



HAL
open science

Les médecins généralistes recherchent-ils l'hypovitaminose D chez l'adulte et le sujet âgé, la préviennent-ils, la corrigent-ils? Enquête un jour donné

Marie Benque

► To cite this version:

Marie Benque. Les médecins généralistes recherchent-ils l'hypovitaminose D chez l'adulte et le sujet âgé, la préviennent-ils, la corrigent-ils? Enquête un jour donné. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-01329429

HAL Id: dumas-01329429

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01329429>

Submitted on 9 Jun 2016

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2011

N° 99

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les médecins généralistes recherchent-ils l'hypovitaminose D
chez l'adulte et le sujet âgé, la préviennent-ils, la corrigent-ils ?
Enquête un jour donné

Présentée et soutenue publiquement
le 29 septembre 2011

Par

Marie BENQUE

Née le 7 octobre 1982 au Mans (72)

Dirigée par Mme Le Docteur Madeleine Favre, Médecin généraliste

Jury :

M. Le Professeur Jean Brami, PA Président

Mme Le Professeur Élena Paillaud, PU-PH

M. Le Professeur Henri Partouche, PA



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Merci aux membres du Jury pour le temps qu'ils ont consacré à mon travail.

Merci au Dr Madeleine Favre qui a accepté de diriger ce travail, pour son accompagnement, son soutien et ses conseils.

Merci au Dr Hector Falcoff et la SFTG pour leur investissement dans ce travail, ainsi qu'à tous les médecins qui ont accepté de participer à l'enquête.

Merci également au Dr Laurent Rigal pour son aide lors de l'analyse statistique.

Merci à mes parents pour leur soutien tout au long de mes années d'études et lors de la réalisation de ce travail ainsi que pour leur relecture.

Merci à mon mari, Augustin, pour sa maîtrise totale et inestimable de WORD® et EXEL®, pour sa patience et sa disponibilité.

Merci à mes amis pour tous ses bons moments passés et à venir et pour avoir accepté que je les délaisse transitoirement.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais que je n'oublie pas, merci...

Sommaire

Introduction	5
I- Etat de la question	6
A- Synthèse et métabolisme de la vitamine D	6
1- Définition	6
2- Synthèse	6
3- Métabolisme.....	7
B- Une nouvelle définition des valeurs normales basée sur la physiologie	8
C- Sources de vitamine D	10
1- Endogène.....	10
2- Exogènes	11
3- Médicaments contenant de la vitamine D	12
D- Techniques de dosage : quelle fiabilité ? quelle reproductibilité ? quel coût ?.....	13
E- Epidémiologie chez l'adulte	15
1- Population générale.....	15
2- Populations à risque	16
F- Rôles de la vitamine D (et applications médicales).....	19
1- Prévention et traitement de l'ostéoporose	19
2- Force musculaire et chutes	20
3- Mortalité.....	21
4- Maladies cardiovasculaires	22
5- Cancers.....	23
6- Maladies autoimmunes	24
7- Infections.....	27
8- Dépression.....	29
9- Démence	30
10- Douleurs chroniques	32
G- Recommandations actuelles	33
1- Chez qui doit-on rechercher un déficit en vitamine D ?	34
2- Taux de 25OHD recommandé, dose toxique	34
3- Qui doit être supplémenté en vitamine D, avec quoi et à quelle dose ?	35
4- Quand le dosage doit-il être pratiqué ?	37
5- Synthèse des recommandations en 2011.....	38

II- Matériel et méthode	39
A- Type d'étude	39
B- Questionnaires	39
C- Population de médecins interrogés	40
D- Méthode d'analyse.....	41
III- Résultats	42
A- Résultats du questionnaire rempli par les médecins.....	42
1- Caractéristiques des médecins ayant répondu.....	42
2- Pratiques déclarées par les médecins concernant la vitamine D.....	43
B- Résultats de l'enquête un jour donné.....	48
1- Caractéristiques des patients	48
2- Fréquence des dosages et de la supplémentation par vitamine D.....	48
3- Patients ayant eu un dosage de vitamine D.....	49
4- Patients supplémentés en vitamine D	54
IV- Discussion	57
A- Forces et limites de l'enquête	57
1- Participation	57
2- Représentativité.....	58
3- Méthodologie	58
B- Analyse des résultats et confrontation aux données de la littérature.....	59
1- Prévalence de l'insuffisance en vitamine D.....	60
2- Variables explicatives liées aux patients.....	61
3- Variables explicatives liées aux médecins	61
4- Schémas prescrits en cas de supplémentation.....	62
C- Perspectives	63
Conclusion	65
Annexes	66
Bibliographie	74

Introduction

L'hypovitaminose D est un thème d'actualité récurrent. Le dépistage et le traitement des insuffisances en vitamine D ont été définis comme un enjeu de santé publique : la réduction de 25% de la prévalence des déficiences en vitamine D est l'un des 9 objectifs prioritaires du Plan national nutrition santé (PNNS) mis en place en France depuis 2001 [1-2].

La supplémentation en vitamine D n'est pas une nouveauté, elle est pratiquée dans le monde entier, notamment chez l'enfant, depuis la découverte de ses vertus antirachitiques dans les années 1920-1930 [3]. Les préparations pharmaceutiques ont dorénavant remplacé l'huile de foie de morue traditionnellement préconisée.

Les connaissances sur la vitamine D ont beaucoup évolué ces dernières années. Elles font l'objet de nombreux articles dans les revues scientifiques. Une recherche sur Pubmed®, non limitée, des termes anglais « vitamin D » en janvier 2011 trouve plus de 40 000 articles ! Il est difficile de distinguer pistes de recherche (pour des études de plus grande envergure) et faits scientifiquement démontrés parmi ce flot d'informations, surtout en l'absence de recommandations précises à ce jour en France.

Ce travail vise deux objectifs.

Le premier est de faire le point sur les connaissances actuelles sur la vitamine D à travers une revue de la littérature effectuée grâce à Pubmed®, jusqu'en avril 2011 (sans limite de date initiale) [4] afin de déterminer les intérêts ainsi que les modalités de dépistage et de correction de l'hypovitaminose D chez l'adulte et la personne âgée.

Le second est de connaître la pratique actuelle des médecins généralistes dans ce domaine. Ils en sont les principaux acteurs en temps que praticiens de premier recours, pourtant, très peu d'études sur la vitamine D ont été effectuées en médecine générale. Sur Pubmed®, une recherche des termes « vitamin D » et « primary care » ne trouve que 136 articles (parmi les 40 000 articles concernant la vitamine D en janvier 2011). Aucune donnée sur les pratiques des médecins généralistes dans ce domaine n'est actuellement disponible en France.

Une enquête un jour donné a donc été réalisée auprès des médecins généralistes de la SFTG et de la région parisienne, afin de répondre à cette question : est-ce que les médecins généralistes recherchent l'hypovitaminose D et la corrigent ? L'analyse des résultats de cette enquête a pour but d'évaluer la nécessité de recommandations de bonnes pratiques et d'aider à leur élaboration.

I- Etat de la question

A- Synthèse et métabolisme de la vitamine D

1- Définition

La vitamine D est classée parmi les vitamines liposolubles (c'est un stéroïde), pourtant elle a des propriétés à la fois vitaminiques et hormonales.

Selon le dictionnaire médical Masson®, une hormone est une substance chimique produite par certains organes ou cellules et qui produit des effets spécifiques d'activation ou de régulation dans d'autres organes. La vitamine D peut être considérée comme une hormone puisque l'exposition solaire permet sa synthèse par la peau.

Selon le même dictionnaire, une vitamine est une substance organique indispensable à la croissance et au fonctionnement de l'organisme, apportée en petites quantités dans l'alimentation, et que l'organisme n'est pas capable de synthétiser. En cas d'exposition solaire insuffisante, l'apport exogène alimentaire de la vitamine D est indispensable.

2- Synthèse

La vitamine D existe sous deux formes [6] : la vitamine D3 ou cholécalciférol d'origine humaine (synthétisée par la peau) ou animale (poissons gras notamment) et la vitamine D2 ou ergocalciférol d'origine végétale.

La vitamine D3 est synthétisée à partir du 7-déhydrocholestérol présent dans l'épiderme, il est transformé sous les effets de certains rayonnements UVB (dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 315nm) en prévitamine D3, celle-ci est rapidement convertie en vitamine D3 dans la circulation. L'excès de prévitamine D3 formé en cas d'exposition solaire intense est transformé en composé inactif, ce qui évite l'intoxication à la vitamine D secondaire à une exposition solaire massive. Cette synthèse cutanée est moins efficace chez la personne âgée [6].

La vitamine D3 peut également être apportée par l'alimentation, notamment dans les poissons gras. La vitamine D2 d'origine végétale est également apportée par l'alimentation. Les deux formes peuvent aussi être administrées sous forme médicamenteuse.

3- Métabolisme

Une fois au niveau sanguin, les vitamines D3 et D2, liposolubles, sont transportées par une protéine porteuse, la « vitamine D binding protein » ou DBP, jusqu'au foie où elles sont hydroxylées sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxy-vitamine D (25OHD). Cette hydroxylation n'est pas régulée, elle est proportionnelle au taux de vitamine D3 ou D2 présent dans l'organisme.

La 25OHD est la forme de stockage de la vitamine D (D2 et D3 confondues) avec une demi-vie d'environ 3-4 semaines. Son dosage sanguin permet d'évaluer le statut en vitamine D d'un individu. Elle est peu active mais va être transformée au niveau rénal par la 1-alpha-hydroxylase en 1,25-dihydroxy-vitamine D (1,25OHD) ou calcitriol. Cette nouvelle hydroxylation au niveau rénal est régulée et stimulée de façon étroite par la PTH, l'hypophosphorémie et l'hypocalcémie ainsi que certains facteurs de croissance [7].

La 1,25OHD est la forme active de la vitamine D avec une demi-vie courte d'environ 4 heures. Tout comme la 25OHD, mais plus rapidement, elle va être dégradée par la 24-hydroxylase en acide calcitroïque inactif hydrosoluble.

La 1,25OHD agit via un récepteur présent dans de nombreux tissus, le VDR. Elle est transportée du rein, via le sang, jusqu'à ses tissus cibles. Puis associée au VDR, elle va agir au niveau du noyau cellulaire en activant ou réprimant l'expression de certains gènes, modulant ainsi la synthèse de nombreuses protéines.

La 25OHD peut également avoir une action au niveau cellulaire, bien que beaucoup plus faible que la 1,25OHD. De nombreux tissus autres que le rein possèdent la 1,25-hydroxylase et peuvent donc transformer la 25-OHD en forme active localement [6].

L'action la mieux connue de la vitamine D est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. C'est un mécanisme complexe où la vitamine D et la PTH agissent en parallèle. Ces deux hormones aident à maintenir un taux sérique constant de calcium en augmentant son absorption tubulaire rénale et en stimulant le remodelage osseux.

Cependant la vitamine D est la seule à pouvoir augmenter l'absorption phosphocalcique digestive. Par l'intermédiaire de sa fixation au récepteur VDR présent en grande quantité au niveau intestinal, la 1,25OHD majore significativement la fraction absorbée du calcium et du phosphore par rapport à la fraction ingérée [5].

La minéralisation osseuse nécessite un environnement minéral optimal avec une concentration sérique du calcium suffisante et parfaitement stable. Si le taux sanguin de calcium est en dessous de son taux optimal, la minéralisation osseuse diminue. La 1,25OHD circulante réduit également directement le taux de PTH en diminuant l'activité des parathyroïdes. Tous ces mécanismes permettent une utilisation préférentielle du calcium exogène pour la minéralisation osseuse [6].

Si le taux de vitamine D est inadéquat, l'homéostasie phosphocalcique est menacée. En cas de déficit profond en vitamine D, il existe un défaut de minéralisation en raison de l'hypocalcémie relative, aboutissant à l'ostéomalacie de l'adulte et au rachitisme de l'enfant.

En cas d'insuffisance en vitamine D moins profonde, il n'y a pas de défaut de minéralisation car l'organisme augmente la production de PTH pour restaurer l'homéostasie du calcium. La PTH va augmenter la réabsorption tubulaire calcique au niveau rénal, stimuler le remodelage osseux, mais sans favoriser l'augmentation des apports phosphocalciques, ce qui, à long terme, contribue à l'ostéoporose [8].

