH)₂D

Il existe une production ectopique de 1,25(OH)₂D dans un certain nombre de tissus ; on parle de synthèse autocrine (11). En effet, certains tissus possèdent leur propre 1- α -hydroxylase et sont donc capables de produire de la 1,25(OH)₂D à partir de la 25(OH)D qui pénètre à l'intérieur de leurs cellules (12). En situation physiologique, la vitamine active ainsi formée n'est pas déversée dans la circulation sanguine, elle a une action purement locale et n'a donc aucune influence sur le métabolisme du calcium (6). Ce mécanisme de production locale permet d'expliquer les fonctions non squelettiques de la vitamine D, qui seront détaillées par la suite.

Tout excès de production est métabolisé en composé inactif, via une 24-hydroxylase, dont disposent également ces cellules.

Cependant, l'activité de la 1- α -hydroxylase extra-rénale n'est pas régulée, ni par la parathormone (PTH), ni par le calcium et très peu par la 1,25(OH)₂D, contrairement à la 1 α -hydroxylase rénale.

1.4. Mécanismes de régulation

Régulation de la synthèse

- Au niveau du foie

La production de la 25(OH)D est peu régulée, la 25-hydroxylase étant peu sensible aux variations de ses concentrations. Plus la quantité de vitamine D synthétisée et/ou ingérée est importante, plus la production de 25(OH)D est grande (10).

L'activité de la 25-hydroxylase peut cependant être modulée par certains récepteurs nucléaires : elle est stimulée par HNF4 α et PPAR γ et inhibée par PPAR α et SHP (**Figure 4**).

- Au niveau du rein

La production de 1,25(OH) $_2$ D est étroitement régulée par plusieurs facteurs :

- ✓ La parathormone (PTH) est le principal régulateur positif de la production de 1,25(OH) $_2$ D au niveau rénal.
- ✓ La calcémie et la phosphatémie : l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie augmentent l'activité de la 1- α -hydroxylase alors que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie la diminuent.

L'hypocalcémie induit une hyperparathyroïdie secondaire, qui stimule la production de 1,25(OH) $_2$ D . Cependant, dans le cas d'un régime pauvre en calcium, le mécanisme de régulation est indépendant de la PTH, supposé dû à une influence directe de la concentration de calcium présente dans la lumière tubulaire ou à l'activation directe de la 1- α -hydroxylase par un facteur sécrété en réponse à la carence en calcium (11).

L'hypophosphatémie augmente la production de 1,25(OH) $_2$ D, indépendamment de la PTH, par effet local direct des phosphates sur la cellule tubulaire rénale ou par l'intermédiaire du FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23).

Le FGF23, dont la production est régulée par le taux de phosphate circulant, est synthétisé par l'os. Il inhibe l'activité de la 1- α -hydroxylase et est lui-même contrôlé par la 1,25(OH) $_2$ D

(13). Ainsi, une chute du taux de phosphate sérique réduit la production du FGF23 et empêche alors son effet négatif sur la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

- ✓ La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est également un important régulateur de sa propre synthèse, par effet de rétrocontrôle négatif : elle diminue la synthèse et l'activité de la 1- α -hydroxylase, freine la synthèse de PTH par les glandes parathyroïdes et stimule l'expression de la 24-hydroxylase (9) (Figure 4).

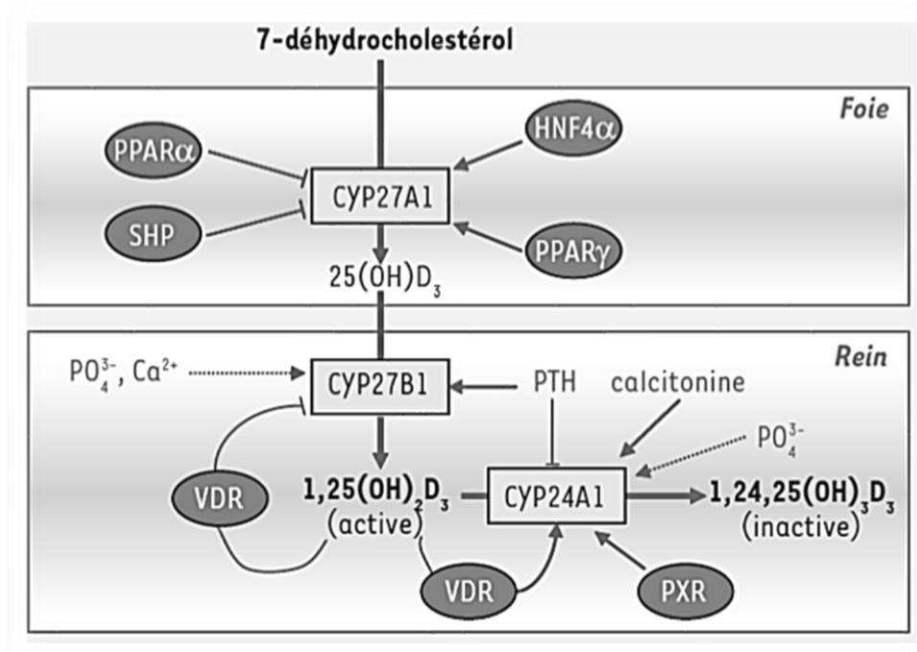


Figure 4. Régulation du métabolisme de la vitamine D par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires (10)

CYP27A1 : 25-hydroxylase ; CYP27B1 : 1- α -hydroxylase ; CYP24A1 : 24-hydroxylase ; PTH : Parathormone ; HNF4 α : hepatic nuclear factor 4 α ; PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ ; SHP: small heterodimer partner; PXR: pregnane x receptor; VDR: vitamin d receptor; Ca $^{2+}$: calcium; PO $_{4}^{3-}$: phosphate.. Flèche droite, stimulation; Flèche brisée, inhibition; Flèche en pointillés, faible action de régulation

Régulation du catabolisme

Elle dépend de la régulation de la 24-hydroxylase :

- La 1,25(OH)₂D, après sa liaison au VDR, active la transcription de la 24-hydroxylase.
- La PTH inhibe la production de 24-hydroxylase, de façon opposée à son effet sur la 1- α -hydroxylase.
- Enfin, il existerait une régulation positive par la calcitonine et le PXR (10) (**Figure 4**).

1.5. Facteurs influençant la synthèse et le métabolisme de la vitamine D

1.5.1. *Facteurs influençant l'absorption intestinale de la vitamine D d'origine alimentaire*

Tout syndrome de malabsorption intestinale peut empêcher l'absorption correcte de la vitamine D. Parmi ces syndromes, on peut citer la maladie cœliaque, la cholestase, la maladie de Crohn, une intervention chirurgicale type by-pass ou gastrectomie large (9).

1.5.2. *Facteurs influençant la synthèse cutanée de la vitamine D*

1.5.2.1. Facteurs endogènes

Pigmentation cutanée

La pigmentation mélanique diminue la synthèse de vitamine D sous l'effet du soleil (1) (7) (14).

Une étude comparative (15), menée dans deux groupes de phototypes différents (une population caucasienne et une population noire), a montré, qu'après une même exposition standardisée aux rayons UVB, il existait une augmentation significative de la concentration de vitamine D circulante au sein de la population caucasienne, mais pas au sein de la population noire. Et de même qu'il faudrait une exposition six fois plus importante que la dose standard chez la population noire pour obtenir des concentrations plasmatiques de vitamine D similaires à celles retrouvées chez la population caucasienne.

Les mélanocytes sont principalement localisés dans la couche basale de l'épiderme. Ils produisent la mélanine, responsable de la pigmentation de la peau, qui migre ensuite dans l'ensemble des autres couches de l'épiderme. La concentration en mélanine fonctionne comme un filtre pour les rayons UV et détermine la proportion d'UVB susceptible de pénétrer dans la peau pour atteindre les couches basales et épineuses (où se trouve comme il a été décrit précédemment la plus grande concentration de 7-désoxycholestérol). Ainsi, la mélanine constitue un excellent protecteur solaire naturel en absorbant efficacement les rayons UVB et ceci en compétition avec le 7-désoxycholestérol (1). De ce fait, la concentration mélanique de la peau diminue la photosynthèse du précholécalférol.

Age

Avec l'âge, il existe une diminution des capacités de production cutanée de la vitamine D. Une personne de 70 ans produit quatre fois moins de vitamine D qu'une personne de 20 ans (16).

Une étude, menée par Holick, a comparé la concentration de vitamine D circulante après une même exposition solaire dans deux groupes : « sujets jeunes » et « sujets âgés ». Les résultats montrent que la concentration en vitamine D augmente d'un maximum de 78,1 nmol/l (30ng/ml) en 24 h dans la population « jeune » alors qu'elle n'augmente que d'un maximum de 20,8 nmol/l (8ng/ml) dans la population « âgée » (Figure 5) (1) (17).

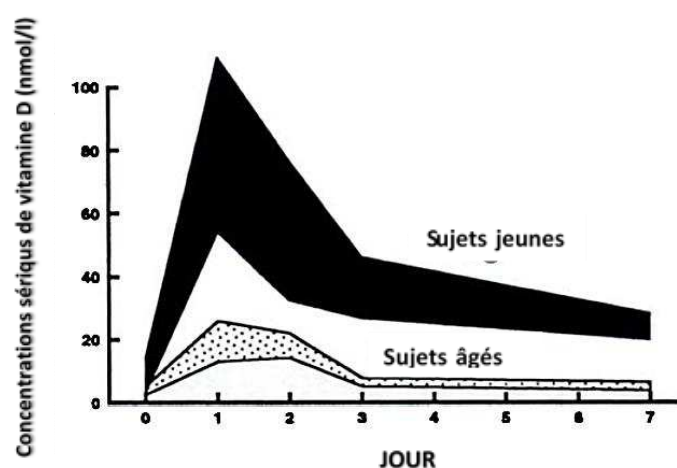


Figure 5. Comparaison des concentrations de vitamine D circulante en réponse à une exposition solaire corps entier dans 2 groupes « sujets jeunes » / « sujets âgés » (1).

Les deux hypothèses pouvant expliquer ce phénomène sont : d'une part une diminution de la quantité de 7-désoxycholestérol dans la peau avec l'âge et d'autre part une diminution nette de l'épaisseur de la peau chez les sujets âgés.

Dans ce sens, une étude a été réalisée chez des sujets de 8 à 92 ans, caucasiens, de phototype clair. L'évaluation s'est faite sur des échantillons de peau obtenus chirurgicalement et irradiés avec une même quantité de rayons UVB d'une longueur d'onde similaire de 295+/-5nm afin d'évaluer les capacités de synthèse cutanée de vitamine D en fonction de l'âge (18). Les résultats ont montré d'une part que la concentration en 7-désoxycholestérol dans l'épiderme diminue nettement avec l'âge, et d'autre part que les capacités de production de prévitamine D₃ diminuent également avec l'âge.

Une autre étude menée dans un groupe de femmes ménopausées a montré qu'il existe une diminution significative des concentrations de 25(OH)D après 69 ans. Les résultats de cette même étude suggèrent que ce phénomène est en partie lié à une diminution de l'épaisseur de la peau avec l'âge (19).

Poids, indice de masse corporelle et quantité de masse grasse

Les concentrations de vitamine D circulante sont inversement proportionnelles à l'indice de masse corporel (IMC). En effet, l'excès de poids serait responsable à la fois d'une diminution de la production cutanée de vitamine D₃, mais aussi d'une diminution de l'absorption intestinale de vitamine D₂.

Une étude a comparé les concentrations de vitamine D après une même exposition solaire dans deux groupes : « obèse » et « contrôle » (20). Les résultats suggèrent que les capacités de production de vitamine D sont significativement moindres chez les obèses (**Figure 6**).

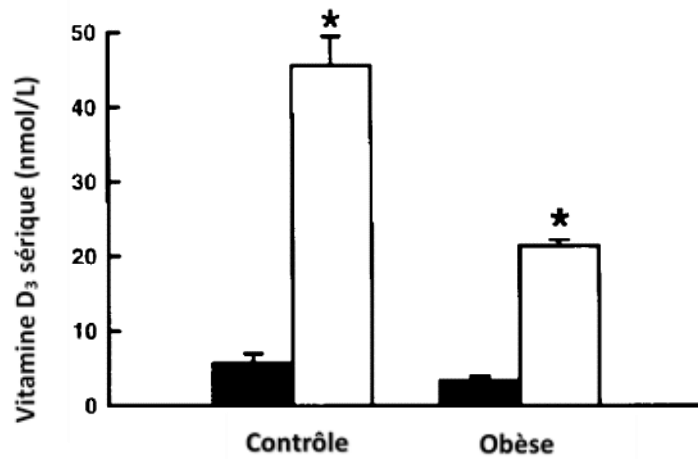


Figure 6. Comparaison des concentrations en vitamine D₃ avant (■) et 24 heures (□) après une exposition aux rayons UVB au sein de 2 groupes « contrôle » (IMC < 25 kg/m²) et « obèse » (IMC > 30 kg/m²). La réponse au sein du groupe « obèse » est significativement moindre que dans le groupe « contrôle » (20).

De même, les résultats présentés dans la **Figure 7**, issus de la même étude, suggèrent une diminution significative des capacités d'absorption de vitamine D₂ dans le groupe « obèse » par rapport au groupe « contrôle ».

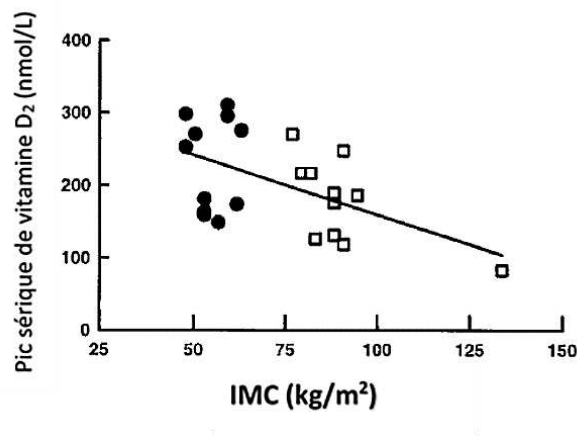


Figure 7. Corrélacion entre l'indice de masse corporel (ou IMC) et le pic sérique de vitamine D₂ au sein de 2 groupes « contrôle » (●) et « obèse » (□) après absorption orale de 50 000 UI de vitamine D₂ (20).

La relation inverse entre la quantité de masse grasse et les concentrations de vitamine D circulante pourrait également résulter d'une diminution de la biodisponibilité de la vitamine D d'origine cutanée et alimentaire par effet de séquestration dans les compartiments de masse grasse.

1.5.2.2. Facteurs exogènes

Exposition solaire

La synthèse cutanée de vitamine D dépend de l'exposition solaire (1). Mais sa production n'est pas proportionnelle à la durée d'exposition solaire, puisqu'au-delà d'un certain seuil d'exposition, tout précholécalférol produit est transformé en composés inactifs. Une exposition solaire prolongée ne peut donc produire un excès de vitamine D. Sa concentration sera maintenue dans des valeurs stationnaires n'excédant pas 10 à 15% des concentrations initiales de 7-désoxycholestérol.

Crèmes solaires et vêtements

Si les crèmes solaires protègent des effets délétères du soleil (coups de soleil, vieillissement accéléré de la peau, cancers cutanés), elles empêchent parallèlement ses effets bénéfiques, à savoir la production de précholécalférol (1), par blocage de l'absorption cutanée des rayons UVB (21) (22).

Les vêtements constituent aussi un écran aux UVB et limitent ainsi la production cutanée de précholécalférol (23).

Ce qui explique que, paradoxalement, la prévalence du déficit en vitamine D puisse être importante dans des pays à fort ensoleillement, du fait d'un excès de protection et du port de vêtements traditionnels couvrants.

Latitude et saison

En 1897 déjà, était décrite une recrudescence des cas de rachitisme pendant la saison hivernale. En effet, en hiver, les individus s'exposent moins au soleil car sortent peu et portent des vêtements couvrants pour se protéger du froid. Au delà de ces comportements, il existe une influence directe des rayons UVB sur la production de précholécalférol.

Il existe en effet deux déterminants principaux pour que les UVB participent à la synthèse de la vitamine D : leur quantité (intensité) et leur qualité (longueur d'onde) (7) (24). Hors, ces deux déterminants varient suivant la latitude, la saison et l'heure de la journée (1).

La photolyse du 7-désoxycholestérol est à son maximum en juin-juillet et est quasi-nulle à partir de novembre et ce jusqu'à février sous la latitude de Boston (1). En France, les UVB capables d'induire la synthèse de vitamine D, ne sont présents que six mois de l'année, d'avril à octobre sous la latitude de Paris ; seule période où la synthèse de vitamine D est possible (8). Alors qu'à Los Angeles ou Puerto Rico, la production est possible toute l'année (**Figure 8**) (1).

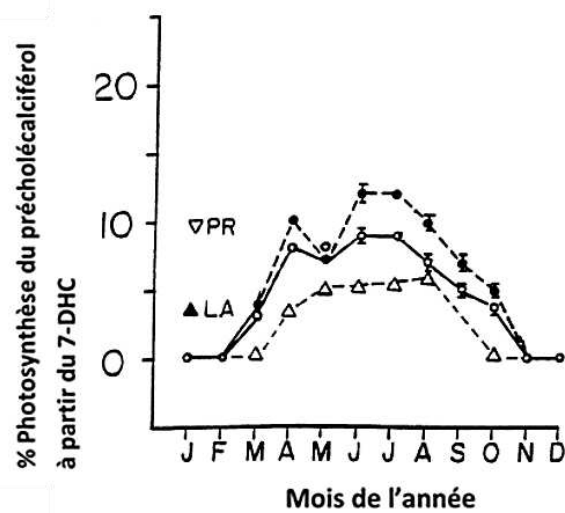


Figure 8. Photosynthèse du précholecalciférol après exposition solaire à Boston de 1h (○) et de 3h (●) ; à Edmonton Canada de 1h (△), pour l'année ; et à Los Angeles (▲) et Puerto Rico (▽) en Janvier (1).

L'heure de la journée au cours de laquelle on s'expose au soleil présente aussi une importance (**Figure 9**) (1). La synthèse de vitamine D atteint généralement son maximum entre 10h30 et 14h30.

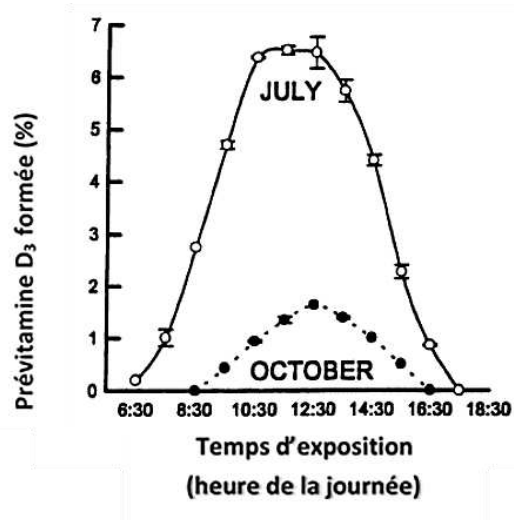


Figure 9. Photosynthèse du précholécalférol à différentes heures de la journée en octobre (●) et juillet (○) à Boston (1).

1.5.3. Facteurs influençant le métabolisme hépatique

Les hépatopathies chroniques peuvent être responsables d'une diminution de production de la 25(OH)D.

De même, certains médicaments comme les anticonvulsivants et les glucocorticoïdes au long cours augmentent le catabolisme de la vitamine D, via l'activation d'un récepteur nucléaire PXR, permettant l'induction du gène codant pour la 24-hydroxylase (9) (10).

1.5.4. Facteurs influençant le métabolisme rénal

Les maladies rénales chroniques sont responsables d'une diminution de production de la 1,25(OH)₂D.

- Le syndrome néphrotique induit une fuite de la 25(OH)D liée à sa protéine porteuse, la DBP.
- L'insuffisance rénale chronique, par stimulation du FGF23 en réponse à l'hyperphosphatémie, engendre une inactivation de la 1- α -hydroxylase (10).

1.5.5. Pathologies congénitales et acquises

On citera par exemple les cas de résistance à la vitamine D par mutation du VDR, les cas de réduction ou absence de synthèse rénale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ par mutation de la 1- α -hydroxylase (6).

1.6. Actions biologiques de la vitamine D

1.6.1. Mécanisme d'action général de la vitamine D

Voie génomique

Les activités de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dépendent de la présence d'un récepteur spécifique, le VDR (*Vitamin D Receptor*). Ce VDR agit comme un facteur de transcription. Le complexe $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}$ se lie d'abord au RxR (*Retinoic X Receptor*), puis ce complexe VDR-RxR se lie à l'ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la vitamine D » (VDRE) afin de stimuler ou réprimer la transcription de gènes cibles (**Figure 10**) (10).

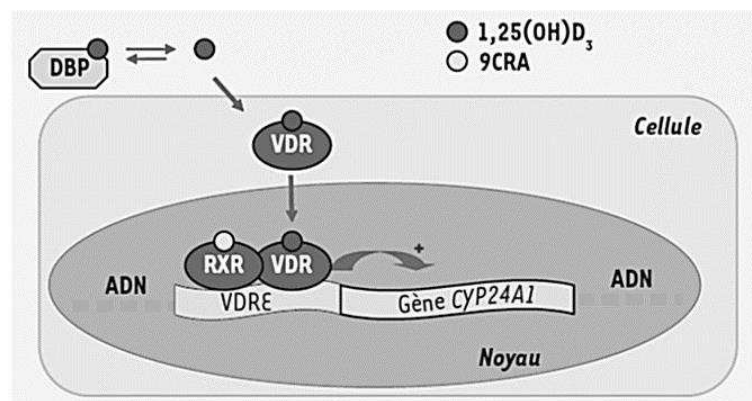


Figure 10. Mécanisme d'action de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ au niveau de la cellule, exemple de régulation de la transcription du gène de la CYP24A1 ou 24-hydroxylase. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pénètre dans la cellule cible et se lie au VDR puis au RxR. L'hétérodimère VDR-RxR se lie à des séquences spécifiques VDRE situées en amont du gène de la CYP24A1 pour activer sa transcription (9).

Voie non génomique

Il existe une autre voie d'action, non génomique, plus rapide : la vitamine D activée peut se lier à des VDR membranaires activant directement la voie de transduction de protéines kinases (10) (11).

La vitamine D a ainsi une double action :

- Une action **endocrine**. Les principales cibles de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ étant la cellule intestinale, l'ostéoblaste, le rein et les parathyroïdes, elle exerce essentiellement une action régulation du métabolisme phosphocalcique.
- Une action **autocrine** ou « **intracrine** ». Du fait de la distribution ubiquitaire du VDR au sein de l'organisme (**Figure 11**) et de l'existence de la 1α -hydroxylase au sein de nombreux tissus extra-rénaux, la vitamine D exerce aussi un rôle dans le bon fonctionnement de l'ensemble de ces organes.



Figure 11. Représentation schématique des tissus pourvus de récepteurs de la vitamine D (VDR) (colonne de gauche), et des manifestations cliniques associées à l'hypovitaminose D (colonne de droite) (25).

Les mécanismes d'action de la vitamine D sur ces organes cibles et ses implications physiopathologiques (liste non exhaustive) sont détaillés dans les paragraphes suivants. Les manifestations cliniques et maladies associées à une hypovitaminose seront quant à elles abordées dans le chapitre dédié aux hypovitaminoses.

1.6.2. Actions dites « classiques » : Homéostasie phosphocalcique et métabolisme osseux

La vitamine D a pour rôle principal la régulation de l'homéostasie phosphocalcique (**Figure 12**). Pour se faire, elle intervient à quatre niveaux :

Action au niveau de l'intestin :

Où elle participe à l'absorption intestinale de calcium, mettant en jeu un mécanisme complexe. Elle induit d'une part, grâce à sa liaison au VDR, l'activation des protéines impliquées dans l'absorption intestinale du calcium, principalement les calbindines. D'autre part, elle a une action directe sur la perméabilité de la bordure en brosse aux ions calcium et phosphore. Elle permet ainsi le maintien de la calcémie dans des valeurs normales, même lors d'un régime pauvre en calcium. En cas d'absorption intestinale insuffisante de calcium, les réserves des compartiments internes sont utilisées, grâce à l'action de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ à d'autres niveaux.

Action au niveau de l'os :

Où elle favorise la résorption calcique et stimule la croissance osseuse. Elle est reconnue par un récepteur VRD de l'ostéoblaste et entraîne, par une chaîne de réactions faisant intervenir notamment le facteur nucléaire RANKL et son récepteur RANK, la maturation des ostéoclastes. Elle favorise ainsi l'extraction du calcium et du phosphore de l'os.

Action au niveau du rein :

Où elle participe d'une part à sa propre régulation par l'intermédiaire de son action sur la $1-\alpha$ -hydroxylase et sur la 24-hydroxylase ; et d'autre part à la réabsorption du calcium et du phosphore par le tubule rénal, action potentialisée par la PTH.

Action au niveau des parathyroïdes :

Les glandes parathyroïdes possèdent des récepteurs au calcium. Ainsi, en cas de baisse de la calcémie, il existe une stimulation de la sécrétion de PTH, qui augmente alors la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ par action directe sur les $1\text{-}\alpha$ -hydroxylases rénales et ostéoblastiques. Cela engendre une stimulation de l'absorption intestinale de calcium, une mobilisation du calcium à partir de l'os et une réabsorption du calcium au niveau rénal.

A l'inverse, en cas d'hypercalcémie, il existe un blocage de la sécrétion de PTH et une activation de la sécrétion de calcitonine par les glandes thyroïdes, inhibant la mobilisation du calcium osseux (11).

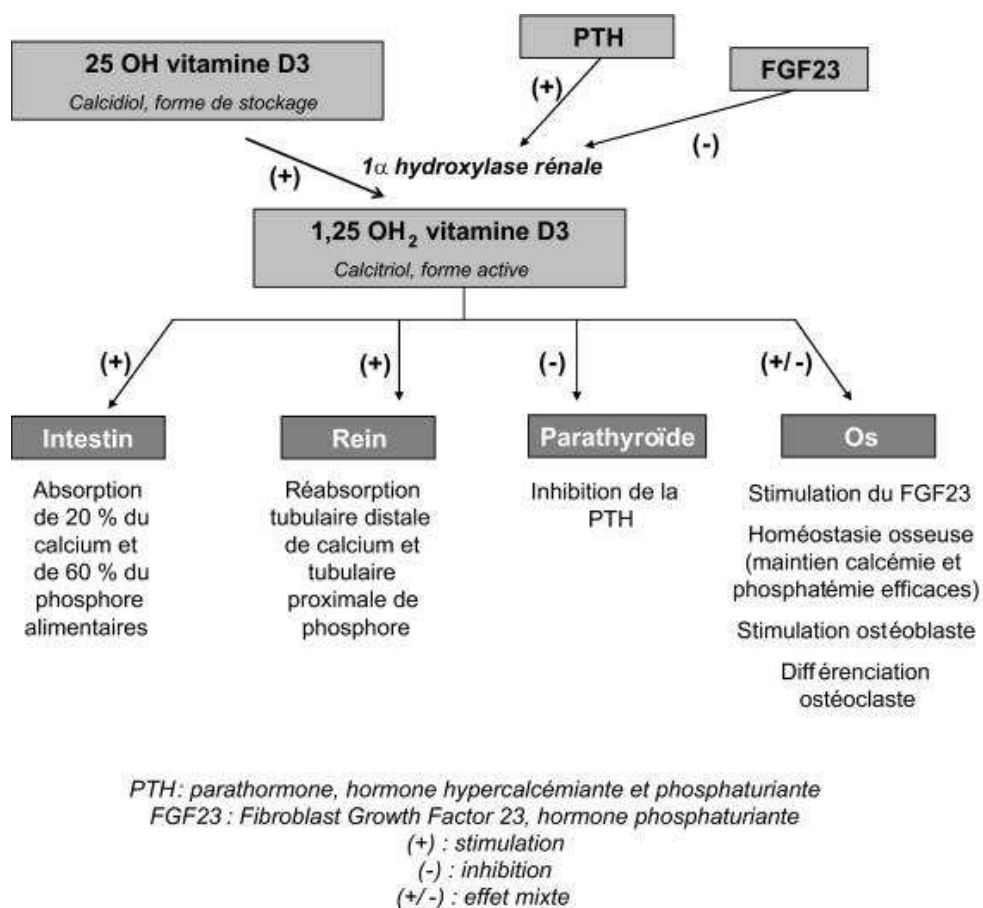


Figure 12. Actions de la 1,25-dihydroxyvitamine D et de l'hormone parathyroïdienne (PTH) sur l'homéostasie phosphocalcique (26).

Ces phénomènes participent au maintien de taux sanguins adaptés de calcium et de phosphore afin d'assurer une bonne minéralisation osseuse.

1.6.3. Actions dites « non classiques »

Action sur le muscle squelettique

A ce niveau, la vitamine D possède deux actions (27) (28):

- Une *action génomique*, via un récepteur nucléaire : la 1,25(OH)₂D se lie à des récepteurs nucléaires induisant ainsi la transcription de gènes codant pour la synthèse de protéines impliquées dans :
 - le transport intracellulaire du calcium, nécessaire à la contraction et la relaxation musculaires.
 - la régulation du métabolisme local des phosphates.
 - la prolifération et la différenciation des fibres musculaires.
- Une *action non génomique*, plus rapide, via un récepteur de surface interagissant avec des seconds messagers intracellulaires et activant des protéines kinases A et C.

Enfin, la PTH possède des effets directs sur le muscle squelettique en activant le catabolisme et en diminuant le transport du calcium.

Action sur le système nerveux

Le VDR est présent au niveau du cerveau (hippocampe, hypothalamus, système limbique, neurones, cellules gliales...), expliquant l'action de la vitamine D sur le système nerveux central (27). Elle participe à ce niveau à :

- La régulation du métabolisme des neurotransmetteurs (dopamine, acétylcholine, sérotonine),
- et à la régulation de la synthèse de facteurs comme le NGF (*Nerve Growth Factor*) ou le GDNF (*Glial Cell line-derived Neurotrophic Factor*).

La vitamine D agit également sur le système nerveux périphérique où elle influence les vitesses de conduction nerveuse.

La vitamine D posséderait ainsi des propriétés neuro-protectrices, anti-dégénératives et vasculo-protectrices.

Action sur la prolifération et la différenciation cellulaires

La vitamine D intervient dans la régulation de la prolifération cellulaire, de la différenciation cellulaire, de l'apoptose et de l'angiogenèse, notamment par l'intermédiaire de protéines régulatrices comme p21 et p27, dont elle génère la synthèse (9).

A ce sujet, une étude publiée en 2012, a mis en évidence un mécanisme de régulation de la prolifération et de la maturation précisément des cellules cancéreuses, impliquant la vitamine D et la protéine cMYC (29). D'après cette étude, la vitamine D régit le taux de production et la dégradation de la protéine cMYC, impliquée dans la multiplication et la différenciation des cellules cancéreuses. Cela suggère que la vitamine D est capable de ralentir l'évolution des cellules précancéreuses en cellules malignes et de freiner leur prolifération.

Action sur les réponses immunitaire et inflammatoire et les processus infectieux

De nombreuses études suggèrent que la vitamine D exerce un effet immuno-modulateur et un effet anti-infectieux, du fait de la présence de VDR et de 1- α -hydroxylase dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigènes (**Figure 13**) (30) (31) (32).

La vitamine D a une action :

- D'inhibition de l'immunité acquise par la réduction de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines.
- Et de stimulation de l'immunité innée : expliquée par une surexpression du VDR et de la 1- α -hydroxylase par les macrophages et monocytes exposés à un agent infectieux. La 1,25(OH)₂D est à l'origine de la production de protéines (comme la cathélicidine), agissant comme des antibiotiques naturels luttant contre l'agent infectieux. Elle diminue également la réponse inflammatoire locale et systémique, par régulation de la production de cytokines (12) (30).

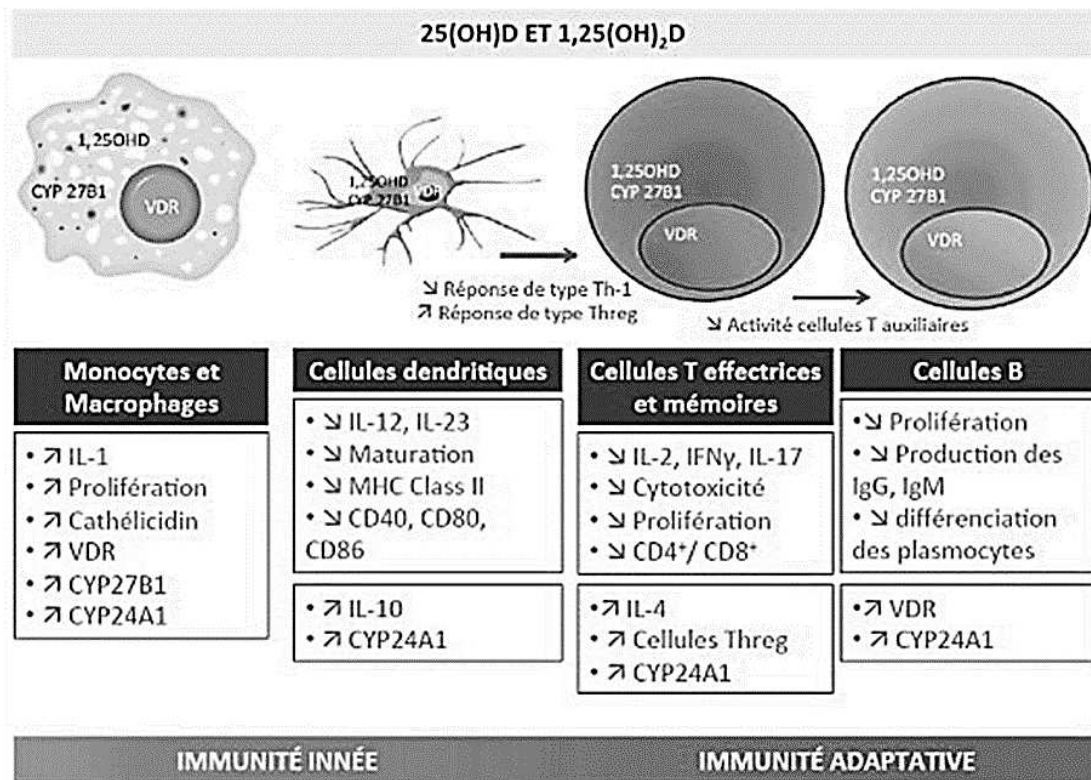


Figure 13. Actions immunomodulatrices de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)₂D sur les monocytes et les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et B effecteurs et mémoires (32).

Action sur le système cardiovasculaire

Les mécanismes d'action de la vitamine D sur le système cardiovasculaire sont complexes. On distingue entre autres les effets suivants (**Figure 14**) (33) :

- action inhibitrice sur le système rénine-angiotensine (34).
- effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires, diminuant la production de cytokines et la prolifération des lymphocytes impliqués dans l'athérogenèse (35).
- effets de réduction de la protéinurie (36).