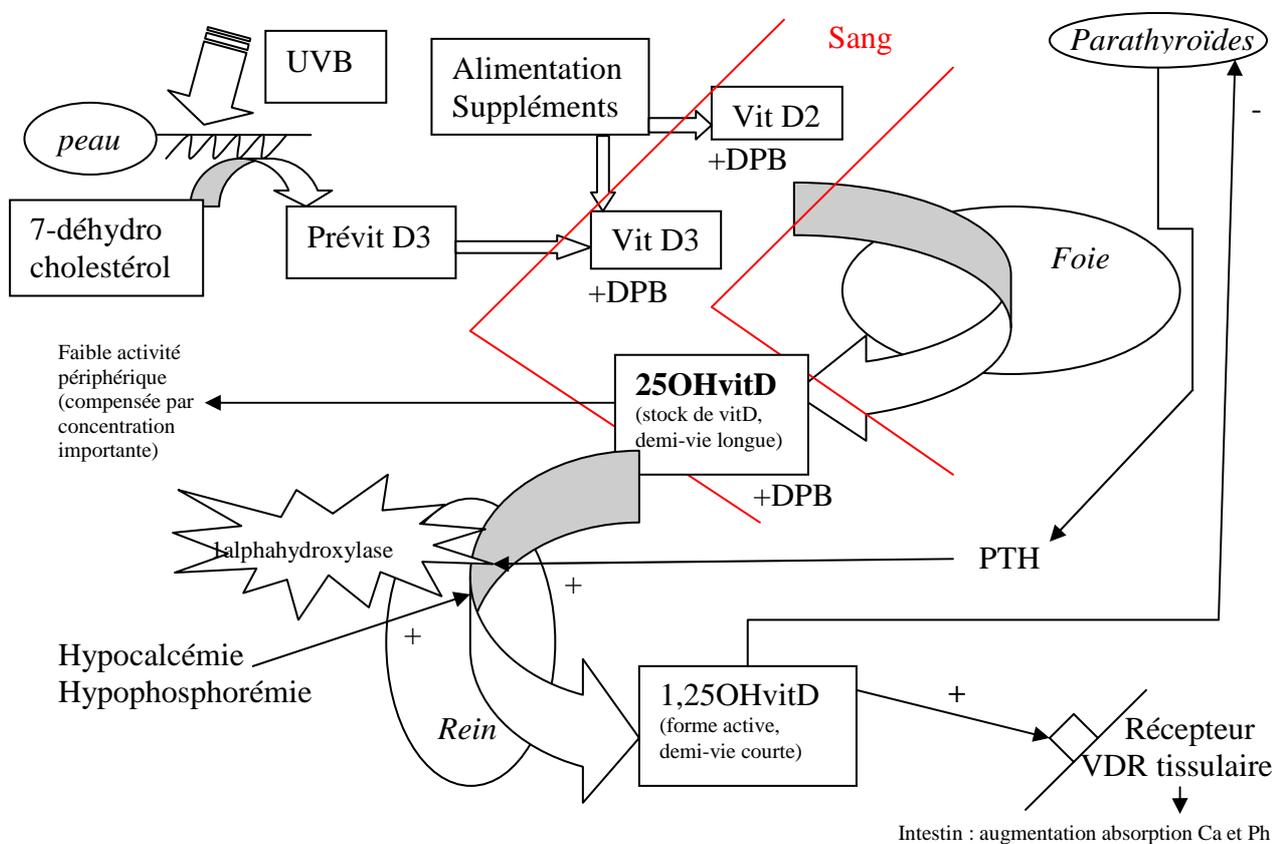


Schéma : Synthèse et métabolisme de la vitamine D

B- Une nouvelle définition des valeurs normales basée sur la physiologie

Un déficit modéré en vitamine D (appelé insuffisance en vitamine D) entraîne une diminution de l'absorption intestinale du calcium responsable d'une tendance à l'hypocalcémie, elle-même compensée par une élévation de la PTH [8]. Cette hyperparathyroïdie secondaire va stimuler le remodelage osseux. La PTH stimule également

la 1-alpha-hydroxylase rénale qui transforme la 25OHD en sa forme active, la 1,25OHD (comme détaillé précédemment). La mesure de la 1,25OHD n'est donc pas appropriée pour évaluer le statut en vitamine D. Celle-ci peut être normale, augmentée ou diminuée en cas d'insuffisance en vitamine D. C'est la 25OHD sanguine, représentant le stock de vitamine D de l'organisme, qui doit être dosée pour déterminer s'il existe une insuffisance en vitamine D [9]. Mais quelle est la valeur-seuil ? Comment cette valeur a-t-elle été définie ?

Lorsqu'on établit les valeurs de référence pour un paramètre biologique, on mesure généralement ce paramètre chez un grand nombre de sujets en bonne santé, caractéristiques de la population de référence, puis on calcule un intervalle de référence (correspondant par exemple à 95 % de la population). Si on utilise cette méthode pour la 25OHD, en supposant que une même technique de dosage dans tous les cas, les valeurs de référence dépendront de la latitude, de la saison, de l'âge des sujets et de la pigmentation de leur peau.

Au début des années 90, la limite inférieure ainsi retenue en France était de 5 ng/ml (12 nmol/l) pour une carence sévère en vitamine D (associée à une ostéomalacie) et de 10 ng/ml (24 nmol/l) pour une carence modérée [10]. Ces taux correspondent aux taux de vitamine D inférieurs retrouvés en France à la fin de l'hiver chez des sujets bien portants. Même s'il est intéressant de connaître ces valeurs « usuelles », il ne faut pas oublier que le médecin qui prescrit un dosage de 25OHD veut savoir si son patient a un taux suffisant ou non. Un taux insuffisant entraînera alors une prescription de vitamine D, or les auteurs reconnaissent qu'à la fin de l'hiver, les concentrations trouvées dans la population « bien portante » peuvent être aussi basses que celles trouvées chez des sujets ayant une « carence clinique » en vitamine D [10].

Depuis 2000, la fiabilité des valeurs de référence de 25OHD a été remise en question.

Lips [11] propose de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25OHD pour lesquelles il peut exister des effets délétères sur la santé, en particulier sur l'os (hyperparathyroïdie secondaire, augmentation du niveau de remodelage osseux). L'insuffisance en vitamine D correspond pour lui, d'après les résultats d'études épidémiologiques internationales [12-13], à une 25OHD inférieure à 50 nmol (20ng/mL).

Cependant, cette valeur seuil d'insuffisance en vitamine D n'est pas facile à déterminer. Il existe un accord sur le fait que lorsque la 25OHD est supérieure à 10 ng/mL (25 nmol/L), il n'y a pas d'ostéomalacie (à condition que les apports calciques alimentaires ne soient pas effondrés ou qu'il n'existe pas de malabsorption) [9]. Cependant la concentration de 25OHD au-dessous de laquelle la PTH augmente dans une population dépend des études et de la méthode de calcul utilisée (entre 50 et 100 nmol/L), que ces études soient européennes, américaines ou asiatiques [14-15-16-17]. Enfin, certains spécialistes pensent que la 25OHD doit être plus encore élevée afin de profiter des effets « extra-osseux » de la vitamine D [14-15].

La plupart des laboratoires en France ont désormais retenu comme limite de l'« insuffisance » en 25OHD une valeur intermédiaire de 75 nmol/L (30 ng/mL) et du « déficit » (avec donc risque d'ostéomalacie) une valeur de 25 nmol/l (10 ng/mL).

Plutôt que le terme de valeurs normales ou de référence, on utilisera maintenant la notion de valeurs « souhaitables ». Il reste important de noter que, comme signalé précédemment, la valeur de la 25OHD dépend des techniques de dosage utilisées. Ces techniques nécessiteraient une standardisation internationale.

C- Sources de vitamine D

1- Endogène

La principale origine de la vitamine D est endogène : elle est produite à partir du tissu cutané, sous les rayons solaires.

Comme détaillé précédemment, la vitamine D₃ est synthétisée à partir du 7-déhydrocholestérol présent dans l'épiderme, sous les effets de certains rayonnements UVB. Le rayonnement solaire dépend évidemment de l'heure de la journée, de la saison et de la latitude. Il est maximal au zénith, l'été, pour une latitude proche de l'équateur.

Une exposition quotidienne de 30 % de la surface cutanée pendant au moins 15 minutes assure une production de vitamine D suffisante pour répondre aux besoins lorsque l'intensité du rayonnement ultraviolet est supérieure à 18 mJ/cm².

A une latitude inférieure à 35°, l'angle du zénith est assez direct pour permettre la synthèse de vitamine D toute l'année. A une latitude supérieure à 35°, l'angle durant les mois d'hivers est trop oblique et les rayonnements UVB nécessaire à la production de vitamine D sont absorbés par la couche d'ozone [18].

A Boston (42° de latitude nord) l'exposition solaire n'entraîne plus de synthèse de vitamine D de novembre à février alors qu'à Porto Rico (18° nord) ou Los Angeles (34° nord) la synthèse peut se faire toute l'année [18]. La France se situant entre 42 et 50° Nord, la synthèse de vitamine D n'est possible qu'entre mars et octobre [19].

Les graphiques suivants illustrent les variations dans la synthèse de vitamine D en fonction du mois de l'année et de l'heure dans différentes régions du globe [18] :

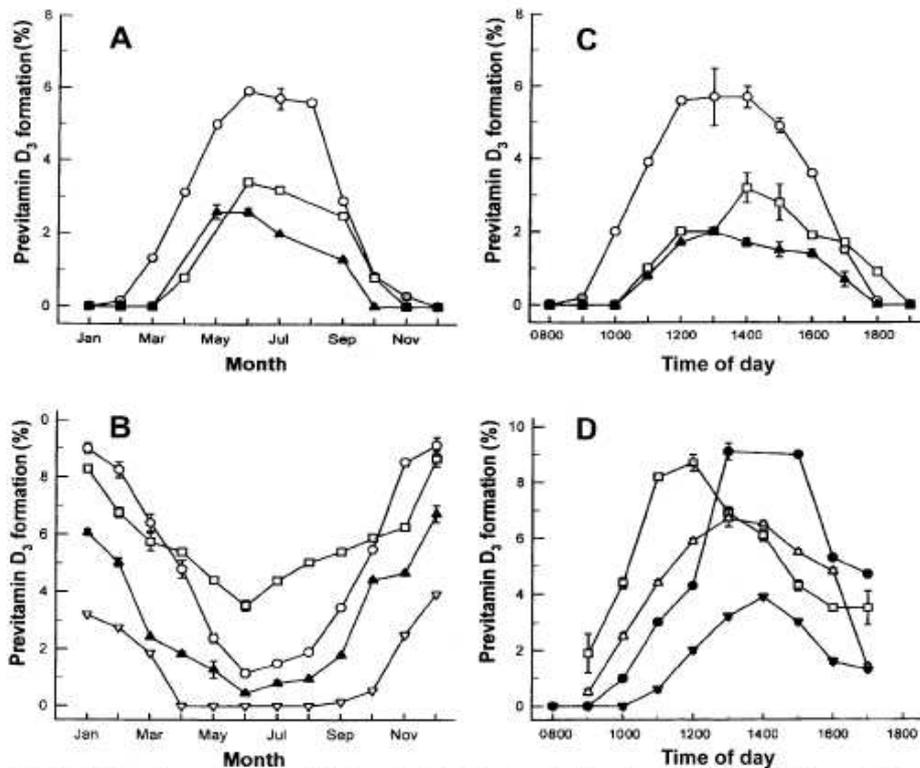


FIGURE 2. Influence of season, time of day, and latitude on the synthesis of previtamin D₃ in the northern (A and C: Boston, ○; Edmonston, □; Bergen, ▲) and southern (B: Buenos Aires, ○; Johannesburg, □; Cape Town, ▲; Ushnala, ▼; D: Buenos Aires, ●; Johannesburg, □; Cape Town, △; Ushnala, ▼) hemispheres. The hour indicated in C and D is the end of the 1-h exposure time in July and January, respectively. Adapted with permission [18].

Extrait de Holick, American Journal of Clinical Nutrition, 2004

D'autres facteurs diminuent l'efficacité des rayonnements solaires en bloquant les UVB avant qu'ils n'atteignent la peau, c'est le cas des vêtements couvrant, identifiés comme un facteur de risque d'insuffisance en vitamine D [20-21-22], ou des crèmes solaires. L'application d'un écran solaire d'indice 8, par exemple, diminue la synthèse de vitamine D jusqu'à 95% [18].

La peau pigmentée constitue également une protection contre les rayonnements UVB et diminue ainsi la production endogène de vitamine D. La mélanine située au niveau de la peau entre en compétition avec le 7-déhydrocholestérol pour l'utilisation des UVB. Une étude publiée dans le Lancet en 1982 [23] mettait déjà en évidence la nécessité d'une exposition six fois plus importante aux rayonnements UV pour un même bénéfice en termes de vitamine D chez les sujets à peau noire par rapport aux sujets à peau claire de type caucasien.

2- Exogènes

La vitamine D est présente en quantité faible dans l'alimentation. La vitamine D3 ou cholécalférol se trouve essentiellement dans le foie, les poissons gras, les œufs et les

laitages, la vitamine D2 ou ergocalciférol dans quasiment tous les végétaux mais en quantité infime.

Le tableau suivant fourni par l'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire) recense les principales sources alimentaires de vitamine D :

Sources alimentaires de vitamine D (Base de données Ciqual)

Produits	µg/100 g
huile de foie de morue	200
saumon, hareng, anchois, pilchard	12-20
sardine, truite arc en ciel, maquereau, margarine	8-12
anguille, thon, huître, caviar, jaune d'œuf	3-8
truite des rivières, limande, œufs de lompe	1,5-3
rouget, foies de génisse et d'agneau, beurre, jambon, lard, pâtés, champignons	0,6-1,5

ANSES, disponible sur <http://www.afssa.fr>

3- Médicaments contenant de la vitamine D

En cas d'insuffisance, la vitamine D peut être administrée en complément de façon pharmacologique per os ou en intra-musculaire.

a- Vitamine D seule

La liste complète des spécialités contenant de la vitamine D est disponible en annexe 2. Pour mémoire, certaines d'entre elles sont citées ci-dessous :

- Spécialités contenant de la Vitamine D2 :
 - En dose de charge :
 - STEROGYL® 15 « A » (excipient alcool) ou « H » (excipient huile) : per os ou intramusculaire, ampoule 600 000 UI
 - En dose journalière :
 - STEROGYL® gouttes 2MUI/100mL 2gouttes par jour
- Spécialités contenant de la Vitamine D3
 - En dose de charge :
 - UVEDOSE® 100 000 UI

- VITAMINE D3 BON® 200 000 UI per os ou intramusculaire
- ZYMAD® 200 000 UI ou 80 000 UI
- En dose journalière :
 - UVESTEROL® D 1500UI/mL
 - ZYMAD® 10 MUI/mL

b- Dérivé dihydroxylé de la vitamine D

L' ALFACALCIDOL ou UN-ALPHA® est utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (la 1 α hydroxylase rénale étant alors inopérante).

c- Vitamine D associée

De multiples spécialités associent la vitamine D au calcium. En général elles contiennent environ une proportion de 500mg calcium pour 400UI vitamine D3 (ex : CACIT D3, CALCIDOSE VITAMINE D3, CALCIPRAT VITAMINE D3, DENSICAL VITAMINE D3, FIXICAL VITAMINE D3, METOCALCIUM...)

Certaines spécialités associent la vitamine D3 aux Biphosphonates aux dosages de 70mg/2800UI ou 70mg/5600UI (ADROVANCE® ou FOSAVANCE®).

D- Techniques de dosage : quelle fiabilité ? quelle reproductibilité ? quel coût ?

Les premières méthodes de dosage de la vitamine D et de ses métabolites sont publiées à partir de 1971. Elles utilisent leurs capacités de liaison à la DBP, protéine porteuse spécifique, après une étape d'extraction lipidique du sérum ou du plasma suivie d'une étape de chromatographie. Ces tests sont appelés LC-MS/MS (liquid chromatography tandem mass spectrometry) et constituent la méthode de référence.

En 1977, apparait une nouvelle technique de dosage de la 25OHD sur la base de sa capacité d'absorption des rayonnements ultraviolets (technique HPLC) dont l'intérêt principal est de permettre la quantification séparée des formes D2 et D3. Malheureusement elle exige une purification très soignée de l'échantillon et n'est praticable que dans des laboratoires de recherche. De nombreuses modifications de ces techniques sont apportées localement par la plupart des utilisateurs, ce qui rend difficile une comparaison des résultats obtenus dans les différents laboratoires [24].

En 1985 apparaissent les dosages de type radio-immunologique (RIA). Ils sont plus simples, ne nécessitent pas de purification. Ils sont plus reproductibles (variations intra-essai inférieures à 8%), et peuvent donc être utilisés en pratique courante. Citons par exemple le DiaSorin® et le IDSInc®. Ces tests sont bien corrélés entre eux ainsi qu'au HPLC [25] et au LC-MS/MS (coefficient de corrélation entre 0,74 et 0,96 en fonction des études entre DiaSorin et LC-MS/MS) [24].

Il existe également des dosages de type ELISA et de type chemiluminescent. D'apparition récente, ils ont l'avantage de pouvoir être automatisés. Citons, comme test chemiluminescent, le LIAISON®, bien corrélé au DiaSorin® avec un coefficient de corrélation à 0,83 [26], ou le Elecsys 2010® de Roche corrélé à l'HPLC avec un coefficient de 0,83 [27]. D'une façon générale, les valeurs retrouvées avec les RIA ou les tests chemiluminescents sont un peu plus élevées qu'avec les HPLC ou les LC-MS/MS.

En cas de supplémentation en Vitamine D2, il est nécessaire de faire attention au type de test utilisé et de se renseigner auprès du laboratoire. En fonction des anticorps utilisés, certains tests sous-estiment la 25OHD2 et dosent essentiellement la 25OHD3 (Elecsys® par exemple) [28]. L'AFSSAPS a réalisé un état des lieux de la spécificité de l'ensemble des dispositifs de dosage de la vitamine D du marché français en 2009 et a élaboré des recommandations à destination des biologistes afin qu'ils vérifient la pertinence des résultats en fonction du traitement prescrit et du dosage utilisé, elles sont disponibles en annexe 1.

Actuellement on retrouve toujours une assez grande variabilité entre les laboratoires pour un même test. Pour le LC-MS/MS notamment, on constate jusqu'à 30% de différence lorsque le laboratoire utilise son propre calibreur pour régler le dosage. Ces différences peuvent être considérablement minimisées avec l'utilisation d'un calibreur commun (9%) [30].

Les spécialistes insistent sur la nécessité d'une standardisation internationale. Celle-ci progresse, deux organismes indépendants de contrôle qualité des dosages de laboratoire ont été créés : un en Angleterre (External Quality Assessment Scheme ou EQAS), un autre en Finlande [24-27]. Il serait souhaitable que ces contrôles-qualité se généralisent. Grâce à ces initiatives et au perfectionnement des techniques, la variabilité inter-tests et inter-laboratoires tend à s'amoinrir.

Malgré cette variabilité, aucun auteur ne remet en cause l'importante prévalence des déficits en vitamine D constatés depuis la modification des valeurs souhaitables de 25OHD en fonction de la PTH. Ils insistent sur la nécessité des dosages de vitamine D, même en pratique courante, à la recherche d'un déficit ou d'une insuffisance en vitamine D.

Concernant le coût du dosage en France, il est barémé par la Sécurité Sociale : un dosage de 25OHD (coté B80) revient à 21.6 euros. A titre de comparaison, un ionogramme sanguin (coté B33) coûte 8.91 euros.

E- Epidémiologie chez l'adulte

1- Population générale

Le nombre de personnes dans le monde ayant une insuffisance en vitamine D (25OHD inférieure à 30ng/mL ou 75mmol/L) est estimé à un milliard selon Holick en 2007 [7].

Au niveau international de nombreuses études retrouvent une prévalence importante de l'insuffisance en vitamine D dans la population générale, touchant tous les âges [5-31].

Aux Etats-Unis, citons cette étude réalisée par Thomas [12] à l'Hôpital de Boston en 1994 sur une cohorte de 290 patients âgés de 62 ans en moyenne, hospitalisés dans le service de Médecine Générale : 57% des patients avaient un taux de vitamine D inférieur à 15ng/mL (37,5mmol/L) et 22% étaient définis comme ayant un déficit sévère inférieur à 8ng/mL (20mmol/L). Au sein de cette cohorte, un sous-groupe de 77 patients « jeunes », de moins de 65 ans, sans facteur de risque d'hypovitaminose D (autonomes, peau non pigmentée, sans maladie chronique débilitante) a été également étudié : on y retrouve une 25OHD inférieure à 15ng/mL dans 42% des cas.

Dans les zones tempérées, on constate des variations saisonnières [32]. Celles-ci sont plus importantes dans les tranches d'âge les moins élevées : 36% des 18-29ans ont une 25OHD inférieure à 20ng/mL (50mmol/L) à la fin hiver et seulement 5% à la fin de l'été dans cette classe d'âge dans une autre étude menée à Boston en 1999 [32]. Ceci est probablement expliqué par une exposition solaire plus importante l'été chez les sujets jeunes.

Dans les pays où l'ensoleillement est important, ce déficit en vitamine D existe également : dans une étude brésilienne publiée en 2010 [33] menée chez 603 brésilien(ne)s en bonne santé de 18 à 90 ans à Sao Polo, 77,4% des personnes avait une insuffisance en vitamine D (25OHD < 30ng/mL soit 75mmol/L) à la fin de l'hiver, la prévalence étant dépendante de l'âge et de la couleur de la peau.

En France, l'étude SUVIMAX [17] réalisée entre novembre et avril 1997 dans 20 villes réparties sur tout le territoire, auprès de 1569 sujets représentatifs de la population urbaine adulte française, retrouve un taux de 25OHD inférieur à 12 ng/mL (30mmol/l) dans 14% des cas avec un gradient N-S. A des taux supérieurs, jusqu'à 31ng/mL (78mmol/L) de 25OHD, cette étude retrouvait également un effet sur le taux de PTH.

Plus récemment, l'Etude Nationale Nutrition Santé [34] menée par l'Institut de Veille sanitaire en 2006, dans le cadre du Plan National Nutrition Santé, sur 3115 adultes de 18 à 74 ans, retrouve une prévalence plus faible mais tout de même importante : 41,1% des dosages de 25OHD inférieurs à 20ng/mL (50mmol/L) et 4,4% inférieurs à 10ng/mL (25mmol/L).

2- Populations à risque

Les déficits ou insuffisances en vitamine D sont beaucoup plus fréquents dans certaines populations à risque.

a. Femmes ménopausées

Une revue récente de la littérature [35], basées sur 30 études parues entre 1994 et 2004, conclut que la prévalence de l'insuffisance ou du déficit en vitamine D est plus importante chez les femmes ménopausées, notamment celles ayant de l'ostéoporose.

Au niveau international, une étude menée par Lips [30] dans 18 pays situés à différentes latitudes (de 64° Nord à 38° Sud) entre 2004 et 2005 sur 2606 femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose (faible densité osseuse, antécédent de fracture de fatigue) retrouve un niveau sanguin de 25OHD inférieur à 30 ng/mL (insuffisance en vitamine D), chez 64% des femmes. Les plus hautes prévalences d'insuffisance en vitamine D sont retrouvées en Corée du sud (92.1%), au Japon (90.4%), au Liban (84.9%), en Turquie (76.7%), en Angleterre (74.5%), en Allemagne (68.0%), au Mexique (67.1%) et en Espagne (64.7%). En France, la prévalence est assez proche de celle d'Espagne bien que légèrement supérieure.

b. Personnes âgées

En France, plusieurs études ont montré une forte prévalence du déficit ou de l'insuffisance en vitamine D chez les personnes âgées. Cette prévalence est d'autant plus importante que les personnes sont dépendantes ou institutionnalisées.

Chez les sujets âgés non institutionnalisés, l'étude GERBAP [36], publiée en 1994, d'une cohorte de 193 personnes autonomes, ambulatoires de 70 à 89 ans vivant à Paris ou dans sa banlieue sud-ouest retrouve une hypovitaminose D dans 48,2% des cas.

La prévalence du déficit en vitamine D est également élevée dans une autre étude publiée en 2001, basées sur la cohorte DHEAGE [37] regroupant 140 hommes et 140 femmes non institutionnalisées, en bonne santé, entre 60 et 79 ans, consultant en gériatrie. Sur ces 280 personnes, 167 (59,6%) ont une 25OHD basse, inférieure à 12ng/mL (30nmol/L).

En ce qui concerne les sujets âgés institutionnalisés, citons une étude réalisée à l'hôpital Paul Brousse à Villejuif en 1994 [38], auprès de 128 patients de 83,4 +/- 8,2 ans, hospitalisés en soins de moyen ou de long séjour : chez 96% des patients, la 25OHD était inférieure à 21ng/mL et on retrouvait un déficit en vitamine D (25OHD<10ng/mL) chez 78% d'entre eux.

En effet la prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez le sujet âgé est plus élevée, avec l'âge les capacités de synthèse de vitamine D par l'organisme sont diminuées [5-39]. De plus, les personnes institutionnalisées ou dépendantes ont une exposition solaire beaucoup

moins importe que les personnes autonomes, elles ne sortent quasiment pas à l'extérieur, il existe souvent une réduction des apports alimentaires avec des aliments moins variés.

c. Sujets à la peau pigmentée

Comme détaillé précédemment, la mélanine diminue la production endogène de vitamine D. L'insuffisance en vitamine D est ainsi plus fréquente chez les personnes à peau pigmentée (d'origine africaine, asiatique...) notamment lorsqu'elles habitent à des latitudes peu ensoleillées.

Aux Etats-Unis, une étude regroupant 1546 femmes afro-américaines et 1426 femmes blanches de 15 à 49 ans, participant à la troisième National Health and Nutrition Examination Survey entre 1988 et 1994 (équivalent américain de l'ENNS), retrouve un taux de 25OHD inférieur à 15ng/mL (37,5nmol/L) chez 42% des afro-américaines et 4% des femmes blanches [40].

Une autre étude portant sur une population de 120 adultes d'origine asiatique, en Angleterre, montre que 82% d'entre eux ont une 25OHD inférieure à 12ng/mL (30nmol/L) en été (94% en hiver) [41].

En Arizona du Sud, une étude publiée en 2008 [42] conclut que les adultes de cette région ont fréquemment un déficit en vitamine D, malgré un ensoleillement important toute l'année. Les afro-américains et les hispaniques sont les plus carencés (25OHD inférieure à 20ng/mL chez 55,5% des afro-américains, 37,6% des hispaniques et 22,7% des blancs).

d. Porteurs de vêtements couvrants

Tout facteur limitant l'exposition solaire entraîne une diminution de la production endogène de vitamine D₃. Ainsi les vêtements couvrants préconisés par certaines religions ou selon certaines habitudes culturelles peuvent être source de carence en vitamine D. Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées aux femmes voilées de pays à majorité musulmane ou non avec des taux d'ensoleillement variables. Elles ont toutes constaté une prévalence de l'insuffisance en vitamine D supérieure à celle de la population générale chez les femmes voilées.

Une de ces études de prévalence a été réalisée en France de novembre 2005 à mars 2006 dans la région lyonnaise chez 96 femmes de 18 à 49 ans, portant des vêtements couvrants, consultant des médecins généralistes volontaires. Une insuffisance en vitamine D (<30nmol/L) a été constatée chez 82,5% des femmes incluses [20]. Une autre étude a été réalisée début 2008 auprès de 13 médecins généraliste de Rhône Alpes [43], ils ont réalisé un dosage de vitamine D à 196 femmes (61 voilées et 135 non voilées) : le taux de 25OHD était

significativement plus bas chez les femmes porteuses de vêtements couvrants (20.1 versus 38.9 nmol/l P < 0.001).

Des études ont aussi été réalisées dans des pays où l'ensoleillement est plus important. En Turquie, on a comparé deux groupes d'une trentaine d'étudiantes d'environ 20 ans au style vestimentaire différent [21]. Le premier groupe est constitué de jeunes femmes habillées à l'occidentale, s'exposant normalement au soleil ; dans le second, les étudiantes portent des vêtements couvrant ne laissant paraître que leur visage et leurs mains. Le taux de vitamine D est significativement plus bas dans le second groupe (6.09ng/mL en moyenne contre 22.29ng/ml dans le premier) avec une prévalence plus importante des déficits. Une autre étude réalisée au Liban [22] sur environ 200 femmes volontaires de 30 à 50 ans, dont une moitié est voilée, retrouve un déficit sévère en vitamine D (25OHD inférieure à 5ng/mL) chez 61,8% des femmes voilées avec une différence significative entre femmes voilées et non voilées.

Le port de vêtements couvrants est donc un facteur de risque important de déficit en vitamine D, notamment sous nos latitudes.

e. Pathologies favorisant le déficit en vitamine D

Dans une synthèse de la littérature parue en 2007 dans le New England Journal of Medicine, le Pr Holick, un des spécialistes américains de la vitamine D, a fait la liste des pathologies responsables de déficits en vitamine D [7]. Les plus fréquentes sont l'insuffisance rénale chronique au stade sévère (en raison d'un déficit de la 1-alpha-hydroxylase), l'insuffisance hépatique et les malabsorptions (la vitamine D étant une vitamine liposoluble).

La vitamine D est également plus faible chez les obèses car elle est séquestrée au niveau des tissus adipeux, ce qui diminue sa biodisponibilité. Il existe ainsi une relation inverse entre taux de 25OHD et Index de Masse Corporelle [44].

Dans le cas de l'insuffisance rénale sévère chronique, une supplémentation systématique en vitamine D est nécessaire. Il a été montré qu'un niveau bas de 25OHD est associé à l'apparition d'athérosclérose et de dysfonction endothéliale dans cette pathologie [45]. Le taux de 25OHD est un facteur prédictif indépendant de la progression de la maladie et de la mortalité [46].

F- Rôles de la vitamine D (et applications médicales)

1- Prévention et traitement de l'ostéoporose

Le rôle le mieux démontré de la vitamine D est son implication dans le métabolisme phosphocalcique notamment concernant la prévention des fractures ostéoporotiques.

Une des premières grandes études randomisées est celle de Chapuy et al publiée en 1992 dans le New England Journal : chez 3270 femmes françaises ambulatoires de 65 à 85 ans, recevant 1200mg de calcium et 800UI de vitamine D3 par jour pendant un an et demi, le risque de tassement vertébral a été diminué de 43% et le risque de fracture non vertébrale de 32% par rapport au groupe recevant un placebo [47].