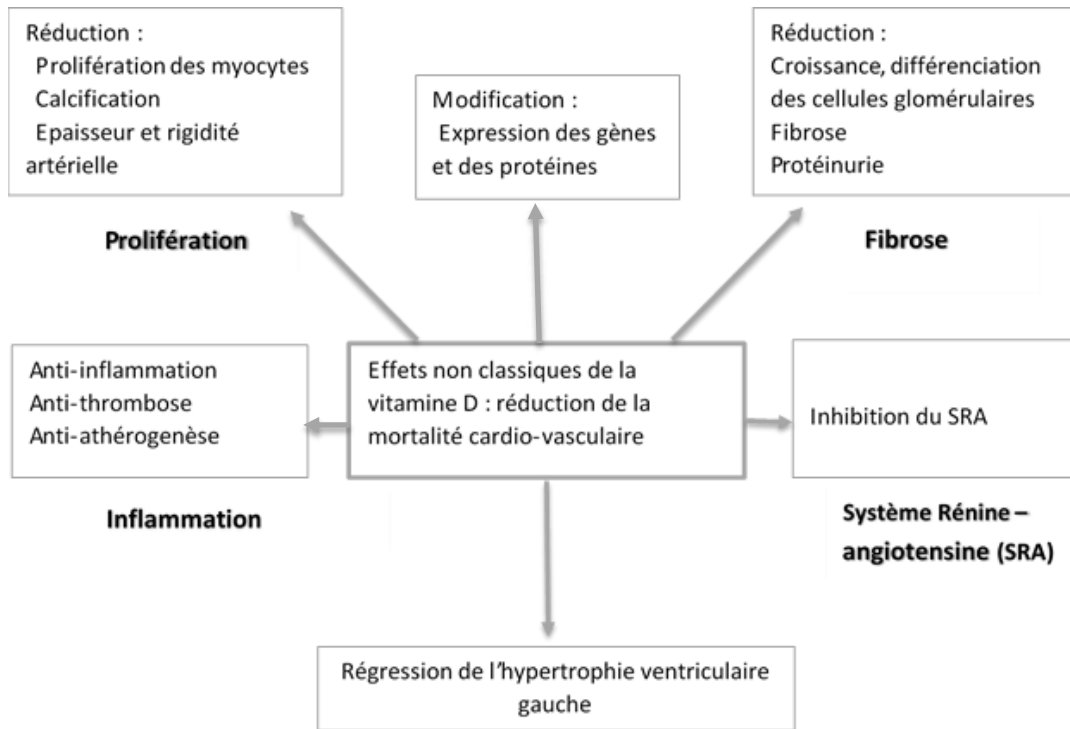


Figure 14. Mécanismes d'action de la vitamine D sur le système cardiovasculaire (33).

Métabolisme glucidique

La vitamine D joue très certainement un rôle dans la régulation du métabolisme glucidique, mais les mécanismes exacts demeurent encore flous et le lien de cause à effet reste encore à démontrer. Sur des modèles animaux, ses effets stimulateurs sur la sécrétion d'insuline sont bien documentés, ils sont beaucoup plus modestes dans les études cliniques (37).

2. L'HYPOVITAMINOSE D

2.1. Evaluation du statut vitaminique

Initialement, les réserves en vitamine D étaient appréciées par la clinique. En effet, c'était la présence de signes cliniques du rachitisme chez l'enfant et de l'ostéomalacie carencielle chez l'adulte qui permettait de définir la carence en vitamine D.

Mais ces signes cliniques, surtout chez l'adulte, étant peu spécifiques, le diagnostic restait souvent ignoré. Et cela ne correspondait qu'à des taux très bas de vitamine D circulante.

C'est alors que la possibilité de doser directement la vitamine D plasmatique est devenue essentielle à la détermination du statut vitaminique D de l'individu.

2.1.1. *Mesure de la 25 (OH) vitamine D*

- **Ce sont les taux de 25 (OH) vitamine D qui reflètent les stocks en vitamine D de l'organisme et, seul son dosage permet d'évaluer avec précision le statut vitaminique de l'individu.**

Pourquoi dose-t-on la 25(OH)D et non la 1,25(OH)₂D, le métabolite actif ?

D'une part la 25(OH)D possède un rôle physiologique important :

- Elle est le substrat pour la formation de la 1,25(OH)₂D.
- Elle aurait une action directe sur l'absorption de calcium au niveau intestinal, certes bien moindre que la 1,25(OH)₂D.
- Les parathyroïdes peuvent la transformer localement en 1,25(OH)₂D du fait de la présence d'une 1- α -hydroxylase, modulant ainsi leur propre sécrétion de PTH (12).

D'autre part, un déficit modéré en vitamine D entraîne une diminution de l'absorption intestinale de calcium, qui augmente secondairement la sécrétion de PTH, qui elle-même stimule la production de 1,25(OH)₂D via la 1- α -hydroxylase. Ainsi, lors d'un déficit en vitamine D, la concentration de 1,25(OH)₂D peut être normale, augmentée ou diminuée (9).

On comprend donc pourquoi le taux de 25(OH)D est un bon indicateur du statut vitaminique D de l'individu, contrairement à la 1,25(OH)₂D. Le dosage de la 1,25(OH)₂D n'est réservé qu'à quelques situations particulières (bilan d'insuffisance rénale chronique, diagnostic étiologique d'une hypercalcémie à PTH basse, rachitismes vitamino-résistants...) (38).

➤ **Lorsque l'on souhaite connaître le statut vitaminique d'un individu, le dosage de la 25(OH)D doit comprendre les deux formes circulantes : la 25(OH)D₂ et la 25(OH)D₃ (38).**

Les concentrations de 25(OH)D sont exprimées soit en nmol/L soit en ng/ml, avec un facteur de conversion de 2.496 (arrondi à 2.5).

2.1.2. Propriétés du dosage de la 25 (OH) vitamine D

Description des techniques de dosage

Il existe deux techniques de dosage de la 25(OH) vitamine D (39) :

- Les techniques immunologiques qui se déclinent en trois sous-groupes : radioimmunologiques, enzymoimmunologiques et luminoimmunologiques selon que le marqueur est respectivement un isotope, une enzyme ou une molécule phosphorescente. Le principe de ces méthodes est que la 25(OH) vitamine D et un traceur marqué entrent en compétition pour la reconnaissance d'un anticorps anti-25(OH)D.
- Les techniques séparatives, non immunologiques, à détection directe, parmi lesquelles on distingue la chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) et la spectrométrie de masse.

En France, les techniques principalement utilisées par les laboratoires d'analyses médicales sont les techniques enzymoimmunologiques et luminoimmunologiques, alors que les techniques séparatives, de technicité plus lourde et difficile, sont plutôt réservées à la recherche.

Le coût moyen d'un dosage se situe aux alentours de 20 euros.

En ce qui concerne la conservation du prélèvement sanguin, il n'y a pas de précaution particulière à prendre si le dosage est effectué le jour même (conservation à température ambiante), en raison

de la grande stabilité de la 25(OH)D. En revanche, il est préférable de le conserver à -20°C si le dosage est effectué un autre jour (38).

Particularités et inconvénients des techniques de dosage actuelles

L'ensemble des techniques précédemment citées sont marquées par les mêmes faiblesses : standardisation non homogène, manque de spécificité et manque de fiabilité (39).

- **Une standardisation non homogène**

Actuellement, il n'existe aucune méthode de référence pour le dosage de la 25(OH) vitamine D, aucune standardisation des mesures. Chaque laboratoire est libre de choisir sa technique de dosage parmi celles disponibles sur le marché.

Cependant, le *National Institute of Standards and Technology* (NIST) a mis au point une méthode de dosage par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS), qui pourrait bien devenir dans un avenir proche la méthode de référence de dosage de la 25(OH) vitamine D, réglant ainsi les problèmes de standardisation (40).

C'est dans ce sens que la Société Roche Diagnostics a développé une nouvelle technique, appelée *Trousse Roche Elecsys® Vitamin D total* par méthode LC-MS/MS (41). Son apparition fait suite à un arrêt de commercialisation en avril 2011 du précédent kit *Elecsys® Vitamine D₃*, qui, ne dosant que la vitamine D₃, était responsable d'une sous-estimation des mesures. Ce nouveau kit mesure quant à lui les 25(OH)D₂ et D₃ et est d'utilisation facile en routine. Il a été commercialisé en mai 2011 ; il garantirait précision, fiabilité, standardisation et conformité aux normes NIST avec un coefficient de corrélation entre le kit *Elecsys®* et la méthode LC-MS/MS de 0.895. Mais ce kit Roche n'a pas été reconnu pour le moment comme une méthode de référence nationale et ne semble pas encore commercialisé à grande échelle ni généralisé à l'ensemble des laboratoires.

- **Des problèmes de spécificité**

L'Afssaps a réalisé un état des lieux de la spécificité des différentes techniques de dosages disponibles sur le marché français en 2009 (**Tableau 2**) et a émis des *Recommandations à destination*

des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D (42). Elle recommande vivement aux biologistes de « vérifier la pertinence des résultats au regard des traitements prescrits et du dispositif de diagnostic in vitro utilisé » (39). A noter que cette recommandation étant antérieure à la commercialisation du nouveau kit Roche vitamine D totale, celui-ci ne figure pas dans la liste ; de même le kit Roche D₃ cité a été retiré du marché depuis.

Tableau 2. Spécificité des techniques de dosage de la 25(OH)D disponibles en France en 2009, d'après l'Afssaps (42)

| FABRICANT | NOM DU DISPOSITIF | REACTIONS CROISEES |
|-------------------|--|--|
| BIOSOURCE | 25 OH – Vit D3 – RIA CT | 25 OH – Vit D3 - 100% 25 OH – Vit D2 - 0,6% 1,25 (OH) ₂ – Vit D3 - 84%* |
| DIASORIN | LIAISON 25 OH – Vitamine D TOTAL | 25 OH – Vit D2 – 104% 25 OH – Vit D3 – 100% 1,25 (OH) ₂ Vit D2 – 40% * 1,25 (OH) ₂ Vit D3 – 17% * |
| | 25- Hydroxyvitamin D- ¹²⁵ I RIA kit | 25 OH – Vit D2 – 100% 25 OH – Vit D3 – 100% 1,25 (OH) ₂ Vit D2 – 11% * 1,25 (OH) ₂ Vit D3 – 11% * |
| IDS | 25 hydroxy vitamin D EIA | 25 OH – Vit D3 – 100% 25 OH – Vit D2 – 75% |
| | 25 hydroxy vitamin D RIA | 25 OH – Vit D3 – 100% 25 OH – Vit D2 – 75% |
| ROCHE DIAGNOSTICS | VITAMIN D3 (25-OH) | <i>Retiré du marché en 2011</i> |

* les concentrations des formes 1,25-(OH)₂ sont environ 1000 fois plus basses que les concentrations des formes 25-OH

A noter également que les techniques ELISA adaptées sur automates sont à éviter en raison de certains problèmes de surdosage rapportés, tant que le mécanisme n'est pas éclairci (38) (43).

Il est nécessaire de choisir une technique qui dose les deux formes circulantes D₂ et D₃. Hors, on remarque que certains laboratoires ne dosent que la D₃, sous-estimant alors la concentration de 25(OH)D réelle.

La détermination du statut vitaminique D d'un individu dépend donc, à l'heure actuelle, du laboratoire dans lequel le dosage a été réalisé et de la technique utilisée.

- Fiabilité des mesures

En l'absence de protocole de dosage de référence, on peut se poser la question de la fiabilité des mesures, non seulement de celles fournies par les laboratoires d'analyses médicales en pratique courante mais également de celles sur lesquelles s'appuient les études publiées dans la littérature.

Le GRIO, dans ses dernières recommandations de 2011 (38) soulève la nécessité pour les laboratoires de participer à un contrôle de qualité externe. Cependant, en raison de la nature hydrophobe de la 25(OH) vitamine D, les programmes de contrôle ne proposent pas tous de « vrais échantillons sériques » et, de ce fait, ne permettent pas de comparer les techniques entre elles ; on parle d' « effet matrice ». Le GRIO recommande de trouver un contrôle qualité fiable tel que le programme anglais DEQAS (*International vitamin D quality assessment scheme*).

Lors d'un contrôle qualité externe des dosages de 25(OH) vitamine D, réalisé par DEQAS en 2008, les coefficients de variation observés sur 5 échantillons auprès de 437 laboratoires étaient de 11 à 25% (44).

L'Afssaps a elle-même réalisé en 2011 un contrôle qualité concernant les dosages de 25(OH) vitamine D sur 889 laboratoires d'analyses médicales (45). Les résultats ont été obtenus sur 485 de ces laboratoires (**Tableau 3 ; Figure 15**). Ceux-ci montrent que la dispersion inter-laboratoire globale est correcte (Coefficient de variation : CVTr : 11,25%). Les deux tiers des trousseaux utilisés présentent une précision correcte avec des coefficients de variations inter-laboratoires intra-réactifs < 10%. . On peut conclure que les techniques les plus utilisées par ces laboratoires donnent des résultats relativement homogènes. En revanche, on remarque que les résultats obtenus par HPLC sont beaucoup trop dispersés avec des valeurs moyennes largement supérieures aux autres techniques (CVTr :25,55%).

Tableau 3. Résultats de la 25(OH) vitamine D (nmol/L) obtenus lors de l'étude menée par l'Afssaps en 2011 (45).

| code | distributeur | nom | Nbrt | Moytr | CVtr |
|------|-------------------------|---------------------------------------|------|--------|-------|
| | | Toutes techniques | 485 | 118,79 | 11,25 |
| B9 | DIASORIN S.A. | 25-OH vitamin D 125I RIA kit | 9 | 136,56 | 10,91 |
| AG | IDS | 25 OH RIA | 6 | 114,90 | 1,52 |
| 2X | | DOSAGE PAR HPLC | 6 | 186,83 | 25,55 |
| NG | IDS/INGEN | 25 OH Elisa | 58 | 113,06 | 13,87 |
| RD | ROCHE Diag. | Elecsys Vitamin D total | 148 | 117,49 | 6,04 |
| RJ | ABBOTT Diag. | Architect 25 OH Vitamin D | 56 | 101,78 | 4,78 |
| S8 | DIASORIN S.A. | Liaison 25-OH vitamin D Total | 125 | 126,62 | 8,41 |
| SC | IDS | 25 OH Isys | 37 | 112,56 | 7,97 |
| SI | SIEMENS MED.SOL. DIAGN. | ADVIA Centaur / Centaur CP Vitamine D | 35 | 160,92 | 8,09 |

Pour 1 laboratoire dosage effectué par LC-MS/MS, résultat : 172 nmol/l.

Pour 4 laboratoires, dosage effectué avec la trousse Elisa Euroimmun BIOADVANCE, résultats : 219 – 239 – 239 - >300 nmol/l.

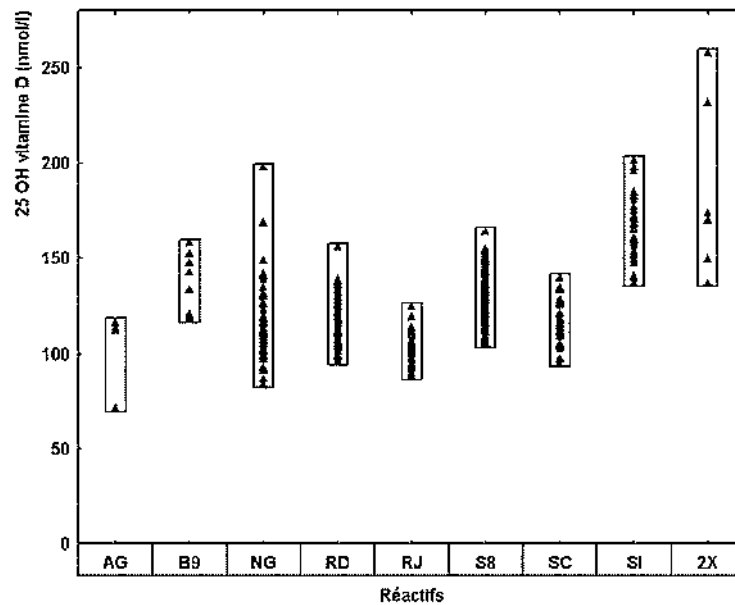


Figure 15. Résultats individuels obtenus avec les réactifs les plus utilisés. Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles les résultats individuels. Afssaps, 2011 (45). NB : pour les codes utilisés, se référer au tableau précédent.

2.1.3. *La prescription de dosages et l'interprétation des résultats nécessitent la vigilance du praticien*

En l'absence de technique de référence, il est indispensable pour le praticien de respecter certaines règles de prescription et de rester vigilant quant à l'interprétation des dosages (38) :

- Le libellé de la prescription devrait mentionner : « *dosage de la 25(OH) vitamine D : D₂+D₃* ».
- Vérifier que *les deux formes* ont bien été dosées et n'interpréter que la somme des deux, surtout si le patient est supplémenté en vitamine D₂.
- Se méfier de résultats de surdosage lors de l'utilisation de certaines techniques.
- A l'inverse se méfier de résultats qui paraissent anormalement bas (par exemple si le dosage ne porte que sur la D₃).
- Se désaffranchir des normes publiées par le laboratoire. A ce sujet, Heaney écrivait en 2000 dans un communiqué « *Lorsqu'il prescrit et interprète un dosage de vitamine D, le médecin doit, dans virtuellement tous les cas, ignorer les normes publiées par le laboratoire* » (46).

Ceci nous amène donc à aborder la question de la définition des seuils de : carence, insuffisance, normalité et toxicité ; autre sujet de controverses en matière de vitamine D.

2.2. Valeurs de référence : controverses et nouvelles définitions

2.2.1. *Comment les valeurs seuils sont-elles établies ?*

2.2.1.1. Détermination habituelle des valeurs seuils

De façon habituelle, pour déterminer les valeurs de référence d'un paramètre biologique, on mesure ce paramètre chez un grand nombre de sujets considérés comme étant en bonne santé (population dite de référence). On calcule alors un intervalle de référence, correspondant à plus ou moins deux écarts types autour de la moyenne et représentant 95 % de la population.

Si l'on applique cette méthode pour la vitamine D, les concentrations sériques de référence s'étendent de 10 à 55 ng/ml (soit 25 à 137,5 nmol/L) (47).

Cependant, cette méthode ne peut être valable et consensuelle en raison de la grande variabilité des concentrations de 25 (OH) vitamine D en fonction de la saison où le prélèvement est effectué, de la latitude et des caractéristiques propres de l'individu (âge, pigmentation, IMC...).

Ainsi, différentes approches ont été proposées afin de déterminer les valeurs de référence de façon plus adaptée.

2.2.1.2. Détermination des valeurs de référence selon d'autres critères

➤ **Relation entre les concentrations sériques de 25(OH)D et de PTH**

La grande majorité des études a constaté une relation inverse entre les concentrations de 25(OH)D et celles de PTH. Cette relation n'est cependant pas linéaire puisque la PTH diminue jusqu'à ce que la 25(OH)D atteigne une valeur seuil, au-dessus de laquelle la PTH atteint un plateau (9) (12).

Pour déterminer cette valeur seuil, de nombreuses études ont cherché à définir la concentration de 25(OH)D en deçà de laquelle la PTH peut augmenter, c'est-à-dire lorsqu'elle engendre une hyperparathyroïdie secondaire. Cette valeur (représentant une « limite inférieure de la normalité ») a été fixée à 30 ng/ml (soit 75 nmol/L) par de nombreux auteurs (12) (34) (47) (48).

Cependant, cette valeur est controversée car dépendrait des apports calciques journaliers. En effet, pour des apports calciques de 1 200 à 1 500 mg/j, la valeur seuil est située à environ 20 ng/ml (soit 50 nmol/L) alors que pour des apports de 700 à 1 000 mg/j, cette valeur est située à environ 30 à 32 ng/ml (soit 75 à 80 nmol/L) (12) (49).

A noter qu'une carence en magnésium pourrait également influencer la réponse parathyroïdienne.

➤ **Relation entre les concentrations sériques de 25(OH)D et les capacités d'absorption intestinale de calcium**

Il n'est pas facile de mesurer l'absorption intestinale de calcium. Les études sur le sujet, bien que peu nombreuses, suggèrent que cette absorption augmente lorsque les concentrations de 25(OH)D augmentent jusqu'à 32 ng/ml (soit 80 nmol/l) et n'est plus modifiée au-delà (50).

➤ **Relation entre les concentrations sériques de 25(OH)D et la densité minérale osseuse**

Selon certains auteurs, la densité minérale osseuse (DMO) pourrait constituer un meilleur marqueur que la PTH pour déterminer la concentration de 25(OH)D optimale, située entre 36 à 40 ng/ml (soit 90 et 100 nmol/L) (51).

➤ **Relation entre les concentrations sériques de 25(OH)D et l'apparition de certaines maladies**

Il est assez clairement établi que le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte sont associés à des concentrations de 25(OH)D très basses, inférieures à 5 à 10 ng/ml (soit 12 à 25 nmol/L) (51).

Par ailleurs, de nombreuses études suggèrent une relation entre des concentrations de 25(OH)D basses et la fréquence de certaines maladies comme certains cancers, le diabète, la sclérose en

plaques, la polyarthrite rhumatoïde, la tuberculose, l'hypertension artérielle... Mais les valeurs seuils ne sont pas clairement établies.

➤ **Relation entre les concentrations sériques de 25(OH)D et ses effets positifs attendus en terme de diminution des risques**

Les concentrations de 25(OH)D qui auraient montré des effets positifs sur la diminution des risques de certains évènements ou maladies sont :

- 30 à 40 ng/ml (soit 75 à 100 nmol/L) pour la diminution du risque de fracture (52).
- 24,4 à 36 ng/ml (soit 61 à 90 nmol/L) pour la diminution du risque de chutes (53).
- 38,4 ng/ml (soit 96 nmol/L) pour la diminution du risque de cancers (54).

Ces résultats sont issus d'études d'intervention, peu nombreuses et restent à démontrer par des études de plus grande envergure.

- Le **Tableau 4** résume les résultats des valeurs de référence obtenues par les différentes approches décrites ci-dessus :

Tableau 4. Détermination des valeurs de référence selon les différentes approches (Le facteur de conversion de ng/ml à nmol/L est de 2,496).

| Méthode de calcul | Valeur (étendue) | |
|-----------------------------------|------------------|-------------|
| | nmol/L | ng/ml |
| Moyenne +/- 2 écarts-type | (25 – 137,5) | (10 – 55) |
| Hyperparathyroïdie secondaire | (75 – 80) | (30 – 32) |
| Absorption intestinale de calcium | 80 | 32 |
| Rachitisme / Ostéomalacie | (12 – 25) | (5 – 10) |
| Densité minérale osseuse | (90 – 100) | (36 – 40) |
| Risque de fractures | (75 – 100) | (30 – 40) |
| Risque de chutes | (61 – 90) | (24,4 – 36) |
| Risque de cancers | 96 | 38,4 |

2.2.2. Les valeurs de référence : synthèse des propositions d'experts

La détermination des valeurs de référence est encore un sujet de débats et de controverses et la définition des termes « carence », « insuffisance », « suffisance », « intoxication » ne fait pas encore l'objet d'un consensus.

Le **Tableau 5** résume les valeurs de référence, exprimées en ng/ml, que l'on retrouve dans la littérature. Un tableau de correspondance des valeurs en nmol/L est disponible en **Annexe 1**.

Tableau 5. Valeurs de référence exprimées en **ng/ml** et définitions des termes *carence*, *insuffisance*, *taux recommandé* et *toxicité* émises par les principales sociétés savantes (39).

| Définitions | ANZBMS , ESA, OA ⁽¹⁾ (2005) (55) | ENNS ⁽²⁾ (2006) (56) | Conseil Supérieur de la Santé (Belgique) (2009) (57) | IOF ⁽³⁾ (2010) (58) | Canadial medical association Osteoporosis (Canada) (2010) (59) | IOM ⁽⁴⁾ (2011) (60) | GRIO ⁽⁵⁾ (2011) (38) | US Endocri ne society (2011) (61) | Académie Nationale de médecine (2012) (8) |
|----------------------------|---|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| Carence | <5 | <5 | NR | NR | <10 | NR | <10 | <20 | <12 |
| Insuffisance | 5-10 | 5-10 | <12 | NR | 10-30 | NR | 10-30 | 21-29 | |
| | 10-20 | 10-20 | >20 | >30 | >30 | >20 | 30-70 | 30-100 | >20 |
| Taux recommandé | >20 | >= 20 | >20 | >30 | >30 | >20 | 30-70 | 30-100 | >20 |
| Toxicité | NR | NR | NR | NR | >100 | >50 | >150 | >100 | >100 |

¹ Australian New Zealand bone and mineral society, Endocrine Society of Australia, Osteoporosis Australia ; ² Etude Nationale nutrition Santé ; ³ International osteoporosis foundation ; ⁴ Institute of medicine ; ⁵ Groupe de Recherche et d'Information sur les ostéoporoses.

+ déficience sévère ; ++ déficience modérée ; +++ risque de déficit

: Position non consensuelle au sein de l'IOF

* Si apports calciques moyens de l'ordre de 1200-1500 mg/j ; ** Si apports calciques moyens de l'ordre de 700-1000 mg/j

Devant la diversité de propositions de seuils de référence, que retenir ?

Si le terme de « carence » est clairement défini comme une concentration de 25(OH)D inférieure à 10 ng/ml, responsable d'ostéomalacie, les termes d'insuffisance et de statut optimal ne mettent pas en accord tous les auteurs.

Le seuil de 30 ng/ml est le seuil actuellement retenu par une grande majorité pour définir le statut optimal d'un individu (9) (12) (34) (51) (62). L'Endocrine Society, aux Etats-Unis, a publié en 2011 un guide pratique pour l'évaluation, le traitement et la prévention du déficit en vitamine D (61) et définit le seuil normal comme étant supérieur à 30 ng/ml. En France, le GRIO (38) partage cette définition et les laboratoires d'analyses médicales la proposent également dans leurs comptes rendus. Cette concentration de vitamine D semble être la concentration minimale requise afin d'optimiser l'absorption intestinale de calcium et de prévenir la réaction hyperparathyroïdienne secondaire, optimisant ainsi les effets squelettiques de la vitamine D (16).

Cependant, l'Institute of Medicine (IOM), dans un rapport de 2011 concernant les références d'apport en calcium et en vitamine D, conteste cette définition et définirait plutôt le seuil de normalité comme une concentration supérieure à 20 ng/ml (60). Selon l'IOM, il n'existerait pas de bénéfice en terme de santé osseuse pour des concentrations supérieures à 20 ng/ml pour la population générale et le seuil de 16 ng/ml semblerait même suffisant pour environ la moitié des individus. Dans un rapport de 2012, l'IOM conteste d'ailleurs les conclusions de l'Endocrine Society, qui n'aurait, selon lui, intégré que des populations à haut risque, ne rendant pas en compte de la réalité pour la population générale (63).

En 2013, la société européenne « ESCEO » (64) semble partager cet avis en fixant à 20 ng/ml la concentration minimale, optimale pour une bonne santé osseuse. Au-delà, il n'existerait pas de bénéfice additionnel clair, sauf pour le sujet âgé fragile, à risque de chute et/ou fracture, chez qui le seuil serait fixé à 30 ng/ml.

Ces controverses ne permettent donc pas non plus de définir précisément le terme d'« insuffisance », située entre le seuil de carence de 10 ng/ml et le seuil de suffisance, 20 ou 30 ng/ml ?

Ces définitions s'appuient sur les seuls critères osseux et des seuils plus élevés pourraient bien être nécessaires afin de maximiser les effets positifs de la vitamine D sur les autres tissus, non squelettiques. Des études complémentaires sont attendues afin d'y apporter une réponse.

2.3. Epidémiologie : prévalence de l'hypovitaminose D

La prévalence de l'hypovitaminose D varie selon les seuils de référence définis précédemment. Cependant, quels que soient les seuils utilisés, l'hypovitaminose D serait une situation largement répandue à travers le monde, où l'on estime à 1 billion le nombre de personnes touchées (<30 ng/ml) (9).

L'Etude Nationale Nutrition Santé 2006-2007 a réalisé un état du statut vitaminique D de la population adulte en France métropolitaine (65). Les analyses ont concerné 1587 adultes indemnes de toute supplémentation vitaminique médicamenteuse. De cette étude ressortent les résultats suivants (selon les valeurs de référence définies par l'ENNS (**Tableau 4**)) (56) :

- la concentration moyenne en 25(OH)D était de 23 ng/ml.
- 36,7% des adultes présentaient un risque de déficit (25(OH)D entre 10 et 20 ng/ml).
- 4,4% des adultes présentaient une déficience modérée (25(OH)D entre 5 et 10 ng/ml)
- la prévalence d'une déficience sévère (<5 ng/ml) était quasi nulle.

Mais, si l'on se réfère à la définition de l'insuffisance fournie par le GRIO et reconnue par une majorité (<30 ng/ml), la prévalence de l'hypovitaminose D dans cette même population serait plus élevée, de l'ordre de 80%, dont 4,8% de sujets en situation de carence (< 10ng/ml) (65).

Les chiffres de prévalence obtenus par d'autres études françaises et européennes sont résumés dans le **Tableau 6** (12).

Tableau 6. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D (< 30 ng/ml soit 75 nmol/l, mesurée par la méthode de dosage RIA Diasorin) dans quelques études françaises et européennes (12).

| Référence | Population | Lieu | Pourcentage d'insuffisances en vitamine D (25OHD < 30 ng/mL) |
|--|---|---|--|
| Etude DHEAge Souberbielle JC et al. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3086-3090 | 280 sujets en bonne santé (140 H, 140 F), 60-79 ans | France région parisienne | 88 % |
| Etude Suvimax Chapuy MC et al. Osteoporos Int 1997; 7:439-443 | 1579 sujets en bonne santé (805 F, 774 H) 35-60 ans | France toutes régions | 78 % |
| Fardellone P et al., Rev Rhum Engl Ed 1995; 62:576-581 | 126 patients institutionnalisés (99 F, 27H), âge moyen de 84 ans 2606 femmes ménopausées ostéoporotiques (âge moyen : 68 ans) | France (Picardie, région parisienne, Montpellier) | 100 % |
| Lips P et al., J Intern Med 2006; 260:245-254. | | France | 49,7 % |
| | | Suisse | 63,3 % |
| | | Pays-bas | 52,0 % |
| | | Royaume-Uni | 74,5 % |
| | | Allemagne | 68,0 % |
| | | Espagne | 64,7 % |

Ainsi, on peut conclure que l'hypovitaminose D est très fréquente, avec une prévalence allant de 50 à 100% des sujets selon la latitude, la saison et les caractéristiques de la population concernée.

2.4. Etiologies et facteurs pré-disposants

Le **Tableau 7** répertorie les différentes causes d'hypovitaminose D, qu'elles soient intrinsèques ou extrinsèques à l'individu. Ces étiologies sont la simple déduction des éléments développés dans la première partie « *Origine et métabolisme de la vitamine D* » (6) (9).

Tableau 7. Causes d'insuffisances et carences en vitamine D, d'après Holick (9).

| Causes | Conséquences |
|---|---|
| Réduction de la synthèse cutanée | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation de crèmes solaires, absorption des rayons UVB par la crème | Réduction de synthèse de vitamine D ₃ (écran 8 de 92%, 15 de 99%) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Peau pigmentée, absorption des rayons UVB par la mélanine | Réduction de synthèse de vitamine D ₃ (+/- 99%) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Age, réduction des quantités de 7-désoxycholestérol dans la peau | Réduction de synthèse de vitamine D ₃ d'environ 75% après 70 ans |
| <ul style="list-style-type: none"> • Saison, latitude et heure de la journée (la quantité d'UVB pénétrante dépend de l'angle des rayons du soleil) | Au-delà de 35° Nord (Atlanta), peu ou pas de vitamine D ₃ produite entre novembre et février |
| <ul style="list-style-type: none"> • Greffe de peau après brûlure, réduction des quantités de 7-désoxycholestérol dans la peau | Diminution des capacités de production de vitamine D ₃ |
| Alimentation au sein | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pauvreté du lait de la mère en vitamine D | Risque de carence lors de l'allaitement exclusif |
| Diminution de la biodisponibilité | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Malabsorption : réduction de l'absorption des graisses et vitamines liposolubles, maladie coeliaque, mucoviscidose, maladie de Crohn, maladie de Whipple, bypass chirurgical, cholestase... | Réduction de la vitamine D absorbée |
| <ul style="list-style-type: none"> • Obésité : séquestration de vitamine D dans le tissu graisseux | Réduction de la vitamine D disponible |
| Diminution de la synthèse de 25(OH)D | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépatique | Une fonction <90% n'est plus compatible avec aucune synthèse de 25(OH)D |
| Perte urinaire de 25(OH)D | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome néphrotique : perte de 25(OH)D liée à la DBP dans les urines | Perte urinaire instable de 25(OH)D |
| Diminution de la synthèse de 1,25(OH)₂D | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Maladies rénales chroniques | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Avec insuffisance rénale dès 90ml/min ; hyperphosphatémie qui stimule FGF23 entraînant une réduction de l'activité de la 1-α-hydroxylase | Diminution de la phosphaturèse et des taux sanguins de 1,25(OH) ₂ D |

- Avec insuffisance rénale sévère dès 30ml/min ; plus de synthèse adaptée de 1,25(OH)₂D

Hypocalcémie et hyperparathyroïdie secondaire et ostéomalacie

Augmentation du catabolisme

- Anticonvulsivants, glucocorticoïdes, médications anti rejet de greffes et antiviraux

Activation de la transformation du 25 et du 1,25(OH)₂D en acide calcitroïque inactif

Troubles acquis

- Tumeur responsable d'ostéomalacie par sécrétion de FGF23 et autres phosphatonines
- Hyperparathyroïdie primaire entraînant une augmentation du métabolisme des 25(OH)D en 1,25(OH)₂D
- Granulomatoses, sarcoïdose, tuberculose, certains lymphomes : conversion par les macrophages de 25(OH)D en 1,25(OH)₂D
- Hyperthyroïdie qui stimule le catabolisme de la 25(OH)D

Entraîne hypophosphatémie par phosphaturie excessive et diminution de l'absorption intestinale de phosphore, réduction de l'activité 1- α -hydroxylase, taux bas ou normaux et inappropriés de 1,25(OH)₂D

Diminution du taux de 25(OH)D avec taux de 1,25(OH)₂D élevés ou normaux et inappropriés

Diminution du taux de 25(OH)D et élévation du taux de 1,25(OH)₂D

Diminution du taux de 25(OH)D

Affections héréditaires

- Rachitisme pseudocarentiel (ou rachitisme vitamine D dépendant de type 1) par mutation de la 1- α -hydroxylase CYP27B1
- Rachitisme vitaminorésistant type 2 par mutation du gène du récepteur de la vitamine D
- Rachitisme vitaminorésistant type 3 par production excessive de ribonucléoprotéines de liaison
- Rachitisme hypophosphatémique dominant par mutation du gène du FGF23, réduisant sa dégradation
- Rachitisme hypophosphatémique lié à l'X par mutation du gène PHEX entraînant une augmentation de sécrétion de FGF23 et d'autres phosphatonines

Réduction ou absence de synthèse rénale de 1,25(OH)₂D

Résistance partielle ou complète à l'action de la 1,25(OH)₂D avec taux sanguins élevés

Limitation de l'action de transcription de la 1,25(OH)₂D, causant résistance du récepteur et élévation des taux de 1,25(OH)₂D

Entraîne hypophosphatémie par phosphaturie excessive et diminution de l'absorption intestinale de phosphore, réduction de l'activité 1- α -hydroxylase, taux bas ou normaux et inappropriés de 1,25(OH)₂D

Idem

Grâce à la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la vitamine D, il est possible d'identifier des groupes de populations à risque d'hypovitaminose. Les implications pratiques de cette constatation seront détaillées par la suite.

2.5. Conséquences cliniques et maladies associées à l'hypovitaminose D

La vitamine D possédant une multitude d'actions biologiques, son déficit suggère l'apparition de certains signes cliniques ou maladies concernant l'ensemble de ses tissus et organes cibles. Si les conséquences cliniques osseuses sont connues et prouvées depuis longtemps, les conséquences extra-osseuses font l'objet de préoccupations plus récentes et demeurent encore floues (**Figure 16**).

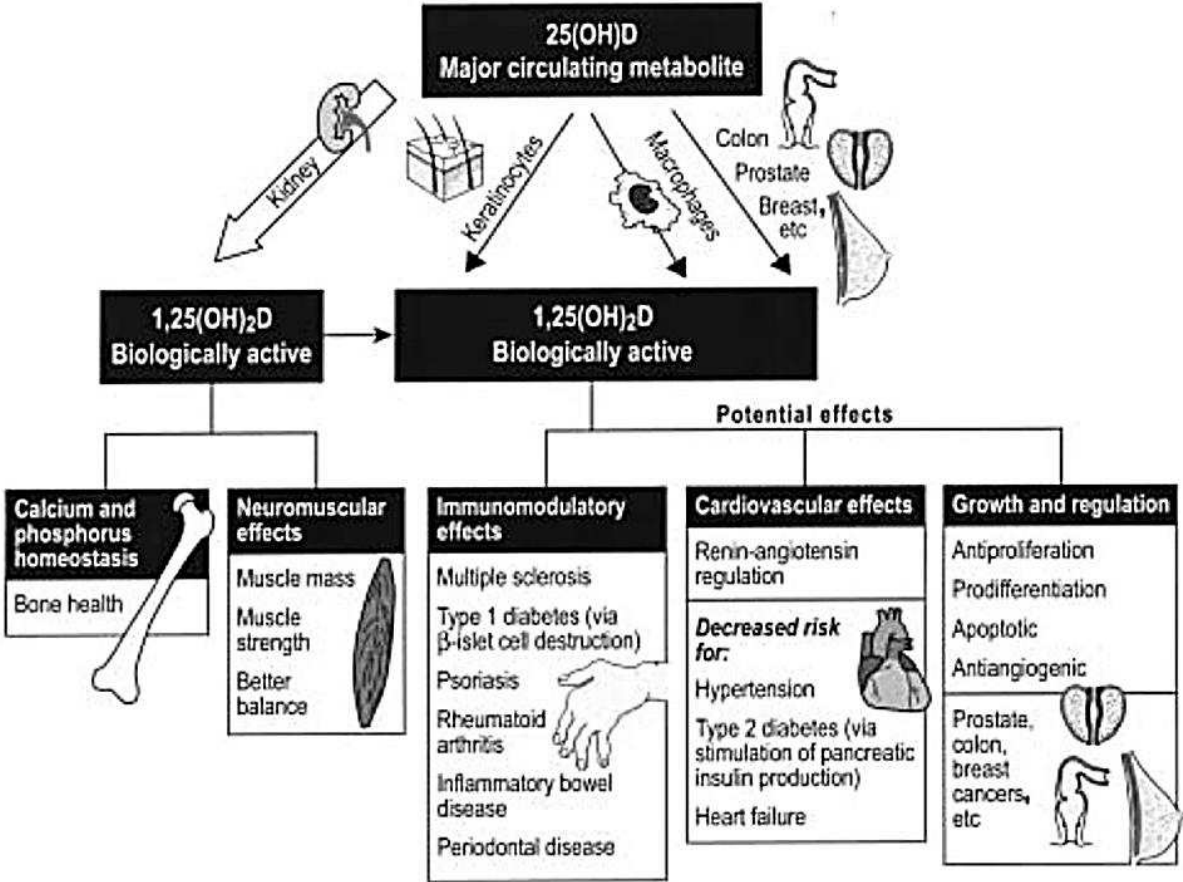


Figure 16. Présentation générale des fonctions endocrines et autocrines de la 1-25 dihydroxyvitamine D et conséquences cliniques de l'hypovitaminose D (16).

2.5.1. *Conséquences cliniques osseuses*

Rachitisme

Il existe plusieurs causes de rachitisme, mais la principale est le rachitisme carenciel, dû à un effondrement du taux circulant de 25(OH)D (< 10 ng/ml).

Il s'agit d'un syndrome touchant l'enfant, résultant d'un défaut de minéralisation osseuse et responsable de déformations du squelette (66) :

- Au niveau crânien : craniotabes après 6 mois, déformations crâniennes, retard de fermeture de la fontanelle antérieure, déformations et fragilités dentaires.
- Au niveau thoracique : protusion sternale, cyphoscoliose et élargissement des jonctions chondro-costales (« chapelet costal »).
- Au niveau des membres : nouures métaphysaires, déformations en genu varum ou valgum, retard de croissance.
- Au niveau musculaire : hypotonie générale avec retard dans l'acquisition de la marche.

Ostéomalacie

Il s'agit d'une ostéopathie généralisée caractérisée par un défaut de minéralisation osseuse et une accumulation de tissu ostéoïde (67) (68), à l'origine d'une fragilité osseuse avec risque de fractures (bassin, thorax, membres inférieurs) (49).

Les symptômes sont peu spécifiques, rendant parfois le diagnostic difficile et retardé : douleurs, asthénie et altération de l'état général, faiblesse musculaire proximale. Parfois elle se complique d'arthropathies arthrosiques et d'algodystrophie et, dans les cas extrêmes, elle peut aboutir à un véritable état grabataire (68).

Le diagnostic devrait être évoqué devant tout syndrome douloureux diffus chez une personne à risque de carence en vitamine D et notamment le sujet âgé institutionnalisé ou confiné à son domicile.

Le diagnostic positif repose sur un faisceau d'arguments cliniques, mais aussi biologiques et radiologiques :

- Biologie :

- Augmentation des phosphatases alcalines, signe constant
- Effondrement de la 25(OH)D < 10 ng/ml
- Hypocalcémie
- Diminution de la calciurie
- Phosphatémie normale ou basse
- Augmentation de la PTH, dans les formes évoluées

- Radiologie :

- *La radiologie standard* : hypertransparence osseuse diffuse ; stries de Looser-Milkman, pathognomoniques et quasi constantes, siégeant au niveau du bassin, des côtes, des cols fémoraux et correspondant à la fracture d'une seule corticale perpendiculaire à l'os et entourée d'un liseré de condensation, aboutissant parfois à une véritable fracture ; déformations osseuses dans les formes évoluées (cyphoscoliose, déformations du bassin, thorax en entonnoir ou en cloche).
- *L'ostéodensitométrie* retrouve une DMO basse en général. Mais celle-ci peut parfois être normale en cas de réaction hyperparathyroïdienne secondaire.
- *La scintigraphie osseuse* (non indiquée) retrouve de nombreux foyers d'hyperfixation, correspondant aux stries.

Ostéoporose et risque fracturaire

En cas de déficit moins important en vitamine D, il n'existe pas de trouble de la minéralisation, mais la tendance hypocalcémique induite entraîne une réaction hyperparathyroïdienne, stimulant ainsi le remodelage osseux et contribuant à long terme à l'apparition d'une ostéoporose (12).

Certaines études, mais pas toutes, ont mis en évidence une relation entre des concentrations basses de vitamine D et une augmentation du risque de fractures de hanche et d'autres fractures non vertébrales (16). Parallèlement, les résultats de certaines d'entre elles sont en faveur d'une réduction du risque fracturaire lors de suppléments vitaminiques D.

Bischoff-Ferrari et *al*, dans une méta-analyse de 2005 (52), ont démontré une diminution de 26% sur les fractures de hanche et de 23% sur les autres fractures non vertébrales après supplémentation quotidienne de 700-800 UI de vitamine D.

Plus récemment, en 2009, une deuxième méta-analyse des mêmes auteurs (69), a conclu à une diminution de 18% du risque de fracture de hanche et de 20% du risque d'autres fractures non vertébrales après supplémentation quotidienne de 400 à 700 UI chez des personnes de plus de 65 ans, versus calcium seul ou placebo. Aucun effet significatif n'a été retrouvé pour des doses inférieures à 400 UI/jour. La diminution du risque de fracture serait donc dose-dépendant. L'étude suggère également une meilleure efficacité de la vitamine D₃ par rapport à la vitamine D₂ concernant la prévention du risque fracturaire.

Ces conclusions ne font cependant pas l'unanimité.

Certaines études suggèrent d'ailleurs que le bénéfice anti-fracturaire de la vitamine D dépend de l'adjonction de calcium et ne peut être attribué à la vitamine D seule (70).

2.5.2. Conséquences cliniques musculaires

Performances musculaires

De nombreuses études sont en faveur d'une relation entre les concentrations de vitamine D, la fonction musculaire et les performances physiques. D'après l'une d'entre elles, réalisées chez 4100 personnes de plus de 60 ans, il existerait une diminution de la fonction musculaire lorsque la concentration en 25(OH)D est inférieure à 40 ng/ml (71).

Par ailleurs, l'expression du VDR dans les cellules musculaires diminuerait avec l'âge (72).

Enfin, d'après une étude portant sur 139 sujets de plus de 65 ans chuteurs et déficients en vitamine D, l'administration de vitamine D améliore significativement les tests d'équilibre et le temps de réaction (73).

Risque de chutes

De ces constatations, certains ont émis l'hypothèse d'une relation entre l'hypovitaminose D et une augmentation du risque de chute, en particulier chez la personne âgée.

Bischoff-Ferrari, qui a beaucoup publié sur ce sujet, a conclu, dans une méta-analyse de 2004, que la supplémentation en vitamine D permettait de réduire le risque de chute de 22% chez la personne âgée comparée au calcium seul ou placebo (53). Cependant, ces conclusions incluent les résultats d'études utilisant le dérivé actif de la vitamine D (1,25(OH)₂D).

Les résultats d'un essai randomisé en double aveugle, portant sur des femmes âgées en long séjour gériatrique, ont montré une réduction de près de 50 % du risque de chute après 3 mois de traitement par une association calcium-vitamine D (1200 mg + 800 UI/ jour) comparé au calcium seul (74).

Cependant, trop peu d'études permettent de déterminer précisément la dose de vitamine D idéale à administrer et le seuil de 25(OH)D optimal à atteindre pour obtenir les effets positifs en termes de réduction du risque de chutes.

Toutefois, selon certains auteurs, ces effets seraient observés à partir de 800 UI de vitamine D par jour (75) et au-delà d'un seuil de 40 ng/ml de 25(OH)D du fait des effets produits sur la fonction musculaire (71).

2.5.3. Conséquences cliniques extra-squelettiques

Cancers

Depuis longtemps, il a été constaté que les personnes vivant dans des hautes latitudes avaient un risque augmenté de cancers du sein, du côlon et de la prostate. De nombreux travaux se sont alors intéressés à l'implication de la vitamine D dans la survenue des cancers et certains d'entre eux ont suggéré que des concentrations de 25(OH)D élevées sont associées à une diminution de la fréquence des cancers et de la mortalité liée au cancer.

Selon Garland et *al*, des taux de 25(OH)D supérieurs à 33 ng/ml sont associés à diminution de 50% du risque de cancer colo-rectal (76) et des taux supérieurs à 52 ng/ml à une diminution de 50% du risque de cancer du sein (77).

Selon Chen et Holick, des taux supérieurs à 20 ng/ml sont associés à une diminution de 50% du risque de cancer de la prostate (78).

L'étude EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), impliquant 10 pays européens et plus de 500 000 participants de 1993 à 1999, a cherché à comprendre la relation entre l'alimentation et la survenue de cancers (79). Elle s'est intéressée entre autres à la vitamine D, dans sa cohorte E3N, et ses conclusions sont les suivantes : un taux élevé de vitamine D sérique et donc des apports élevés en vitamine D sont associés à une diminution des risques de survenue du cancer du sein et du côlon (pas du rectum) et ceci de façon dose-dépendante.

Cependant, à ce jour, il n'a pas été démontré un intérêt à donner de la vitamine D pour prévenir le risque de cancer. D'autres études sont attendues afin de le déterminer.

Processus infectieux

La vitamine D exercerait un rôle protecteur contre de nombreux agents infectieux, que ce soit des virus (virus respiratoires, VIH, hépatites), des bactéries (*S.aureus*, *S. pyogenes*, *E. Coli*, *K. pneumoniae*, mycobactéries...), des parasites ou encore des agents mycosiques (30).

Des observations sur son implication dans la lutte contre certains agents infectieux remontent au début du siècle dernier. Avant l'émergence des premiers antibiotiques, la tuberculose cutanée était traitée avec succès par la lumière à ultra-violets. Puis dans les années 1920, une exposition régulière au soleil faisait partie du traitement de la tuberculose pulmonaire (31). De nombreux travaux ont été réalisés pour déterminer le rôle de la vitamine D dans les infections tuberculeuses, les mécanismes en jeu et son intérêt dans la lutte contre ces infections.

Morcos et *al*. ont rapporté un bénéfice en termes de gain de poids et de résolution des symptômes de la tuberculose chez des enfants traités par 1 000 UI de vitamine D par jour en association au traitement anti-tuberculeux (80).

La diminution de production de vitamine D en l'hiver pourrait être mise en relation avec l'augmentation de l'incidence des infections respiratoires durant cette période (30).

D'après l'étude NHANES III, le risque d'infection des voies respiratoires hautes est plus élevé lorsque la concentration de 25(OH)D est inférieure à 10 ng/ml que lorsque la concentration est supérieure à 30 ng/ml (81).

Dans le cas du VIH, les résultats des principales études sont contradictoires. Certains sont en faveur d'une relation entre des taux bas de 25(OH)D et une diminution du taux de lymphocytes CD4 ; alors que de nombreuses autres n'ont pas mis en évidence cette association (82).

En conclusion, la plupart des études sont en faveur d'une association entre le statut vitaminique D, la susceptibilité aux infections et leur évolution.

Un statut adéquat peut diminuer l'incidence des infections quelle que soit la cause (82).

Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'intérêt préventif et curatif de la vitamine D dans les processus infectieux.

Par ailleurs, il semble que pour obtenir les effets immunomodulateurs et anti-microbiens de la vitamine D, cela nécessite des taux sériques de 25(OH)D plus élevés que le seuil retenu à l'heure actuelle (30 ng/ml).

Maladies auto-immunes

Sclérose en plaques

Certaines études suggèrent une relation entre statut vitaminique D et sclérose en plaques (SEP). L'une d'entre elles, réalisée sur 7 millions de sujets militaires américains, a montré que des concentrations de vitamine D supérieures à 39,6 ng/ml (99,1 nmol/l) étaient associées à une diminution significative du risque de sclérose en plaque (83).

Une autre étude réalisée chez des femmes a montré une diminution de 41% du risque de développer une sclérose en plaque avec des apports de l'ordre de 400 UI par jour de vitamine D (84).

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune d'origine multifactorielle. Du fait de ses activités immuno-modulatrices et anti-inflammatoires, la vitamine D a probablement un rôle à jouer dans l'évolution de cette maladie.

C'est en tout ce que suggèrent la plupart des études, qui ont observé d'une part une relation inverse entre les taux de 25(OH)D et l'activité de la maladie, et d'autre part que des apports faibles en vitamine D augmentaient le risque de poussées de PR. Une récente méta-analyse, publiée en 2012 (85), analysant au total 11 études, rapporte que les sujets avec les apports les plus importants en vitamine D ont un risque diminué de 24% de développer une PR et que la supplémentation vitaminique diminue de 23% son incidence.

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Certaines études sont en faveur d'une relation entre les concentrations de vitamine D et le risque de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

L'étude EPIC (79) a montré une diminution significative de l'incidence de la maladie de Crohn chez les femmes présentant une exposition solaire importante et une alimentation riche en vitamine D. Cette association n'est pas démontrée pour la rectocolite hémorragique.

Psoriasis

Le psoriasis est caractérisé par une hyperprolifération des kératinocytes associée à un état inflammatoire.

Les effets de la vitamine D sur le psoriasis ont été découverts de manière fortuite. Lors d'un traitement par 1α -hydroxylase pour l'ostéoporose, un patient a obtenu une rémission de ses lésions de psoriasis (86).

Actuellement, la vitamine D est utilisée dans le traitement du psoriasis sous forme de crème en application locale (ex : Daivobet® contenant du calcipotriol, analogue synthétique de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$,

associé aux corticoïdes), ou par l'intermédiaire de sa synthèse cutanée lors de la photothérapie. Elle freinerait ainsi la prolifération des kératinocytes et diminuerait l'inflammation locale.

C'est en Allemagne que fut découvert récemment un des mécanismes d'action de la vitamine D dans le psoriasis. C'est en effet la cathélicidine LL-37, protéine anti-microbienne naturelle dont la synthèse est stimulée par la vitamine D, qui, capable de bloquer la réaction inflammatoire cutanée, permettrait d'expliquer le rôle de la vitamine D dans l'évolution du psoriasis (87). Ce qui laisse la perspective à d'autres possibilités thérapeutiques.

Maladies cardio-vasculaires

Il existe une association entre hypovitaminose D et maladies cardio-vasculaires (88).

Certaines études définissent même l'hypovitaminose D comme un facteur de risque indépendant pour toutes les causes et la mortalité cardio-vasculaires.

La vitamine D semblerait (**Figure 17**):

- Avoir une action inhibitrice sur le système rénine-angiotensine-aldostérone et de ce fait diminuer la tension artérielle (88). La majorité des études réalisées suggèrent en effet que des concentrations basses de vitamine D sont associées à des chiffres tensionnels plus élevés et à un risque de développer une hypertension, même si les résultats restent parfois contradictoires. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer les effets d'une supplémentation vitaminique dans la prévention et le traitement de l'hypertension (89).
- Avoir des effets préventifs sur la plaque d'athérome en diminuant son épaisseur et son instabilité (35).
- Avoir des effets sur la réduction de la protéinurie chez les patients atteints de maladies rénales chroniques (36).
- Favoriser la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche (88) (90).

Cependant les mécanismes permettant d'expliquer ces théories sont complexes et des travaux supplémentaires sont nécessaires pour les comprendre et définir précisément les effets protecteurs de la vitamine D (33).

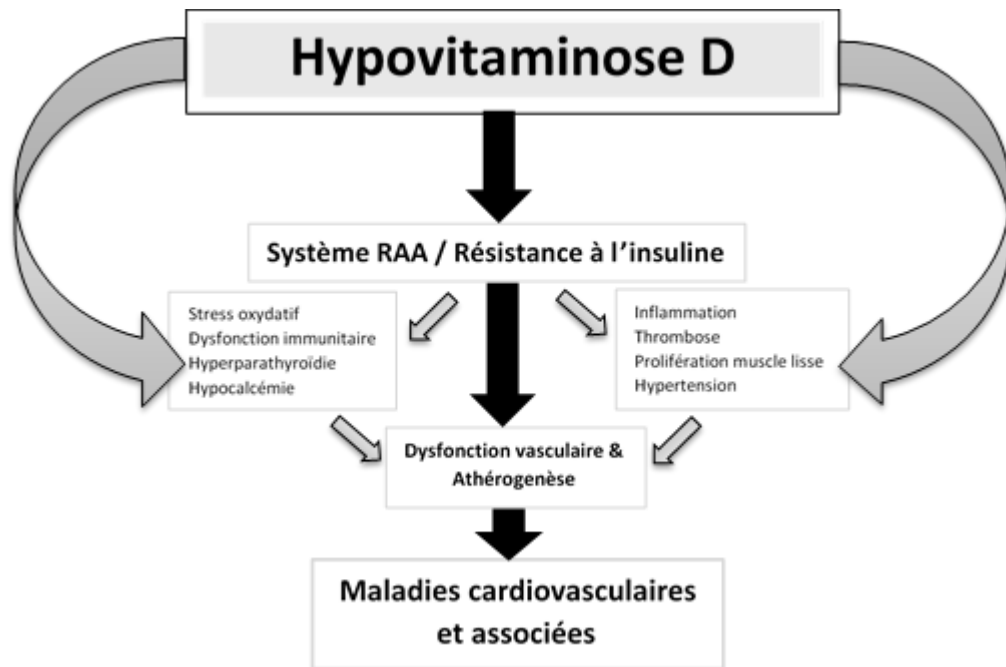


Figure 17. Mécanismes d'action de la vitamine D sur le système cardio-vasculaire et maladies associées (33).

Diabète

Certaines études suggèrent une relation entre hypovitaminose D, intolérance au glucose et diabète (91).

Diabète de type 1

Le risque de développer un diabète de type 1 chez l'enfant serait réduit par l'administration d'une supplémentation en vitamine D, comme le suggère une étude finlandaise portant sur plus de 10 000 enfants: réduction de 80% du risque chez les enfants supplémentés par 2 000 UI/jour et majoration de 20% du risque chez les enfants carencés (92). Les conclusions d'une méta-analyse plus récente

seraient également en faveur de cette hypothèse (93). En revanche, l'étude DAISY, publiée en 2011 et portant sur plus de 2600 enfants, n'a pas mis en évidence une telle association (94).

Diabète de type 2

L'administration quotidienne de 800 UI de vitamine D associée à 1 200 mg de calcium diminuerait le risque de diabète de type 2 de 33%, comparé à la demi-dose (95).

Mortalité globale

L'administration de suppléments vitaminiques D semble être associée à une réduction de la mortalité globale (96).

Cette hypothèse ne fait pas l'unanimité, comme le rapporte la CaMos (Canadian Multicentre Osteoporosis Study) dans une étude récente, qui n'a pas mis en évidence de bénéfice, en terme de mortalité, d'apports en vitamine D (97).

Des investigations complémentaires sont donc nécessaires pour déterminer s'il existe réellement une relation entre le taux de 25(OH)D, la dose de vitamine D quotidienne et la réduction de la mortalité globale.

2.6. Signes biologiques associés à l'hypovitaminose D

- Augmentation de la PTH.
- Diminution de la calciurie des 24 heures.
- Hypocalcémie, hypophosphorémie.
- Augmentation des phosphatases alcalines.

3. L'HYPERVITAMINOSE D

L'hypervitaminose D est définie, selon les auteurs, par une concentration de 25(OH)D supérieure de 50 à 150 ng/ml (**Tableau 5**). En réalité, le niveau le plus bas de 25(OH)D pour lequel il a été décrit un cas de toxicité réelle est 80 ng/ml (98). Le GRIO (38) propose le seuil de 150 ng/ml pour définir la toxicité.

Physiologiquement, c'est-à-dire en dehors de toute supplémentation en vitamine D ou de toute pathologie, il ne peut exister d'hypervitaminose D, en raison des multiples mécanismes de régulation (au niveau cutané, la prévitamine D₃ est transformée en composés inactifs en cas d'exposition solaire prolongée ; au niveau rénal, les 25(OH)D et 1,25(OH)₂D sont transformées en métabolites inactifs par la 24-hydroxylase ; et enfin il existe une autorégulation de la production de 1,25(OH)₂D par l'intermédiaire de la PTH).

Les cas d'intoxication vitaminique D sont extrêmement rares et ne s'observent en général qu'après ingestion de fortes doses de vitamine D (> 10 000 UI/j) sur de longues périodes (98).

L'intoxication vitaminique D ne peut être diagnostiquée que sur la seule augmentation du taux de 25(OH)D. Elle doit être considérée comme un syndrome associant une hypervitaminose D et une hypercalcémie, sachant que s'y associent généralement une hyperphosphatémie et une hypercalciurie. Les symptômes observés sont dus à l'hypercalcémie (nausées, constipation, déshydratation, faiblesse musculaire voire tétanie...) et à l'hypercalciurie (lithiase, polyurie).

Il existe d'autres causes que médicamenteuses au surdosage en vitamine D. On rapporte notamment des cas d'hypersensibilité à la vitamine D caractérisés par un défaut de régulation de la 1- α -hydroxylase et des cas de sécrétion ectopique de 1,25(OH)₂D au cours de certaines granulomatoses comme la sarcoïdose ou la tuberculose (6).

4. EN PRATIQUE : prévention, diagnostic et traitement des hypovitaminoses D

4.1. Mesures préventives

4.1.1. *Apports quotidiens recommandés*

● Les besoins quotidiens en vitamine D ont été définis initialement sur le contenu d'une cuillère à café d'huile de foies de poissons, correspondant à 400 UI, quantité considérée comme sûre et suffisante pour prévenir le rachitisme chez l'enfant (8). Un comité d'experts a par la suite décrété que la moitié de cette dose, soit 200 UI, suffisait à couvrir les besoins d'un adulte (34).

Ces recommandations d'apports journaliers ont été établies avant que l'on puisse mesurer la 25(OH)D circulante et que l'on découvre ses multiples fonctions biologiques, osseuses mais aussi extra-osseuses.

Avec les nouvelles définitions des valeurs de référence de 25(OH)D, les apports journaliers en vitamine D recommandés jusqu'alors ont été jugés insuffisants et ont nécessité une réévaluation.

Plusieurs sociétés savantes ont ainsi émis des nouvelles recommandations d'apports quotidiens en vitamine D, détaillées dans le **Tableau 8**. Un tableau plus complet est disponible en **Annexe 2**, comprenant les besoins moyens estimés, les apports quotidiens recommandés et les apports maximum sans danger.

Tableau 8. Apports quotidiens en vitamine D (UI/jour) recommandés d'après plusieurs sociétés savantes.

| Apports quotidiens en vitamine D recommandés | IOM 2011 (60) | ANM 2012 (8) | EPGC 2011 (61) |
|---|----------------------|---------------------|-----------------------|
| Nourrissons | | | |
| 0-6 mois | * | 800-1000 | 400-1000 |
| 6-12 mois | * | 800-1000 | 400-1000 |
| Enfants et Adolescents | | | |
| 1-3 ans | 600 | 600-800 | 600-1000 |
| 4-8 ans | 600 | 600-800 | 600-1000 |
| 9-13 ans | 600 | 800-1000 | 600-1000 |
| 14-18 ans | 600 | 800-1000 | 600-1000 |
| Adultes | | | |
| 19-30 ans | 600 | 800 | 1500-2000 |
| 31-50 ans | 600 | 800 | 1500-2000 |
| 51-70 ans | 600 | 1000-1500 | 1500-2000 |
| > 70 ans | 800 | > 1500 | 1500-2000 |
| Grossesse et Lactation | | | |
| 14-18 ans | 600 | 800-1000 | 600-1000 |
| > 19 ans | 600 | 800-1000 | 1500-2000 |

IOM : Institute of Medicine ; ANM : Académie Nationale de Médecine ; EPGC : Endocrinal Practice Guidelines Committee

*apports adaptés: 400 UI/jour

L'analyse de ce tableau révèle des disparités entre les valeurs proposées.

- L'IOM recommande des apports bien inférieurs aux deux autres. Rappelons que l'IOM définit la déficience en vitamine D par une concentration de 25(OH)D < 20 ng/ml. Et la plupart des études suggèrent que les besoins en vitamine D qu'elle recommande sont totalement inadaptés (60).
- D'après l'Endocrine Society (61), les adultes de 19 à 50 ans requièrent au minimum 600UI/jour de vitamine D afin d'optimiser leur santé osseuse et leurs fonctions musculaires. Cependant, elle ignore si ces 600 UI sont suffisantes pour obtenir les effets bénéfiques extra-osseux potentiels de la vitamine D. Ainsi, pour garantir des concentrations de 25(OH)D au-dessus de 30 ng/ml chez l'adulte, les besoins journaliers en vitamine D recommandés sont estimés à 1500-2000 UI. Dans le même raisonnement, les adultes de plus de 50 ans

requièrent au minimum 600 à 800 UI/j pour assurer les fonctions osseuses et musculaires, mais des doses plus importantes de l'ordre de 1500 à 2000 UI/j semblent nécessaires pour garantir des taux de 25(OH)D supérieurs à 30 ng/ml.

- Les apports recommandés par l'Académie nationale de médecine (8) se rapprochent de ceux de l'Endocrine Society.

●Par ailleurs, il est à noter que, même en présence de taux de 25(OH)D corrects, des apports inadaptés en calcium peuvent être responsables d'une hyperparathyroïdie secondaire (98). Des apports suffisants en calcium sont donc également nécessaires à une bonne santé osseuse, en parallèle avec la vitamine D (**Tableau 9**).

Tableau 9. Apports calciques journaliers recommandés selon AFSSA – CNERNA - CNRS 2001 (99).

| <i>Age</i> | | <i>Apports recommandés en mg/jour</i> |
|---|------------------|---------------------------------------|
| <i>Enfants</i> | <i>1-3 ans</i> | 500 |
| | <i>4-6 ans</i> | 700 |
| | <i>7-9 ans</i> | 900 |
| | <i>10-18 ans</i> | 1200 |
| <i>Adultes</i> | | 900 |
| <i>Femmes >55 ans et Hommes >65 ans</i> | | 1200 |
| <i>Grossesse et allaitement</i> | | 1200 |

Le GRIO propose sur son site internet une auto-évaluation des apports calciques alimentaires quotidiens à l'aide du questionnaire fréquentiel de Fardellone (100) (**Annexe 3**). Ainsi en cas d'apports calciques alimentaires faibles, il peut être conseillé au patient d'augmenter sa consommation de produits riches en calcium et si cela est impossible, un supplément médicamenteux pourra être prescrit.

Après avoir évoqué les apports journaliers recommandés en vitamine D, quelles sont les stratégies afin de couvrir l'ensemble de ces besoins et de prévenir une hypovitaminose D ?

4.1.2. *Recommandations diététiques*

Lorsque l'on se réfère aux besoins journaliers en vitamine D d'une part et à la quantité de vitamine D présente dans les aliments couramment consommés d'autre part, il faut se rendre à l'évidence : l'alimentation à elle seule n'est pas capable de couvrir l'intégralité des besoins en vitamine D de notre organisme... à moins d'ingurgiter des quantités astronomiques de poissons gras.

Il existe pourtant de nombreux aliments, en particulier des laitages, enrichis en vitamine D. Et d'après certains auteurs, ils auraient une incidence sur le statut vitaminique des individus qui en consomment. En ce sens, une étude a suggéré une diminution significative du pourcentage de sujets déficients (< 20 ng/ml soit < 50 nmol/L) après consommation de laits enrichis (environ 400 UI/j de vitamine D) sur une période de 4 mois dans la population du Sud Est asiatique (101).

Hors, les aliments enrichis disponibles dans le commerce ne contiennent pas autant de vitamine D et ils ne suffisent pas à eux seuls à couvrir l'intégralité des besoins. En effet, malgré une pratique très répandue aux Etats-Unis depuis de nombreuses années, la prévalence de l'hypovitaminose D n'a pas pour autant diminuée (38). Les quantités de vitamine D qu'ils contiennent sont minimes et ne suffisent absolument pas à assurer les besoins journaliers recommandés.

4.1.3. *Recommandations d'exposition solaire*

La majorité de la vitamine D circulante est issue de sa synthèse cutanée, sous l'effet des rayons UVB.

D'après Holick (9), une exposition solaire raisonnable peut produire des quantités suffisantes de vitamine D. Celle-ci est alors stockée dans la masse grasse pour être libérée durant l'hiver. Une exposition des bras et des jambes de 5 à 30 minutes (suivant la saison, la latitude, la pigmentation cutanée) entre 10 heures et 15 heures deux fois par semaine est souvent suffisante.

Certains suggèrent même qu'une exposition artificielle modérée à des rayons UVB constitue un excellent moyen de prévention de l'hypovitaminose D.

En utilisant des lampes à UV, on peut déterminer une dose minimale d'UV entraînant une réaction érythémateuse corporelle (nommée « *total-body minimal erythemic dose (MED)* » en anglais) (5) (9) (34). Une MED suffit à produire 10 000 à 20 000 UI de vitamine D₃.

Le temps d'exposition nécessaire à l'obtention de cette MED dépend entre autres de la pigmentation cutanée, de la latitude, de la saison et de l'heure d'exposition. Par exemple, pour un sujet caucasien, elle est obtenue après 10 à 12 minutes d'exposition entre 11h30 et 14h30 à Boston, alors que pour un sujet afro-américain, à la peau très pigmentée, cela prendra environ 120 minutes (34).

Cependant, étant donné la prévalence de l'hypovitaminose D dans la population générale, l'exposition solaire ne semble pas suffire à produire la quantité de vitamine D nécessaire pour obtenir des taux sanguins corrects de 25(OH)D. Les effets bénéfiques du soleil en matière de vitamine D sont à mettre en balance avec ses effets néfastes potentiels (vieillesse prématuré de la peau, cancers cutanés...), que les recommandations d'exposition doivent prendre en compte.

4.2. Diagnostic des hypovitaminoses D

4.2.1. *Indications du dosage de la vitamine D*

La prévalence de l'hypovitaminose D, telle qu'elle est définie aujourd'hui, est si importante que l'on peut se demander s'il existe un intérêt à la doser ? Plus exactement, connaît-on la dose de vitamine D qui permettrait d'augmenter la concentration de 25(OH)D au-dessus de 30 ng/ml de la majorité de la population sans jamais craindre une intoxication ? En l'état actuel des connaissances, cette question reste sans réponse et le dosage continue de se justifier. Par ailleurs, comme il est impossible de prévoir le taux de 25(OH)D d'un individu, il est nécessaire de le mesurer par un dosage sanguin pour évaluer réellement le statut vitaminique.

Cependant, l'ensemble des experts sur la vitamine D s'accordent à dire qu'il n'est pas recommandé d'élargir le dosage de la vitamine D à l'ensemble de la population. En effet, le coût d'une telle mesure serait bien trop élevé et les bénéfices cliniques à tirer d'un dépistage élargi trop faibles. Le dosage de la vitamine D doit donc être réservé à certaines situations.

Il existe de nombreuses recommandations, à la fois françaises et internationales, concernant le dosage de la vitamine D. Cependant les conclusions de ces recommandations sont inhomogènes, rendant compte de la difficulté de rendre consensuelles les modalités et les indications de dosage

de cette vitamine. En effet, elles ont été élaborées dans des contextes différents, et sont difficilement applicables à d'autres populations et d'autres pays (notamment en raison des habitudes culturelles, de la pigmentation cutanée, de la latitude...).

Est présenté ci-dessous une synthèse des principales recommandations de dosage émises par des sociétés savantes françaises et internationales :

En France

▪ Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS)

La HAS n'a pour le moment publié aucune recommandation spécifique sur le sujet. Toutefois, devrait voir le jour très prochainement une publication concernant *l'Utilité clinique du dosage de la vitamine D* (39). En effet, devant une augmentation très importante du nombre d'actes de dosages de la vitamine D, la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) a saisi la HAS pour avis sur le bon usage des prescriptions de dosages de la vitamine D. L'objectif de cette mise au point est de définir les modalités et indications de ce dosage, d'améliorer la pertinence des prescriptions, notamment dans un but de maîtrise des dépenses de santé.

Pour citer quelques chiffres, en 2011, près de 6,3 millions de dosages de vitamine D ont été réalisés en France, prescrits majoritairement par des médecins généralistes (74%) et à 46% chez des femmes de 50 à 79 ans. Ces dosages sont-ils tous justifiés ?

Malgré l'absence de recommandation spécifique émise par la HAS, des recommandations sur d'autres sujets évoquent les modalités de dosage dans certaines situations :

Chez la personne âgée

Chez le sujet âgé présentant des chutes à répétition, le dosage de la vitamine D est recommandé (recommandation non gradée) (102).