Depuis, deux méta-analyses ont confirmé cette étude. La première est celle de Bischoff-Ferrari et al parue en 2005 [48], elle fait la synthèse de 12 études contrôlées, randomisées, en double aveugle, de la supplémentation en vitamine D (associée ou non au calcium) versus un placebo ou du calcium seul chez des sujets de plus de 60 ans. Elle conclue à une diminution du risque relatif de fracture pour une dose quotidienne supérieure à 700-800UI. Aucun effet anti-fracturaire n'est noté dans les études ayant utilisé 400UI par jour. Bischoff-Ferrari arrive à la conclusion qu'il faut un taux de 25OHD supérieur à 30ng/mL pour un effet anti-fracturaire [52].

Une seconde méta-analyse publiée plus récemment par Tang et al [49] conclut à l'efficacité de la vitamine D (à une dose d'au moins 800UI par jour) pour réduire le risque de fracture chez les sujets de plus de 50 ans, notamment lorsqu'elle est associée à du calcium (à 1200mg par jour).

Elle inclut pourtant deux grandes études publiées après la première méta-analyse de Bischoff-Ferrari, qui s'étaient avérées négatives en prévention primaire [50- 51], elles ne montraient pas d'effet significatif pour une supplémentation à 800UI par jour de vitamine D. Cette absence d'effet était probablement due à une augmentation trop faible du taux sérique de 25OHD (on peut se demander si l'observance durant ces études était suffisante).

La seconde méta-analyse de Tang et al [49] conclut que l'effet anti-fracturaire est plus prononcé chez les sujets de plus de 70 ans que chez ceux de 50 à 70 ans, ainsi que chez les sujets qui ont une concentration de vitamine D basse au début de l'étude. Enfin, même si cela peut paraître évident, le risque de fracture est d'autant plus diminué que l'adhérence au traitement est bonne.

On peut conclure que la supplémentation en vitamine D à 800 UI par jour, pour atteindre un taux sérique d'au moins 30ng/mL de 25OHD, a un effet préventif sur les fractures ostéoporotiques. Cet effet est plus marqué chez les personnes les plus âgées et ayant une carence initiale en vitamine D. L'effet est également majoré en cas d'association à du

calcium. Cette supplémentation est donc à recommander chez toutes les personnes âgées de plus de 70 ans ou ayant des facteurs de risque d'ostéoporose.

Différentes hypothèses peuvent expliquer cet effet préventif de la vitamine D sur les fractures ostéoporotiques. Plusieurs études ont montré l'augmentation de la densité minérale osseuse après supplémentation en vitamine D [49]. Ce gain est en général modeste et on pourrait s'attendre à ce que cet effet métabolique nécessite un certain temps de latence (au moins un an) à se traduire en diminution de fractures. Pourtant, dans les études interventionnelles, les courbes entre groupe « traité » et groupe « placebo » s'écartent précocement [47], dès les premiers mois. Il existe donc d'autres phénomènes impliqués comme par exemple la réduction des chutes...

2- Force musculaire et chutes

Il est connu que le rachitisme et l'ostéomalacie s'accompagnent de douleurs et faiblesse musculaires. Ainsi plusieurs études d'observation ont retrouvé une association significative entre taux sériques bas de 25OHD et sarcopénie, en particulier chez les sujets âgés [53].

Plusieurs études d'intervention ont également montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorerait les performances musculaires des sujets âgés carencés (facilité à se lever d'une chaise sans l'aide des mains, amélioration de la vitesse de déplacement sur une courte distance) [54]. Selon Bischoff-Ferrari et al [55] la concentration sérique de vitamine D doit être supérieure à 40ng/mL afin d'avoir une amélioration maximale de la force musculaire.

Cet effet bénéfique de la vitamine D sur la force musculaire pourrait être lié d'une part à un effet direct sur la taille des fibres musculaires [55] et d'autre part à une activation de la protéine kinase C qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire [8].

Cette amélioration de la force musculaire entraîne une diminution du risque de chute. Une méta-analyse de 8 études contrôlées, randomisées, parue en 2004, montre qu'une supplémentation en vitamine D comparée au calcium ou à un placebo réduit le risque relatif de chutes de 22% chez les personnes âgées [56]. Ceci explique en partie la diminution du risque de fractures ostéoporotique, cette réduction est indépendante du type de vitamine D, du sexe ou de la durée de supplémentation. Les résultats de cette méta-analyse suggèrent qu'une dose de 400UI pour jour est insuffisante pour prévenir les chutes et que 700-800UI par jour sont nécessaires, avec une efficacité plus importante lorsque du calcium est associé à la vitamine D.

Une grande étude randomisée, contrôlée, parue en 2010, a des résultats contradictoires [57]. Elle concerne l'effet sur les chutes d'une dose de charge annuelle de 500 000 UI de vitamine D chez 2256 femmes institutionnalisées, de plus de 70 ans. Le risque de chute et de

fracture y est significativement augmenté dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo : on constate 15% de plus de chutes et 26% de plus de fractures. Cette augmentation dans le groupe supplémenté survient dans les 3 mois suivant la prise des 500 000 UI de vitamine D, puis les taux de chutes et de fractures redeviennent identiques au groupe placebo les mois suivants, sachant que le dosage sérique de 25OHD dans le groupe supplémenté est maximal un mois après la prise (environ 120nmol/L, soit 48ng/mL), puis diminue progressivement le reste de l'année pour se maintenir à un taux supérieur de 41% en moyenne au groupe placebo en fin d'année. Une dose annuelle de vitamine D n'est donc pas efficace pour prévenir le risque de chute et de fracture : les hauts niveaux sériques de vitamine D en début de traitement, les métabolites en résultants, ou l'association des deux semblent même être la cause d'une majoration du risque de chute et de fracture.

Dans la méta-analyse effectuée par Bischoff-Ferrari [56], les doses de vitamine D utilisées étaient journalières ou hebdomadaires, un apport régulier de vitamine D, moins massif est donc à privilégier. L'efficacité était plus importante lorsque cet apport était associé à un apport de calcium [56], il faut en effet s'assurer d'un apport suffisant en calcium en association à la vitamine D.

Au total, la vitamine D semble avoir un rôle en dehors du seul métabolisme phosphocalcique. Une supplémentation en vitamine D d'au moins 800UI par jour avec un apport régulier (au maximum espacé de 3 mois), associée à un apport suffisant de calcium, améliore la force musculaire et diminue le risque de chute chez la personne âgée. Elle est donc recommandée chez les personnes âgées, notamment chez les personnes institutionnalisées ou ayant une faible exposition solaire.

3- Mortalité

En ce qui concerne la mortalité globale, une méta-analyse, publiée en 2007 [58], regroupe 18 études indépendantes randomisées et contrôlées, incluant au total 57 311 participants. Elle compare des groupes « intervention » avec une supplémentation en vitamine D de 300 à 2000UI par jour à des groupes « contrôle ». La prise d'une supplémentation en vitamine D est associée à une diminution de la mortalité toutes causes confondues avec un risque relatif significatif entre les 2 groupes de 0,93 (intervalle de confiance à 95% entre 0,87 et 0,99).

Cette différence de mortalité pourrait être due, selon les auteurs, à l'action possible de la vitamine D sur la mortalité cardio-vasculaire ou sur le développement des cancers.

4- Maladies cardiovasculaires

Plusieurs études d'observation rapportent une association entre risque cardiovasculaire et concentrations basses de 25OHD [59]. Les données récentes de la Framingham heart study montre qu'en cas de déficit en vitamine D avec un taux de 25OHD inférieur à 15 ng/mL, le risque d'accidents cardiaques est pratiquement doublé [60], cette association est encore plus marquée chez les sujets initialement hypertendus (RR 2,13 et 95%CI [1,30-3,48]). On retrouve également une association entre taux faible de 25OHD et augmentation de la mortalité cardio-vasculaire dans l'étude de Fiscella et al. publiée en 2010 [61], effectuée à partir des données nationales américaines de la NHANESIII (Third National Health and Nutrition Survey), qui regroupe 15363 personnes de plus de 18 ans suivies pendant 6 ans.

Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer cette association. Tout d'abord les effets de la vitamine D sur la pression artérielle : les études *in vitro* et chez l'animal ont démontré que la 1,25OHD est impliquée dans le contrôle de la production de rénine et donc la régulation de la pression artérielle [62]. Plusieurs études interventionnelles et 2 méta-analyse confirment l'action de la supplémentation orale en vitamine D sur la diminution de la pression artérielle [63-64-65]. Cette diminution est faible (jusqu'à 7mmHg seulement) mais significative, elle prédomine sur la pression artérielle systolique. Une autre étude interventionnelle basée sur l'exposition solaire retrouve des résultats concordants : dans une population souffrant d'HTA, l'exposition aux rayons ultraviolets B, trois fois par semaine pendant trois mois, a entraîné une augmentation de la 25OHD de plus de 180 % et la pression artérielle s'est normalisée [66].

La vitamine D aurait également un effet sur le risque de diabète de type 2, elle améliore la sensibilité à l'insuline et diminue l'intolérance au glucose. Chez la souris, les cellules des îlots β pancréatiques expriment le VDR (récepteur de la vitamine D) et répondent à la 1,25OHD par l'augmentation de la sécrétion d'insuline [67]. Chez l'homme, plusieurs études ont mis en évidence une corrélation entre la concentration de 25OH-vitamine D et la sensibilité à l'insuline [68] ainsi qu'un effet négatif de l'hypovitaminose D sur la fonction des cellules β pancréatiques [69]. Les sujets avec une hypovitaminose D ont un risque plus élevé d'insulino-résistance [68-69-70]. Une étude randomisée, contrôlée en double aveugle de 2010 [71], a testé une supplémentation de 4000UI de vitamine D par jour, contre un placebo pendant 6 mois chez des femmes de 23 à 68 ans d'origine asiatique, présentant une insulino-résistance (mais sans diabète) et une vitamine D de base inférieure à 50 nmol/L : la supplémentation a amélioré le taux de 25OHD (de 21 à 75 nmol/L en moyenne) ainsi que l'insulino-sensibilité des patientes. Les résultats sont les mêmes dans une autre étude, plus ancienne, chez des personnes âgées, où une supplémentation en vitamine D a diminué la prédisposition au diabète en ralentissant la perte de sensibilité à l'insuline [72].

L'action anti-inflammatoire de la vitamine D pourrait également intervenir. Il existe, par exemple, une réduction des taux de cytokines inflammatoires (TNF α ...) en cas de supplémentation en vitamine D chez des patients en insuffisance cardiaque gauche [73].

Actuellement, aucune recommandation des sociétés de cardiologie ou de diabétologie n'a été émise concernant la vitamine D. Pourtant, son intérêt semble réel chez les personnes ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire. Chez ces patients il convient probablement de rechercher et de corriger une éventuelle carence.

5- Cancers

L'action anti-inflammatoire et antiproliférative de la vitamine D a été étudiée concernant son association éventuelle aux cancers.

In vitro ou chez l'animal, la vitamine D, via l'action de la 1,25OHD sur son récepteur, a une action directe sur certains tissus, contrôle la prolifération cellulaire, induit l'apoptose, inhibe l'angiogénèse [5-74]. C'est notamment ce rôle qui est utilisé dans les topiques à base de vitamine D dans le traitement du psoriasis [75].

De nombreuses études observationnelles ont montré que les sujets qui avaient les plus forts apports en vitamine D et/ou les plus fortes concentrations de 25OHD, avaient un risque relatif significativement plus faible pour certains cancers [76].

L'étude de cohorte NHANESIII (Third National Health and Nutrition Survey) [77], regroupant 16800 personnes aux Etats-Unis, retrouve une association inverse significative entre vitamine D et mortalité par cancer colorectal. Elle retrouve également cette association inverse avec la mortalité par cancer du sein, mais de façon moins importante (il faut noter que les cas de cancer du sein étaient moins fréquents dans cette cohorte). Par contre, elle ne retrouve pas d'association significative avec d'autres cancers ou avec la mortalité tous cancers confondus.

En ce qui concerne le cancer du colon l'association est confirmée dans une méta-analyse de 2007, concluant à une réduction de 50% du risque du cancer du colo-rectal lorsque la 25OHD est supérieure à 38ng/mL [78].

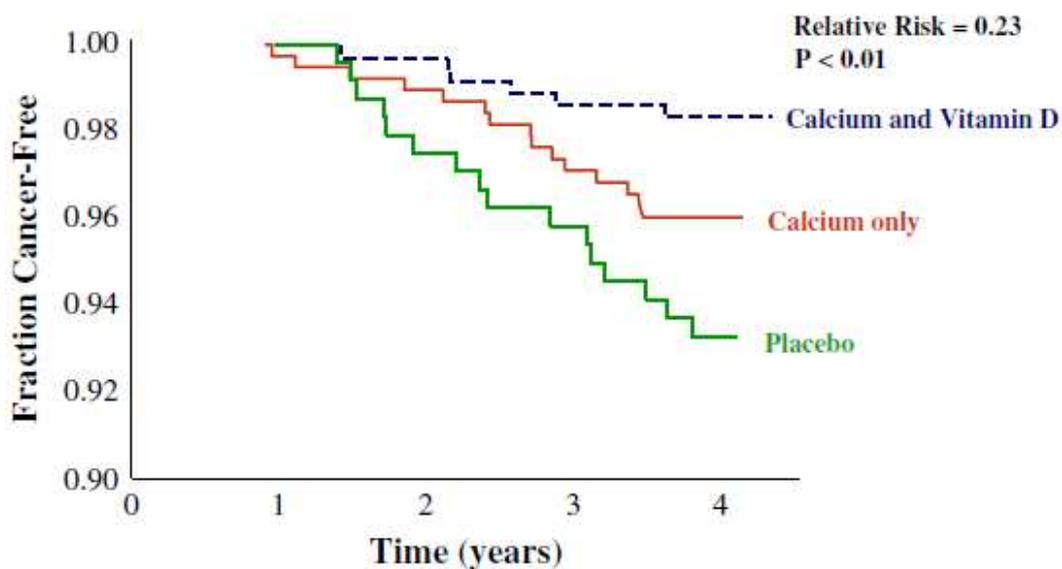
D'autres études sont également en faveur d'une association pour le cancer du sein. Citons Garland [79] en 2007 qui conclue que les femmes ayant un taux de 25OHD supérieur à 38ng/mL ont un risque de cancer de sein inférieur à 50% par rapport à celui de celles ayant une vitamine D inférieure à 15ng/mL.