En revanche, le dosage de la vitamine D n'est pas recommandé dans la prévention des chutes accidentelles du sujet âgé (grade B) (103).

Chez le transplanté rénal

Il est recommandé de doser la vitamine D et la PTH 3 mois et un an après une transplantation rénale chez l'adulte (recommandation non gradée) (104).

Chez le patient obèse avant et après chirurgie bariatrique

Il est recommandé de doser la vitamine D avant chirurgie bariatrique (grade C). Après, il est recommandé de réaliser un bilan vitaminique, orienté par la clinique et la technique opératoire, à 3 et 6 mois puis annuellement (accord professionnel) (105).

▪ GRIO

Le GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses) a émis des recommandations en 2011 concernant la vitamine D chez l'adulte (38), puis une actualisation des recommandations concernant le traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique en 2012 (106).

De façon générale, il recommande de doser la vitamine D « *dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25 (OH) vitamine D pour une prise en charge adaptée ; il est alors nécessaire de connaître la valeur initiale du taux de 25 (OH) D pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation* » (accord professionnel) (106). Parmi ces situations, sont incluses les suivantes (38) :

- Exposition solaire nulle ou quasi nulle (absence de sorties, port de vêtements couvrants, contre-indications à l'exposition solaire).
- Chutes à répétition sans autre explication, quel que soit l'âge.
- Ostéoporose avérée.
- Maladies favorisant l'ostéoporose : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, maladie de Cushing, toutes les malabsorptions, ménopauses précoces et/ou chirurgicales, aménorrhées prolongées, conduites addictives (alcool, tabac, toxicomanies).
- Médicaments inducteurs d'ostéoporose : corticothérapie prolongée (> 3mois), anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (barbituriques, phényldantoïnes), héparines au

long cours (> 3 mois), anti-aromatases dans le traitement du cancer du sein, analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate et de l'endométriose.

- Pathologie chronique sévère : hépatopathies, néphropathies, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, cancers, diabète, obésité, maladies auto-immunes.

En ce qui concerne l'ostéoporose, sujet principal de la recommandation de 2012, connaître le statut vitaminique D de l'individu ostéoporotique et traiter un éventuel déficit font partie des prérequis nécessaires à la mise en place de tout traitement spécifique. Cependant, la correction d'un déficit vitamino-calcique ne peut être considérée à elle seule comme un traitement de l'ostéoporose (106).

Au niveau International

▪ **En Colombie Britannique (British Columbia)**, province canadienne, le Ministère de la santé, approuvé par la British Columbia Medical Association, ne recommande pas de dosage routinier de la vitamine D, ni avant, ni pendant, ni après une supplémentation vitaminique (107). La supplémentation en vitamine D semble être assez systématique et généralisée au cours des mois d'automne, hiver et printemps, lorsque l'alimentation et l'exposition solaire ne suffisent plus à apporter des quantités suffisantes.

▪ La **Canada Medical Association**, dans des recommandations sur l'ostéoporose en 2010 (59), émet les conclusions suivantes :

- Pas de dosage recommandé pour les patients à faible risque de déficit vitaminique (< 50 ans, non ostéoporotique, sans malabsorption) (grade D).
- Dosage recommandé 3 à 4 mois après supplémentation pour tout patient traité pour ostéoporose, sans contrôle ultérieur (grade D).
- Dosages recommandés chez les patients présentant des fractures à répétition, une perte osseuse malgré un traitement pour ostéoporose, une maladie associée affectant l'absorption ou l'action de la vitamine D ; et cela avant et au cours de la supplémentation vitaminique (grade D).

▪ La **société américaine d'endocrinologie (US Endocrine Society)**, avec la participation de Holick, donne des indications de dosage de la vitamine D chez les patients à haut risque de déficit (61), à savoir :

- Rachitisme et ostéomalacie
- Ostéoporose
- Insuffisance rénale chronique
- Hyperparathyroïdie
- Insuffisance hépato-cellulaire
- Syndrome de malabsorption
- Certaines médicaments (corticoïdes, anticonvulsivants, antirétroviraux, ketoconazole, cholestyramine)
- Femmes enceintes et allaitantes
- Populations hispanique et afro-américaine
- Personnes âgées avec antécédents de chutes ou de fractures non traumatiques
- Obésité
- Certains lymphomes
- Granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose...)

En revanche, il n'existe pas à ce jour de bénéfice à mettre en place une stratégie large de dépistage des hypovitaminoses D au sein de la population générale. Il apparaît avant tout nécessaire de démontrer la faisabilité et le rapport coût/efficacité d'une telle stratégie.

Ces recommandations de dosage se basent sur les populations à risque de déficit listées dans le chapitre précédent (**Tableau 7**).

▪ L'**OHTAC (Ontario Health Technology Advisory Committee)**, dans des recommandations en 2010 sur *l'utilité clinique du dosage de la vitamine D*, ne préconise pas de dosage de vitamine D en routine, à l'exception des patients atteints d'ostéoporose, de rachitisme ou d'ostéomalacie, de syndromes de malabsorption, de maladie rénale ou traités par des médicaments affectant le métabolisme de la vitamine D (108).

En conclusion

Les indications de dosage de la vitamine D restent encore floues et controversées à ce jour, variables en fonction des pays. Les conclusions de la HAS sont attendues et permettront sans doute de répondre aux questionnements qui existent et d'apporter des recommandations de bonne pratique aux médecins français.

4.2.2. Période idéale du dosage ?

En raison des variations saisonnières du taux de 25(OH)D, existe-t-il une période de l'année plus propice au diagnostic des hypovitaminoses ? Il est certain que les résultats du dosage peuvent différer pour un même individu selon la saison à laquelle il est effectué.

Il n'est pas fait référence à une période de l'année plus propice au dosage de la vitamine D dans les recommandations existantes.

L'interprétation d'un dosage doit donc se faire en fonction de la saison à laquelle il a été réalisé.

En France, les valeurs les plus basses sont retrouvées en fin d'hiver, entre janvier et mars, alors que les valeurs les plus hautes sont retrouvées en début d'automne (4).

Ainsi, un patient présentant un taux « optimal » de 25(OH)D pendant l'été peut tout à fait devenir déficient au cours de l'hiver (98). En revanche, un déficit en vitamine D en fin d'été suggère un déficit plus profond en fin d'hiver.

4.3. Traitement des hypovitaminoses D

4.3.1. *Traitements systématiques sans dosage préalable : traitement des hypovitaminoses D supposées*

Si le dosage n'est pas toujours recommandé, existe-t-il des situations où une supplémentation est indiquée sans avoir à déterminer au préalable le taux de 25(OH)D ? Etant donné la prévalence de l'hypovitaminose D, une supplémentation systématique étendue doit-elle être envisagée ? Pour le moment, aucune recommandation n'est faite à ce sujet et la supplémentation systématique sans dosage préalable n'est préconisée que pour certaines populations, jugées à haut risque.

L'enfant et l'adolescent

Il n'a pas été choisi dans ce travail d'évoquer le cas particulier de l'enfant et de l'adolescent. En effet, en ce qui concerne les sujets de moins de 5 ans et de 10 à 18 ans, des recommandations de supplémentation systématique sont clairement établies et ce depuis plus de vingt ans (109). Ceci est donc un bref rappel :

En l'absence de risque particulier, cette supplémentation est réalisée sans dosage préalable de la vitamine D. Pour mémoire, elle se détaille de la façon suivante :

- Nourrissons allaités : 1 000 à 1 200 UI par jour pendant toute la durée de l'allaitement maternel.
- Enfant de moins de 18 mois recevant un lait enrichi en vitamine D: 600 à 800 UI par jour tout au long de l'année.
- Enfant de moins de 18 mois recevant du lait de vache non enrichi en vitamine D : 1 000 à 1 200 UI par jour tout au long de l'année.
- Enfant de 1 à 5 ans : 2 doses de charge trimestrielles de 80 000 à 100 000 UI en hiver (novembre et février).
- Adolescent de 10 à 18 ans : 2 doses de charge trimestrielles de 80 000 à 100 000 UI en hiver ou 1 dose de charge de 200 000 UI si risque d'oubli de la deuxième dose.

- En ce qui concerne l'enfant de 5 à 10 ans, l'absence de données sur leur statut vitaminique en hiver ne permet pas à ce jour de recommander une supplémentation systématique. Des études complémentaires devraient permettre de répondre à cette question.

En cas de risque particulier, ces recommandations peuvent être modifiées (poursuite d'une supplémentation tout au long de l'année entre 1 et 5 ans, supplémentation systématique entre 5 et 10 ans, augmentation des doses quotidiennes), et les prescriptions peuvent être guidées par un dosage de la vitamine D. Ces situations à risque sont proches de celles décrites chez l'adulte, à savoir :

- Forte pigmentation cutanée.
- Absence d'exposition solaire, pathologie dermatologique la contre-indiquant, port de vêtements couvrants.
- Maladies digestives avec malabsorption, cholestase, insuffisance rénale, syndrome néphrotique.
- Certains traitements médicamenteux (anti-épileptiques, rifamycine).
- Obésité.
- Végétalisme.

La femme enceinte

Les femmes enceintes présentent fréquemment un déficit en vitamine D en fin de grossesse, surtout lorsque celle-ci se déroule en hiver ou en début de printemps. Cette situation déficitaire expose notamment au risque d'hypocalcémie néonatale et potentiellement à d'autres risques maternels et fœtaux (**Figure 18**), mais cela reste encore à prouver.

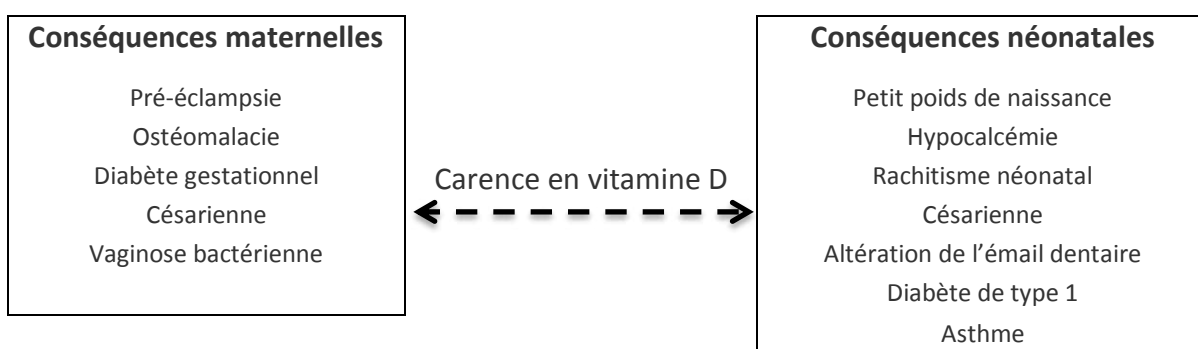


Figure 18. Impacts potentiels d'une carence en vitamine D pendant la grossesse.

La supplémentation systématique au cours de la grossesse reste cependant controversée.

La HAS précise dans des recommandations de 2005 que : *en l'absence de preuve suffisante quant à ses avantages, la vitamine D n'est pas systématiquement proposée aux femmes enceintes (grade A)* (110). L'utilité et l'innocuité d'une supplémentation systématique chez toutes les femmes restent encore à déterminer, le nombre d'études de bonne qualité étant encore trop limitées (111). La vitamine D ne devrait être, à ce jour, prescrite systématiquement qu'aux femmes qui s'exposent peu au soleil ou en cas de port de vêtements couvrants ou de faible apport alimentaire et pour les grossesses qui se déroulent en hiver. Une dose unique de 100 000 UI au début du 6^e ou 7^e mois est recommandée lorsque la supplémentation n'a pas été entreprise dès le début de la grossesse (110).

Les personnes âgées

Les personnes âgées constituent une population à haut risque d'hypovitaminose D du fait des nombreuses causes et facteurs pré-disposants d'un déficit à cet âge. La prévalence est très élevée dans cette tranche d'âge, en moyenne de 85% d'après les principales études françaises (25). L'hypovitaminose D constitue pour certains auteurs un biomarqueur du vieillissement pathologique, des maladies chroniques et de l'état fragile, alors que la supplémentation vitaminique semble avoir des effets bénéfiques sur les morbidités osseuses et non osseuses et même réduire le taux de mortalité globale.

Pour ces raisons, le GRIO (38) recommande, de façon générale, une supplémentation systématique sans dosage préalable chez tous les sujets de plus de 65 ans. Cela ne sous-entend pas qu'il ne faut jamais effectuer de dosage chez ces sujets, les indications de dosage restant les mêmes que celles décrites par le GRIO précédemment. De même, dans certaines situations particulières, comme les sujets âgés dynamiques et régulièrement exposés au soleil, une supplémentation n'est pas toujours nécessaire. Le GRIO propose cette stratégie de prise en charge en raison de son faible coût et du bénéfice élevé dans cette tranche d'âge.

Pour les autres populations à risque, il n'a pas été retrouvé dans la littérature de recommandation précise concernant d'autres situations où une supplémentation systématique sans dosage préalable se justifie.

4.3.2. Traitements après dosage : traitement des hypovitaminoses D avérées

4.3.2.1. Les indications de traitement

Le GRIO, comme la plupart des auteurs, préconise de traiter « *tout sujet en situation de carence ou d'insuffisance lorsqu'un dosage est pratiqué* » (38).

Pearce et Cheetham (112) préconisent de traiter lorsque le taux de 25(OH)D se situe en-dessous de 20 ng/ml. Lorsqu'il se situe entre 20 et 30 ng/ml, statut qu'ils considèrent comme « adéquat », seules des recommandations d'hygiène de vie sont nécessaires.

Tout dépend en réalité des seuils retenus pour définir l'hypovitaminose D. En effet, selon l'IOM, le taux recommandé est de 20 ng/ml, jugé trop bas par d'autres qui le situent au-dessus de 30 ng/ml. Il se pourrait même que des taux plus élevés soient nécessaires afin d'optimiser les effets bénéfiques de la vitamine D, notamment extra-osseux.

Les indications du traitement de l'hypovitaminose D sont donc, tout comme sa définition, soumis à controverses et tendront probablement à évoluer dans le futur.

4.3.2.2. Les schémas de supplémentation

Il n'existe pas de consensus quant aux modalités de traitement d'une hypovitaminose D. Divers schémas de supplémentation peuvent être proposés. En général, le traitement se réalise en deux temps : tout d'abord *la correction* de l'hypovitaminose (visant à ramener la 25(OH)D dans des valeurs optimales) et ensuite *le traitement d'entretien* (visant à maintenir la 25(OH)D dans des valeurs optimales).

Pour optimiser l'absorption, il est préférable de prendre la vitamine D au cours d'un repas à bonne teneur en graisses (dérivé liposoluble) (98) (113).

Schémas de correction

Les différents protocoles de correction d'une hypovitaminose sont adaptés au résultat du dosage de la 25(OH)D et donc à la sévérité du déficit. Mais ils doivent également prendre en compte les caractéristiques de l'individu (son âge et sa quantité de masse grasse notamment) (4).

La réponse au traitement dépend des concentrations initiales de 25(OH)D. En effet, l'augmentation des concentrations de vitamine D n'est pas linéaire et paraît d'autant plus importante que le taux initial de 25(OH)D est bas (114).

Ces protocoles de correction varient selon les auteurs et il n'existe pas de règle uniforme.

Holick et l'US Endocrine Society (9) (61) ont émis des recommandations de prise en charge d'un déficit en vitamine D et suggèrent le protocole suivant : 50 000 UI par semaine pendant 8 à 12 semaines suivi d'un traitement d'entretien, à adapter au profil du patient.

C'est sur ces propositions que sont basées les recommandations françaises actuelles, émises par le GRIO (38) :

- ***Pour une concentration de 25(OH)D < 10 ng/ml :***

4 ampoules de 100 000 UI de vitamine D₃, à raison d'une ampoule toutes les 2 semaines, soit une dose totale de 400 000 UI.

- ***Pour une concentration de 25(OH)D comprise entre 10 et 20 ng/ml :***

3 ampoules de 100 000 UI de vitamine D₃, à raison d'une ampoule toutes les 2 semaines, soit une dose totale de 300 000 UI.

- ***Pour une concentration de 25(OH) comprise entre 20 et 30 ng/ml :***

2 ampoules de 100 000 UI de vitamine D₃ espacées de 2 semaines, soit une dose totale de 200 000 UI.

Il est possible d'utiliser des ampoules de 80 000 ou 200 000 UI selon les mêmes modalités d'administration. Des posologies plus fortes ne sont cependant pas recommandées à ce jour.

Des schémas différents ont été proposés par d'autres auteurs, comme Pearce et Cheetham (112) : dans le traitement d'une carence sévère (< 10 ng/ml), une supplémentation à base de 10 000 UI/jour ou 60 000 UI/semaine pendant 8 à 12 semaines ou 300 000 à 600 000 UI à une ou deux reprises.

Cependant, l'attitude thérapeutique ne doit pas se baser uniquement sur un résultat biologique. S'il est évident de traiter une carence (<10 ng/ml) quel que soit le patient, en raison du risque élevé de déminéralisation osseuse, cela l'est moins pour des concentrations plus élevées. En effet, entre le seuil de carence (10 ng/ml) et les valeurs que l'on considère comme souhaitables (> 30 ng/ml), la décision thérapeutique sera différente selon qu'il s'agit d'un patient âgé avec une fragilité osseuse et/ou musculaire ou d'un sujet jeune sans facteur de risque en sortie d'hiver. Pour ce dernier, aucune prise en charge spécifique ne se justifie, ni même la réalisation du dosage d'ailleurs.

Surveillance

Un dosage de contrôle de la 25(OH)D est habituellement recommandé en fin de traitement, en général 3 mois après (38), afin de vérifier que le taux souhaité est atteint. En cas de réponse non satisfaisante, il peut être nécessaire de renouveler le traitement.

Schémas d'entretien

Après correction d'une hypovitaminose, il est recommandé de poursuivre par un traitement d'entretien afin de maintenir la 25(OH)D dans des valeurs optimales.

Ces schémas d'entretien sont apparentés aux schémas de supplémentation systématique (c'est-à-dire sans dosage préalable). Ils tiennent compte du profil du patient (âge, poids, comorbidités), des objectifs cibles (taux de 25(OH)D optimal), des apports quotidiens recommandés. En effet, les personnes âgées semblent nécessiter des doses plus importantes, de même que les sujets obèses (38).

Doses quotidiennes ou doses espacées ?

Le choix entre ces deux modalités d'administration doit se faire essentiellement dans le but d'une meilleure observance. Il est donc à adapter au patient, son profil et ses préférences, et aux habitudes du clinicien.

- Pour des prises quotidiennes

Actuellement, les posologies recommandées varient entre 800 et 1000 UI/jour, tenant compte principalement des bénéfices osseux connus. Cependant, des doses plus importantes pourraient être nécessaires pour obtenir les bénéfices extra-osseux et des études complémentaires doivent être entreprises afin de les déterminer.

- Pour des doses espacées

En général, le traitement fait appel à des ampoules de 80 000, 100 000 ou 200 000 UI, dont la fréquence est à ajuster en fonction du patient. Certains préconisent de démarrer par des doses de 100 000 UI tous les 3 mois.

Surveillance

Un dosage de contrôle de la 25(OH)D est préconisé afin de réajuster le traitement, après 3-4 mois pour des doses quotidiennes et juste avant la prise suivante pour des doses espacées (38) (115).

Il est possible que la fréquence d'administration de la vitamine D influence le résultat obtenu. Les résultats d'un essai mené chez 338 patients, de 84 ans en moyenne, suggèrent une meilleure efficacité des doses de vitamine D₃ quotidiennes comparées aux doses hebdomadaires ou mensuelles (116). Cela reste à vérifier.

4.3.2.3. Molécules utilisées

Vitamine D₂ ou D₃ ?

La question du choix entre la vitamine D₂ ou la vitamine D₃ dans les schémas de supplémentation continue d'être débattue.

Selon certains auteurs, il serait préférable d'utiliser des suppléments vitaminiques à base de vitamine D₃ qu'à base de vitamine D₂, en raison d'une meilleure efficacité (113) (117) (118).

Cette différence d'efficacité serait liée à la différence de demi-vie plasmatique. L'administration d'une même dose de D₂ ou D₃ produit une augmentation similaire des concentrations plasmatiques de 25(OH)D. Mais la plus longue demi-vie de la D₃ suggère une efficacité plus durable (98). La différence entre les deux dérivés ne se fait pas sentir lors de traitements quotidiens. En revanche, la vitamine D₃ en doses espacées aurait une meilleure efficacité avec des taux de 25(OH)D plus élevés sur le long terme que la vitamine D₂, comme le suggèrent les résultats de l'étude de Binkley comparant l'administration de 1 600 UI de D₂ une fois par jour, de 1 600 UI de D₃ une fois par jour, de 50 000 UI de D₂ une fois par mois et de 50 000 UI de D₃ une fois par mois (118). Les taux de 25(OH)D sont significativement supérieurs au bout d'une année de traitement lors de l'utilisation de la vitamine D₃.

Plus récemment, les résultats d'une méta-analyse, publiée en 2012 (113), concluent que la supplémentation en vitamine D₃ possède un effet positif significativement plus important sur l'augmentation des concentrations sériques de 25(OH)D comparé à la vitamine D₂, et que ces effets sont significatifs lors de l'administration de D₃ en doses espacées (« doses bolus ») par rapport à la D₂, mais pas lors de l'administration en doses quotidiennes. L'article précise cependant que des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer le mécanisme métabolique en jeu et les effets potentiels de l'âge, du sexe et de l'origine géographique du sujet.

Principales spécialités commercialisées

Il existe sur le marché de nombreuses spécialités contenant de la vitamine D. Certaines contiennent de la D₂, d'autres de la D₃. Elles sont présentées seules ou en association avec d'autres molécules

comme le calcium ou les biphosphonates. La liste complète diffusée par l’Afssaps en 2009 (42) est disponible en **Annexe 4**.

4.3.3. Précautions à prendre et contre-indications au cours d’un traitement par vitamine D

Comme il a été décrit au cours du chapitre sur les hypervitaminoses D, il s’agit d’une situation très rare et les posologies recommandées sont très éloignées des posologies toxiques. L’hypercalcémie n’est donc pas à craindre en théorie lors du traitement des hypovitaminoses.

Le risque d’hypercalciurie n’a pas été suffisamment documenté pour conclure. Il est cependant recommandé de surveiller la calciurie chez certains sujets à risque (tendance hypercalciurique, tendance lithiasique, au cours de certaines granulomatoses) (38).

L’hyperparathyroïdie primitive constitue également une précaution d’emploi. Cette pathologie coexiste souvent avec une hypovitamine D, qu’il convient tout de même de corriger, sans forcément craindre une élévation de la calcémie (116).

Les granulomatoses en poussée (sarcoïdose, Wegener), certains lymphomes ou infections à mycobactéries nécessitent une vigilance en raison de la tendance hypercalcémique et hypercalciurique. En revanche, dans le cas d’une pathologie stabilisée et bien contrôlée, il paraît indiqué de compléter en vitamine D les patients déficitaires (9)(38).

1. METHODE

1.1. Justification de l'étude

Au regard des nombreuses études et publications de ces dernières années, la vitamine D représente un sujet d'actualité, pour lequel il existe encore beaucoup d'interrogations et controverses. L'hypovitaminose D semble être pour certains un véritable problème de santé publique, dont la prévalence est considérable. Ses conséquences sont variées et vont au-delà de ses effets sur le système osseux. A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandation précise et officielle de prise en charge tant sur le plan diagnostique que thérapeutique et de nombreux flous persistent.

Qu'en est-il dans la pratique quotidienne des médecins généralistes ? Est-ce une réalité ressentie ?

1.2. Objectifs

1.2.1. *Objectif principal*

L'enquête que nous avons menée avait pour objectif de faire un état des lieux des opinions et pratiques des médecins généralistes concernant le diagnostic et la prise en charge des hypovitaminoses D. La revue de la littérature nous a permis de soulever un certain nombre de problématiques. Est-ce que les médecins généralistes sont confrontés dans leur exercice quotidien à des problématiques similaires et est-ce que le sujet suscite leur intérêt ?

1.2.2. *Objectifs secondaires*

- Les médecins généralistes accordent-ils une importance à la vitamine D dans leur exercice quotidien ?
- Comment guident-ils leurs prescriptions de dosages de vitamine D ?
- Quels sont les déterminants et les modalités de prise en charge thérapeutique des hypovitaminoses D ?

- Ciblent-ils une population considérée comme à risque qu'ils supplémentent de manière systématique sans dosage préalable ?
- La prise en charge des hypovitaminoses D est-elle uniforme pour un même médecin ? Existe-t-il une grande variabilité entre les pratiques des médecins ?

1.3. Méthodologie

Il s'agissait d'une étude descriptive de la pratique déclarée des médecins généralistes exerçant en Gironde concernant le diagnostic et la prise en charge des hypovitaminoses D chez l'adulte (> 18 ans), en dehors de la femme enceinte.

Un questionnaire a été établi sous une version informatique, adressé aux médecins généralistes par courrier électronique. Le questionnaire pouvait être rempli directement sur internet et les réponses étaient enregistrées et reportées sous la forme d'un tableau récapitulatif, de façon anonyme.

1.3.1. Sélection de la population étudiée

1.3.1.1. Critères d'inclusion

La population que nous souhaitons interroger était les médecins de la Gironde, exerçant la médecine générale, en libéral et/ou en salariat, y compris les remplaçants.

1.3.1.2. Critères d'exclusion

Étaient exclus de l'étude tous les médecins n'exerçant pas ou plus une activité de médecine générale, à savoir les médecins retraités, ceux exerçant une activité hospitalière ou spécialisée ou chez SOS médecins de façon exclusive.

1.3.2. Le questionnaire

1.3.2.1. Critères à respecter

Pour être exploitable, le questionnaire devait répondre à plusieurs critères :

- Etre valide, c'est-à-dire qu'il devait permettre de répondre de façon claire aux objectifs fixés.
- Etre le plus court possible.
- Etre compréhensible et reproductible.
- Comporter de préférence des questions fermées plutôt que des questions ouvertes.
- Comporter des questions en adéquation avec les données issues de la littérature.

1.3.2.2. Elaboration et contenu du questionnaire

Le questionnaire comportait dans sa version intégrale 22 questions, réparties en 4 parties :

- Une 1^{ère} partie portant sur *l'opinion des médecins* concernant leur besoin ou non de disposer de recommandations de bonne pratique sur le sujet de la vitamine D.
- Une 2^{ème} partie portant sur *leurs pratiques actuelles* concernant d'une part les prescriptions de dosages de vitamine D, et d'autre part les prescriptions de suppléments vitaminiques D.
- Une 3^{ème} partie portant sur *le profil* du médecin interrogé : sexe, âge, mode d'exercice, maîtrise de stage.
- Une 4^{ème} partie portant sur *les sources d'information, l'opinion et l'intérêt porté au sujet de la vitamine D.*

Il était composé de 16 questions fermées à choix multiples et de 6 questions ouvertes à réponse libre.

Le questionnaire était présenté sous forme électronique (*via Google Drive*), ce qui a permis d'adapter les questions en fonction des réponses données. Ainsi, le médecin interrogé ne visualisait que les questions qui le concernaient. Par exemple, s'il répondait « *non* » à la question « *Dosez-vous la vitamine D ?* », il était directement dirigé vers le chapitre des prescriptions de suppléments vitaminiques sans passer par les questions sur les modalités du dosage. Ceci dans le but de gagner

du temps, sans passer par des questions inutiles ou inadaptées et d'éviter des incohérences dans les réponses. Ainsi au maximum le questionnaire se déroulait en 22 questions et au minimum en 10.

1.3.2.3. Validation du questionnaire

Avant envoi, le questionnaire a été soumis au département de statistiques médicales, puis validé par le Président du département de médecine générale.

1.3.2.4. Version définitive et envoi du questionnaire

Le questionnaire a été communiqué au Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins, qui s'est chargé de l'envoi par courrier électronique aux médecins généralistes de Gironde, dont il disposait d'une adresse électronique. Le mail adressé comportait un texte explicatif bref du travail de thèse et un lien permettant d'accéder à la version électronique du questionnaire.

En **Annexe 5** figure le questionnaire sous sa forme complète.

1.4. Choix des termes utilisés

Pour l'élaboration du questionnaire et l'analyse des résultats, nous avons choisi les termes suivants, basés sur les recommandations du GRIO (38) :

1.4.1. *Pour définir l'hypovitaminose D*

Nous avons défini l'**hypovitaminose D** par une concentration de 25(OH)D inférieure à 30 ng/ml, incluant les termes de :

- **Insuffisance** pour une concentration comprise entre 10 et 30 ng/ml
- **Carence** pour une concentration inférieure à 10 ng/ml

La **concentration optimale** de 25(OH)D correspondait à une valeur supérieure à 30 ng/ml.

Nous avons distingué également:

- Les **hypovitaminoses D « avérées »**, confirmées par un dosage de la vitamine D,
- des **hypovitaminoses D « supposées »**, sans dosage préalable de la vitamine D.

1.4.2. Pour définir le traitement des hypovitaminoses D avérées

Nous avons fait le choix de distinguer deux phases dans le traitement : la phase de **correction** et la phase **d'entretien**, en y ajoutant pour chacune d'elles une étape de contrôle (respectivement **dosage de contrôle** et **dosage de surveillance**). La figure suivante en fait la synthèse :

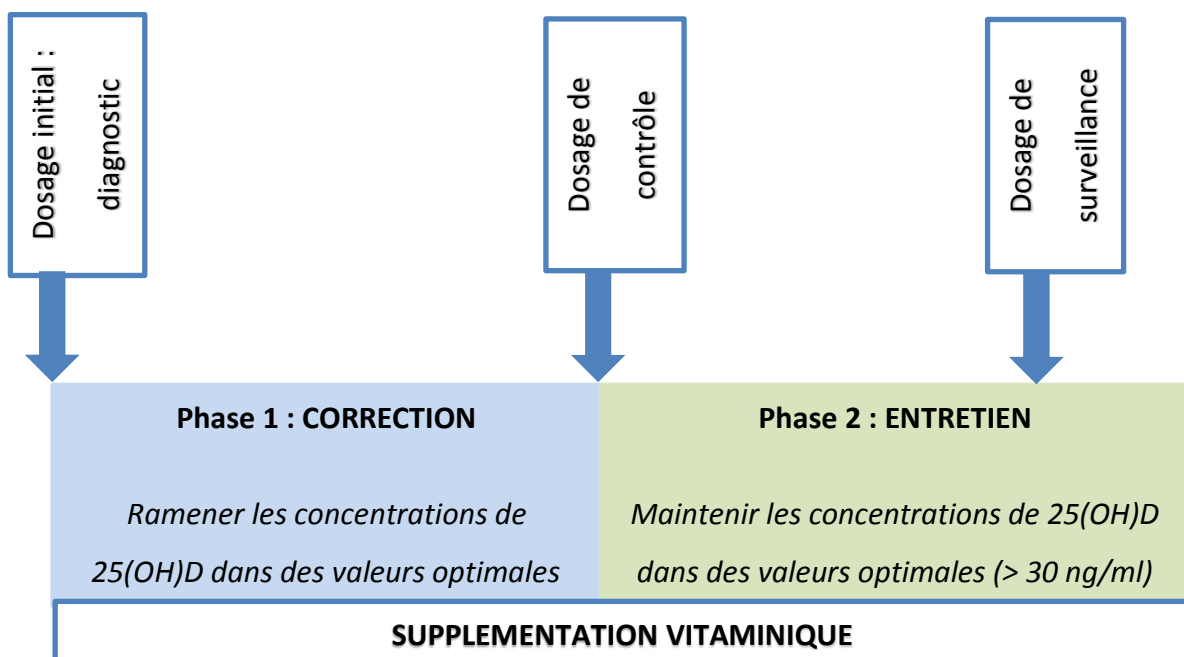


Figure 19. Etapes du traitement des hypovitaminoses avérées. Choix des termes utilisés.

1.4.3. Pour définir le traitement des hypovitaminoses D supposées

Nous avons choisi d'utiliser le terme de **traitement « systématique »**.

1.5. Outils statistiques

Pour l'analyse des données, nous nous sommes servis des logiciels Excel 2013 et Epi Info™ 7.

Pour les réponses aux questions fermées, nous avons obtenu des variables qualitatives nominales, exprimées en fréquence et pourcentage. Alors que les réponses aux questions ouvertes ont été, soit retranscrites textuellement sous la forme de « *commentaires* », soit regroupées par similitudes et analysées comme des variables qualitatives.

Une seule variable était quantitative et correspondait à la question sur l'âge des médecins. C'est la seule pour laquelle une moyenne et un écart-type (intervalle dans lequel se trouve 95% de la population étudiée) ont pu être calculés.

2. RESULTATS DE L'ENQUETE

2.1. Description de la population de médecins interrogés

2.1.1. Population cible

Cette population correspond aux médecins généralistes inscrits au Conseil de l'Ordre des médecins de la Gironde et « mail-listés ». Au total, 1776 questionnaires ont été envoyés. Un premier envoi a été effectué le 11 avril 2013, suivi d'un rappel le 18 avril puis clôture des réponses le 14 mai.

2.1.2. Réponses obtenues

Nous avons obtenu 276 réponses, dont 11 réponses en doublon, suggérant un dysfonctionnement lors de l'enregistrement sur *Google drive*. Donc au total, 265 réponses réelles ont été retenues.

2.1.3. Exclusion des médecins

Parmi les 265 réponses, 24 ont été exclues de l'analyse selon le mode d'exercice du médecin interrogé, à savoir : les praticiens exerçant chez SOS médecins, les médecins retraités, les urgentistes et ceux ayant une activité hospitalière exclusive.

Au total, l'analyse a porté sur un **échantillon de 241 réponses**, et a été réalisée à l'aide du logiciel Epi Info™ 7.

2.1.4. Répartition selon le sexe

Parmi les 241 médecins, 126 sont des hommes (52%) et 113 des femmes (47%) ; 2 non répondants.

2.1.5. Répartition selon l'âge

Parmi les 241 médecins, 10 n'ont pas répondu à la question.

L'âge minimal des médecins était de 27 ans, l'âge maximal de 66 ans et la moyenne d'âge de 46 ans, avec un écart type de 10,9.

La répartition par tranches d'âge est présentée dans le tableau suivant. On compte une majorité de médecins de moins de 55 ans (75%) :

Tableau 10. Répartition selon l'âge des répondants. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241).*

| Tranches d'âge | Fréquence | Pourcentage |
|----------------|------------|-------------|
| < 40 ans | 75 | 34% |
| 40-55 ans | 100 | 41% |
| > 55 ans | 56 | 23% |
| non réponses | 10 | 4% |
| Total | 241 | 100% |

2.1.6. Répartition selon le mode d'exercice

Nous avons distingué 4 catégories de médecins selon que leur mode d'exercice était libéral, salarié ou mixte, ou qu'il s'agissait de médecins remplaçants (**Tableau 11**). Parmi les 241 médecins généralistes répondants :

- 197 ont un mode d'exercice libéral exclusif, dont 7 exercent une discipline complémentaire,
- 7 ont un mode d'exercice salarié exclusif,
- 5 ont un mode d'exercice mixte,
- et enfin 32 sont des remplaçants en médecine libérale dont deux ont un exercice mixte (salarié et remplaçant en libéral).