Certaines études observationnelles retrouvaient également une association entre déficit en vitamine D et cancer de la prostate [80]. Cependant les résultats des études plus récentes ne sont pas en faveur [81].

La difficulté dans l'interprétation des études observationnelles vient de la possibilité de facteurs de confusion (obésité, activité physique, régime alimentaire...). De plus, ces études

ne sont généralement pas faites initialement pour étudier le risque de cancer. Il est donc nécessaire d'effectuer des études interventionnelles avec une supplémentation en vitamine D suffisamment importante sur une durée la plus longue possible.

Malheureusement il n'existe pour l'instant que peu d'études interventionnelles concernant la vitamine D dans les cancers. Une des rares est une étude contrôlée randomisée (effectuée en intention de traiter) de la survie sans cancer chez 1179 femmes ménopausées pendant 4 ans recevant soit un placebo, soit 1450g par jour de calcium, soit 1100UI de vitamine D par jour associée à 1450g de calcium [82]. Elle montre une réduction de 60% des cancers invasifs, tous cancers confondus (RR à 0,40, 95% CI [0,2-0,82], $p < 0,03$) entre le groupe placebo et le groupe recevant calcium et vitamine D.



Source : Lappe and al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1586–1591 [82]. Courbe de Kaplan-Meier de survie sans cancer en excluant la première année d'intervention.

En résumé, l'insuffisance en vitamine D serait associée à un sur-risque de cancer notamment de cancer colorectal et de cancer du sein. Rien n'est démontré pour les autres cancers. La supplémentation en vitamine D aurait dans ce cas un rôle possible en termes de prévention. Certains experts recommandent d'augmenter le taux de 25OHD « souhaitable » de 30ng/mL(75mmol/L) à au moins 40ng/mL(100mmol/L) voire 60ng/mL(150mmol/L) pour obtenir un effet maximal sur le risque de cancer [76]. Mais le sujet reste très controversé [83]. Aucune recommandation officielle n'a été faite dans ce domaine.

6- Maladies autoimmunes

La vitamine D, sous sa forme active, a une action immuno-modulatrice via sa liaison à son récepteur VDR présent dans de nombreux tissus de l'organisme [74, 84]. On suspecte son

implication dans plusieurs pathologies auto-immune, notamment celles dont la prévalence suit un gradient nord-sud dans les études épidémiologiques, comme le diabète de type 1 ou la sclérose en plaque [85].

a. Diabète de type 1

Grâce à cette activité immuno-modulatrice, on a montré chez la souris que l'administration de 1,25OHD chez la souris prévient le développement du diabète de type 1 [67]. En effet, la 1,25OHD réduit la production de cytokines et la prolifération lymphocytaire impliquées dans la destruction des cellules β du pancréas qui produisent l'insuline, elle réduit donc l'apparition du diabète de type 1. De plus, les cellules des îlots β pancréatiques des souris expriment le VDR et répondent à la 1,25OHD par l'augmentation de la sécrétion d'insuline [67].

Chez l'homme, une grande étude a été menée chez l'enfant en Finlande [86] : 10366 enfants étaient suivis depuis leur naissance jusqu'à l'âge de 31 ans. Elle montre une diminution du risque relatif de diabète de type 1 en cas de supplémentation en vitamine D durant la première année de vie, cette diminution est d'autant plus importante que la supplémentation est régulière et conforme aux recommandations chez l'enfant, soit 2000UI par jour. Le risque relatif de diabète de type 1 entre une supplémentation régulière, conforme aux recommandations, et l'absence de supplémentation est ainsi à 0,12 (95% CI 0,03–0,51). Inversement, en cas de suspicion de rachitisme durant l'enfance, le risque relatif de diabète de type 1 est alors beaucoup plus élevé (RR 3,0, 95%CI [1,0–9,0]).

En pratique, l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D à visée préventive du diabète de type 1 concerne essentiellement les enfants, cette pathologie apparaissant généralement dès l'enfance ou l'adolescence et plus rarement à l'âge adulte. Cet effet préventif de la vitamine D sur le diabète de type 1 incite à une supplémentation systématique des enfants en bas âge.

b. Sclérose en plaque

Le risque de développer une sclérose en plaque (SEP) et la sévérité de la maladie ont été associés à la vitamine D dans plusieurs études [87].

Les études épidémiologiques indiquent que l'incidence et la prévalence de la SEP augmentent avec la latitude nord ou sud par rapport à l'équateur [88]. L'étude des migrants semble indiquer que l'effet environnemental sur le risque individuel de la maladie est fixé à partir de 20 ans [89]. Une étude cas-témoin suggère que les personnes ayant une première poussée de maladie démyélinisante avaient un temps d'exposition solaire plus faible, traduit par un « score de dommage cutané solaire » plus faible [90].

Le possible effet protecteur de la vitamine D par rapport au développement d'une SEP a été étudié dans une grande étude prospective de cohorte aux Etats-Unis [91]. Elle regroupe 2

grandes cohortes d'infirmières : les Nurses'Health Study 1 et 2, soit environ 180000 femmes suivies entre 10 et 20 ans, avec 173 nouveaux cas de SEP. La quantité de vitamine D ingérée par jour était évaluée au moyen de questionnaires alimentaires. Il est important de noter qu'aux Etats-Unis, la prise de compléments alimentaires contenant de la vitamine D est fréquente, les produits laitiers sont quasiment systématiquement enrichis en vitamine D. Ces compléments étaient donc également pris en compte dans le calcul des doses de vitamine D journalières. Dans cette étude, un apport de vitamine D supérieur à 400UI par jour était associé à une baisse de 40% du risque de SEP par rapport à une absence d'apport de vitamine D.

Des résultats similaires sont retrouvés dans une étude prospective cas-témoin menée sur les soldats américains [92]. Tous les soldats américains ont des prises de sang régulières lors des visites médicales avec dosage de la vitamine D. Entre 1992 et 2004, 257 cas de SEP ont été diagnostiqués chez des soldats, ces 257 cas ont été appariés à 514 témoins par l'âge, le sexe, l'origine ethnique et les dates de prélèvements sanguins. Le taux de vitamine D était estimé par au moins deux prélèvements sanguins effectués avant le début des symptômes de SEP. Chez les caucasiens (148 cas pour 296 contrôles) le risque de SEP diminue significativement avec l'augmentation du taux de 25OHD (odds ratio [OR] pour une augmentation de 50 nmol/L de 25OHD à 0.59 avec intervalle de confiance à 95% entre 0.36 et 0.97). Cette relation inverse est particulièrement forte lorsque les prélèvements ont été effectués avant l'âge de 20 ans, ce qui renvoie aux données des études observationnelles sur les migrants [89]. Chez les soldats d'origine africaine ou hispanique, qui ont des taux de vitamine D plus bas, on ne retrouve pas d'association significative.

Certaines études suggèrent également que le taux de vitamine D pourrait avoir une influence sur la sévérité de la maladie [87]. Dans une étude effectuée chez 267 personnes ayant une SEP [93], les taux de vitamine D étaient significativement plus faibles dans les formes progressives de SEP. Dans les formes rémittentes, des taux élevés de vitamine D étaient associés à une faible fréquence des poussées. Mais il existe des biais dans ce type d'études : les personnes ayant une forme progressive de SEP ou des poussées fréquentes sont probablement plus handicapées que les personnes ayant des poussées peu fréquentes, elles sortent donc probablement moins, s'exposent moins au soleil et ont un taux de vitamine D plus bas.

Seules quelques études cliniques se sont intéressées à la vitamine D en temps que thérapeutique potentielle pour la SEP, ce sont de petites études, de faible niveau de preuve [87]. Une étude publiée en 2007 a été faite sur 12 patients ayant une SEP, on n'y constate pas de rémission, mais une diminution des lésions sur l'IRM après des doses très élevées de vitamine D3 pendant 28 semaines (40 000 UI/jour soit 20 fois la dose habituelle) [94]. Aucun cas d'intoxication n'a été constaté dans cette étude, bien qu'on ait atteint des taux sanguins à la limite de la toxicité (155ng/mL). Le suivi a été prolongé pendant encore 10 mois avec des apports en vitamine D progressivement décroissants [95]. Plusieurs rémissions ont alors été observées dans le groupe traité par rapport au groupe témoin.

Certes on constate un léger effet sur la sévérité de la SEP, mais au prix de doses de vitamine D quasiment toxiques ; la vitamine D ne peut pas être retenue comme un traitement de la SEP pour l'instant. Son intérêt est peut être actuellement préventif chez les sujets jeunes, notamment au cas d'antécédents familiaux de SEP.

c. Autres

Chez l'animal, la 1,25OHD semble avoir un effet bénéfique sur le lupus [96] ou la polyarthrite rhumatoïde [97], mais il n'y a pas d'étude concluante chez l'homme à ce jour.

7- Infections

En raison de l'effet immuno-modulateur de la vitamine D [84], les scientifiques se sont intéressés à son rôle potentiel dans les infections.

a. Tuberculose

In vitro, les études expérimentales ont montré que les macrophages exposés au bacille de la tuberculose surexpriment le récepteur VDR et la 1-alpha hydroxylase (enzyme activatrice de la vitamine D). Si la 25OHD est suffisante dans leur environnement, se produit alors la formation de 1,25OHD. Celle-ci entraîne la production d'un peptide spécifique par le macrophage, la cathélicidine, sorte d'antibiotique naturel qui détruit le bacille de Koch [98]. Ceci pourrait expliquer le fait que la tuberculose est plus fréquente et plus agressive chez les afro-américains que chez les caucasiens car ils sont plus carencés en vitamine D [99].

Chez l'homme, les études cliniques interventionnelles ont des résultats plus mitigés. Une revue de la littérature parue en 2009 [100] regroupe quatre études randomisées contrôlées chez des patients infectés par la tuberculose dont trois trouvent un bénéfice à la supplémentation. Cependant, ces trois études sont de faible envergure, avec peu d'information sur les dosages de vitamine D.

La quatrième étude est la plus récente, elle ne retrouve pas de bénéfice significatif [101], mais on peut se demander si la dose de vitamine D prescrite est suffisante : 281 adultes sont suivis pendant 12 mois, avec un apport initial de 100 000 UI de vitamine D, renouvelé à 5 mois et à 8 mois. Cette dose correspond à la dose de vitamine D recommandée par les spécialistes en traitement d'entretien uniquement, elle ne permet peut-être pas une augmentation significative des taux de vitamine D par rapport au groupe contrôle.

D'autres études sont nécessaires afin de déterminer si la vitamine D peut jouer un rôle dans la prévention ou le traitement de la tuberculose, en pratique courante.

b. Autres infections bactériennes

Les études in vitro ont montré que la cathélicidine, le peptide produit par les macrophages sous le contrôle de la vitamine D, a une action sur un spectre beaucoup plus large de bactéries que le simple *Mycobacterium Tuberculosis*. Elle est également active sur les bactéries gram négatif et positif, certains virus et certains champignons [102].

La vitamine D régule également l'expression d'un autre peptide antimicrobien, la β -défensine [103]. Celle-ci est sécrétée, par exemple, après une infection de la muqueuse gastrique par *Helicobacter Pylori*. Le rôle éventuel de la vitamine D dans la prévention des infections à *Helicobacter Pylori* est suggéré par une étude japonaise chez 34 femmes âgées de plus de 70 ans, vivant en institution, supplémentées en vitamine D en raison d'une ostéoporose pour 15 d'entre elles [104]. Elle rapporte une diminution de l'incidence des infections à *Helicobacter Pylori* chez les femmes supplémentées. Cette étude a un faible niveau de preuve, elle constitue uniquement une piste de recherche pour les études ultérieures.

c. Infections virales du tractus respiratoire

La vitamine D a un effet immuno-modulateur [84] et est impliquée dans la production de certains peptides antimicrobiens [102], l'hypothèse de son implication dans les variations saisonnières des infections virales respiratoires a donc été soulevée.

Chez l'enfant, une étude cas-témoin a été menée concernant les infections respiratoires récurrentes [105]. Vingt sept enfants ont été sélectionnés sur la base d'une histoire clinique d'infections respiratoires à répétition et ont été appariés par âge à un groupe contrôle. Les déficits en vitamine D étaient significativement plus fréquents dans le groupe avec infections récurrentes et la récurrence des infections diminuait après supplémentation en vitamine D à forte dose (60000UI/semaine pendant 6 semaines). Mais cette étude est ancienne, de faible niveau de preuve, avec un très petit effectif, sans contrôle contre placebo, les auteurs ne fournissent pas de données concernant la variation du taux de 25OHD. Ces résultats sont donc difficiles à généraliser.

Plusieurs études ont également été menées chez les adultes et les sujets âgés. Quelques essais cliniques ont été effectués, ils reprennent généralement des cohortes de patients utilisées initialement pour l'étude de l'ostéoporose. C'est le cas de la cohorte RECORD constituée de 3444 femmes vivant en maison de retraite, recevant 800UI par jour de vitamine D ou un placebo pendant 2 ans [106]. Aucune différence significative n'est retrouvée concernant le critère secondaire que sont les infections, mais on ne constate pas non plus de différence concernant le critère primaire (prévention des fractures ostéoporotiques) et une mauvaise observance du traitement avait déjà été mise en cause pour expliquer les résultats discordants de cette étude dans l'ostéoporose [49-51].

Dans une autre étude publiée en 2007 sur 208 femmes ménopausées, afro-américaines, recevant 800UI par jour de vitamine D ou un placebo pendant 2 ans, puis 2000UI par jour ou un placebo pendant 1 an [107], on constate une diminution significative du taux d'infections respiratoires. Cette diminution est plus marquée dans la 2eme partie de l'étude, lorsque les doses de vitamine D sont augmentées. L'étude originale s'intéressait à la densité osseuse, elle n'avait pourtant pas retrouvée de différence significative entre les deux groupes à l'ostéodensitométrie.

Une étude publiée en 2009 chez 162 adultes en bonne santé recevant 2000UI quotidiennes de vitamine D durant les trois mois d'hiver ou un placebo [108], ne montre pas d'effet significatif sur la diminution des infections mais une tendance en faveur vitamine D.