Tableau 11. Répartition des répondants selon leur mode d'exercice. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241).*

| Mode d'exercice | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------------|------------|-------------|
| Libéral exclusif | 197 | 81,7% |
| Salarié exclusif | 7 | 2,9% |
| Mixte | 5 | 2,1% |
| Remplaçant en libéral | 32 | 13,3% |
| Total | 241 | 100% |

Le détail des activités des médecins selon leur mode d'exercice est présenté dans les tableaux suivants :

- exercice libéral

Tableau 12. Disciplines complémentaires des installés en cabinet libéral. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241).*

| Disciplines complémentaires | Fréquence |
|------------------------------------|------------------|
| Homéopathie | 1 |
| Homéopathie et acupuncture | 1 |
| Médecin coordinateur Ehpad | 4 |
| Nutritionniste | 1 |
| Total | 7 |

- exercice salarié

Tableau 13. Activités des salariés exclusifs. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241).*

| Activité salariée exclusive | Fréquence |
|--------------------------------------|------------------|
| Médecine préventive universitaire | 1 |
| Activité salariée sans précision | 1 |
| Activité salariée en centre de santé | 4 |
| Soins de suite et de réadaptation | 1 |
| Total | 7 |

- exercice mixte

Tableau 14. Activités salariées des médecins à exercice mixte. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241).*

| Activité mixte libérale/salariée | Fréquence |
|---|------------------|
| Activité hospitalière | 2 |
| Activité salariée en centre de santé | 2 |
| Soins de suite et de réadaptation | 1 |
| Total | 5 |

2.1.7. Répartition par maîtres de stage en médecine générale

Parmi les 241 médecins, 48 (soit 20%) sont des maîtres de stage, c'est-à-dire qu'ils participent à la formation universitaire en accueillant en stage des étudiants (externes et/ou internes). Tous exercent une activité libérale exclusive, à l'exception d'un médecin exerçant une activité mixte libérale et hospitalière. A noter dès à présent qu'il n'existe aucune différence entre les réponses données par les maîtres de stage et les autres. De ce fait, les résultats concernant le groupe des maîtres de stage seront présentés avec les autres, sans distinction.

2.2. Sources d'information et opinion des médecins sur la vitamine D et l'hypovitaminose D

2.2.1. Sources d'information sur la vitamine D

Les 241 médecins ont tous répondu à la question « *D'où proviennent vos informations sur la vitamine D* », sachant que plusieurs des réponses proposées pouvaient être cochées. Les réponses sont présentées dans la figure suivante (**Figure 20**), selon la fréquence de citation des items proposés.

Pour une majorité de médecins, les connaissances sur la vitamine D sont issues de leur formation initiale et/ou de la lecture de revues scientifiques. Les informations provenant de textes des autorités sanitaires sont citées par 9% des médecins, sachant qu'aucune recommandation spécifique à la vitamine D n'existe à l'heure actuelle.

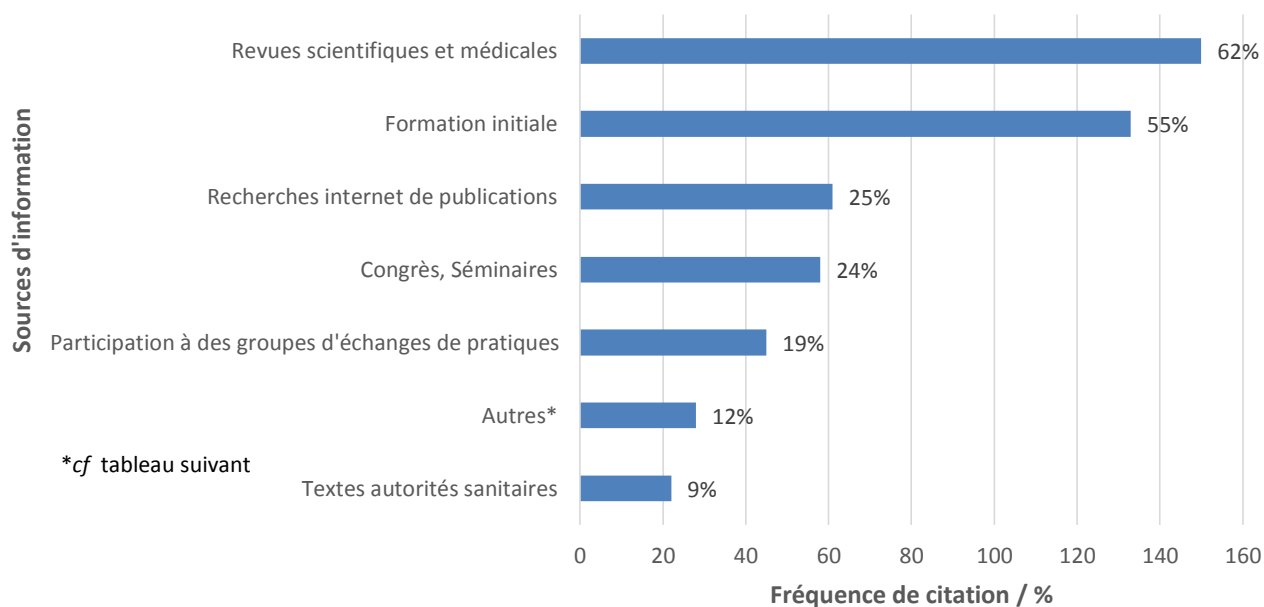


Figure 20. Sources d'information sur la vitamine D. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241).*

Parmi les 241 médecins, 28 ont coché « *Autres* » comme sources d'information sur la vitamine D et ont détaillés leur réponse (**Tableau 15**).

Tableau 15. Autres sources d'information sur la vitamine D. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)*

| Autres sources d'informations sur la vitamine D | Fréquence |
|---|------------------|
| <i>DIU sans précision</i> | 1 |
| <i>DU nutrition ou DIU hygiène alimentaire et diététique</i> | 2 |
| <i>DU ou capacité de gériatrie</i> | 2 |
| <i>Echanges avec autres médecins ou spécialistes (rhumatologue, endocrinologue)</i> | 4 |
| <i>Expérience professionnelle</i> | 2 |
| <i>Formation médicale continue</i> | 3 |
| <i>Intérêt personnel</i> | 3 |
| <i>Labo/visite médicale</i> | 7 |
| <i>Travail de thèse</i> | 2 |
| <i>Un de mes internes</i> | 1 |
| <i>Recommandations du GRIO</i> | 1 |

DIU : Diplôme inter-universitaire

DU : Diplôme universitaire

2.2.2. *Opinion des médecins sur la vitamine D et l'hypovitaminose D*

A la question « *l'hypovitaminose D est-elle un problème important à rechercher et à traiter en médecine générale ?* » :

236 médecins ont répondu et la plupart ont commenté leurs réponses :

- 7 d'entre eux (soit 3 %) estiment que ce n'est pas un problème qui vaut la peine qu'on s'en préoccupe: « *c'est le vieillissement physiologique des téguments...je ne soigne pas les rides !!!* ».

- 57 médecins (soit 23,6 %) estiment qu'il s'agit d'un problème mineur : « *pas de données pertinentes et convaincantes retrouvées dans mes lectures* », « *les niveaux de preuve des recommandations sont bas, voir discordants sur l'intérêt clinique d'une supplémentation systématique donc sur le non intérêt du dosage....* », « *important pour la population gériatrique ou particulière, pas pour la population générale* », « *sauf terrain particulier (ostéoporotique qui chute) le retentissement reste mineur c'est donc une médecine intellectuellement satisfaisante mais de pays développé et riche* ».
- C'est donc la majorité, soit 172 médecins (soit 71,4 %), qui considère l'hypovitaminose D comme problème important : « *Prévalence et incidence importantes, conséquences importantes* », « *95% des patients sont en carence de vit D (...) c'est important de les supplémenter* », « *motifs de consultation en médecine générale dont on ne trouve pas la cause* », « *Les conséquences de l'hypovitaminose D sont importantes et du domaine de la santé publique* », « *La vitamine D intervient dans le fonctionnement de nombreux organes vitaux* », « *Prévention fracturaire, défense immunitaire, action sur les douleurs musculaires* », « *plus du risque à terme d'ostéopénie et ostéoporose* », « *effets néfastes sur diabète, hypertension artérielle, os, tuberculose, cancer colo-rectal* », « *peut-être un lien avec les maladies cardiovasculaires et ou neurodégénératives* », « *La vitamine D est indispensable, elle est prescrite chez les enfants, il importe de poursuivre cette prescription avec l'avancée en âge, en attendant qu'une politique de supplémentation tout au long de la vie soit établie, il convient donc de rechercher l'hypovitaminose D* », « *Problème trop méconnu* », « *sujet de santé publique, trop longtemps occulté (...), preuve en est que la "qualité de vie" des gens du sud et les régimes méditerranéens ne reposent pas que sur l'huile d'olive ...* », « *Tellement facile à régler, peu onéreux* », « *(...) est ce que les dosages ou les normes sont corrects?* ».

A la question « des recommandations de bonne pratique concernant le dépistage et la prise en charge des hypovitaminoses D seraient-elles utiles à votre exercice quotidien ? » :

- 7% des médecins jugent que le sujet ne nécessite pas de recommandation particulière.
- 14% estiment disposer de toutes les informations nécessaires.
- C'est donc la majorité des médecins, soit 76%, qui souhaiterait des recommandations de bonne pratique.

En croisant les réponses aux deux questions précédentes, qui étaient respectivement la dernière et la première du questionnaire, on constate que 133 médecins (55%) considèrent à la fois la vitamine D comme un sujet important et souhaiteraient des recommandations de bonne pratique (**Tableau 16**).

Tableau 16. Opinions sur le sujet de la vitamine D et souhaits de recommandations de bonne pratique. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241).*

| | Sujet important | Sujet mineur | Sujet non préoccupant | non réponse | TOTAL | % |
|---|-----------------|--------------|-----------------------|-------------|------------|-------------|
| Souhaite des recommandations | 133 | 44 | 4 | 3 | 184 | 76% |
| Dispose de toutes les informations | 28 | 4 | 0 | 1 | 33 | 14% |
| Recommandation non nécessaire | 6 | 7 | 3 | 0 | 16 | 7% |
| non réponse | 5 | 2 | 0 | 1 | 8 | 3% |
| TOTAL | 172 | 57 | 7 | 5 | 241 | |
| % | 71% | 23% | 3% | 2% | | 100% |

2.3. Analyse des pratiques déclarées par les médecins concernant la prise en charge des hypovitaminoses D

Nous avons interrogé tous les médecins sur leurs pratiques en matière de conseils hygiéno-diététiques, alors que les questions concernant leurs prescriptions (de suppléments vitaminiques et de dosage de vitamine D) étaient différentes selon leur profil (déterminé par la question 7).

2.3.1. *Pratiques déclarées en matière de conseils hygiéno-diététiques*

La figure suivante détaille les réponses des médecins en matière de conseils hygiéno-diététiques. Une majorité de médecins, soit 88%, déclare prodiguer des conseils à ses patients afin d'éviter une hypovitaminose D.

Parmi les conseils donnés :

- 22% des médecins ont coché comme réponse « *conseils d'exposition solaire* »,
- 8% ont coché « *conseils alimentaires* »,
- et 58% ont coché les deux réponses.

Ils sont 28, soit 12 %, à ne donner aucun conseil.

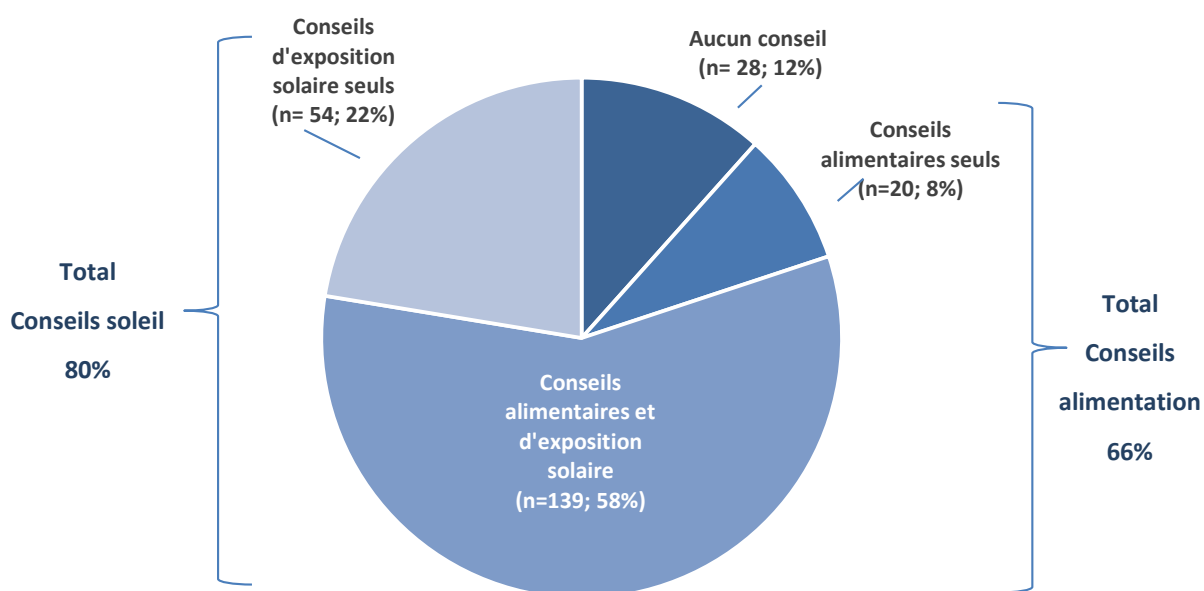


Figure 21. Conseils hygiéno-diététiques donnés aux patients. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241).*

2.3.2. Prescriptions des médecins

Les réponses obtenues à la question sur les prescriptions de dosages et de suppléments vitaminiques D (question 7) ont permis d'identifier les pratiques des médecins et de les regrouper en 4 profils distincts, détaillés dans le tableau suivant.

Tableau 17. Effectifs des différents profils de prescriptions de dosages de vitamine D et de suppléments vitaminiques, identification de 4 groupes. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241).*

| PRESCRIPTIONS DE SUPPLÉMENTS VITAMINIQUES D | EFFECTIFS DES GROUPES | PRESCRIPTIONS DE DOSAGE DE VITAMINE D |
|---|---|---------------------------------------|
| NON n=3 | <p>GROUPE 1</p> <p>Ni prescripteurs de suppléments vitaminiques ni doseurs de vitamine D</p> <p>n=3</p> | NON n=12 |
| | <p>GROUPE 2</p> <p>Prescripteurs de suppléments vitaminiques sans jamais doser la vitamine D au préalable</p> <p>n=9 (3,7%)</p> | |
| OUI n=238 | <p>GROUPE 3</p> <p>Prescripteurs de suppléments vitaminiques avec ou sans dosage préalable de la vitamine D</p> <p>n=109 (45,2%)</p> | OUI (systématique ou non) n=229 |
| | <p>GROUPE 4</p> <p>Prescripteurs de suppléments vitaminiques après dosage systématique de la vitamine D</p> <p>n=120 (49,8%)</p> | |

De ce tableau ressortent deux profils majoritaires, les Groupes 3 et 4, prescripteurs à la fois de suppléments vitaminiques D et de dosages de vitamine D (systématiques ou non). Ils représentent respectivement 45,2% et 49,8% de l'effectif des médecins répondants ; soit un total de 229 médecins (95%).

Pour l'analyse qui va suivre, nous avons choisi de détailler les caractéristiques de ces 4 groupes de la façon suivante :

- Les groupes minoritaires : Groupe 1 et Groupe 2, qui ne prescrivent jamais de dosage de vitamine D, et pour lesquels nous avons décrit les caractéristiques d'exercice et les opinions générales.
- Les groupes majoritaires : Groupe 3 et Groupe 4 : caractéristiques des prescriptions pour le diagnostic et le traitement des hypovitaminoses D avérées (après dosage).
- Enfin, les caractéristiques des prescriptions des Groupes 2 et 3 : modalités de traitement des hypovitaminoses D supposées (sans dosage préalable).

2.3.2.1. Caractéristiques d'exercice et opinion selon les profils minoritaires : Groupe 1 et Groupe 2

Groupe 1 : ni prescripteurs de dosages ni prescripteurs de suppléments vitaminiques

Trois médecins ont répondu à l'enquête et déclaré ne jamais doser la vitamine D et ne jamais prescrire de supplémentation vitaminique D.

Il s'agit de 3 médecins libéraux dont 1 remplaçant et 2 maîtres de stage. Même s'ils ne prescrivent pas de suppléments vitaminiques D, tous préconisent à leurs patients des conseils hygiéno-diététiques (alimentaires et/ou exposition solaire).

Les 2 maîtres de stage estiment que le sujet ne vaut pas la peine qu'on s'en préoccupe en pratique quotidienne et qu'il ne nécessite pas de recommandation particulière.

Le médecin remplaçant, quant à lui, considère qu'il s'agit d'un problème mineur mais reconnaît manquer d'informations sur le sujet.

Groupe 2 : prescripteurs de suppléments vitaminiques sans jamais doser la vitamine D au préalable

Ce groupe comporte 9 médecins.

Il s'agit de 5 médecins libéraux (dont aucun n'exerce de discipline complémentaire), 3 remplaçants (dont un a une activité mixte salariée/libérale) et d'un médecin salarié en centre de soins. Les maîtres de stage sont au nombre de 4.

Tous donnent des conseils hygiéno-diététiques à leurs patients (alimentaires et/ou exposition solaire).

Parmi les médecins de ce groupe, 6 déclarent souhaiter des recommandations de bonne pratique sur le sujet et 2 estiment que le sujet n'en nécessite pas.

D'autre part, 4 considèrent qu'il s'agit d'un problème majeur, 4 d'un problème mineur et un pense que le sujet ne vaut pas la peine de s'en préoccuper.

Les caractéristiques des prescriptions des médecins de ce groupe seront détaillées avec celles des médecins du groupe 3 dans un chapitre suivant.

2.3.2.2. Caractéristiques des prescriptions selon les profils : Groupe 3 et Groupe 4 / Diagnostic et traitement des hypovitaminoses avérées

2.3.2.2.1. Caractéristiques générales

La majorité des médecins de l'échantillon se répartit assez équitablement entre les groupes 3 et 4. Tous sont à la fois prescripteurs de suppléments vitaminiques D et doseurs de vitamine D. Ils se différencient sur les modalités de dosage :

- Dans le *groupe 3*, les médecins déclarent prescrire des suppléments vitaminiques D avec ou sans dosage préalable. Ils sont au nombre de 109, soit 45% de l'échantillon total.
- Dans le *groupe 4*, les médecins déclarent ne prescrire des suppléments vitaminiques D qu'après avoir dosé la vitamine D. Ils sont au nombre de 120, soit près de 50% de l'échantillon total.

Les résultats au sein de ces deux groupes ont été analysés ensemble ou séparément, en fonction de leurs similitudes ou au contraire de leurs différences significatives.

2.3.2.2.2. Détermination du statut vitaminique par dosage de la vitamine D

Cette analyse concerne les médecins des *groupes 3 et 4*, soit un échantillon total de 229 médecins.

Rédaction de la prescription du dosage

Les médecins avaient le choix entre plusieurs réponses proposées. Tous ont répondu à la question, mais 4 d'entre eux ont coché « autres » et donné une réponse erronée (« *Uvedose* », « *vitamine D naturelle* »).

Les réponses retenues sont réparties de la façon suivante et détaillées dans le tableau suivant :

- une majorité de médecins (62%) déclare inscrire sur l'ordonnance de dosage « *vitamine D* » (ou « *25(OH)vitamine D* ») sans autre précision,
- 15% précisent au laboratoire de doser les deux formes de 25(OH)D, la D₂ et la D₃,
- et 20 % demandent uniquement le dosage de la 25(OH)D₃.

Tableau 18. Rédaction de la prescription de dosage de la vitamine D parmi les médecins des Groupes 3 et 4 (n=229). *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241).*

| | Vitamine D | Vitamine D (D ₂ +D ₃) | Vitamine D ₃ | Vitamine D ₂ | Réponse erronée | Total |
|------------------|------------|--|-------------------------|-------------------------|-----------------|-------|
| Fréquence | 143 | 35 | 46 | 1 | 4 | 229 |
| % | 62,4% | 15,3% | 20,1% | - | - | 100% |

Nous avons rassemblé les réponses des Groupes 3 et 4 car il n'existe pas de différence significative entre elles.

Patients ciblés par le dosage de vitamine D

A la question 1 « *Prescrivez-vous des dosages de vitamine D à vos patients* » : la moitié des médecins ont répondu : « *Oui, assez systématiquement* » et l'autre moitié : « *Oui, selon le profil du patient* ». Mais lorsque l'on demandait aux médecins de cocher les profils de patients ciblés par le dosage, tous ont coché une ou plusieurs cases, quelle que soit la réponse à la question précédente. Ainsi, pour l'analyse, il ne sera pas fait de distinction entre le « *Oui, assez systématiquement* » et le « *Oui, selon le profil du patient* ».

En ce qui concerne les patients ciblés par le dosage de vitamine D, les médecins avaient le choix de cocher un certain nombre de profils déterminés et/ou d'ajouter librement un profil non cité (question 2 du questionnaire). Il existe une très grande variété de réponses, avec autant de combinaisons de profils que de réponses données. Nous ne présenterons donc pas les combinaisons mais les fréquences de citation de chacun des profils proposés, détaillées dans la figure suivante.

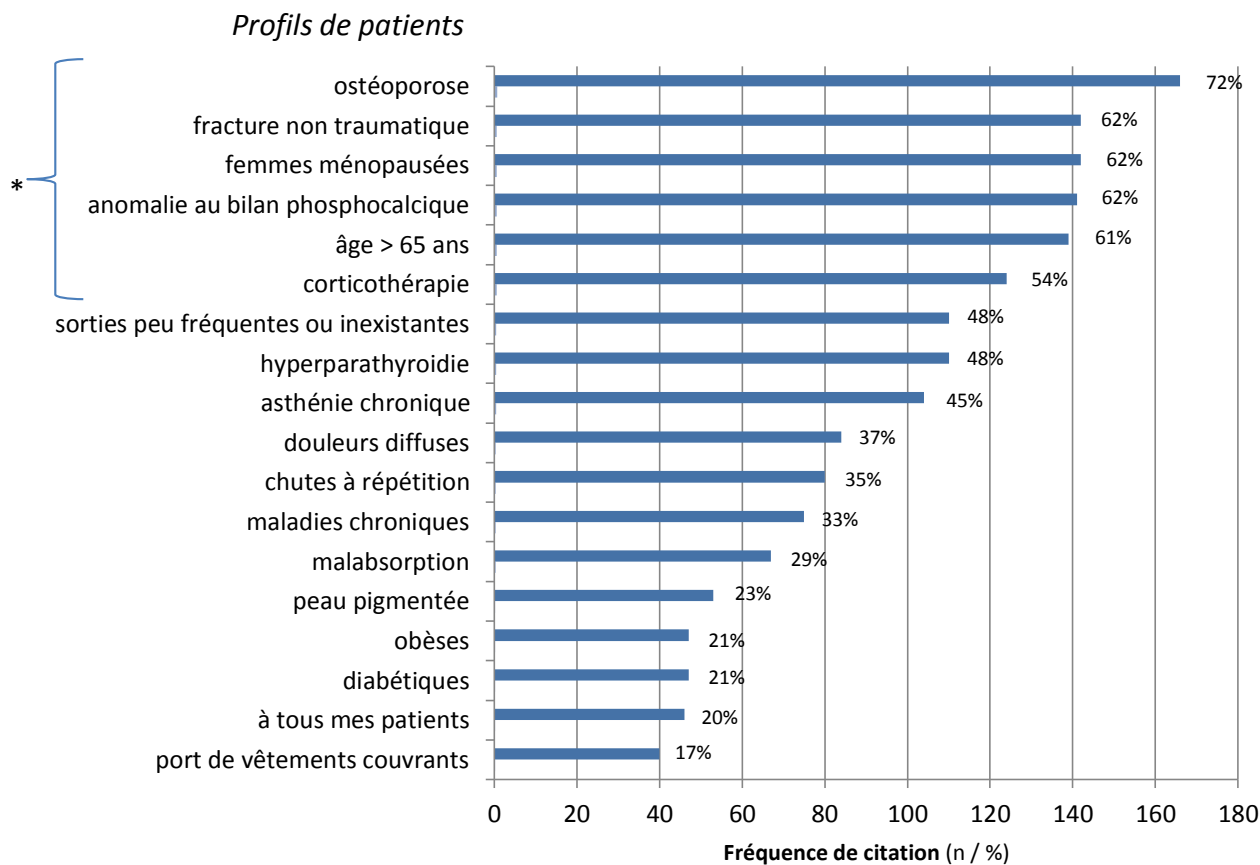


Figure 22. Profil des patients ciblés pour le dosage de la vitamine D. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de dosage de vitamine D (n=229).*

Les profils majoritairement cités et souvent combinés entre eux (*) ont en commun de concerner des patients plutôt âgés et à risque osseux : ostéoporotiques (72%), femmes ménopausées (62%), plus de 65 ans (61%), sous corticothérapie au long cours (54%), présentant une fracture non traumatique (62%) et enfin ceux présentant une anomalie au bilan phosphocalcique (62%).

On retrouve également, moins fréquemment cochées, les causes et conséquences d'une insuffisance en vitamine D.

A noter que parmi les 46 médecins qui ont coché la case « à tous mes patients », 10 l'ont coché en association avec d'autres profils.

Quelques médecins ont coché la case « *autres* » et précisé un autre profil de patients, dont la liste est détaillée ci-dessous (sachant qu'à l'exception du dernier profil, tous n'ont été cités qu'une seule fois) :

- Plus de 40 ans.
- Plus de 50 ans.
- Femmes de plus de 45 ans.
- Douleurs osseuses.
- Dysthyroïdie.
- Héparinothérapie prolongée.
- Hypertension artérielle.
- Néoplasie mammaire.
- Indice de masse corporelle inférieur à 18kg/m².
- Infections à répétition.
- Patients en institution (cités 2 fois).

2.3.2.2.3. Prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage

Lorsque le dosage de vitamine D révèle une hypovitaminose (définie par une concentration sérique de 25(OH)D < 30 ng/ml), quels sont les protocoles prescrits par les médecins ?

Les réponses proposées distinguaient pour les protocoles de supplémentation :

- le traitement de « **correction** » de l'hypovitaminose (visant à ramener le taux de 25(OH)D > 30 ng/ml) ,
- et le traitement « **d'entretien** » (visant à maintenir le taux de 25(OH)D au-dessus de 30 ng/ml).

On constate que dans les réponses données, cette distinction n'était pas toujours faite puisque dans le détail de « *traitement de correction* » pouvaient être décrits la phase de correction ainsi que la phase d'entretien, ou des traitements correspondant à des traitements d'entretien au long cours sans phase de correction préalable.

Traitement de correction d'une hypovitaminose D avérée

Pour corriger une hypovitaminose D, les médecins répondants déclarent adapter pour la plupart (73%) leurs protocoles de supplémentation au résultat du dosage de la 25(OH)D et 27% prescrire des protocoles « standards », quelle que soit l'importance de l'hypovitaminose D (**Tableau 19**).

L'analyse des différents schémas de supplémentation décrits par les médecins révèle une grande diversité de réponses, mais aussi un nombre important de réponses incomplètes voire absentes. En effet, il était demandé dans la question de préciser pour chaque protocole : la *spécialité* prescrite ainsi que la *dose*, la *fréquence* de prise et la *durée* de traitement. Hors, beaucoup de réponses ne décrivaient pas ces quatre critères simultanément (**Tableau 19**).

Tableau 19. Précision des réponses données pour les protocoles de correction des hypovitaminoses D. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage de la vitamine D (n=229).*

| Protocoles de correction des hypovitaminoses D | PROTOCOLE STANDARD | | PROTOCOLES SELON RESULTAT DU DOSAGE | | | | | |
|--|--------------------|-------|-------------------------------------|-------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|
| | | | 25(OH)D < 10 ng/ml | | 10 < 25(OH)D < 20 ng/ml | | 20 < 25(OH)D < 30 ng/ml | |
| | Fréquence | % | Fréquence | % | Fréquence | % | Fréquence | % |
| absence de réponse à la question posée | 1 | / | 9 | 5,4% | 11 | 6,6% | 10 | 6% |
| réponses incomplètes | 24 | 38,7% | 38 | 22,8% | 41 | 24,6% | 65 | 38,9% |
| réponses complètes | 37 | 59,7% | 120 | 71,9% | 115 | 68,9% | 92 | 55,1% |
| TOTAL | 62 | 100% | 167 | 100% | 167 | 100% | 167 | 100% |

Il ressort de ces résultats que :

- Parmi les 62 médecins qui déclarent prescrire un protocole standard, 37 d'entre eux (59,7%) l'ont détaillé avec précision.
- Parmi les 167 médecins qui déclarent adapter leurs protocoles de supplémentation au résultat du dosage, 92 à 120 (55 à 71,8%) les ont détaillés avec précision.

Plusieurs axes d'analyse sont proposés afin d'examiner les prescriptions des médecins :

- Analyse selon les indications de fréquence de prise

Dans une première analyse, nous nous sommes intéressés aux choix faits par les médecins de prescrire selon un schéma de doses espacées ou quotidiennes.

Cette analyse révèle que les schémas de supplémentation prescrits font appel essentiellement à des doses espacées de vitamine D (délivrées en ampoules) et non à des doses quotidiennes. Il est à noter également que les suppléments en dose unique ne sont utilisés que lors d'insuffisances modérées en vitamine D (25(OH)D comprise entre 20 et 30 ng/ml) et que certains médecins, pourtant minoritaires, s'abstiennent de toute supplémentation dans ce même groupe (**Tableau 20**).

Tableau 20. Prescriptions de suppléments vitaminiques dans les traitements de correction d'une hypovitaminose D : fréquence de prise. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage de la vitamine D (n=229).*

| Protocoles de correction des hypovitaminoses D | PROTOCOLE STANDARD | | PROTOCOLES SELON RESULTAT DU DOSAGE | | | | | |
|--|--------------------|-------|-------------------------------------|------|-------------------------|-------|-------------------------|-------|
| | | | 25(OH)D < 10 ng/ml | | 10 < 25(OH)D < 20 ng/ml | | 20 < 25(OH)D < 30 ng/ml | |
| | Fréquence | % | Fréquence | % | Fréquence | % | Fréquence | % |
| Doses quotidiennes | 2 | / | 4 | / | 5 | 3% | 2 | / |
| Doses espacées | 59 | 95,2% | 152 | 91% | 151 | 90,4% | 133 | 79,6% |
| Dose unique | 0 | / | 0 | / | 0 | / | 18 | 10,8% |
| Pas de supplémentation | 0 | / | 0 | / | 0 | / | 4 | / |
| Non réponse | 1 | / | 11 | 6,6% | 11 | 6,6% | 10 | 6% |
| TOTAL | 62 | 100% | 167 | 100% | 167 | 100% | 167 | 100% |

- Analyse selon les spécialités prescrites

Une autre manière de décrire les protocoles de correction consiste à s'intéresser aux spécialités prescrites.

Le tableau suivant détaille les différentes spécialités citées par les médecins :

- Par ceux qui appliquent un « *protocole standard* ».

- Par l'ensemble de ceux qui appliquent un « *protocole différent selon le résultat du dosage* ». Pour ces derniers, les résultats sont présentés ensemble dans une même colonne et correspondent à l'effectif le plus important, en raison des similitudes observées quel que soit le taux de vitamine D.

Tableau 21. Spécialités prescrites pour la correction d'une hypovitaminose D avérée. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage de la vitamine D (n=229).*

| Spécialités prescrites | PROTOCOLE STANDARD | PROTOCOLES SELON RESULTAT DU DOSAGE |
|---|--------------------|-------------------------------------|
| | Fréquence | Fréquence |
| ampoules { UVEDOSE® 100 000 UI ZYMAD® 80 000 UI ZYMAD® 200 000 UI STEROGYL® 600 000 UI Association Calcium-Vit D STEROGYL® gtttes DEDROGYL® gtttes ADRIGYL® gtttes OEMINE D® Spécialité non précisée Non réponse | 48 | 109 |
| | 1 | 11 |
| | 4 | 14 |
| | 1 | 0 |
| | 1 | 1 |
| | 1 | 0 |
| | 0 | 2 |
| | 0 | 1 |
| | 0 | 1 |
| | 5 | 26 |
| | 1 | 11 |
| | Total | 62 |

La spécialité la plus couramment utilisée est l'UVEDOSE® (ampoule de 100 000 UI), prescrite par 48 médecins dans le groupe « *protocole standard* », soit 77%, et par 109 médecins dans le groupe « *protocole selon résultat dosage* », soit 65%.

Par ailleurs, les médecins qui n'ont pas précisé le nom ou la dose de la spécialité (entre 8 et 16%), ont en majorité noté « *une ampoule* » ou « *une dose de vitamine D* » dans leur réponse ; ce qui peut correspondre également en partie à cette spécialité.

▪ Analyse selon les doses cumulées

Lorsque les réponses complètes à la question (précisant donc la *spécialité* et la *dose*, la *fréquence* de prise et la *durée* de traitement) le permettent, il est possible de calculer les « doses cumulées » de vitamine D prescrites sur la durée totale du traitement (**Tableau 22**).

Tableau 22. Doses cumulées totales de vitamine D (UI) prescrites lors d'un traitement de correction d'une hypovitaminose D. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage de la vitamine D (n=229).*

| DOSE CUMULEE / TRAITEMENT | PROTOCOLE STANDARD | | PROTOCOLES SELON RESULTAT DOSAGE | | | | | | doses cibles* |
|---------------------------|--------------------|------------|----------------------------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|------------|---------------|
| | | | 25(OH)D < 10 ng/ml | | 10 < 25(OH)D < 20 ng/ml | | 20 < 25(OH)D < 30 ng/ml | | |
| | Fréquence | % | Fréquence | % | Fréquence | % | Fréquence | % | |
| Pas de supplémentation | 0 | / | 0 | / | 0 | / | 4 | / | |
|]50 000 -150 000 UI] | 0 | / | 1 | / | 1 | / | 13 | 8% | |
|]150 000 -250 000 UI] | 3 | / | 0 | / | 15 | 9% | 41 | 26% | 200 000 UI |
|]250 000 -350 000 UI] | 22 | 36% | 13 | / | 50 | 30% | 24 | 15% | 300 000 UI |
|]350 000 -450 000 UI] | 4 | / | 41 | 26% | 16 | 10% | 4 | / | 400 000 UI |
|]450 000 -550 000 UI] | 1 | / | 8 | / | 4 | / | 1 | / | |
|]550 000 -650 000 UI] | 5 | / | 32 | 19% | 21 | 13% | 4 | / | |
|]650 000 -750 000 UI] | 0 | / | 6 | / | 4 | / | 0 | / | |
|]750 000 -850 000 UI] | 0 | / | 3 | / | 0 | / | 1 | / | |
|]850 000 -950 000 UI] | 1 | / | 4 | / | 2 | / | 0 | / | |
| 1 000 000 UI | 0 | / | 6 | / | 1 | / | 0 | / | |
| 1 200 000 UI | 0 | / | 5 | / | 1 | / | 0 | / | |
| 1 500 000 UI | 1 | / | 1 | / | 0 | / | 0 | / | |
| <i>non calculée</i> | 25 | 40% | 47 | 28% | 52 | 31% | 76 | 46% | |
| Total | 62 | 100% | 167 | 100% | 167 | 100% | 167 | 100% | |

*Doses cibles à atteindre d'après la littérature (GRIO (38)).