Enfin, dans une dernière étude observationnelle, prospective, de cohorte réalisée durant l'automne et l'hiver 2009-2010 chez 198 adultes en bonne santé, les auteurs ont constaté qu'une concentration de 25OHD supérieure ou égale à 38ng/mL (soit une valeur encore supérieure à la valeur souhaitable actuellement définie) était associée de façon significative à une diminution du risque de développer une infection aigue du tractus respiratoire et à une réduction significative de la durée des symptômes en cas d'atteinte [109].

Le maintien d'un taux de vitamine D suffisant supérieur à 30ng/mL (voire 38ng/mL ?) pourrait donc diminuer la fréquence et l'intensité des infections respiratoires, au moins durant les périodes hivernales des zones tempérées, dans la population générale.

d. VIH

Des recherches sont effectuées concernant un éventuel rôle de la vitamine D dans les infections à VIH. Dans les études épidémiologiques, on a constaté que la prévalence des déficits en vitamine D était plus importante chez les personnes infectées par le virus du VIH [110]. In vitro, on a montré que la cathélicidine, ce peptide antimicrobien régulé par la vitamine D, inhibait la réplication du VIH [111]. Mais pour l'instant ces recherches sont débutantes, aucun essai clinique n'a été publié.

8- Dépression

Les connaissances sur l'existence d'une action de la vitamine D au niveau cérébral ont progressées. De récentes études en laboratoire ont identifiées la présence du récepteur VDR de la vitamine D au niveau des neurones et des cellules gliales du tissu cérébral, ainsi que celle de la 1-alpha-hydroxylase (l'enzyme activatrice de la 25OHD) au niveau de zones du cerveau connues pour participer à la physiopathologie de la dépression [112]. Pour autant, actuellement, la vitamine D n'est pas clairement reliée aux mécanismes physiopathologiques connus de la dépression [113].

Quelques études épidémiologiques ont évalué la relation entre vitamine D et dépression, avec des résultats divergents. Ces études sont analysées dans une revue de la littérature parue en 2009 [113], elles ont généralement des biais méthodologiques avec un défaut d'ajustement sur de nombreux facteurs de confusion potentiels. Huit études cas-témoin, aussi bien européennes, américaines, qu'asiatiques, comparant un groupe de personnes avec un syndrome dépressif à un groupe de sujets témoins, ont été trouvées. Ces études recouvrent différentes tranches d'âge, quatre d'entre elles concluent à une association significative entre symptômes dépressifs et un taux de 25OHD faible, une ne retrouve cette association que pour la 1-25OHD, enfin trois d'entre elles ne retrouvent aucune association.

Une question reste en suspens : l'insuffisance en vitamine D est-elle une cause ou une conséquence de la dépression ? Il est plausible que les personnes déprimées sortent moins de chez elles et donc s'exposent moins au soleil, qu'elles changent leurs habitudes alimentaires pour une alimentation moins diversifiée, moins riche en vitamine D...

Une étude norvégienne parue en 2006 [114] semble avoir plus de poids. C'est un essai randomisé qui compare trois traitements administrés sur un an : soit deux ampoules de 20000UI de vitamine D par semaine, soit une ampoule de 20000UI et un placebo, soit deux placebos. Cet essai inclut 441 personnes (hommes et femmes) de 21 à 70 ans, tous les participants sont en surpoids ou obèses. Une diminution modeste mais significative des symptômes dépressifs après un an de traitement est constatée dans les deux groupes supplémentés par rapport au groupe témoin, l'amélioration est plus marquée dans le groupe recevant 40000UI par semaine et encore plus marquée dans certains sous-groupes (femmes, personnes âgées, obésité sévère, bas niveau de 25OHD en début de traitement). Le caractère prospectif de cette étude fournit un argument en faveur de la relation causale entre insuffisance en vitamine D et dépression. Tous les participants étant en surpoids ou obèse, on ne sait pas si cela est transposable à la population générale. Les scores initiaux qui évaluent la dépression chez les différents participants sont généralement faibles et suggèrent que peu de participants ont un réel syndrome dépressif. Qu'en est-il en cas de dépression modérée ou sévère ? Les doses de vitamine D administrées sont élevées pour un bénéfice léger, y a-t-il un réel intérêt clinique ?

Pour déterminer le caractère causal du déficit en vitamine D et l'intérêt en pratique de la supplémentation dans le cadre de la dépression, il est nécessaire de disposer d'essais thérapeutiques plus importants.

9- Démence

Il est considéré comme scientifiquement acquis que certains micronutriments sont impliqués dans l'apparition de troubles des fonctions supérieures, la vitamine B12 ou les

folates sont dosés dans tout bilan de démence. On a prouvé que la vitamine D est présente au niveau cérébral ainsi que son récepteur et son enzyme activatrice [102].

Différentes études concernant l'influence de la vitamine D sur la démence ont été menées. Comme dans le cas de la dépression, ce sont, pour la plupart, des études épidémiologiques cas-témoins. Trois études parues en Janvier 2010 sont en faveur d'une association entre insuffisance en vitamine D et déficit cognitif.

La première, menée par Annweiler et al [115], est une analyse croisée de 752 femmes âgées de plus de 75 ans, vivant en résidence pour personnes âgées, issues de la cohorte ayant participé à l'étude « Epidémiologie de l'Ostéoporose » (EPIDOS) au milieu des années 90 en France. Ces femmes sont divisées en 2 groupes en fonction de leur taux de 25OHD. Le premier groupe rassemble 623 femmes avec un déficit en vitamine D (25OHD inférieur à 10ng/mL), il représente 77% de l'effectif. Le deuxième groupe rassemble les 129 femmes restantes. Le niveau cognitif est évalué au moyen du « Pfeiffer Short Portable Mental State Questionnaire » (SPMSQ). Il est considéré comme insuffisant en dessous de 8 sur 10 [cf. annexe 1]. L'âge, l'IMC, le nombre de maladies chroniques, l'hypertension, la dépression, l'usage de psychotropes, le niveau socio-culturel, l'activité physique régulière ainsi que le taux de PTH et de calcium sont considérés comme des facteurs confondants et sont donc ajustés. Dans le premier groupe, on retrouve un score moyen au SPMSQ significativement inférieur à celui du second groupe ($p < 0.001$) et le plus souvent inférieur à 8, donc insuffisant ($p < 0.006$). Les auteurs concluent que le déficit en vitamine D est associé à un déficit cognitif dans cette population.

La deuxième étude, menée par Buell et al [116], compare les démences (toutes causes confondues), les indicateurs de maladie cérébro-vasculaire à l'IRM et le taux de vitamine D chez 318 hommes et femmes de plus de 65 ans issus de la cohorte de l'étude NAME (« Nutrition and Memory in Elders ») entre 2003 et 2007. Les concentrations moyennes de 25OHD sont inférieures chez les sujets déments (16.8 vs 20.0 ng/mL, $p < 0.01$). La prévalence de la démence est plus importante parmi les personnes dont la 25OHD inférieure à 20ng/mL, (30.5% vs 14.5%, $p < 0.01$). L'insuffisance en vitamine D est également associée à une augmentation de l'étendue de la leucoaraïose et de la prévalence des lacunes à l'IRM. Ces associations restent significatives même après ajustement sur l'âge, le sexe, l'IMC et le niveau socio-culturel. Les associations entre insuffisance en vitamine D et les démences toutes causes confondues ainsi que les signes IRM de maladie cérébro-vasculaire rappellent le potentiel rôle vasculo-protecteur, antihypertenseur de la vitamine D [64, 65].

Enfin, la troisième étude est menée par Slinin et al [117] sur une cohorte de 1604 hommes de plus de 65 ans participant à l' « Osteoporotic Fractures in Men Study » (MrOS), suivis à partir de 2000 pendant 4 ans et demi en moyenne. Leur niveau cognitif est évalué en début et en fin d'étude par le MMMSE et le Trails B Test [cf. annexe 2 et 3]. Les auteurs concluent à une association indépendante, faible mais significative, entre un faible taux de 25OHD et l'incidence d'un déclin cognitif global (odds ratio significatif pour le MMSE mais non significatif pour le Trails B Test).

Il existe cependant des limites à ces études. Des facteurs de confusion persistent : les personnes âgées, démentes s'exposent probablement moins au soleil et ont une alimentation moins variée. Il serait nécessaire de disposer d'essais thérapeutiques contre placebo, afin de déterminer si une supplémentation en vitamine D a un effet protecteur contre les syndromes démentiels.

10- Douleurs chroniques

Il existe un lien bien établi entre taux de vitamine D bas et douleurs secondaires à une ostéomalacie. Ces douleurs se corrigent rapidement après administration de vitamine D à dose suffisante [118].

Un certain nombre d'études ont également suggéré un lien entre un taux bas de vitamine D et une augmentation de l'incidence des douleurs chroniques. Dans une récente étude multicentrique européenne, concernant plus de 3000 hommes âgés de 60 ans en moyenne, l'existence de douleurs chroniques généralisées est associée à un taux bas de vitamine D, même après ajustement sur l'âge et le niveau d'activité physique [119]. Dans une autre étude portant sur plus de 6000 anglais, on retrouve une association significative entre douleurs chroniques généralisées et taux inférieurs de vitamine D chez les femmes (mais pas chez les hommes) [120]. Cependant il existe des facteurs de confusion possible, les personnes douloureuses sortent et s'exposent sans doute moins au soleil.

Des essais thérapeutiques ont donc été réalisés concernant les effets de la supplémentation en vitamine D sur les douleurs chroniques. Une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle a été menée chez 100 patients issus de soins de premiers recours, avec un déficit modéré en vitamine D (entre 10 et 25ng/mL) [121]. Elle conclut à une amélioration significative des symptômes évocateurs de fibromyalgie dans le groupe traité (50 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 8 semaines) par rapport au groupe placebo. Une revue de la littérature parue en 2009 a retrouvé 13 études évaluant le traitement par vitamine D dans les douleurs chroniques quelque-elles soient [122]. Cinq d'entre elles sont des études randomisées en double aveugle, deux sont randomisées mais sans double aveugle et six sont des séries de cas, donc plus propices aux biais. Il existe un fort contraste dans les effets du traitement entre les études randomisées en double aveugle et celles de méthodologie plus faible : dans les premières, seuls 10% des patients montrent un bénéfice au traitement par vitamine D, dans les secondes, on retrouve un bénéfice chez 93% des patients traités.

Ce n'est pourtant pas assez pour conclure que la vitamine D n'est pas liée aux douleurs chroniques et des études contrôlées randomisées en double aveugle de plus grande puissance sont encore nécessaires. Elles devraient être stratifiées par niveau de vitamine D en début d'étude (ce qui conditionnerait le traitement) et préciser le taux de 25OHD après traitement.

En pratique, en cas de douleurs chroniques sans étiologie retrouvée, il semble intéressant de doser la vitamine D chez les patients à risque d'insuffisance : la correction d'un déficit est peu coûteuse et peut potentiellement améliorer le malade en cas de déficit profond.

G- Recommandations actuelles

En France, une des seules recommandations officielles, à l'heure actuelle, sur la vitamine D chez l'adulte est celle de l'HAS concernant l'ostéoporose [123] :

« Le plus souvent, dans la population générale, il n'y a pas de carence d'apport calcique, mais une carence en vitamine D. C'est particulièrement vrai chez les sujets âgés, d'autant plus chez ceux qui ne bénéficient que d'une faible exposition solaire. Une supplémentation en vitamine D est donc souvent utile sur ce terrain, notamment chez les sujets vivant en institution. »

« La recherche et la correction d'un déficit en calcium et/ou en vitamine D est un préalable indispensable à la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique. »

HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse, Juillet 2006

Chez la personne âgée, des recommandations concernant la vitamine D ont également été faites dans le cadre du PNNS [124], mais ces recommandations restent peu précises :

« Les personnes alitées doivent être systématiquement supplémentées en calcium et vitamine D. »

« Si la personne âgée sort peu ou s'expose peu à la lumière du jour, il faut la supplémenter systématiquement en vitamine D. La posologie recommandée est de 800 UI par jour (20 µg), par voie orale; une supplémentation tous les mois, tous les trois ou tous les six mois peut également être envisagée. »

Guide PNNS personnes âgées. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. Septembre 2006

Un dosage de la 25OHD est également recommandé par l'HAS dans le bilan de chutes à répétition chez la personne âgées [125] sans que la conduite à tenir en fonction des résultats du dosage ne soit détaillée.

Au niveau international, des propositions de protocoles de correction de l'hypovitaminose D ont été faites en 2007 par le Pr Michael Holick, professeur de Médecine, Physiologie et Biophysique à l'université de Boston. Elles fixent les premières bases des recommandations concernant la supplémentation en vitamine D [7]. Au Canada, Santé Canada (équivalent de l'AFSSA en France) recommande qu'en plus de suivre le Guide alimentaire canadien, toutes les personnes de plus de 50 ans prennent chaque jour un supplément de 10 µg (400 UI) de vitamine D [126].

Plus récemment, un comité de 25 experts de 12 pays différents s'est réuni pendant 2 jours, les 7 et 8 novembre 2009, afin d'établir des recommandations sur la vitamine D en pratique clinique [127]. Ces recommandations ont pour but de répondre à quatre questions : chez qui

faut-il rechercher un déficit en vitamine D ? Quel est le taux de 25OHD recommandé ? Qui devrait être supplémenté ? Quand le dosage doit-il être pratiqué ?

1- Chez qui doit-on rechercher un déficit en vitamine D ?

Il faut distinguer deux catégories de personnes : celles qui nécessitent un dosage de la 25OHD et celles qui peuvent être supplémentées sans test préalable car elles ont très probablement un bas niveau de 25OHD.

Les personnes nécessitant un dosage selon le comité d'expert de 2009 [127] sont les suivantes :

- Les personnes avec ou à risque d'ostéoporose (antécédents personnels, familiaux, traitements...)
- Les personnes âgées ayant chuté récemment
- Les insuffisants rénaux sévères

Le dosage est également conseillé dans les cas suivants [127]:

- Les femmes enceintes
- Les personnes ayant eu une transplantation d'organe
- Les personnes sous corticoïdes
- Les personnes souffrant de douleurs musculo-squelettiques chroniques
- Les personnes ayant une maladie auto-immune ou à fort risque de maladie auto-immune (multiples antécédents familiaux)
- Les diabétiques
- Les personnes obèses
- Les hypertendus
- Les patients traités pour un cancer
- Les patients hospitalisés
- Les personnes à risque de pathologie cardiovasculaire.

Les personnes nécessitant une supplémentation sans dosage préalable sont les personnes issues des populations à forte prévalence de déficit en vitamine D, sans pathologie à risque associée. On retrouve donc les personnes ayant la peau sombre, les personnes voilées, peu exposées au soleil, les personnes de plus de 65 ans sans pathologie associée et les personnes institutionnalisées qu'elles soient âgées ou non.

2- Taux de 25OHD recommandé, dose toxique

Selon un certain nombre d'experts, un taux de 25OHD d'au moins 30 à 44 ng/mL est nécessaire pour obtenir le maximum de bénéfices sur la santé musculo-squelettique, cardio-

vasculaire et les cancers [128]. Le comité d'experts retient la valeur de 30ng/mL (75mmol/L) [127] qui assure que le patient a un taux au moins supérieur à 20 ng/mL (50mmol/L) malgré les écarts entre les différentes techniques de dosage [129].

Le taux recommandé est plus bas en cas de maladies granulomateuses et de certains lymphomes. Cette particularité est due au risque accru d'hypercalcémie et d'hypercalciurie au dessus d'un taux de 25OHD supérieur à 30ng/mL dans ces pathologies [7]. Cette hypercalcémie est due à l'activation non régulée de la vitamine D en 1,25OHD dans les macrophages des lésions granulomateuses (en raison de la présence d'une 1-alpha-hydroxylase). Le taux de 1,25OHD est en général élevé et l'absorption intestinale de calcium est ainsi activée. Dans ce cas, il est recommandé un taux cible de 25OHD entre 20 et 30ng/mL [7].

En dehors des maladies granulomateuses, le taux maximal recommandé afin d'éviter tout risque de toxicité est de 100ng/mL (250mmol/L) [127]. Ce taux correspond à une dose journalière de 20 000 UI.

La conséquence principale en cas d'excès de vitamine D va être une hyperabsorption intestinale de calcium responsable d'une hypercalcémie. Cette hypercalcémie est aigue ou chronique en fonction de sa vitesse d'apparition (liée à la dose de vitamine D reçue et au terrain sous-jacent), elle peut entraîner des troubles cardiaques, ainsi qu'une hypercalciurie qui peut aboutir à la formation de lithiases rénales. Cependant, les doses nécessaires sont élevées : par exemple, dans une étude interventionnelle sur la SEP, 12 patients ont reçu pendant 28 semaines 40 000 UI par jour de vitamine D3 soit 20 fois la dose habituelle sans qu'on constate de toxicité bien qu'on ait atteint des taux sanguins 155ng/mL [92].

Il n'y a pas de données sur la prévalence des intoxications. Les articles traitant du sujet sont des études de cas [130, 131], ou des articles concernant la physiopathologie de l'intoxication [132]. Les intoxications retrouvées semblent rares, elles sont généralement secondaires à la prise en quantités excessives, très supérieures aux doses recommandées, de compléments alimentaires contenant de la vitamine D en vente libre dans certains pays.

3- Qui doit être supplémenté en vitamine D, avec quoi et à quelle dose ?

Un apport quotidien de 1000 UI de vitamine D augmente le taux de 25OHD d'environ 10 ng/mL (25mmol/L) [133].

Chez les personnes nécessitant une supplémentation sans dosage préalable (les personnes à la peau sombre, les personnes voilées peu exposées au soleil, les personnes de plus de 65 ans sans pathologie associée et les personnes institutionnalisées âgées ou non), les experts recommandent une dose journalière de 800 UI ou son équivalent en dose de charge (100 000 UI tous les trois mois par exemple) [127]. Les doses quotidiennes semblent plus

physiologiques, pourtant les études montrent qu'en raison d'une meilleure observance, les doses de charge ont à peu près les mêmes effets sur la même période [134]. Une étude effectuée en Espagne dans une population de médecine générale montre que seulement 2 patients sur 10 prennent encore leur dose journalière de calcium et vitamine D après un an de traitement [135].

Pour les personnes chez qui un dosage initial est recommandé, une supplémentation est nécessaire pour un taux de 25OHD inférieur à 30 ng/mL [127]. Elle est alors divisée en 2 étapes : une première pour corriger l'insuffisance en vitamine D, puis une deuxième pour maintenir un taux souhaitable grâce à un traitement d'entretien [7, 127].

On peut proposer comme schéma celui défini par le Dr Cavalier et le Pr Souberbielle en 2009 [8] à partir des propositions d'Holick [7]:

Exemple de protocole de correction d'une insuffisance en vitamine D (puis de prescription d'un traitement « d'entretien ») en fonction de la concentration sérique de 25OHD

Étape 1 :

Correction d'une insuffisance en vitamine D (c'est-à-dire donner de la vitamine D afin de faire monter la concentration sérique de 25OHD au-dessus de 30 ng/mL, soit 75 nmol/L)

- Si la concentration sérique de 25OHD est <10 ng/mL prescrire une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les deux semaines pendant 2 mois (soit 4 ampoules au total)
- Si la concentration sérique de 25OHD est 10–20 ng/mL prescrire une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les deux semaines pendant 1,5 mois (soit 3 ampoules au total)
- Si la concentration sérique de 25OHD est >20 ng/mL mais < 30 ng/mL prescrire une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les deux semaines pendant 1 mois (soit 2 ampoules au total)

Étape 2 (qui suppose que l'étape 1 a été effectuée) :

Maintien d'une concentration sérique de 25OHD >30 ng/mL. Il faut privilégier l'observance. En fonction des préférences des patients, on peut prescrire :

- Des doses « espacées » de vitamine D3 (100 000 UI de vitamine D3 tous les 2 ou 3 mois par exemple)
- Des doses journalières (800 à 1200 UI selon les experts mais ces recommandations sont susceptibles d'évoluer) de vitamine D3 (en France les spécialités permettant ces doses journalières de vitamine D3 sont des associations calcium + vitamine D3 et il faut donc préalablement évaluer les apports calciques alimentaires pour ne donner ces spécialités que si les apports calciques sont insuffisants) ou de vitamine D2 (lorsqu'on ne veut pas associer la vitamine D à du calcium ou lorsque la supplémentation en calcium médicamenteux ne nécessite que 500 mg)

Extrait de E. Cavalier, J.-C. Souberbielle La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. Médecine Nucléaire 2009;33;7–16

En dose de charge, la supplémentation par vitamine D3 doit être préférée à la vitamine D2, car elle est plus efficace [136]. Leur action devient identique si les apports sont journaliers [137].

Chez les insuffisants rénaux, le déficit en vitamine D doit être corrigé de la même façon que dans la population générale selon les recommandations de 2008 du KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), fondation internationale développant les recommandations de bonne pratique clinique dans l'insuffisance rénale chronique [138]. En cas d'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min), la 1 α hydroxylase rénale est inopérante. Il est préférable de remplacer la vitamine D3 ou D2 habituellement utilisée par des dérivés dihydroxylés de la vitamine D [7].

4- Quand le dosage doit-il être pratiqué ?

En cas de dosage initial, un dosage de contrôle est recommandé après 3 mois de traitement à dose quotidienne afin de vérifier l'efficacité du traitement correcteur. En cas de doses « espacées », la 25OHD doit être dosée environ une semaine après la dernière ampoule de vitamine D3 [8, 127].

Lors du traitement d'entretien, afin de vérifier si la posologie en doses « espacées » est adaptée, il faut doser la 25OHD juste avant la prise d'une nouvelle ampoule : si on prescrit une ampoule tous les 3 mois, la constatation d'une 25OHD <30 ng/mL juste avant la prise d'une nouvelle ampoule incitera à prescrire plutôt une ampoule tous les 2 mois. Pour vérifier la posologie de doses journalières, la 25OHD doit être dosée après 3 à 4 mois de traitement. Le même délai doit être utilisé en cas de traitement hebdomadaire par association bisphosphonate/vitamine D3 [8]. Il faut faire attention au type de dosage effectué et s'assurer qu'il s'agit d'un dosage mesurant à la fois la 25OHD3 et la 25OHD2 dans les pays où les deux types de supplémentation sont possibles comme en France [127].

La surveillance de la calcémie est également recommandée chez les personnes ayant une hyperparathyroïdie primaire [127].

5- Synthèse des recommandations en 2011

- **Dosage nécessaire** de la 25(OH)-vitamine D chez :
 - **personnes avec ou à risque d'ostéoporose**
 - **sujets âgés ayant chuté récemment**
 - **insuffisants rénaux sévères**

- **Dosage conseillé** si : grossesse, transplantatin d'organe, corticothérapie, douleurs musculo-squelettiques chroniques, maladie auto-immune ou antécédents familiaux multiples d'auto-immunité, diabète, obésité, hypertension artérielle, risque cardio-vasculaire, cancer

- **Taux de 25(OH)-vitamine D recommandé : 30ng/mL (75nmol/L)**
sauf si granulomatose : 20ng/mL
Taux maximal recommandé pour éviter toxicité : 100ng/mL (250nmol/L) soit 20 000UI/jour

- **Supplémentation en fonction du dosage en 2 étapes :**
 - **Correction : en fonction du taux, différents protocoles**
 - Ex : Si < 10ng/mL : 100 000UI/15jours pendant 2 mois (4 ampoules)
Si entre 10-20ng/mL : 100 000UI/15jours pendant 1,5 mois (3 ampoules)
Si entre 20-30ng/mL : 100 000UI/1(jours pendant 1 mois (1 ampoule)
 - Contrôle à 3 mois (1 semaine après dernière ampoule)

 - **Entretien : 800UI (à 1200UI) /jour ou équivalent (ex : 100 000UI/3mois) + calcium si apports alimentaires insuffisants**
 - +/- Contrôle à 3mois (avant nouvelle ampoule si doses espacées)

- **Supplémentation sans dosage**
 - **Chez** : personnes ayant la **peau sombre**, personnes **voilées** ou **peu exposées au soleil**, sujets de **plus de 65 ans** sans pathologie associée, personnes **institutionnalisées** (quelque soit leur âge)

 - **Posologie : 800UI/J ou équivalent** (ex : 100 000UI/3mois)

- **Cas particulier : Insuffisance rénale chronique sévère** : supplémentation par dérivé dihydroxylé de la vitamine D (alphacalcidol)

II- Matériel et méthode

A- Type d'étude

Ce travail repose sur une enquête, un jour donné, réalisée par des médecins généralistes libéraux sur leur population de patients. Elle concerne tous les patients de plus de 18 ans vus en consultation ou en visite. C'est une étude rétrospective, les données sont recueillies à postériori par le médecin dans le dossier des patients.

Il s'agit d'une enquête de pratique en médecine générale concernant la recherche et la correction de l'hypovitaminose D chez l'adulte et la personne âgée. Les médecins généralistes font-ils des dosages de vitamine D ? Si oui, à quelle fréquence ? Quels sont les déterminants du dosage ou de la supplémentation en vitamine D ? Débutent-ils une supplémentation sans dosage préalable ? Dans quels cas ? Existe-t-il une grande variabilité entre les médecins ?

B- Questionnaires

Concernant l'enquête un jour donné, un certain nombre d'éléments sont à recueillir par le médecin pour chaque patient : leur âge, leur sexe, l'existence d'une antériorité de dosage en vitamine D, sa valeur, l'existence d'un traitement par vitamine D et certains facteurs pouvant motiver la recherche d'une hypovitaminose D. Ces données sont à noter par chaque médecin dans un tableau [cf. annexe 4].

Pour favoriser la participation, nous avons essayé de faire le tableau le plus simple possible, avec un exemple pour expliquer le mode de remplissage. La plupart des données sont rapides à saisir (sexe, âge, couleur de la peau, exposition solaire). Certaines données nécessitent une recherche dans le dossier du patient (valeur du dernier dosage de vitamine D, posologie de la supplémentation). Nous avons estimé le temps nécessaire au remplissage du tableau à une minute par patient.

Pour compléter cette enquête, les médecins remplissent également un questionnaire visant à recueillir des données démographiques et professionnelles sur leur type d'exercice (urbain, rural, proportion de la patientèle ayant la CMU, activité en maison de retraite, formation médicale continue, etc...) et leurs pratiques [cf. annexe 5].

Le questionnaire comporte aussi des questions concernant leur pratique qui abordent plusieurs points : la prescription de dosages de vitamine D, les circonstances de ces dosages, leurs fréquences, les types de traitements par vitamine D utilisés, leurs risques éventuels. Il se termine par un quizz concernant les connaissances des médecins sur la vitamine D, les

réponses au quizz sont données, afin que les médecins ne vivent pas ce test comme un examen.

Ce questionnaire a été élaboré et testé pour être le plus court possible, son remplissage ne nécessite que quelques minutes.

C- Population de médecins interrogés

Pour avoir un meilleur taux de réponse, nous avons initialement décidé de travailler avec des médecins ayant l'habitude de la recherche en médecin générale. Nous avons donc contacté la SFTG (Société de Formation Thérapeutique du Généraliste), une association indépendante dont l'objectif principal est la formation continue des médecins généralistes. La proposition de participer à une enquête sur la vitamine D a été adressée par mail au printemps 2010 à tous les médecins de la SFTG. Parmi ces médecins, 51 se sont déclarés intéressés.

Au vu du peu de médecins de la SFTG intéressés, nous avons décidé d'élargir notre population. A terme, le but était d'avoir deux populations différentes au niveau socio-professionnel afin de déterminer si cela influence leur pratique. Nous avons tiré au sort un échantillon de 180 médecins généralistes installés pour moitié à Paris et pour moitié en Seine St Denis. Le tirage au sort a été effectué au sein de la liste des médecins généralistes fournie par la DDASS de ses deux départements. Afin de favoriser la participation, le remplissage du questionnaire et de l'enquête un jour donné était parfaitement anonyme, mais pour cette raison, les médecins n'ont pas pu être relancés en l'absence de réponse !

Le tableau à remplir pour l'enquête un jour donné et le questionnaire ont été adressés par mail, en mai 2010, aux 51 médecins de la SFTG ayant accepté de participer à l'étude. En l'absence de réponse, les médecins ont été relancés trois fois par mail, jusqu'à début 2011. Parmi les 51 médecins généralistes de la SFTG, 30 ont répondu à l'enquête un jour donnée et au questionnaire (soit 59%) et 10 au questionnaire uniquement.