Il existe un nombre important de médecins qui n'ont pas répondu à la question posée, ou de façon incomplète (28 à 46%), et dont les réponses n'ont pu permettre de calculer la dose cumulée totale de vitamine D.

On remarque qu'il existe une corrélation entre la dose cumulée totale prescrite et le taux de 25(OH)D. Plus la 25(OH)D est basse, plus la dose cumulée prescrite est importante et inversement. Dans le tableau, nous avons indiqué en italique (colonne de droite) les doses cibles à atteindre d'après la littérature (38). On constate que les doses cumulées prescrites le plus fréquemment correspondent à ces doses cibles (médecins qui adaptent le protocole au résultat du dosage) :

- environ 200 000 UI pour une 25(OH)D comprise entre 20 et 30 ng/ml (26% des médecins).
- environ 300 000 UI pour une 25(OH)D comprise entre 10 et 20 ng/ml (30% des médecins).
- environ 400 000 UI pour une 25(OH)D inférieure à 10 ng/ml (26% des médecins).

▪ Détail des protocoles

Parmi les médecins qui appliquent un « *protocole standard* », la plupart, soit 36%, déclarent prescrire une supplémentation de 300 000 UI de vitamine D, qui correspond pour l'ensemble de ces 22 médecins à un protocole à base d'UVEDOSE® 100 000 UI : 1 ampoule par mois pendant 3 mois.

Concernant le groupe des médecins qui appliquent un « *protocole différent selon le résultat du dosage de vitamine D* », les modalités de prescription sont très variées, détaillées en **Annexe 6**.

Prescription d'un dosage de contrôle après traitement de correction d'une hypovitaminose D

Il n'existe pas de différence significative entre les réponses données par les médecins effectuant un « *protocole standard* » et ceux effectuant un « *protocole selon résultat du dosage* » ($p=0.08$).

En revanche, la distribution des réponses parmi les médecins qui dosent *toujours* avant de supplémenter (groupe 4) et ceux qui dosent *parfois* avant de supplémenter (groupe 3) sont significativement différentes ($p=0.0001$) (**Figure 23**) :

- 15 % des médecins du groupe 3 déclarent ne jamais effectuer de dosage de contrôle après un traitement de correction, versus 4% dans le groupe 4.
- Les médecins qui déclarent pratiquer des dosages de contrôle :
 - le font de façon systématique plus souvent dans le groupe 4 (47 %) que dans le groupe 3 (21%).
 - et de façon non systématique plus souvent dans le groupe 3 (63%) que dans le groupe 4 (48%).

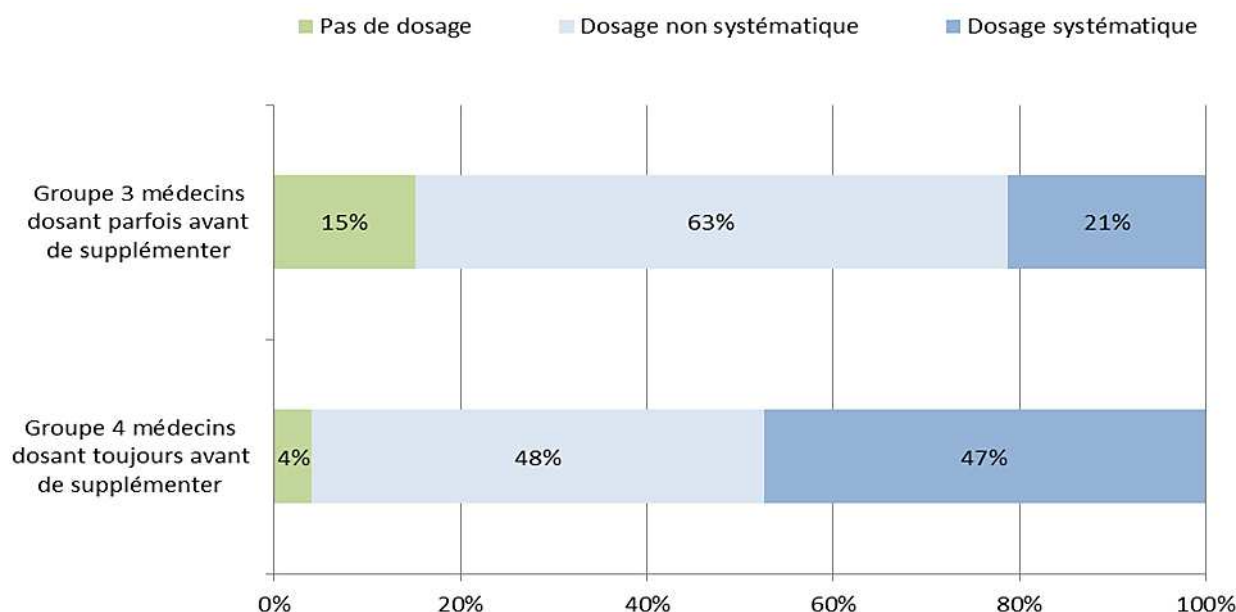


Figure 23. Prescription d'un dosage de contrôle après traitement de correction d'une hypovitaminose D : distribution différente des réponses au sein des Groupes 3 et 4 ($p=0.0001$). Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de dosage de vitamine D ($n=229$).

Au total, 204 médecins déclarent pratiquer un dosage de contrôle après correction d'une hypovitaminose D, de façon systématique ou non. Parmi ces médecins, ils sont 101 (soit 49,5%) à le prescrire dans les 3 à 6 mois qui suivent le traitement (**Tableau 23**).

Tableau 23. Délai de prescription du dosage de contrôle après traitement de correction d'une hypovitaminose D. Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de dosage de vitamine D ($n=229$).

| DELAI CONTRÔLE DOSAGE | Fréquence |
|-------------------------------|------------|
| < 1 mois | 3 |
| < 3 mois | 31 |
| 3 - 6 mois | 101 |
| > 6 mois | 29 |
| à l'occasion d'un autre bilan | 7 |
| automne suivant | 3 |
| hiver suivant | 2 |
| variable selon patient | 3 |

Traitement d'entretien

Après avoir corrigé une hypovitaminose D, la majorité des médecins, soit 91,7 %, déclarent instaurer un traitement d'entretien afin de maintenir les concentrations de 25(OH)D dans des valeurs optimales ; 52,4 % le font de façon systématique (**Tableau 24**). Il n'existe pas de différence entre les réponses données par les Groupes 3 et 4, ni entre celles données par les médecins qui appliquent un protocole « *standard* » de correction et ceux qui appliquent un protocole « *selon le résultat du dosage* ».

Tableau 24. Prescription d'un traitement d'entretien après correction d'une hypovitaminose D. Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage de la vitamine D (n=229).

| TRAITEMENT ENTRETIEN | Fréquence | % |
|---|------------|--------------|
| Pas de traitement d'entretien | 19 | 8,3 % |
| Traitement d'entretien non systématique | 120 | 52,4 % |
| Traitement d'entretien systématique | 90 | 39,3 % |
| Total | 229 | 100 % |

Prescription d'un dosage de surveillance au cours du traitement d'entretien

Les médecins dosent généralement moins souvent la vitamine D au cours d'un traitement d'entretien qu'après un traitement de correction de l'hypovitaminose.

La distribution des réponses entre les groupes 3 et 4 est significativement différente ($p=0.0001$). Là aussi, les médecins du groupe 4 effectuent des dosages de surveillance de façon beaucoup plus systématique que ceux du groupe 3 (8% versus 21 %) (**Figure 24**). A l'inverse, ils sont 40 % dans le groupe 3 et 27 % dans le groupe 4 à ne jamais effectuer de dosage au cours du traitement d'entretien.

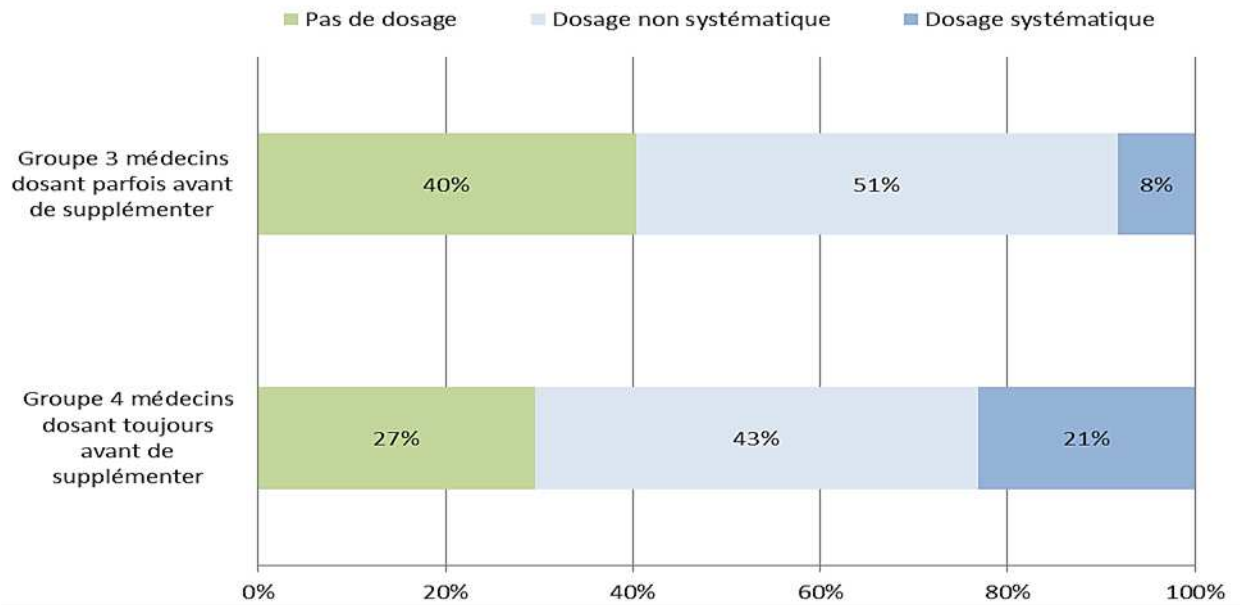


Figure 24. Prescription d'un dosage de surveillance au cours d'un traitement d'entretien d'une hypovitaminose D : distribution différente des réponses au sein des Groupes 3 et 4 ($p=0.0001$). Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de dosage de vitamine D ($n=229$).

2.3.2.3. Caractéristiques des prescriptions selon les profils : Groupe 2 et Groupe 3 / Traitement des hypovitaminoses D supposées (dit « systématique »)

Les médecins interrogés s'abstiennent parfois de doser la vitamine D avant de prescrire une supplémentation vitaminique. Parmi les 241 réponses obtenues, 9 médecins (soit 3,7%) déclarent ne jamais effectuer de dosage avant de prescrire une supplémentation (groupe 2) ; et 109 (soit 45,2%) déclarent prescrire des suppléments vitaminiques parfois après dosage, parfois sans dosage préalable (groupe 3).

2.3.2.3.1. Profils des patients concernés

Quels types de patients les médecins considèrent comme potentiellement déficients en vitamine D et nécessitant une supplémentation sans avoir à doser la vitamine D au préalable ? (objet de la question 7 du questionnaire).

Groupe 2

Les suppléments vitaminiques D sont prescrits de façon systématique majoritairement aux personnes âgées (**Tableau 25**).

Tableau 25. Profils des patients supplémentés en vitamine D cités par les médecins qui déclarent ne jamais doser la vitamine D au préalable (groupe 2). *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D (N=241).*

| PROFIL des PATIENTS | Fréquence |
|---|------------------|
| Femmes ménopausées peu exposées au soleil | 1 |
| Personnes âgées, +/- sortant peu ou pas, +/- en institution | 6 |
| Ostéodensitométrie pathologique | 1 |
| <i>non réponse</i> | 1 |
| Total | 9 |

Groupe 3

Lors de l'analyse des profils de patients auxquels les médecins du groupe 3 déclarent prescrire des suppléments vitaminiques D sans dosage préalable, on constate de nombreuses similitudes avec les réponses données à la question 2 (profils de patients auxquels un dosage de vitamine D est prescrit).

En effet certains médecins citent la même liste de profils qu'à la question 2, dont un précise même: « *liste cochée précédemment* ».

Les profils qui ressortent de cette question et qui n'ont pas déjà été cités par le médecin à la question 2 sont :

- personnes âgées : citées 14 fois
- patients de plus de 65 ans : cités 12 fois
- patients en institution : cités 12 fois
- patients avec antécédent d'hypovitaminose D : cités 9 fois
- fracture ou risque fracturaire chez la personne âgée : cité 6 fois
- femmes ménopausées : citées 5 fois
- tous les patients (« *carence quasi systématique et pas de surdosage si prescription bien faite* », « *80% de carence* », « *mais lorsque le patient me prend la tête, je dose* ») : cités 4 fois
- peau pigmentée : citée 4 fois
- si asthénie, notamment en hiver : citée 4 fois
- patient jeune sans pathologie particulière : cité 3 fois
- « *terrain de carence manifeste ou à risque de déplétion vitaminique* » : cité une fois
- tabagique, bronchopneumopathie chronique obstructive : cités une fois

Et de façon plus anecdotique, on retrouve : « *afin de régler des problèmes de phanères (ongles dédoublés, cheveux cassants)* », « *patients à peau claire, ne s'exposant pas au soleil* », « *femme en âge de procréer* », « *lorsqu'un bilan biologique n'est pas prévu* », « *personnes précaires* ».

A noter que même si la question ne concernait pas les enfants, 10 médecins les ont cités comme profil d'une supplémentation systématique.

2.3.2.3.2. Les schémas de supplémentation vitaminique systématique

Pour décrire les schémas de supplémentation « systématiques » en vitamine D (sans dosage préalable), nous avons interrogé les médecins sur deux questions : les spécialités utilisées et leurs préférences en terme de fréquence de prescription.

Ces deux questions étaient posées de façon identique pour les schémas d'entretien après dosage, mais l'analyse suivante ne porte que sur les schémas de supplémentation dits « systématiques » et ne concerne donc que les réponses données par les médecins des groupes 2 et 3 (n=118).

▪ Analyse selon les spécialités prescrites

Parmi les doses de vitamine D sous forme d'ampoules, on trouve majoritairement UVEDOSE® 100 000 UI (citée par 83% des médecins), puis ZYMAD® 200 000 UI (29%). Les doses journalières sont essentiellement des associations de calcium et vitamine D (citées par 47% des médecins) ou des associations biphosphonates et vitamine D (citées par 18%) (**Figure 25**).

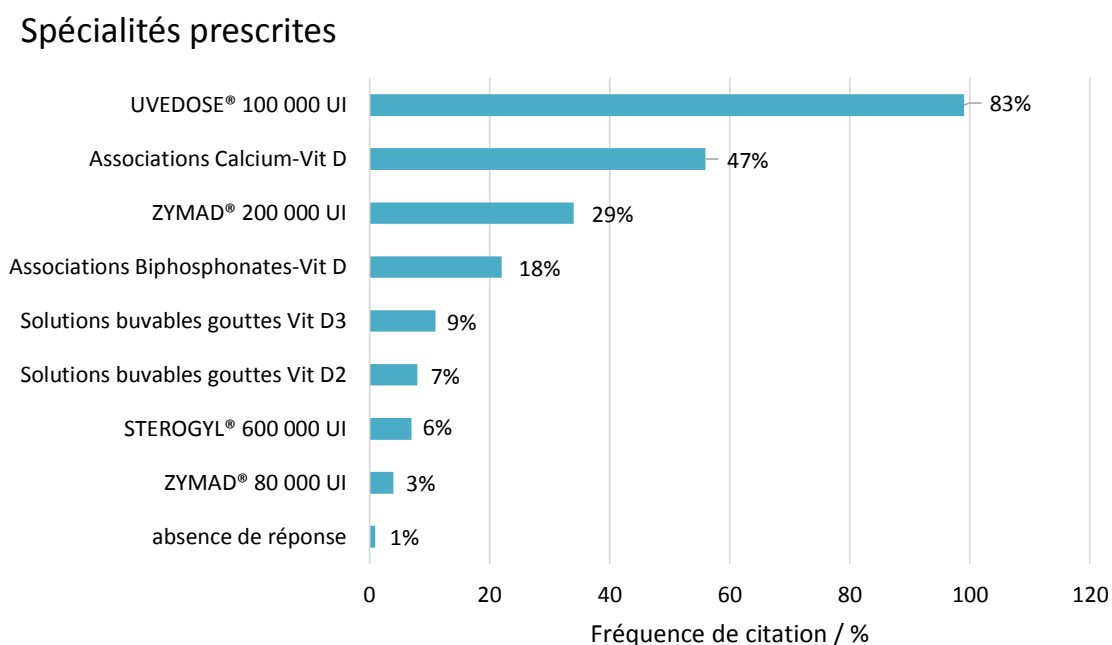


Figure 25. Spécialités prescrites lors des traitements systématiques sans dosage préalable, fréquence de citation et pourcentage (n=118). *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D (N=241).*

▪ Analyse selon les indications de fréquence de prise

Les médecins prescrivent pour la majorité (76% d'entre eux) des doses espacées de vitamine D, pour des raisons de meilleure observance, de traitement moins contraignant et de facilité de prise. Le tableau suivant détaille les préférences de prescription.

Tableau 26. Préférences de prescription pour un traitement systématique sans dosage préalable et justification du choix des médecins. *Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D (N=241).*

| Préférence schémas de supplémentation | PREFERENCE DOSES | doses espacées | doses quotidiennes | les 2 indifféremment | Total | |
|---------------------------------------|---|---------------------------------------|--------------------|----------------------|-------|-----|
| | | Nombre de médecins prescrivant: | 88 | 10 | 18 | 116 |
| | % | 76% | 9% | 16% | 100% | |
| Justification des réponses | Nombre de médecins justifiant leur réponse par: | | | | | |
| | | meilleure observance | 84 | 3 | 15 | 102 |
| | | moins contraignant, facilité de prise | 45 | | | 45 |
| | | préférence du patient | 4 | | 5 | 9 |
| | | selon le profil du patient | 3 | | 10 | 13 |
| | | habitude de prescription | 5 | | | 5 |
| | | meilleure efficacité | 3 | 1 | | 4 |
| | | tolérance, risque de surdosage | 4 | 1 | | 5 |
| | | ne pas ajouter un ttt quotidien | 4 | | | 4 |
| | | si association à du calcium | | 2 | 6 | 8 |
| | | nécessité d'un ttt prolongé | | 1 | | 1 |
| | | selon importance de la carence | | | 1 | 1 |

non réponse : 3

ttt : traitement

1. **ANALYSE CRITIQUE DE LA METHODE**

1.1. La population étudiée : échantillonnage et biais de sélection

1.1.1. *Caractéristiques générales*

▪D'après le recueil du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) (119), au 1^{er} juin 2011, la Gironde comptait 2384 médecins généralistes inscrits en activité régulière au tableau de l'ordre. La moyenne d'âge était de 50 ans et le pourcentage de femmes de 41,3%.

Ces médecins se répartissaient selon leur mode d'exercice de la manière suivante : 67,6% en exercice libérale, 30,3% en exercice salarié et 2,2% en exercice mixte.

Ces chiffres ne concernent pas les médecins remplaçants ni les retraités.

Pour notre enquête, le Conseil départemental de l'Ordre a effectué 1776 envois de questionnaires à des médecins généralistes de Gironde, possédant une adresse électronique, sans possibilité de sélection de la population cible. C'est pourquoi, nous avons choisi de rédiger une question portant sur le mode d'exercice (*question 16*), afin d'exclure tous ceux n'ayant pas (ou plus) une activité de médecine générale au sens propre (retraités, exercice hospitalier exclusif, SOS médecins, exercice particulier). Nous avons choisi par ailleurs d'inclure les médecins remplaçants.

Il n'est donc pas possible de comparer les caractéristiques de notre population d'étude aux données démographiques fournies par le recueil du CNOM de 2011.

▪Le taux de réponse au questionnaire était de l'ordre de 15 %. Sur les 1776 envois, nous avons obtenu 265 réponses, dont 241 ont été retenues, ce qui représente un échantillon conséquent.

1.1.2. Proportion des maîtres de stage

En 2013, les maîtres de stage libéraux de Gironde étaient 170 (SOS médecins exclus) (120). Ils représentent donc environ 10 % des médecins libéraux, si on les rapporte aux chiffres démographiques de 2011.

Dans notre enquête, la proportion des maîtres de stage est beaucoup plus importante, de l'ordre de 20 %. Il existe donc une plus grande participation des maîtres de stage, témoignant de leur intérêt porté à la recherche en médecine générale et plus précisément au travail de thèse des étudiants. Cela aurait pu constituer un biais d'échantillonnage important, mais en comparant les réponses données par ce groupe de médecins et les autres, nous n'avons constaté aucune différence significative. Malgré un investissement universitaire dans la formation des étudiants, ils ne semblent pas faire différemment des autres en matière de vitamine D.

1.1.3. Le mode de recrutement

Le mode de recrutement par voie électronique a été choisi par souci pragmatique. Cela nous paraissait plus simple étant donné la taille de l'échantillon cible et cela laissait aux médecins le choix du moment pour lire et remplir le questionnaire. Un rappel a été effectué 7 jours après le premier envoi. En examinant les dates et heures des réponses, on s'aperçoit que la très grande majorité des médecins ont répondu dans les 24 heures suivant la réception du courriel.

Ce mode de contact présente un certain nombre d'inconvénients :

- Il exclut totalement les médecins ne possédant pas d'adresse électronique. Nous avons effectué 1776 envois alors qu'il existe environ 2384 médecins en Gironde, sans compter les remplaçants (chiffres de 2011), soit un différentiel d'au moins 600 médecins. Cependant, cela ne nous semblait pas constituer un biais important pour notre enquête.
- La réponse au questionnaire étant libre, seuls les médecins intéressés par le sujet répondaient. Il est donc possible que ceux n'ayant pas répondu correspondaient à une population particulière et on peut supposer qu'au moins une partie d'entre eux ne se sentaient pas concernés par le sujet car non prescripteurs de vitamine D ou de dosages. Hors

un de nos « sous-groupes » minoritaire (Groupe 1) représentait cette population de non prescripteurs. Son effectif est donc peut être sous-estimé ?

- Certains mails passent « à la trappe », noyés dans le flot de courriels reçus quotidiennement par certains. De plus, la très grande majorité des médecins ont répondu au questionnaire dans les 24 heures suivant sa réception, suggérant ainsi, qu'au-delà, la motivation à participer à ce type d'enquête est moindre.
- Les réponses enregistrées étant complètement anonymes, aucune relance personnalisée n'a pu être effectuée.
- La récolte des réponses peut être sujette à des problèmes informatiques divers. En ce qui nous concerne, nous avons rencontré un problème lors de l'enregistrement des réponses avec l'existence de 11 doublons.

Pour éviter ces biais, il aurait fallu mener une enquête dirigée sur un échantillon randomisé, par contact direct (téléphonique ou rencontre) avec demande de réponse immédiate.

1.1.4. Forces et faiblesses de notre enquête

Notre enquête visait à recueillir les opinions des médecins et à connaître leurs pratiques en matière de vitamine D.

La principale limite de cette enquête était de ne pas être complètement représentative de la pratique des médecins, puisque ce qu'ils déclarent faire n'est peut-être pas le reflet de ce qu'ils font réellement, d'autant que les questions étaient assez généralistes. L'enquête ne consistait pas non plus en un quizz de connaissances sur la vitamine D.

Il ne s'agissait cependant pas de connaître leurs pratiques en détail (sinon il aurait fallu réaliser une enquête de pratiques s'appuyant sur des données objectives comme les dossiers patients), mais plutôt de connaître leur façon d'appréhender le sujet de la vitamine D et des hypovitaminoses à travers des questions sur ce qu'ils pensent et déclarent faire.

Le questionnaire et les réponses obtenues ont permis de répondre en partie à nos hypothèses de travail.

1.2. Forme et contenu du questionnaire

1.2.1. *Validation par un méthodologiste*

Après sa rédaction, le questionnaire a été soumis au Dr Sylvie Maurice, membre de l'ISPED à Bordeaux, praticien hospitalier en biostatistiques et informatique médicale. Ainsi, avec son aide, nous avons pu construire le questionnaire de façon à pouvoir en tirer des réponses exploitables sur le plan statistique.

1.2.2. *Une présentation électronique lisible et pratique*

Répondre au questionnaire prenait au maximum 10 minutes pour sa version complète. Sa construction permettait au médecin répondant d'accéder directement aux questions qui le concernaient, en fonction des réponses qu'il donnait. Les avantages de cette présentation étaient de limiter la perte de temps et le nombre de réponses incohérentes.

1.2.3. *Le contenu : une majorité de questions fermées et quelques questions ouvertes*

Le questionnaire était essentiellement constitué de questions fermées, à choix multiples (réponse unique ou multiple selon les questions). Les avantages de ce type de présentation sont de faciliter à la fois la compréhension de la question mais aussi l'expression et la compilation des réponses. Ses inconvénients sont de limiter les possibilités d'expression du répondant et d'influencer potentiellement les réponses. C'est pourquoi, pour certaines, il existait la possibilité d'une réponse libre (en cochant la case « *Autres* » et en proposant une autre réponse).

Pour éviter les questions binaires (type « Oui » / « Non »), nous avons proposé le choix entre trois types de réponses (comme « Oui, systématiquement », « Oui, parfois », « Non, jamais), permettant ainsi au répondant de choisir une réponse intermédiaire.

Cependant, pour la dernière question « *l'hypovitaminose D est-elle un problème important à rechercher et à traiter en médecine générale ?* », il a parfois été difficile pour le répondant de se prononcer entre « *oui, problème important* », « *non, problème mineur* » et « *non, problème qui ne vaut pas la peine qu'on s'en préoccupe* », comme en témoignent certains commentaires : « *ce n'est*

peut-être pas un " problème " mais un sujet qui mérite qu'on s'y intéresse », « problème important mais pas majeur », « Faudrait un juste milieu entre "oui problème important" et "non mineur" : je dirais "oui même si c'est pas majeur" ! ». Au vue de ces commentaires, la question aurait sans doute due être formulée différemment.

Dans le questionnaire, on retrouve, moins fréquemment, des questions ouvertes, faisant appel à des réponses plus ou moins brèves. Les réponses obtenues étaient plus riches dans leurs contenus et permettaient d'éclaircir certains points, mais étaient aussi plus difficiles à exploiter et à retranscrire.

2. ANALYSE CRITIQUE DES RESULTATS

2.1. Le dosage de la vitamine D

2.1.1. Un dosage trop systématique ?

Le dosage de la vitamine D représente l'acte de biologie qui a le plus augmenté entre 2010 et 2011 d'après la CNAMTS (121). Cet examen est majoritairement prescrit par les médecins généralistes. C'est cette constatation qui a motivé la CNAMTS à saisir la HAS, afin d'élaborer des recommandations sur « *l'utilité clinique du dosage de la vitamine D* ». Celles-ci devraient voir le jour prochainement (39).

Les réponses données par les médecins interrogés illustrent cette constatation.

Notre enquête révèle en effet qu'il existe une grande proportion de médecins qui dosent systématiquement la vitamine D avant d'envisager un traitement de supplémentation. Il s'agit du Groupe 4, représentant près de 50 % des répondants. Ils se font plus rares à ne jamais la doser (3,7 %, Groupe 2). Alors que 45 % s'abstiennent parfois de la doser avant de supplémenter (Groupe 3), mais semblent quand même la doser assez largement (**Tableau 17**).

2.1.2. Incertitudes sur les indications de dosage et absence d'homogénéité des pratiques

- Il n'existe pas d'intérêt à étendre les dosages de vitamine D à une large population, bien que la prévalence des hypovitaminoses soit importante (près de 80 % des français selon une étude française menée en 2012 (65)). Le dosage ne devrait concerner que des populations particulières. Le GRIO préconise de doser la vitamine D dans « *toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25(OH)vitamine D pour une prise en charge adaptée* » (38), incluant notamment les sujets ayant une exposition solaire nulle, les chuteurs à répétition, les ostéoporotiques avérés, les maladies et médicaments favorisant l'ostéoporose et certaines pathologies chroniques sévères (hépatopathies, néphropathies, bronchopneumopathies, insuffisance cardiaque, diabète, cancer, obésité, maladies auto-immunes). Les auteurs insistent également sur l'utilité du dosage chez les sujets âgés dits « fragiles », qu'il convient de repérer par des méthodes comme l'EGS (Evaluation Gériatrique Standardisée), lorsque ceux-ci présentent des

signes cliniques faisant évoquer des causes ou conséquences d'un déficit en vitamine D (myalgies inexpliquées, chutes, corticothérapie...).

D'autres auteurs paraissent plus restrictifs dans leurs indications de dosage. La revue *Prescrire* a publié un article en juin 2013 et indique, après revue de la littérature, qu' « *il n'est pas utile de définir le statut en vitamine D des patients par des analyses sanguines* » lorsqu'on envisage un traitement par vitamine D et que le dosage ne doit être pratiqué « *qu'en cas d'élément clinique faisant évoquer une carence* » (122). Selon eux, estimer un risque d'affection ou de trouble clinique en fonction de la concentration en 25(OH)D ne suffit pas à prouver une relation causale ni un intérêt d'une intervention diagnostique ou thérapeutique.

- Dans notre enquête, la question qui visait à connaître les profils de patients ciblés par le dosage, était présentée sous forme de questions à choix multiples. Les réponses proposées étaient basées sur les profils considérés comme étant à risque d'hypovitaminose, retrouvés dans la littérature.

D'après les résultats obtenus, peu de médecins déclarent effectuer des dosages de la vitamine D de façon systématique à tous leurs patients. Sur ces 46 médecins, 10 d'entre eux ont également coché d'autres profils de patients. Doit-on alors comprendre qu'ils dosent tous leurs patients, mais particulièrement certains d'entre eux ?

La majorité des médecins prescrivent des dosages de façon ciblée : les profils majoritairement cochés sont les patients considérés comme étant à risque, en particulier sur le plan osseux : les patients ostéoporotiques, présentant une fracture, sous corticothérapie au long cours, présentant une anomalie au bilan phosphocalcique, les femmes ménopausées. L'âge semble être également un élément décisionnel puisque 61% des médecins déclarent prescrire des dosages aux plus de 65 ans.

Peu de médecins ont coché la case « autre profil » et aucune des réponses n'est citée plusieurs fois. Cela suggère que la liste de profils que nous avons proposée était suffisamment complète.

Lors de l'analyse des profils cités, on s'aperçoit que les réponses sont très variées et qu'aucune combinaison de profils n'est cochée plusieurs fois. Cela suggère qu'il existe une incertitude des médecins quant aux indications précises de dosage et une grande disparité des pratiques, reflet probablement d'un manque de recommandation claire sur le sujet.

Parfois même, la décision ne dépend pas d'une réflexion très médicale : « *lorsque le patient me prend la tête* », « *comme c'est fréquent, de plus en plus je le demande à l'occasion d'un bilan systématique* », « *Responsable souvent de motifs de consultation en médecine générale dont on ne trouve pas la cause* », « *facile à diagnostiquer, facile à traiter* »...

Il semblerait que la forte prévalence des hypovitaminoses D incite les médecins à doser plus fréquemment, sans que cela s'inscrive toujours dans une démarche diagnostique rationnelle et réfléchie. *Qui cherche trouve et, comme c'est facile de traiter, alors dosons la vitamine D!*

Peut-être aussi que la réalisation fréquente de dosages trouve une justification dans la crainte d'une intoxication à la vitamine D en cas de traitement à « l'aveugle ». Mais la question n'a pas été posée lors de notre enquête.

2.1.3. Les difficultés d'une démarche diagnostique rationnelle face à des concepts encore trop flous

Absence de symptomatologie spécifique

Il n'existe pas de symptôme spécifique du déficit en vitamine D. En dehors des carences sévères responsables d'ostéomalacie, l'hypovitaminose D ne se traduit par aucun symptôme. Pour le clinicien, la suspicion d'hypovitaminose D s'appuie donc sur un faisceau d'arguments prenant en compte les caractéristiques du patient, ses comorbidités et ses habitudes de vie. Cependant, la prévalence de l'hypovitaminose D est telle que cela rend suspect de déficit quasiment tous les patients. Mais doit-on obligatoirement s'enquérir d'un examen biologique pour vérifier cette suspicion ?

Dans notre enquête, les seuls symptômes motivant la réalisation d'un dosage étaient : l'« *asthénie chronique* », les « *douleurs diffuses* » et « *les chutes à répétition* ».

Absence de consensus sur les normes et seuils

- Il n'existe pas de consensus international pour définir les valeurs « normales » et les termes à utiliser pour les qualifier (statut « normal », « optimal », « suffisant »... ?). Le seuil de normalité de

30 ng/ml a été fixé par un certain nombre de sociétés savantes dont l'Endocrine Society (61) et repris en France par le GRIIO (38). La définition de ce seuil s'appuie essentiellement sur des critères biochimiques (PTH stable, absorption intestinale de calcium maximale), optimisant les effets squelettiques de la vitamine D.

D'autres contestent cette définition et estiment que le seuil de normalité se situe au-dessus de 20 ng/ml pour la population générale. C'est le cas de l'IOM (63) et de l'ESCEO (64), qui basent leurs recommandations sur des critères osseux.

La définition de ces seuils est donc principalement corrélée au risque osseux. De nombreuses études suggèrent l'implication extra-osseuse de la vitamine D et une relation causale dans d'autres pathologies (infectieux, cancer, maladies auto-immunes...), laissant supposer que les seuils sont susceptibles d'évoluer.

- Dans notre enquête, nous nous sommes basés sur le seuil de 30 ng/ml pour définir la frontière entre le statut optimal et l'hypovitaminose D, seuil actuellement retenu en France, même si la HAS ne s'est pas prononcée. De même, les résultats présentés par les laboratoires d'analyses médicales semblent se baser sur cette définition. Hors, comme nous l'avons vu, cette définition est contestée. S'agissant d'un problème qui nous semble important, car déterminant dans la prise en charge des patients, nous aurions pu interroger les médecins sur la définition qu'ils retiennent dans leur pratique, au lieu de leur en imposer une. D'ailleurs, certains médecins (environ une vingtaine), au vu de leurs réponses à la dernière question, semblent s'interroger sur la validité du seuil de 30 ng/ml, le jugeant peut-être trop élevé : *« J'ai peur d'un effet " marketing " car plus on dose la vitamine D, plus on trouve des chiffres bas. Les normes sont-elles trop élevées ? »*, *« je pense que les normes sont trop hautes »*, *« un peu flou sur les tenants et aboutissants, le seuil d'hypovitaminose paraît élevé = à revoir ? »*, *« normes des laboratoires sont-elles à réévaluer ? »*, *« Quelle est la validité de ce dosage ? »*...

- Car finalement, le seuil de « normalité » ne dépendrait-il pas des caractéristiques du patient ? Peut-on admettre qu'un patient jeune en bonne santé ait un statut normal aux alentours de 20 ng/ml, voire moins (à partir de 16 ng/ml selon l'IOM) et qu'un patient âgé fragile à risque de chute ait besoin d'une concentration plus élevée pour diminuer son risque osseux (au-dessus de 30

ng/ml) ? Dans notre enquête, nous n'avons pas laissé la possibilité aux médecins de s'exprimer à ce sujet. Les questions visaient à connaître leurs pratiques en général. Mais peut-être était-il justement difficile de répondre de façon « générale », comme si l'attitude était standardisée et la même pour tous les patients.

En l'absence de standardisation des mesures : règles de prescription et d'interprétation

Doit-on considérer les résultats des dosages donnés par nos laboratoires comme fiables ? Il n'existe pas de technique de dosage standard et chaque laboratoire a le choix de sa technique. Les résultats obtenus par les différentes techniques commercialisées aujourd'hui révèlent des disparités. Concernant la rédaction de la prescription par le médecin, il est nécessaire, dans l'attente d'une standardisation des mesures, de préciser « *dosage de la vitamine D₂ et D₃* ». Hors cela n'est fait que par 15% des répondants. La majorité rédige « *dosage de la vitamine D* » sans précision, au risque que le laboratoire ne dose que la D₃. Et 20% d'entre eux ne demandent que la D₃, donc s'exposent à une sous-estimation de la mesure, notamment chez les patients supplémentés en vitamine D₂. Nous ne pouvons établir de conclusion sur les raisons de leurs choix, mais les résultats suggèrent que le libellé de la prescription de la majorité des médecins est soit incomplet soit incorrect.

2.2. Traiter une hypovitaminose avérée

Dans la littérature, même s'il n'existe pas de recommandation consensuelle, les auteurs s'accordent de façon assez uniforme sur les modalités de traitement. Ils distinguent deux étapes : le traitement de correction de l'hypovitaminose et le traitement d'entretien, à adapter au résultat du dosage de la 25(OH)D. C'est sur ce modèle que nous avons construit notre questionnaire. Hors, lors de l'analyse des réponses, cette distinction entre « correction » et « entretien » n'était pas toujours faite. En effet, certains médecins ont inclus le traitement d'entretien dans leur réponse sur la correction et d'autres s'abstiennent vraisemblablement de prescrire une phase de correction. Les questions concernant ces étapes du traitement auraient pu être formulées différemment pour éviter toute confusion et problèmes lors de l'analyse.

2.2.1. La correction de l'hypovitaminose D

La majorité des médecins appliquent un protocole de supplémentation différent en fonction du résultat du dosage. Dans l'analyse, nous nous sommes heurtés à un nombre très important de réponses incomplètes et non analysables.

L'UVEDOSE® 100 000 UI paraît être la spécialité la plus prescrite, par au moins 65% des médecins (le pourcentage étant probablement sous-estimé). Les doses cumulées prescrites pour chaque fourchette de 25(OH)D sont cohérentes par rapport à la littérature : la plupart des médecins ayant décrit en détail leurs protocoles prescrivent :

- UVEDOSE® 4 ampoules soit 400 000 UI lorsque la 25(OH)D est inférieure à 10 ng/ml ;
- UVEDOSE® 3 ampoules soit 300 000 UI lorsque la 25(OH)D est entre 10 et 20 ng/ml ;
- et enfin UVEDOSE® 200 000 UI lorsque la 25(OH)D est entre 20 et 30 ng/ml.

Les doses sont espacées majoritairement de 15 jours ou un mois.

Les doses uniques sont utilisées uniquement pour des concentrations comprises entre 20 et 30 ng/ml.

Et enfin, seulement 4 médecins déclarent s'abstenir de traiter un patient lorsque son taux de vitamine D est entre 20 et 30 ng/ml. Hors, d'après l'IOM, le seuil de 20 ng/ml paraît être suffisant pour assurer une bonne santé osseuse pour près de 97,5% de la population. On pourrait donc s'abstenir de traiter beaucoup plus de patients. Mais comment justifier une abstention thérapeutique pour un patient qui voit son résultat en-dessous de la norme publiée par le laboratoire ?

Comme le suggérait Heaney : « *Lorsqu'il prescrit et interprète un dosage de vitamine D, le médecin doit, dans virtuellement tous les cas, ignorer les normes publiées par le laboratoire* » (46).

2.2.2. Le traitement d'entretien

Il est assez largement prescrit par les médecins de notre échantillon, de façon systématique par 52%.

Les modalités se rapprochent de celles des traitements systématiques détaillés plus loin, mais sont à adapter aux résultats des dosages.

2.2.3. Les dosages de contrôle et de surveillance

Dans la littérature, il fait état de la nécessité de réalisation de dosages de contrôle après correction et de surveillance au cours du traitement d'entretien (38).

Les résultats de notre enquête montrent que ces dosages ne sont pas toujours pratiqués, mais le sont plus fréquemment pour contrôler après correction que pour surveiller lors du traitement d'entretien. Les médecins qui dosent de façon systématique la vitamine D initialement (à but diagnostic) restent beaucoup plus « systématiques » que les autres dans leurs prescriptions de dosages ultérieurs.

Si l'on considère que les indications du dosage initial sont mal respectées, on peut expliquer pourquoi les dosages de contrôle et de surveillance ne se font pas systématiquement.

Au final, peu de médecins respectent toutes les étapes de la prise en charge thérapeutique d'une hypovitaminose D. Cependant, cette rigueur n'est-elle pas à appliquer à des situations particulières, correspondant aux patients nécessitant réellement un dosage de diagnostic ? D'autre part, ne peut-on pas s'abstenir de traiter dans certaines situations, par exemple lorsque la 25(OH)D est supérieure à 20 ng/ml sans conséquence clinique chez un sujet jeune sans facteur de risque ou comorbidité ? Pour justifier un traitement dans ce genre de situation, il faudrait démontrer qu'une intervention thérapeutique a une balance bénéfices-risques favorable pour la population générale et pas seulement pour les sujets à risque ! Hors pour la population générale, il n'est pas démontré d'effet bénéfique de maintenir un taux supérieur à 30 même 20 ng/ml (122).

2.3. Traiter sans dosage préalable

Si le dosage de la vitamine D ne se justifie que dans des situations particulières, dans les autres cas, on peut s'abstenir avant de supplémenter.

2.3.1. *La forte prévalence de l'hypovitaminose D justifie-t-elle une politique de supplémentation élargie ?*

Si la prévalence de l'hypovitaminose D est si importante, devrait-on envisager une supplémentation vitaminique systématique à grande échelle ? Et connaît-on la dose à administrer pour augmenter et/ou maintenir la 25(OH)D au-dessus de 30 ng/ml (s'il on retient ce seuil) pour cette population sans courir aucun risque ? Les résultats de notre enquête montrent que rares sont les médecins qui donnent de la vitamine D à tout le monde, et ceux qui le font se justifient pas la forte prévalence et le faible risque.

A l'heure actuelle, il n'est pas démontré qu'une intervention de ce type possède une balance bénéfices-risques favorable pour les patients (122).

2.3.2. *Quelle population est concernée ?*

- Très peu de médecins supplémentent leurs patients en vitamine D sans jamais la doser et, dans ce cas, ils le font majoritairement pour des personnes âgées.
- Environ la moitié des médecins de notre échantillon déclare se passer parfois d'un dosage avant de supplémenter. Mais quand on leur demande pour quelle population, les réponses ne sont pas toujours claires et témoignent de leurs difficultés à cibler une population. En effet, on note la plupart du temps peu ou pas de différence entre les profils de patients à qui ils prescrivent un dosage et ceux à qui ils n'en prescrivent pas avant de supplémenter. Nous n'avons pas pu déterminer ce qui guide réellement leurs choix. Ceux, qui en revanche ont identifié des groupes de population ne nécessitant pas de dosage préalable, ont ciblé majoritairement les personnes âgées, ou de plus de 65 ans, plus ou moins institutionnalisées.

- Le GRIO recommande de supplémenter assez systématiquement les personnes de plus de 65 ans et notamment celles repérées comme étant fragiles, sans se prémunir d'un dosage. Cela se justifie par la relation entre l'insuffisance en vitamine D et l'état fragile du sujet âgé, et notamment l'augmentation du risque de chutes et de fractures.

Pour les autres populations, l'intérêt d'une telle supplémentation reste à démontrer. Même si certaines études sont en faveur d'un effet bénéfique pour diminuer les risques d'apparition de maladies (auto-immunes, cardiovasculaires...), la plupart sont de faible puissance et comportent de nombreux biais. Cela reste donc à démontrer par des études de plus grande envergure et de meilleur niveau de preuve.

2.3.3. Modalités d'un traitement systématique

Lorsqu'une supplémentation est prescrite sans dosage, les médecins répondants donnent majoritairement des ampoules d'UVEDOSE® 100 000 UI sous forme de doses espacées pour une meilleure observance, sauf lorsqu'il s'agit de l'associer à du calcium, où les doses quotidiennes sont préférées.

Les besoins quotidiens ont été réévalués du fait de la redéfinition des normes biologiques. L'ANM recommande 800 à 1 000 UI de vitamine D par jour, soit à peu près l'équivalent de 100 000 UI par trimestre ; voire même 1 000 à plus de 1 500 chez la personne âgée (8) .

2.4. En matière de conseils hygiéno-diététiques

Ils sont donnés par la plupart des médecins de notre enquête, qu'ils soient d'ordre alimentaires (pour 66 % d'entre eux) ou d'exposition solaire (pour 80 % d'entre eux).

Hors on sait que l'alimentation apporte peu de vitamine D et ne suffit pas à couvrir les besoins. De nombreux aliments ont été enrichis, sans démontrer pour autant un impact sur le statut vitaminique de la population.

L'exposition solaire peut suffire mais attention aux effets néfastes.

2.5. Sources d'information et opinion des médecins sur la vitamine D

La vitamine D connaît un regain d'intérêt dans la littérature et semble aussi être une préoccupation pour les médecins généralistes. Etant donné qu'il n'existe pas de consensus international ni de recommandation sur les modalités de diagnostic et de prise en charge des hypovitaminoses D, les médecins sont, pour une majorité d'entre eux, demandeurs de recommandations sur le sujet. On note toutefois qu'un certain nombre déclare disposer de toutes les informations nécessaires (14%), mais les pratiques qu'ils déclarent ne sont pas pour autant très bien définies et claires.

Les informations dont les médecins disposent en matière de vitamine D proviennent essentiellement de leur formation initiale, complétée par la lecture de revues médicales. Un petit nombre déclare se baser sur des textes d'autorités sanitaires (9%) alors que la HAS n'a encore émis aucune recommandation spécifique sur la vitamine D, seulement des recommandations relatives à la prise en charge de l'ostéoporose et à la prévention des chutes chez la personne âgée (où la vitamine D est évoquée brièvement).

3. PROPOSITIONS ET PERSPECTIVES

➤ Concernant la place du dosage de la vitamine D dans le diagnostic des hypovitaminoses :

Ce que suggère notre travail : trop de dosages effectués, hétérogénéité des pratiques, grande disparité concernant l'identification des populations cibles, conscience par certains médecins des problématiques liées aux normes et seuils.

Propositions et perspectives :

- Il apparaît nécessaire de définir une technique de référence pour tous les laboratoires afin d'assurer une standardisation des mesures et de garantir un résultat de bonne qualité.
- Le libellé de la prescription doit en attendant faire figurer les deux composés : D₂ et D₃.
- Il apparaît nécessaire d'encadrer les prescriptions de dosages et de définir avec précision ses indications. Les recommandations de la HAS permettront sans doute de répondre à ces questions et d'apporter des informations plus claires aux médecins.
- Il convient de définir avec clarté les seuils d'interventions tant diagnostiques que thérapeutiques ayant une balance bénéfices-risques favorable pour les patients. Ces seuils sont à adapter aux caractéristiques propres du patient.
- Concernant le choix des termes à utiliser : si le terme de « *carence* » s'applique pour des concentrations de 25(OH)D inférieures à 10 ng/ml, le terme d' « *insuffisance* » ne devrait pas se définir en fonction d'un seul paramètre biologique, mais devrait n'être utilisé que pour les « malades fragiles » (123).
- Il apparaît nécessaire, avant d'envisager un traitement et/ou un dosage, d'estimer un risque pour le patient. Pour cela, il faut prendre en compte les facteurs intrinsèques et extrinsèques favorisant une hypovitaminose D et les potentielles conséquences cliniques défavorables que pourrait avoir une hypovitaminose chez le patient : âge, facteurs de fragilité, habitudes de vie, pathologies annexes en particulier osseuses, médications,...

➤ **Concernant les modalités de traitement des hypovitaminoses D :**

Ce que suggère notre travail : grande variété de réponses, pratiques non standardisées, incertitudes de prescriptions. Cependant quelques protocoles identifiés correspondent à ceux trouvés dans la littérature.

Propositions et perspectives :

- Pour définir les seuils d'intervention thérapeutique, il faut tenir compte de la concentration de 25(OH)D mesurée mais aussi des caractéristiques du patient. Il ne s'agit probablement pas d'appliquer un « standard » de correction pour tous. En effet, à 25(OH)D équivalentes, la prise en charge thérapeutique doit être différente pour la population générale (dite « en bonne santé ») et les populations « à risque ».
- Il convient de définir avec plus de précision les modalités de suppléments sans dosage préalable. Quelle supplémentation ? Pour qui ? Comment ? Quelle surveillance ?

➤ **Concernant le rôle de la vitamine D et les conséquences de l'hypovitaminose D :**

Ce que suggère notre travail : intérêt général des médecins porté au sujet avec désir de recommandations, conscience des effets potentiels de la vitamine D sur le système extra-osseux.

Propositions et perspectives :

- Il apparaît nécessaire de réaliser des études complémentaires de plus forte puissance afin de déterminer s'il existe ou non une relation de causalité entre l'insuffisance en vitamine D et certaines affections (cancers, infections, maladies auto-immunes, diabète...). Cela permettra, ou non, de redéfinir les seuils d'intervention diagnostique et/ou thérapeutique. Les études à venir viendront peut-être bouleverser nos pratiques, et si un lien est démontré, irons-nous vers une supplémentation plus systématique à grande échelle ?
- En attendant, il semble qu'il faille tenir compte principalement des effets osseux de la vitamine D pour guider nos prescriptions. Il est démontré qu'une 25(OH)D en-dessous de 10 ng/ml est associée au rachitisme et à l'ostéomalacie, et qu'une 25(OH)D en-dessous de 20 ng/ml est un facteur d'ostéoporose, de faiblesse musculaire et de chutes chez la personne âgée.

CONCLUSION

La vitamine D est un sujet d'actualité suscitant l'intérêt tant des grandes sociétés savantes internationales et des autorités sanitaires, que des médecins généralistes de terrain.

Les résultats de notre enquête, de par leur hétérogénéité, sont le reflet des flous qui persistent dans la littérature et de l'absence de recommandation officielle.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé permettront d'éclaircir certains points et de mieux encadrer les prescriptions.

Par ailleurs, en attendant que soit démontrée une implication clinique de la vitamine D dans les pathologies extra-squelettiques, les recommandations de pratiques ne devraient se baser que sur les implications osseuses établies.

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1. Les structures chimiques des vitamines D ₂ et D ₃ | 11 |
| Figure 2. La synthèse cutanée de la vitamine D ₃ à partir de la photolyse du 7-désoxycholestérol présent dans l'épiderme (7)..... | 13 |
| Figure 3. Synthèse et métabolisme de la vitamine D, d'après Holick (9)..... | 16 |
| Figure 4. Régulation du métabolisme de la vitamine D par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires (10)..... | 19 |
| Figure 5. Comparaison des concentrations de vitamine D circulante en réponse à une exposition solaire corps entier dans 2 groupes « sujets jeunes » / « sujets âgés » (1) | 21 |
| Figure 6. Comparaison des concentrations en vitamine D ₃ avant et 24 heures après une exposition aux rayons UVB au sein de 2 groupes « contrôle » et « obèse » (20)..... | 23 |
| Figure 7. Corrélation entre l'indice de masse corporel (ou IMC) et le pic sérique de vitamine D ₂ au sein de 2 groupes « contrôle » et « obèse » après absorption orale de 50 000UI de vitamine D ₂ (20). | 23 |
| Figure 8. Photosynthèse du précholécalférol après exposition solaire à Boston, à Edmonton Canada et à Los Angeles et Puerto Rico (1). | 25 |
| Figure 9. Photosynthèse du précholécalférol à différentes heures de la journée en octobre et juillet à Boston (1)..... | 26 |
| Figure 10. Mécanisme d'action de la 1,25(OH) ₂ D au niveau de la cellule, exemple de régulation de la transcription du gène de la CYP24A1 ou 24-hydroxylase (9)..... | 27 |
| Figure 11. Représentation schématique des tissus pourvus de récepteurs de la vitamine D (VDR) et des manifestations cliniques associées à l'hypovitaminose D (25). | 28 |
| Figure 12. Actions de la 1,25-dihydroxyvitamine D et de l'hormone parathyroïdienne (PTH) sur l'homéostasie phosphocalcique (26). | 30 |
| Figure 13. Actions immunomodulatrices de la 25(OH)D et de la 1,25(OH) ₂ D sur les monocytes et les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et B effecteurs et mémoires (32) | 33 |
| Figure 14. Mécanismes d'action de la vitamine D sur le système cardiovasculaire (33) | 34 |
| Figure 15. Résultats individuels obtenus avec les réactifs les plus utilisés. Afssaps, 2011 (45) | 40 |
| Figure 16. Présentation générale des fonctions endocrines et autocrines de la 1-25 dihydroxyvitamine D et conséquences cliniques de l'hypovitaminose D (16) | 51 |
| Figure 17. Mécanismes d'action de la vitamine D sur le système cardio-vasculaire et maladies associées (33). | 60 |
| Figure 18. Impacts potentiels d'une carence en vitamine D pendant la grossesse | 74 |

| | |
|--|-----|
| Figure 19. Etapes du traitement des hypovitaminoses avérées. | 86 |
| Figure 20. Sources d'information sur la vitamine D. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)</i> | 92 |
| Figure 21. Conseils hygiéno-diététiques donnés aux patients. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)</i> | 96 |
| Figure 22. Profil des patients ciblés pour le dosage de la vitamine D. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de dosage de vitamine D (n=229)</i> | 102 |
| Figure 23. Prescription d'un dosage de contrôle après traitement de correction d'une hypovitaminose D. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de dosage de vitamine D (n=229)</i> | 109 |
| Figure 24. Prescription d'un dosage de surveillance au cours d'un traitement d'entretien d'une hypovitaminose D. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de dosage de vitamine D (n=229)</i> | 111 |
| Figure 25. Spécialités prescrites lors des traitements systématiques sans dosage préalable, fréquence de citation et pourcentage (n=118). <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D (N=241)</i> | 114 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Sources alimentaires de vitamine D (5). | 12 |
| Tableau 2. Spécificité des techniques de dosage de la 25(OH)D disponibles en France en 2009, d'après l'Afssaps (42) | 38 |
| Tableau 3. Résultats de la 25(OH) vitamine D (nmol/L) obtenus lors de l'étude menée par l'Afssaps en 2011 (45)..... | 40 |
| Tableau 4. Détermination des valeurs de référence selon les différentes approches. | 44 |
| Tableau 5. Valeurs de référence exprimées en ng/ml et définitions des termes carence, insuffisance, taux recommandé et toxicité émises par les principales sociétés savantes (39)..... | 45 |
| Tableau 6. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D (< 30 ng/ml soit 75 nmol/l, mesurée par la méthode de dosage RIA Diasorin) dans quelques études françaises et européennes (12). | 48 |
| Tableau 7. Causes d'insuffisances et carences en vitamine D, d'après Holick (9). | 49 |
| Tableau 8. Apports quotidiens en vitamine D (UI/jour) recommandés d'après plusieurs sociétés savantes. | 64 |
| Tableau 9. Apports calciques journaliers recommandés selon AFSSA-CNERNA-CNRS 2001 (97)..... | 65 |
| Tableau 10. Répartition selon l'âge des répondants. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)</i> | 89 |
| Tableau 11. Répartition des répondants selon leur mode d'exercice. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)</i> | 89 |
| Tableau 12. Disciplines complémentaires des installés en cabinet libéral. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)</i> | 90 |
| Tableau 13. Activités des salariés exclusifs. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)</i> | 90 |
| Tableau 14. Activités salariées des médecins à exercice mixte. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)</i> | 90 |
| Tableau 15. Autres sources d'information sur la vitamine D. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)</i> | 93 |
| Tableau 16. Opinions sur le sujet de la vitamine D et souhaits de recommandations de bonne pratique. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)</i> | 95 |
| Tableau 17. Effectifs des différents profils de prescriptions de dosage de vitamine D et de suppléments vitaminiques, identification de 4 groupes. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)</i> | 97 |

| | |
|--|-----|
| Tableau 18. Rédaction de la prescription de dosage de la vitamine D parmi les médecins des Groupes 3 et 4 (n=229). <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et vitamine D (N=241)</i> | 101 |
| Tableau 19. Précision des réponses données pour les protocoles de correction des hypovitaminoses D. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage de la vitamine D (n=229)</i> | 104 |
| Tableau 20. Prescriptions de supplémentations vitaminiques dans les traitements de correction d'une hypovitaminose D : fréquence de prise. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage de la vitamine D (n=229)</i> | 105 |
| Tableau 21. Spécialités prescrites pour la correction d'une hypovitaminose D avérée. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage de la vitamine D (n=229)</i> | 106 |
| Tableau 22. Doses cumulées totales de vitamine D (UI) prescrites lors d'un traitement de correction d'une hypovitaminose D. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage de la vitamine D (n=229)</i> | 107 |
| Tableau 23. Délai de prescription du dosage de contrôle après traitement de correction d'une hypovitaminose D. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de dosage de vitamine D (n=229)</i> | 109 |
| Tableau 24. Prescription d'un traitement d'entretien après correction d'une hypovitaminose D. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage de la vitamine D (n=229)</i> | 110 |
| Tableau 25. Profils des patients supplémentés en vitamine D cités par les médecins qui déclarent ne jamais doser la vitamine D au préalable (groupe 2). <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D (N=241)</i> | 112 |
| Tableau 26. Préférences de prescription pour un traitement systématique sans dosage préalable et justification du choix des médecins. <i>Enquête 2013, Gironde, médecins généralistes et prescriptions de suppléments vitaminiques D (N=241)</i> | 115 |

ANNEXES

ANNEXE 1: Correspondance en nmol/L des valeurs de référence et définitions des termes carence, insuffisance, taux recommandé et toxicité émises par les principales sociétés savantes (39).

| Définitions | ANZBMS, ESA, OA ⁽¹⁾ (2005) [78] | ENNS ⁽²⁾ (2006) [77] | Conseil Supérieur de la Santé (Belgique) (2009) [79] | IOF ⁽³⁾ (2010) [80] | Canadial medical association Osteoporosis (Canada) (2010) [81] | IOM ⁽⁴⁾ (2011) [60] | GRIO ⁽⁵⁾ (2011) [1] | US Endocrine Society (2011) [36] | Académie Nationale de médecine (2012) [61] |
|-----------------|--|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| Carence | < 12,5 | <12,5 ⁺ | NR | NR | <25 | NR | <25 | <50 | <30 |
| Insuffisance | 12,5-25 | 12,5-25 ⁺⁺ | <30 | NR | 25-75 | NR | 25-75 | 52,5-72,5 | |
| | 25-50 | 25-50 ⁺⁺ | >50 | >75 [#] | >75 | >50 | 75-175 | 75-250 | >50* |
| Taux recommandé | >50 | >= 50 | >50 | >75 [#] | >75 | >50 | 75-175 | 75-250 | >50* >75-80 ^{**} |
| Toxicité | NR | NR | NR | NR | >250 | >125 | >375 | >250 | >250 |

¹ Australian New Zealand bone and mineral society, Endocrine Society of Australia, Osteoporosis Australia ; ² Etude Nationale nutrition Santé ; ³ International osteoporosis foundation ; ⁴ Institute of medicine ; ⁵ Groupe de Recherche et d'Information sur les ostéoporoses.

* déficience sévère ; ** déficience modérée ; *** risque de déficit

: Position non consensuelle au sein de l'IOF

* Si apports calciques moyens de l'ordre de 1200-1500 mg/j ; ** Si apports calciques moyens de l'ordre de 700-1000 mg/j

ANNEXE 2 : Apports quotidiens en vitamine D (UI/jour) recommandés d'après plusieurs sociétés savantes, Apport maximal conseillé

| | IOM 2010 [86] | | | ANM 2012 [61] | | | | EPGC 2011 [36] | |
|-------------------------------|---------------|-----|------|---------------|-----------|-----------|------|----------------|-------|
| | EAR | RDA | ULI | AJR | BME | AQR | NS | DR | ULI |
| Nourrissons | | | | | | | | | |
| 0-6 mois | * | * | 1000 | 800-1000 | 800 | 800-1000 | 2000 | 400-1000 | 2000 |
| 6-12 mois | * | * | 1500 | 800-1000 | 800 | 800-1000 | 2000 | 400-1000 | 2000 |
| Enfants et Adolescents | | | | | | | | | |
| 1-3 ans | 400 | 600 | 2500 | 400 | 800 | 600-800 | 2500 | 600-1000 | 4000 |
| 4-8 ans | 400 | 600 | 3000 | 200 | 800 | 600-800 | 2500 | 600-1000 | 4000 |
| 9-13 ans | 400 | 600 | 4000 | 200 | 800-1000 | 800-1000 | 4000 | 600-1000 | 4000 |
| 14-18 ans | 400 | 600 | 4000 | 200 | 800-1000 | 800-1000 | 4000 | 600-1000 | 4000 |
| Adultes | | | | | | | | | |
| 19-30 ans | 400 | 600 | 4000 | 200 | 600 | 800 | 4000 | 1500-2000 | 10000 |
| 31-50 ans | 400 | 600 | 4000 | 200 | 600 | 800 | 4000 | 1500-2000 | 10000 |
| 51-70 ans | 400 | 600 | 4000 | 200 | 1000-1500 | 1000-1500 | 4000 | 1500-2000 | 10000 |
| >70 ans | 400 | 800 | 4000 | 400-600 | >1500 | >1500 | 4000 | 1500-2000 | 10000 |
| Grossesse et lactation | | | | | | | | | |
| 14-18 ans | 400 | 600 | 4000 | 400 | 800 | 800-1000 | 4000 | 600-1000 | 4000 |
| 19-50 ans | 400 | 600 | 4000 | 400 | 800 | 800-1000 | 4000 | 1500-2000 | 10000 |

IOM : Institute of Medicine ; ANM : Académie Nationale de Médecine ; EPGC : Endocrinal Practice Guidelines Committee

EAR: Estimated Average Requirement; RDA: Recommended Dietary Allowance; ULI: tolerable Upper Level Intake

AJR: Apports journaliers proposés par l'AFSSAPS; BME : besoins moyens estimés ; AQR : Apports quotidiens recommandés par l'ANM ; NS : Niveaux Supérieurs sans danger

DR : Daily requirement, en fonction des facteurs de risque de déficience

*Adequate intake : 400 UI/jour

ANNEXE 3 : Evaluation des apports en calcium par auto-questionnaire fréquentiel de Fardellone (100).

Comment savoir si vous manquez de calcium ?



COMMENT REMPLIR LE QUESTIONNAIRE ?

Seuls les aliments riches en calcium les plus couramment consommés figurent dans ce questionnaire. Ce sont le lait, les fromages, les yaourts et les plats ou desserts à base de fromage ou de lait.

- 1 Essayez de faire une réponse « en général », en vous basant sur votre alimentation moyenne.
- 2 Pour chaque aliment proposé, 5 réponses sont possibles, mais une seule doit être entourée :

Pour ceux que vous mangez au moins une fois par jour, entourez les cases gris-bleu

Pour ceux que vous mangez moins souvent, mais au moins une fois par semaine, entourez les cases rouges

- 3 N'entourez rien pour les aliments que vous mangez peu souvent, c'est-à-dire moins d'une fois par semaine.
- 4 Pour connaître votre score, faites le total des points obtenus par colonne puis le total des colonnes.

Âge : Sexe : masculin féminin

| | Vous en mangez tous les jours | | Vous en mangez de temps en temps | | |
|--|-------------------------------|-----------------|----------------------------------|------------------------|------------------------|
| | 2 à 3 fois par jour | 1 fois par jour | 5 à 6 fois par semaine | 3 à 4 fois par semaine | 1 à 2 fois par semaine |
| Lait (200ml) : un bol ou un grand verre | 8 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Sandwich au fromage ou quiche ou croque-monsieur ou soufflé au fromage ou plat au gratin | 9 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Fromage (1 part) | 8 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 1 Yaourt | 6 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Fromage blanc (1 part) | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Flan ou riz au lait ou gâteau de semoule ou glace ou crème dessert | 7 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| TOTAL de POINTS par COLONNE | + | + | + | + | |
| | TOTAL des COLONNES | | | | = |

POUR COUVRIR VOS BESOINS EN CALCIUM IL VOUS FAUT AU MOINS :

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| Un(e) adolescent(e) (10 à 18 ans) : | 15 points |
| Une femme enceinte : | 12 points |
| Un(e) adulte : | 10 points |
| Une femme ménopausée : | 15 points |
| Un homme de plus de 65 ans : | 15 points |

Attention,

si vous êtes dans les groupes à risque : essentiellement adolescentes et femmes ménopausées, vous pouvez manquer sérieusement de calcium si votre score est inférieur à 10 points.

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien : ils vous aideront à y remédier.

Référence : Estimation des apports calciques. Validation d'un questionnaire. Revue du praticien Médecine générale 2005 ; 19 : 972-75



ANNEXE 4 : Liste des spécialités à base de Vitamine D présentée par l'Afssaps en 2009 (42)

Vitamine D2 (ergocalciférol)

- STEROGYL 15 « A » 600 000 UI/1,5 ml, solution buvable en ampoule
- STEROGYL 15 « H » 600 000 UI/1,5 ml, solution injectable IM en ampoule
- STEROGYL 2 000 000 UI/100 ml, solution buvable en gouttes
- UVESTEROL D 1500 UI/ml, solution buvable
- FRUBIOSE VITAMINE D 1000 UI, solution buvable en ampoule
- HYDROSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPPEMENT, solution buvable en gouttes
- UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C., solution buvable
- VITALIPIDE ADULTES, émulsion injectable pour perfusion
- VITALIPIDE ENFANTS, émulsion injectable pour perfusion

Vitamine D3 (cholécalfiérol)

- UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule
- VITAMINE D3 BON 200 000 U.I./1 ml, solution injectable IM en ampoule
- ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes
- ZYMAD 200 000 UI, solution buvable en ampoule
- ZYMAD 20 000 UI, solution buvable en ampoule
- ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents
- ADROVANCE 70 mg/2800 UI, comprimé
- ADROVANCE 70 mg/5600 UI, comprimé
- CALTRATE VITAMINE D3 600 mg/400 UI, comprimé pelliculé
- CERNEVIT, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
- FOSAVANCE 70 mg/2800 UI, comprimé
- FOSAVANCE 72 mg/5600 UI, comprimé
- HYDROL POLYVITAMINE B.O.N., solution injectable
- PROTOVIT ENFANTS, comprimé à croquer
- VIVAMYNE MULTI, comprimé enrobé
- ZYMADUO 150 UI, solution buvable en gouttes
- ZYMADUO 300 UI, solution buvable en gouttes
- CACIT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI, granulés effervescents pour solution buvable en sachet
- CACIT VITAMINE D3 500 mg/440 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- CALCIDOSE VITAMINE D, poudre orale en sachet dose
- CALCIFORTE VITAMINE D3, comprimé à croquer, à sucer ou dispersible
- CALCIPRAT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI, comprimé à sucer
- CALCIPRAT VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer
- CALCIUM – VITAMINE D3 GNR 500 mg/400 U.I., comprimé à croquer ou à sucer
- CALCIUM VITAMINE D3 RANBAXY 500 mg/400 U.I., comprimé à croquer ou à sucer
- CALCIUM VITAMINE D3 BIOGARAN 500 mg/400 UI, comprimé à sucer
- CALCIUM VITAMINE D3 EG 500 mg/400 UI, comprimé à croquer ou à sucer
- CALCIUM VITAMINE D3 MYLAN 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- CALCIUM VITAMINE D3 SANDOZ 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- CALCOS VITAMINE D3, comprimé à sucer ou à croquer
- CALPEROS D3, comprimé à sucer
- CALTRATE VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer
- DENSICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- ELEVIT VITAMINE B9, comprimé pelliculé
- EPTAVIT 1000 mg/880 U.I., comprimé effervescent
- FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/800 U.I., comprimé à sucer
- FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à croquer ou à sucer
- FLUOSTEROL 0,25 mg/800 U.I./dose, solution buvable
- FORCICAL VITAMINE D3, comprimé à croquer, à sucer ou dispersible
- IDEOS 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- METOCALCIUM 600 mg/400 UI, comprimé à croquer
- OROCAL VITAMINE D3 1200 mg/800 U.I., poudre pour suspension buvable en sachet-dose
- OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 U.I., comprimé à sucer
- OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 U.I., comprimé à sucer
- OSSEANS VITAMINE D3 500 MG/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer Afssaps – juillet 2009
- OSTEOCAL D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer

ANNEXE 5 : Questionnaire / Enquête médecins généralistes et vitamine D, version complète

Ce questionnaire concerne les modalités de diagnostic et de traitement des hypovitaminoses D chez l'adulte (>18 ans), en dehors de la femme enceinte.

Des recommandations de bonne pratique concernant le dépistage et la prise en charge des insuffisances et carences en vitamine D seraient-elles utiles à votre exercice quotidien?

- Oui, car il me manque des informations sur le sujet
- Non, je dispose de toutes les informations nécessaires
- Non, le sujet ne me semble pas nécessiter de recommandation particulière

Votre pratique actuelle

La recherche des hypovitaminoses D par dosage plasmatique

Question1: Prescrivez-vous des dosages de vitamine D à vos patients? *

- Non, jamais
- Oui, assez systématiquement
- Oui, selon le profil du patient

Question 2: A quels patients prescrivez-vous des dosages de vitamine D?

plusieurs réponses possibles

- à tous mes patients
- aux plus de 65 ans
- à ceux ayant la peau pigmentée
- aux femmes ménopausées
- aux patients ostéoporotiques
- devant une fracture non traumatique
- en cas de chutes à répétition
- devant des douleurs diffuses
- devant une asthénie chronique
- aux patients ne sortant pas ou peu
- à ceux portant des vêtements couvrants
- devant un syndrome de malabsorption
- en cas de corticothérapie prolongée
- aux obèses (BMI>30kg/m²)
- aux diabétiques

- à ceux souffrant de maladies chroniques (BPCO, insuffisances rénale, hépatique, cardiaque, cancers évolutifs, granulomatoses...)
- devant une anomalie du bilan phosphocalcique
- devant une hyperparathyroïdie
- Autre :

Question 3: Comment rédigez-vous alors votre prescription de dosage:

- vitamine D ou 25(OH) vitamine D
- vitamine D2 ou 25(OH) vitamine D2
- vitamine D3 ou 25(OH) vitamine D3
- vitamine D (D2+D3)
- Autre :

Vos prescriptions de suppléments vitaminiques D

Cas des prescriptions après dosage

Lorsque le dosage de vitamine D révèle une hypovitaminose (définie par une concentration sérique de 25 (OH) vitamine D < 30 ng/ml, incluant les cas d'insuffisances et de carences)

Question 4: Pour corriger cette hypovitaminose D, appliquez-vous des protocoles de supplémentation différents en fonction du résultat du dosage? *

- Non, j'applique toujours le même protocole de supplémentation quel que soit le résultat du dosage
- Oui, j'applique des protocoles de supplémentation différents en fonction du résultat du dosage

Si Non, quel protocole de supplémentation standard prescrivez-vous alors pour corriger une hypovitaminose D:

Précisez la spécialité utilisée, la dose, la fréquence de prise et la durée de traitement

Si Oui, quels protocoles de supplémentation prescrivez-vous en fonction des dosages suivants :

Précisez la spécialité utilisée, la dose, la fréquence de prise et la durée de traitement

Vitamine D < 10 ng/ml :

10 ng/ml < Vitamine D < 20 ng/ml :

20 ng/ml < Vitamine D < 30 ng/ml :

Question 5: Après ce traitement, réalisez-vous un dosage de contrôle?