Parallèlement, le même tableau pour l'enquête un jour donné et le même questionnaire ont été adressés, par courrier, début septembre 2010 aux 90 médecins généralistes de Seine St Denis et aux 90 médecins généralistes parisiens tirés au sort. Aucune relance n'a pu être effectuée, puisque le remplissage était anonyme, comme précisé plus haut. Parmi les 180 médecins généralistes d'Ile de France sollicités par courrier, seuls 4 ont répondu à l'enquête un jour donné (soit 2%), et 5 au questionnaire uniquement.

Au total, nous avons reçu 34 réponses complètes au questionnaire et à l'enquête un jour donné (dont 30 des médecins de la SFTG, 3 des médecins parisiens et 1 de médecins du 93) et 15 réponses au questionnaire uniquement (10 de médecins de la SFTG, 2 d'un médecin parisien et 3 d'un médecin du 93). Les réponses au questionnaire seul n'étant pas complètes, elles ne sont pas prises en compte dans l'analyse des résultats.

D- Méthode d'analyse

Les données de l'enquête ont été saisies sous EXCEL 2007, puis les analyses statistiques ont été réalisées sous EPI INFO 3.5.1. Pour les comparaisons, nous avons utilisé le test du Khi2 pour les variables qualitatives avec un seuil de significativité de 5%.

Avec l'aide du chef de clinique du département, nous avons également analysé des modèles mixtes, grâce au logiciel SAS, tenant compte de la structure hiérarchique des données (34 médecins différents, ayant vu un nombre différent de patients dans la journée).

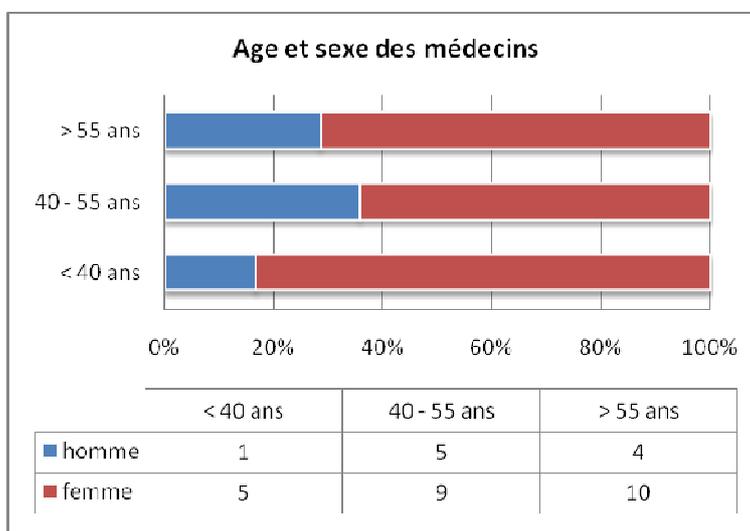
III- Résultats

A- Résultats du questionnaire rempli par les médecins

1- Caractéristiques des médecins ayant répondu

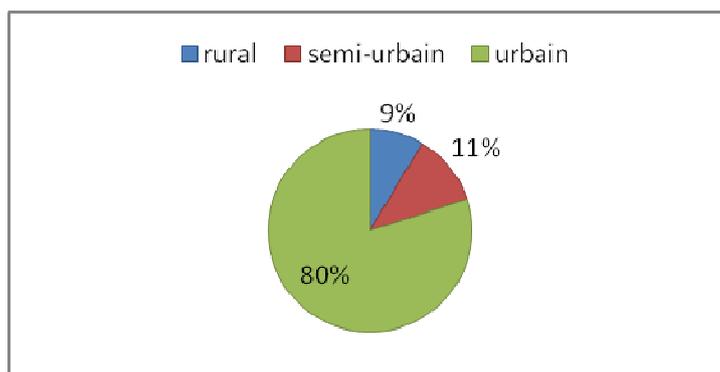
Les 2/3 des 34 médecins ayant participé à l'enquête un jour donné sont des femmes : 24 femmes pour 10 hommes.

Parmi ces 34 médecins, 18% ont moins de 40 ans, 41% entre 40 et 55 ans et 41% plus de 55 ans.



Concernant le secteur de conventionnement : 27 médecins (79%) sont en secteur 1, les 7 autres (21 %) sont en secteur 2.

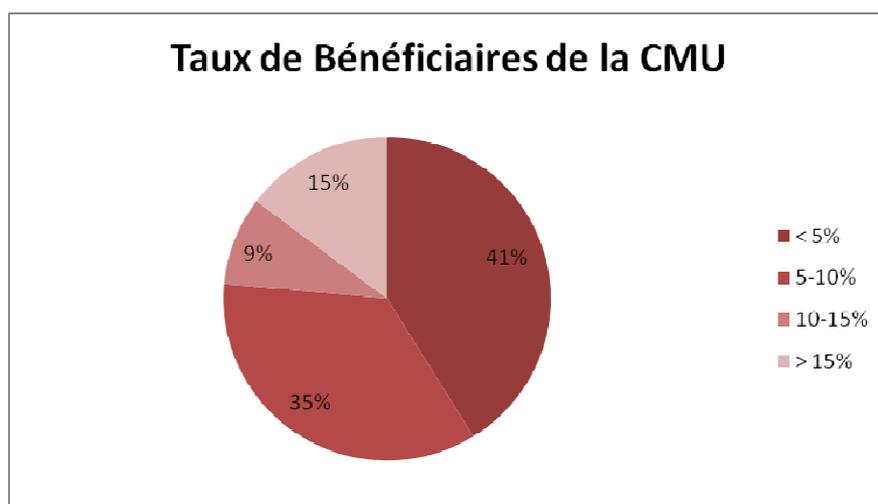
Concernant le milieu d'exercice, la majorité d'entre eux sont installés en milieu urbain : 27 exercent en milieu urbain, 4 en milieu semi-urbain et 3 en milieu rural.



D'autres informations leur ont également été demandées concernant leur mode d'exercice et de formation, elles sont résumées dans le tableau suivant :

	Oui		Non	
	nombre de médecin	pourcentage	nombre de médecin	pourcentage
Activité en maison de retraite	9	26%	25	74%
Formation médicale continue assidue	12	35%	22	55%
Maitre de stage pour interne de Médecine Générale	11	32%	23	68%
Participation à des groupes d'échange de pratique	13	38%	21	62%

On leur a également demandé quel était le taux de leurs patients bénéficiaires de la CMU selon le SNIR :

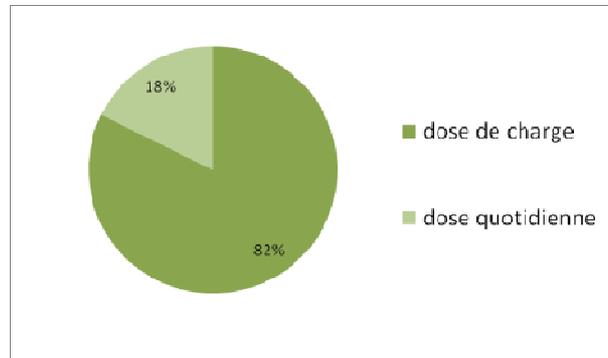


2- Pratiques déclarées par les médecins concernant la vitamine D

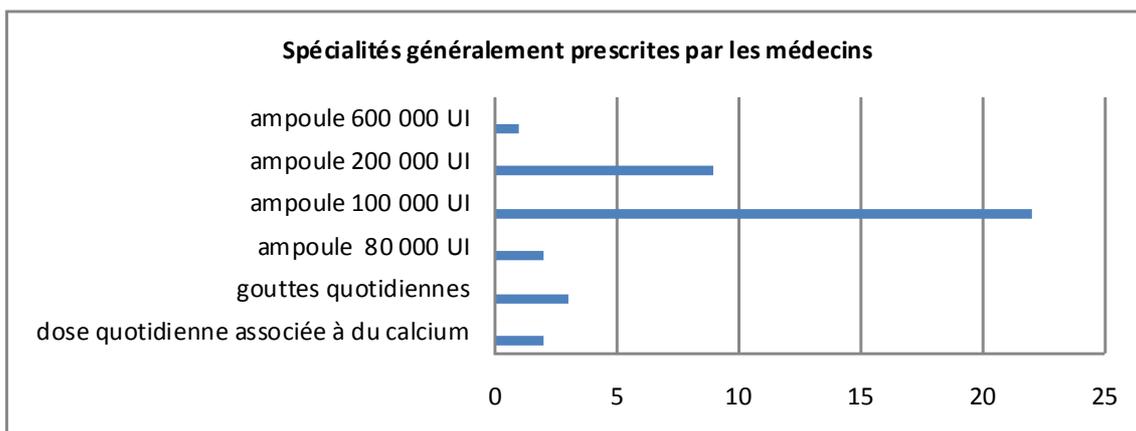
Différentes questions sur leur pratique concernant le dépistage et la prise en charge de l'hypovitaminose D chez l'adulte (en dehors de la grossesse) ont été posées aux médecins.

a. Traitement prescrit

Les médecins interrogés prescrivent généralement une dose de charge et non une dose quotidienne :

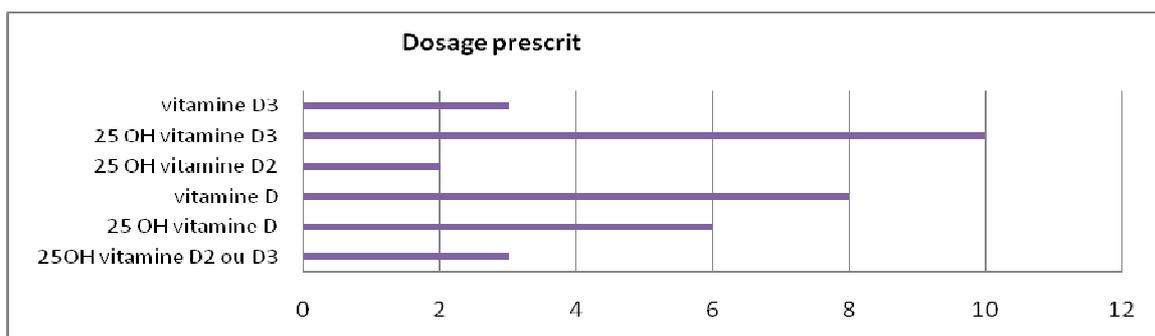


Les spécialités les plus souvent citées par les médecins sont listées dans le graphique suivant (parfois plusieurs réponses par médecin) :



b. Dosages

La grande majorité des médecins interrogés (97%) déclare effectuer des dosages de vitamine D. Les différentes prescriptions notées sur les ordonnances sont listées dans le graphique suivant :



Aucun médecin ne demande la 1-25OH vitamine D qui est la forme active de la vitamine D, ils demandent tous la 25OHvitamine D qui reflète le stock de l'organisme. Par contre beaucoup d'entre eux demandent le dosage de la 25OH vitamine D3 qui ne sera pas fiable en cas de traitement à base d'ergocholécalférol (ou vitamine D2) [20].

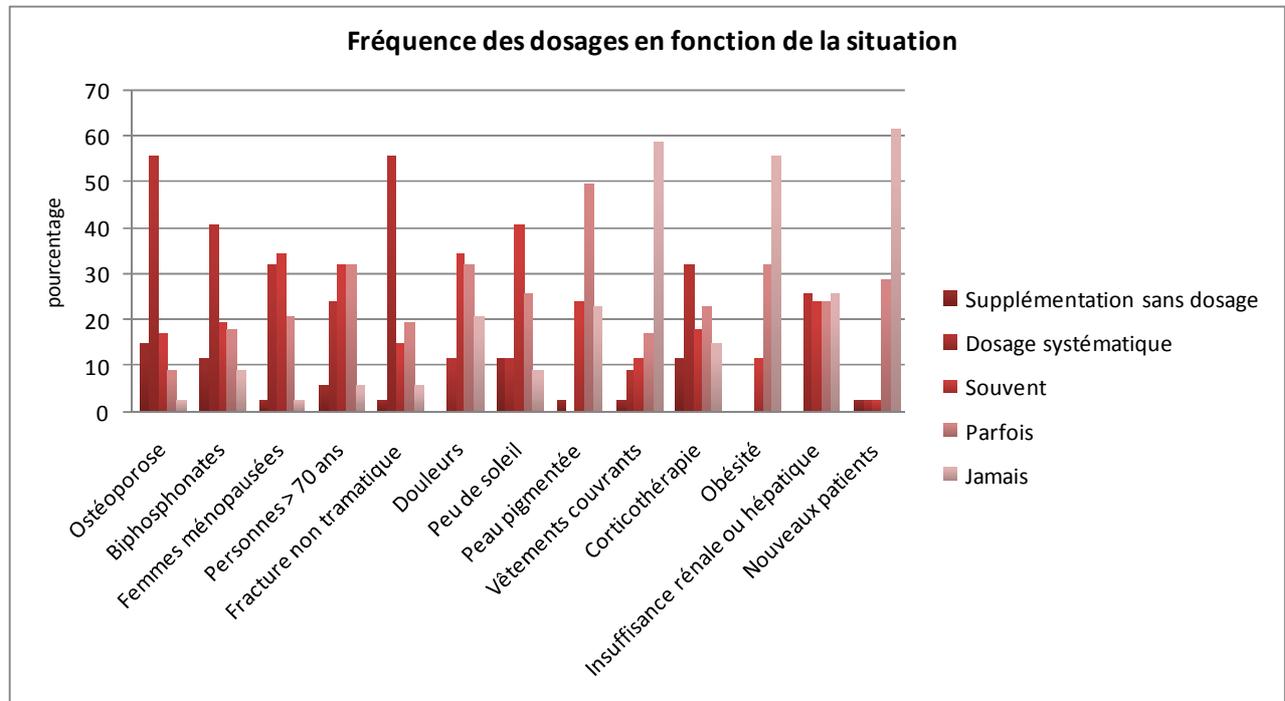
Il est également demandé aux médecins s'ils effectuent des dosages de vitamine D dans différentes situations cliniques.

Plus de 40% des médecins font un dosage systématique en cas d'ostéoporose, notamment en cas de traitement par biphosphonates, ainsi qu'en cas de bilan d'une fracture non traumatique. Une supplémentation d'emblée sans dosage est parfois également mise en place en cas d'ostéoporose (15% des médecins).