- Oui, systématiquement
- Oui, parfois
- Non, jamais

Si Oui, dans quel délai? :

Question 6: Après correction de l'hypovitaminose, prescrivez-vous un traitement d'entretien visant à maintenir la concentration de vitamine D dans la normale (considérée comme > 30 ng/ml) *

- Oui, systématiquement
- Oui, non systématiquement
- Non, jamais

Cas des prescriptions sans dosage préalable

Question 7: Vous arrive-t-il de prescrire une supplémentation vitaminique D SANS dosage biologique préalable? (en dehors de l'enfant et de la femme enceinte): *

- Oui, il m'arrive de prescrire de la vitamine D sans la doser préalablement
- Non, je dose toujours la vitamine D avant d'en prescrire

Si Oui, pour quel(s) profil(s) de patients prescrivez-vous de la vitamine D sans la doser préalablement?

Question 8: Pour un traitement d'entretien (après correction d'un déficit avéré) et/ou un traitement systématique (càd sans dosage préalable), privilégiez-vous:

- les doses quotidiennes
- les doses espacées
- les 2 indifféremment

Qu'est-ce qui guide votre choix entre ces deux options?

Question 9: Quelle(s) spécialité(s) prescrivez-vous généralement pour un traitement d'entretien ou un traitement systématique?

plusieurs réponses possibles

- Ampoule(s) de 600 000 UI (STEROGL)
- Ampoule(s) de 200 000 UI (ZYMAD)
- Ampoule(s) de 100 000 UI (UVEDOSE)
- Solutions buvables en gouttes de vitamine D2 (UVESTEROL, STEROGYL 20 000UI/ml)
- Solutions buvables en gouttes de vitamine D3 (ZYMAD 10 000UI/ml)
- Associations Calcium-Vitamine D
- Associations à des Biphosphonates (type ACTONEL COMBI, ADROVANCE, FOSAVANCE...)
- Autre :

Question 10: Prescrivez-vous alors un dosage de contrôle en cours de traitement?

- Oui, systématiquement
- Oui, parfois
- Non, jamais

Question 11: Donnez-vous à vos patients des conseils hygiéno-diététiques afin d'éviter une hypovitaminose?

plusieurs réponses possibles

- Oui, des conseils alimentaires
- Oui, des conseils d'exposition solaire
- Non, aucun

Votre Profil

Question 12: Etes-vous

- un homme
- une femme

Question 13: Quel âge avez-vous?

Question 14: Vos connaissances sur la vitamine D proviennent de:

plusieurs réponses possibles

- Ma Formation initiale
- Congrès, Séminaires
- Revues scientifiques et médicales

- Textes des Autorités Sanitaires
- Recherches internet de publications (via Pubmed ou autre...)
- Participation à des groupes d'échanges de pratiques
- Autre :

Question 15: Etes-vous maître de stage en médecine générale?

- Oui
- Non

Question 16: Quel est votre mode d'exercice? *

- Activité libérale, en cabinet de médecine générale
- Activité hospitalière
- Remplaçant en libéral
- SOS médecins
- Retraité
- Autre :

Pour finir, votre avis sur la question

L'hypovitaminose D est-elle un problème important à rechercher et à traiter en médecine générale?

- Oui, c'est un problème important
- Non, c'est un problème mineur
- Non, ce n'est pas un problème qui vaut la peine qu'on s'en préoccupe

Argumentez en quelques mots votre réponse

**réponse obligatoire*

ANNEXE 6 : Détail des protocoles de correction d'une hypovitaminose D selon le taux de 25(OH)D mesuré

Les protocoles par les médecins cités étant très variés, ne seront détaillés que les protocoles cités par le plus grand nombre de médecins.

- 25(OH)D inférieure à 10 ng/ml : une majorité de médecins prescrit une supplémentation moyenne de 400 000 UI (26%) ou de 600 000 UI (20%).

Parmi les 41 médecins qui donnent une supplémentation de 400 000 UI, la majorité prescrit UVEDOSE® une ampoule tous les 15 jours pendant 2 mois :

Tableau. Traitement de correction d'une carence en vitamine D (<10ng/ml) : schémas de supplémentation à 400 000 UI, spécialité et fréquence corrélées à la durée de traitement.

| SUPPLEMENTATION 400 000 UI spécialité | Fréquence corrélée à la durée de traitement | | | | | | Total |
|---|---|----------------------|---|------------------|------------------|---------------------|-------|
| | 1/15 jours 2 mois | 1/15 jours 3 mois | 1/15 jours 6 semaines puis 1/mois 1 mois | 1/3 mois 1 an | 1/mois 5 mois | 1/semaine 1 mois | |
| UVEDOSE® 100 000 | 36 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 38 |
| ZYMAD® 80 000 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| TOTAL | 36 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 41 |

Parmi les 32 médecins qui donnent une supplémentation de 600 000 UI, la majorité prescrit UVEDOSE® une ampoule tous les 15 jours pendant 3 mois :

Tableau. Traitement de correction d'une carence en vitamine D (<10ng/ml) : schémas de supplémentation à 600 000 UI, spécialité et fréquence corrélées à la durée de traitement

| SUPPLEMENTATION 600 000 UI spécialité | Fréquence corrélée à la durée de traitement | | | | | | | Total |
|---|---|---|---|----------------------|--------------------------|------------------|----------------------|-------|
| | 1/15 jours 1 mois puis 1/mois 3 mois | 1/15 jours 2 mois puis 1/mois 2 mois | 1/15 jours 2 mois puis 1/mois 3 mois | 1/15 jours 3 mois | 1/15 jours 6 semaines | 1/mois 3 mois | 3/15 jours 1 mois | |
| UVEDOSE® 100 000 | 1 | 4 | 0 | 21 | 0 | 0 | 2 | 28 |
| ZYMAD® 200 000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| ZYMAD® 80 000 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| TOTAL | 1 | 4 | 1 | 21 | 1 | 2 | 1 | 32 |

- 25(OH)D comprise entre 10 et 20 ng/ml : 50 médecins (soit 32%) prescrivent une supplémentation moyenne de 300 000 UI, dont la majorité prescrit UVEDOSE® sur une durée allant de 6 semaines à 3 mois :

Tableau. Traitement de correction d'une insuffisance en vitamine D (entre 10 et 20ng/ml) : schémas de supplémentation à 300 000 UI, spécialité et fréquence corrélées à la durée de traitement

| SUPPLEMENTATION 300 000 UI spécialité | Fréquence corrélée à la durée de traitement | | | | | TOTAL |
|---|---|----------------------|--------------------------|------------------|----------------------|-------|
| | 1/15 jours 1 mois puis 1/mois 2 mois | 1/15 jours 2 mois | 1/15 jours 6 semaines | 1/mois 3 mois | 1/mois 6 semaines | |
| UVEDOSE® 100 000 | 0 | 0 | 22 | 24 | 1 | 47 |
| ZYMAD® 80 000 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| TOTAL | 1 | 1 | 23 | 22 | 1 | 50 |

- 25(OH)D comprise entre 20 et 30 ng/ml : 26% des médecins prescrivent une supplémentation moyenne de 200 000 UI, majoritairement par UVEDOSE® une ampoule à renouveler à 15 jours. A noter que cette dose de 200 000 UI est administrée en dose unique pour 5 médecins par ZYMAD® 200 000 UI :

Tableau. Traitement de correction d'une insuffisance modérée en vitamine D (entre 20 et 30ng/ml) : schémas de supplémentation à 200 000 UI, spécialité et fréquence corrélées à la durée de traitement

| SUPPLEMENTATION 200 000 UI spécialité | Fréquence corrélée à la durée de traitement | | | | | | | Total |
|---|---|----------------------|--------------------------|------------------|------------------|---|----------------|-------|
| | 1/ mois 2 mois | 1/15 jours 1 mois | 1/15 jours 6 semaines | 1/mois 2 mois | 1/mois 3 mois | 1/mois 3 mois puis 1/3 mois 9 mois | dose unique | |
| UVEDOSE® 100 000 | 2 | 21 | 0 | 7 | 1 | 0 | 0 | 31 |
| ZYMAD® 200 000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| ZYMAD® 80 000 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 5 |
| TOTAL | 2 | 21 | 1 | 9 | 2 | 1 | 5 | 41 |

ANNEXE 7 : GRADATION DES RECOMMANDATIONS

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Grade des recommandations |
|--|--------------------------------------|
| Niveau 1 | A |
| essais comparatifs randomisés de forte puissance | preuve scientifique établie |
| méta-analyse d'essais comparatifs randomisés | |
| analyse de décision basée sur des études bien menées | |
| Niveau 2 | B |
| essais comparatifs randomisés de faible puissance | présomption scientifique |
| études comparatives non randomisées bien menées | |
| études de cohorte | |
| Niveau 3 | C |
| études cas-témoins | faible niveau de preuve scientifique |
| Niveau 4 | |
| études comparatives comportant des biais importants | |
| études rétrospectives | |
| séries de cas | |

Réf :

ANAES. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. 2000

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS | 7 |
| INTRODUCTION | 8 |
| 1^{ERE} PARTIE : DONNEES ISSUES DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE | 9 |
| 1. GENERALITES SUR LA VITAMINE D | 9 |
| 1.1. Histoire de la vitamine D | 9 |
| 1.2. Propriétés physicochimiques de la vitamine D | 10 |
| 1.3. Origine et métabolisme | 12 |
| 1.3.1. Sources de vitamine D | 12 |
| 1.3.2. Métabolisme de la vitamine D | 14 |
| 1.4. Mécanismes de régulation | 18 |
| 1.5. Facteurs influençant la synthèse et le métabolisme de la vitamine D | 20 |
| 1.5.1. Facteurs influençant l'absorption intestinale de la vitamine D d'origine alimentaire | 20 |
| 1.5.2. Facteurs influençant la synthèse cutanée de la vitamine D | 20 |
| 1.5.2.1. Facteurs endogènes | 20 |
| 1.5.2.2. Facteurs exogènes | 24 |
| 1.5.3. Facteurs influençant le métabolisme hépatique | 26 |
| 1.5.4. Facteurs influençant le métabolisme rénal | 26 |
| 1.5.5. Pathologies congénitales et acquises | 27 |
| 1.6. Actions biologiques de la vitamine D | 27 |
| 1.6.1. Mécanisme d'action général de la vitamine D | 27 |
| 1.6.2. Actions dites « classiques » : Homéostasie phosphocalcique et métabolisme osseux | 29 |
| 1.6.3. Actions dites « non classiques » | 31 |
| 2. L'HYPVITAMINOSE D | 35 |
| 2.1. Evaluation du statut vitaminique | 35 |
| 2.1.1. Mesure de la 25 (OH) vitamine D | 35 |
| 2.1.2. Propriétés du dosage de la 25 (OH) vitamine D | 36 |
| 2.1.3. La prescription de dosages et l'interprétation des résultats nécessitent la vigilance du praticien | 41 |
| 2.2. Valeurs de référence : controverses et nouvelles définitions | 42 |
| 2.2.1. Comment les valeurs seuils sont-elles établies ? | 42 |
| 2.2.1.1. Détermination habituelle des valeurs seuils | 42 |
| 2.2.1.2. Détermination des valeurs de référence selon d'autres critères | 42 |
| 2.2.2. Les valeurs de référence : synthèse des propositions d'experts | 45 |
| 2.3. Epidémiologie : prévalence de l'hypovitaminose D | 47 |
| 2.4. Etiologies et facteurs pré-disposants | 48 |
| 2.5. Conséquences cliniques et maladies associées à l'hypovitaminose D | 51 |
| 2.5.1. Conséquences cliniques osseuses | 52 |
| 2.5.2. Conséquences cliniques musculaires | 54 |
| 2.5.3. Conséquences cliniques extra-squelettiques | 55 |
| 2.6. Signes biologiques associés à l'hypovitaminose D | 61 |
| 3. L'HYPERVITAMINOSE D | 62 |
| 4. EN PRATIQUE : PREVENTION, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES HYPVITAMINOSES D | 63 |
| 4.1. Mesures préventives | 63 |
| 4.1.1. Apports quotidiens recommandés | 63 |
| 4.1.2. Recommandations diététiques | 66 |
| 4.1.3. Recommandations d'exposition solaire | 66 |
| 4.2. Diagnostic des hypovitaminoses D | 67 |
| 4.2.1. Indications du dosage de la vitamine D | 67 |
| 4.2.2. Période idéale du dosage ? | 72 |
| 4.3. Traitement des hypovitaminoses D | 73 |
| 4.3.1. Traitements systématiques sans dosage préalable : traitement des hypovitaminoses D supposées | 73 |
| 4.3.2. Traitements après dosage : traitement des hypovitaminoses D avérées | 76 |
| 4.3.2.1. Les indications de traitement | 76 |
| 4.3.2.2. Les schémas de supplémentation | 76 |

| | | |
|------------------------|---|------------|
| 4.3.2.3. | Molécules utilisées | 80 |
| 4.3.3. | Précautions à prendre et contre-indications au cours d'un traitement par vitamine D..... | 81 |
| 2^{EME} | PARTIE : ENQUETE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES | 82 |
| 1. | METHODE | 82 |
| 1.1. | <i>Justification de l'étude</i> | 82 |
| 1.2. | <i>Objectifs</i> | 82 |
| 1.2.1. | Objectif principal..... | 82 |
| 1.2.2. | Objectifs secondaires..... | 82 |
| 1.3. | <i>Méthodologie</i> | 83 |
| 1.3.1. | Sélection de la population étudiée..... | 83 |
| 1.3.1.1. | Critères d'inclusion..... | 83 |
| 1.3.1.2. | Critères d'exclusion..... | 83 |
| 1.3.2. | Le questionnaire..... | 84 |
| 1.3.2.1. | Critères à respecter..... | 84 |
| 1.3.2.2. | Elaboration et contenu du questionnaire..... | 84 |
| 1.3.2.3. | Validation du questionnaire | 85 |
| 1.3.2.4. | Version définitive et envoi du questionnaire..... | 85 |
| 1.4. | <i>Choix des termes utilisés</i> | 85 |
| 1.4.1. | Pour définir l'hypovitaminose D..... | 85 |
| 1.4.2. | Pour définir le traitement des hypovitaminoses D avérées | 86 |
| 1.4.3. | Pour définir le traitement des hypovitaminoses D supposées | 86 |
| 1.5. | <i>Outils statistiques</i> | 87 |
| 2. | RESULTATS DE L'ENQUETE | 88 |
| 2.1. | <i>Description de la population de médecins interrogés</i> | 88 |
| 2.1.1. | Population cible..... | 88 |
| 2.1.2. | Réponses obtenues..... | 88 |
| 2.1.3. | Exclusion des médecins | 88 |
| 2.1.4. | Répartition selon le sexe..... | 88 |
| 2.1.5. | Répartition selon l'âge | 88 |
| 2.1.6. | Répartition selon le mode d'exercice..... | 89 |
| 2.1.7. | Répartition par maîtres de stage en médecine générale | 91 |
| 2.2. | <i>Sources d'information et opinion des médecins sur la vitamine D et l'hypovitaminose D</i> | 92 |
| 2.2.1. | Sources d'information sur la vitamine D..... | 92 |
| 2.2.2. | Opinion des médecins sur la vitamine D et l'hypovitaminose D..... | 93 |
| 2.3. | <i>Analyse des pratiques déclarées par les médecins concernant la prise en charge des hypovitaminoses D</i> 96 | |
| 2.3.1. | Pratiques déclarées en matière de conseils hygiéno-diététiques | 96 |
| 2.3.2. | Prescriptions des médecins | 97 |
| 2.3.2.1. | Caractéristiques d'exercice et opinion selon les profils minoritaires : Groupes 1 et 2..... | 99 |
| 2.3.2.2. | Caractéristiques des prescriptions selon les profils : Groupe 3 et Groupe 4 / Diagnostic et traitement des hypovitaminoses avérées | 100 |
| 2.3.2.2.1. | Caractéristiques générales..... | 100 |
| 2.3.2.2.2. | Détermination du statut vitaminique par dosage de la vitamine D..... | 100 |
| 2.3.2.2.3. | Prescriptions de suppléments vitaminiques D après dosage | 103 |
| 2.3.2.3. | Caractéristiques des prescriptions selon les profils : Groupe 2 et Groupe 3 / Traitement des hypovitaminoses D supposées (dit « systématique ») | 112 |
| 2.3.2.3.1. | Profils des patients concernés | 112 |
| 2.3.2.3.2. | Les schémas de supplémentation vitaminique systématique | 114 |
| 3^{EME} | PARTIE : DISCUSSION DES RESULTATS | 116 |
| 1. | ANALYSE CRITIQUE DE LA METHODE..... | 116 |
| 1.1. | <i>La population étudiée : échantillonnage et biais de sélection</i> | 116 |
| 1.1.1. | Caractéristiques générales | 116 |
| 1.1.2. | Proportion des maîtres de stage | 117 |
| 1.1.3. | Le mode de recrutement | 117 |
| 1.1.4. | Forces et faiblesses de notre enquête | 118 |
| 1.2. | <i>Forme et contenu du questionnaire</i> | 119 |
| 1.2.1. | Validation par un méthodologiste..... | 119 |
| 1.2.2. | Une présentation électronique lisible et pratique | 119 |

| | | |
|--------|--|------------|
| 1.2.3. | Le contenu : une majorité de questions fermées et quelques questions ouvertes..... | 119 |
| 2. | ANALYSE CRITIQUE DES RESULTATS | 121 |
| 2.1. | <i>Le dosage de la vitamine D</i> | 121 |
| 2.1.1. | Un dosage trop systématique ?..... | 121 |
| 2.1.2. | Incertitudes sur les indications de dosage et absence d'homogénéité des pratiques | 121 |
| 2.1.3. | Les difficultés d'une démarche diagnostique rationnelle face à des concepts encore trop flous | 123 |
| 2.2. | <i>Traiter une hypovitaminose avérée</i> | 125 |
| 2.2.1. | La correction de l'hypovitaminose D..... | 126 |
| 2.2.2. | Le traitement d'entretien | 126 |
| 2.2.3. | Les dosages de contrôle et de surveillance..... | 127 |
| 2.3. | <i>Traiter sans dosage préalable</i> | 128 |
| 2.3.1. | La forte prévalence de l'hypovitaminose D justifie-t-elle une politique de supplémentation élargie ?..... | 128 |
| 2.3.2. | Quelle population est concernée ? | 128 |
| 2.3.3. | Modalités d'un traitement systématique | 129 |
| 2.4. | <i>En matière de conseils hygiéno-diététiques</i> | 129 |
| 2.5. | <i>Sources d'information et opinion des médecins sur la vitamine D</i> | 130 |
| 3. | PROPOSITIONS ET PERSPECTIVES..... | 131 |
| | CONCLUSION | 133 |
| | LISTE DES FIGURES..... | 134 |
| | LISTE DES TABLEAUX | 136 |
| | ANNEXES | 138 |
| | <i>ANNEXE 1: Correspondance en nmol/L des valeurs de référence et définitions des termes carence, insuffisance, taux recommandé et toxicité émises par les principales sociétés savantes (39).</i> | <i>138</i> |
| | <i>ANNEXE 2 : Apports quotidiens en vitamine D (UI/jour) recommandés d'après plusieurs sociétés savantes, Apport maximal conseillé</i> | <i>139</i> |
| | <i>ANNEXE 3 : Evaluation des apports en calcium par auto-questionnaire fréquentiel de Fardellone (100).....</i> | <i>140</i> |
| | <i>ANNEXE 4 : Liste des spécialités à base de Vitamine D présentée par l'Afssaps en 2009 (42)</i> | <i>141</i> |
| | <i>ANNEXE 5 : Questionnaire / Enquête médecins généralistes et vitamine D, version complète</i> | <i>142</i> |
| | <i>ANNEXE 6 : Détail des protocoles de correction d'une hypovitaminose D selon le taux de 25(OH)D mesuré</i> | <i>147</i> |
| | <i>ANNEXE 7 : GRADATION DES RECOMMANDATIONS</i> | <i>149</i> |
| | TABLE DES MATIERES | 150 |
| | REFERENCES | 153 |
| | SERMENT MEDICAL | 159 |

REFERENCES

1. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995 Mar;61(3 Suppl):638S-645S.
2. Martins e Silva J. Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. *Acta Reumatol Port.* 2007 Jul-Sep;32(3):205-29.
3. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr.* 2004 Jun;134(6):1299-302.
4. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, Vellas B, Thomas T, Roux C. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. *Presse Med.* 2009 Jan;38(1):43-54.
5. Cogan E. Vitamin D supplementation: why and how?. *Rev Med Brux.* 2011 Sep;32(4):353-61.
6. Mallet E. Vitamine D. *EMC Pédiatrie.* 2010;4-002-G-10:1-7.
7. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* 1998 Jun;67(6):1108-10.
8. Académie Nationale de Médecine. Salle B, Duhamel JF, Souberbielle JC. Statut vitaminique, rôle extra-osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations. Paris : ANM 2012. [http://www.academie-medecine.fr/Upload/rapport%20vitamine%20D.%20Juin%20docx\)1.pdf](http://www.academie-medecine.fr/Upload/rapport%20vitamine%20D.%20Juin%20docx)1.pdf).
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.
10. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro JM, Aigueperse J, Souidi M. Vitamin D: métabolisme, régulation et maladies associées. *Medecine/Sciences.* 2006;22:1095-100.
11. Lieberherr M, Bardin Th, Orcel Ph. Vitamine D. Traité de thérapeutique rhumatologique. Paris. *Med. Sci. Flammarion.* 2007;124-139.
12. Souberbielle JC. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Annales d'endocrinologie.* 2008;69(6):501-10.
13. Slive C. Le FGF23, une "nouvelle" hormone de régulation de l'homéostasie du phosphate et du métabolisme de la vitamine D. *Press Med.* 2005;34(19-c1):1384-1390.
14. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol.* 1991 Apr;127(4):536-8.
15. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet.* 1982 Jan 9;1(8263):74-6.
16. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar;81(3):353-73.
17. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989 Nov 4;2(8671):1104-5.
18. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985 Oct;76(4):1536-8.
19. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1993 Dec;58(6):882-5.
20. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690-3. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2003 May;77(5):1342.
21. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Jun;64(6):1165-8.
22. Matsuoka LY, Wortsman J, Hanifan N, Holick MF. Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. A preliminary study. *Arch Dermatol.* 1988 Dec;124(12):1802-4.
23. Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Oct;75(4):1099-103.
24. Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr.* 1998 Jun;67(6):1232-6.

25. Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM, de Decker L, Berryt G, Beauchet O. Vitamine D chez la personne âgée: les 5 points à retenir. *Ger Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2011;9(3).
26. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P. Vitamine D : un acteur majeur en santé ? *Archives de Pédiatrie*. 2010;17(12):1687-1695. .
27. Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuroeng Rehabil*. 2010 Oct 11;7:50.
28. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Molecular Aspects of Medicine*. 2008 ; 29 : 407-14.
29. Salehi-Tabar R, Nguyen-Yamamoto L, Tavera-Mendoza LE, Quail T, Dimitrov V, An BS, Glass L, Goltzman D, White JH. Vitamin D receptor as a master regulator of the c-MYC/MXD1 network. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Nov 13;109(46):18827-32.
30. Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, Cutchins DC, Cutchins C, Grant WB, Peiris AN. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2011 Oct;3(4):220-9.
31. Bartley J. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Dec;8(12):1359-69.
32. Lang PO. Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quelle est sa place dans les défenses anti-infectieuses ? *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2013;13(74):71-78.
33. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep;4(9):1515-22.
34. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005 Feb;135(2):317-22.
35. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, Raggi P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jun;28(6):1179-85.
36. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, Williams L, Batlle D. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005 Dec;68(6):2823-8.
37. Delvin E. L'importance de la vitamine D dans la résistance à l'insuline. *Bull. Acad. Natle Méd*. 2011 ; 195, n°4 et 5: 1091-1103.
38. Benhamou CI, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P, Gauvain JB, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *Presse Med*. 2011 ; 40 : 673-682.
39. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Note de cadrage janvier 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf.
40. National Institute of Standards and Technology. Standard Reference Material 972. Vitamin D in Human Serum. *Gaithersburg : NIST ; 2009*.
41. Nouvelle Trousse Vitamine D totale: doser au plus près les vitamines D2/D3. *10 000 BIO*. Juin 2011 ; 84 : 4-5.
42. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D ; 2009. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b8d261e1e6faae42c5423a93bc104224.pdf.
43. Cavalier E, Huberty V, Cormier C, Souberbielle JC. Overestimation of the 25(OH)D serum concentration with the automated IDS EIA kit. *J Bone Miner Res*. 2011 Feb;26(2):434-6.
44. Carter GD. 25-Hydroxyvitamin D assays: the quest for accuracy. *Clin Chem*. 2009 Jul;55(7):1300-2.
45. Noel M, Souberbielle JC. Annales du Contrôle national de Qualité des Analyses de Biologie Médicale: Hormone de croissance, parathormone, 25OHVitamine D. *Annales GPV*. 2011.
46. Heaney RP. Vitamin D: how much do we need, and how much is too much? *Osteoporos Int*. 2000;11(7):553-5.
47. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73-8.

48. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):439-43.
49. Audran M, Briot K. Analyse critique du déficit en vitamine D. *Revue du rhumatisme* 2010 ; 77 : 139-143.
50. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003 Apr;22(2):142-6.
51. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jul;84(1):18-28.
52. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005 May 11;293(18):2257-64.
53. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.
54. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jun;85(6):1586-91. Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar;87(3):794.
55. Working Group of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society; Endocrine Society of Australia; Osteoporosis Australia. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust*. 2005 Mar 21;182(6):281-5. 78.
56. Institut de veille sanitaire. Etude nationale nutrition santé ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme nationale nutrition santé (PNNS). Saint-Maurice:INVS;2007.http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition_enns/RAPP_INST_ENNS_Web.pdf
57. Conseil supérieur de la santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. Révision 2009. Bruxelles:CSS;2009.79.s.l. http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/12352470_fr.pdf.
58. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int*. 2010 Jul;21(7):1151-4. 80.
59. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, Atkinson SA, Josse RG, Feldman S, Kline GA, Rosen C; Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ*. 2010 Sep 7;182(12):E610-8.
60. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53-8.
61. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
62. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1706S-9S.
63. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Ross AC, Shapses SA, Taylor CL. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1146-52.
64. Rizzoli et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*. 2013; 29:1-9 .
65. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oléko A, Deschamps V, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France, l'Etude nationale nutrition santé (ENNS 2006-2007). *Bull Epidemiol Hebdo* 2012 ; 16-17.
66. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006 Aug;116(8):2062-72.

67. Audran M, Chappard D. Rachitismes et ostéomalacies à l'âge adulte. *Revue du rhumatisme monographies* 2012 ; 79(4) : 248-252.
68. Ladjouge-Rezig A. Ostéomalacie carentielle. Cours francophone de Rhumatologie. Société française de Rhumatologie 2008. Nice. <http://sfr.larhumatologie.fr/Data/FlashConfs/Nice2008/029/Media/index.htm>.
69. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):551-61.
70. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1415-23.
71. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > 60 ans. *Am j Clin Nutr*. 2004 ; 80 : 752-8.
72. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res*. 2004 Feb;19(2):265-9.
73. Dhesei JK, Jackson SH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, Allain TJ. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing*. 2004 Nov;33(6):589-95.
74. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2003 Feb;18(2):343-51. .
75. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Feb;55(2):234-9.
76. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med*. 2007 Mar;32(3):210-6.
77. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, Newmark H, Holick MF, Garland FC. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):708-11.
78. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2003 Nov;14(9):423-30.
79. Cancer du sein, cancer du côlon, maladie de Crohn et vitamine D. Compte-rendu 2011. [http://www.3.ligue-cancer.net/files/national/article/documents/e3n/CR_E3N_PT1_VITAMIND\(10\).pdf](http://www.3.ligue-cancer.net/files/national/article/documents/e3n/CR_E3N_PT1_VITAMIND(10).pdf).
80. Morcos MM, Gabr AA, Samuel S, Kamel M, el Baz M, el Beshry M, Michail RR. Vitamin D administration to tuberculous children and its value. *Boll Chim Farm*. 1998 May;137(5):157-64.
81. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the third National Health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* . 2009 ; 169(4) : 384-90.
82. Yamschchikov AV, Desai NS et al. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract*. 2009 ; 15(5) : 438-49. 135.
83. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2832-8.
84. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, Ascherio A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):60-5.
85. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2012 Dec;31(12):1733-9.
86. Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D3. *Med J Osaka Univ*. 1985 Mar;35(3-4):51-4.
87. Dombrowski Y, Schaubert J. Cathelicidin LL-37: a defense molecule with a potential role in psoriasis pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2012 May;21(5):327-30.

- 88.** Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 9;52(24):1949-56.
- 89.** Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension.* 2010 Nov;56(5):774-9.
- 90.** Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1999 Jan;33(1):73-81.
- 91.** Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004 May;79(5):820-5.
- 92.** Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001 Nov 3;358(9292):1500-3.
- 93.** Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008 Jun;93(6):512-7.
- 94.** Simpson M, Brady H, Yin X, Seifert J, Barriga K, Hoffman M, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia.* 2011 Nov;54(11):2779-88.
- 95.** Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2017-29.
- 96.** Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007 Sep 10;167(16):1730-7.
- 97.** Langsetmo L, Berger C, Kreiger N, Kovacs CS, Hanley DA, Jamal SA, et al. Calcium and Vitamin D Intake and Mortality: Results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jul;98(7):3010-8.
- 98.** Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010 Aug;85(8):752-7.
- 99.** AFSSA-CNERNA-CNRS. Apports conseillés pour la population française, 3ème édition ; *Tec et Doc*, 2001.
- 100.** Fardellone P, Sebert JL, Bouraya M, Bonidan O, Leclercq G, Doutrelot C, Bellony R, Dubreuil A. Evaluation of the calcium content of diet by frequential self-questionnaire. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1991 Feb;58(2):99-103.
- 101.** Kruger MC, Schollum LM, Kuhn-Sherlock B, Hestiantoro A, Wijanto P, Li-Yu J, Agdeppa I, Todd JM, Eastell R. The effect of a fortified milk drink on vitamin D status and bone turnover in post-menopausal women from South East Asia. *Bone.* 2010 Mar;46(3):759-67.
- 102.** Société française de gériatrie et de gérontologie: Haute Autorité de Santé. Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Saint Denis La Plaine : HAS ; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_recommandations.pdf.
- 103.** Société française de documentation et de recherche en médecine générale, Haute Autorité de Santé. Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée. Paris: SFDRMG ; 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Prevention_chutes_recos.pdf.
- 104.** Haute Autorité de Santé. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois. Saint Denis LaPlaine:HAS;2007.http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_recommandations.pdf.
- 105.** Haute Autorité de Santé. Obésité: prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_-_prise_en_charge_chirurgicale_chez_ladulte.pdf.
- 106.** Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum* 2012;79:264-74.
- 107.** BC Guidelines & Protocol Advisory Committee. Vitamin D testing protocol 2010. http://www.bcguidelines.ca/guideline_vitamind.html.

- 108.** Health Quality Ontario. Clinical utility of vitamin d testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010;10(2):1-93.
- 109.** Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL et al. La vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie 2012. http://www.sfpediatricie.com/fileadmin/mes_documents/RECOMMANDATIONS_DE_LA_SFP/Reco_Vita_D_VersionFR_VF.pdf.
- 110.** Haute Autorité de Santé. Comment mieux informer les femmes enceintes. Avril 2005. http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos.pdf.
- 111.** De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub2.
- 112.** Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ.* 2010 Jan 11;340:b5664.
- 113.** Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jun;95(6):1357-64.
- 114.** Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2007 Apr;18(4):401-7.
- 115.** Souberbielle JC. Supplémentation en vitamine D: les recettes. *La lettre de rhumatologie* 2009 ; 354 : 27-28.
- 116.** Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int.* 2008 May;19(5):663-71.
- 117.** Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A, Tannenbaum AD. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):677-81.
- 118.** Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, Drezner MK. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):981-8.
- 119.** La démographie médicale à l'échelle des bassins de vie en région Aquitaine - Situation au 1er juin 2011 - Ordre National des Médecins. www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/Atlas_Aquitaine_2011.pdf.
- 120.** Les maîtres de stage en médecine générale - 2013 - Département de médecine générale de l'Université Bordeaux 2. www.dmg.u-bordeaux2.fr/documents/ms_bx_libourne.pdf.
- 121.** CNAMTS " Comité de suivi de dépenses de biologie médicale" 6 octobre 2011. http://www.slbc.fr/pdf_actu/COS_Biologistes_6oct-2011-VF.pdf.
- 122.** Insuffisance en vitamine D chez les adultes, gare aux concepts trop flous pour rendre service aux patients. *Rev Prescrire* 2013 ; 33 (356): 435-8.
- 123.** Dosage de la vitamine D - Information de la société française de rhumatologie, Lettre à l'attention des biologistes et pharmaciens travaillant dans les laboratoires d'analyses médicales. Juillet 2013. http://www.laboratoire-bioardaisne.fr/IMG/pdf/Recommandations_valeurs_de_vitamine_D_sur_CR.pdf.

SERMENT MEDICAL

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

RESUME

Introduction : La vitamine D suscite un intérêt grandissant, mais est-elle réellement un enjeu de santé publique ?

Objectif : Il s'agissait de réaliser un état des lieux des opinions et pratiques des médecins généralistes concernant le diagnostic et la prise en charge des hypovitaminoses D chez l'adulte.

Méthode : Nous avons réalisé une enquête auprès de 1776 médecins généralistes de Gironde, sous la forme d'un questionnaire envoyé par courriel d'avril à mai 2013.

Résultats : L'analyse a porté sur une population de 241 médecins. Les résultats révèlent un intérêt de la majorité d'entre eux pour le sujet d'étude et un souhait de recommandation de bonnes pratiques. Ils suggèrent par ailleurs une grande disparité des pratiques et l'existence de nombreuses incertitudes et de multiples questionnements.

Discussion : L'hétérogénéité des résultats est le reflet des controverses existantes et de l'absence de recommandation officielle des autorités de santé.

Conclusion : Dans l'état actuel des connaissances, il convient de définir avec clarté les seuils d'interventions tant diagnostiques que thérapeutiques ayant une balance bénéfices-risques favorable pour les patients.

DISCIPLINE

Médecine générale

MOTS CLES

Vitamine D, hypovitaminose D, médecine générale

TITRE EN ANGLAIS

Diagnosis and management of hypovitaminosis D in adults. A survey among general practitioners in Gironde.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Université Victor Ségalen Bordeaux 2

U.F.R 2, 146, rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex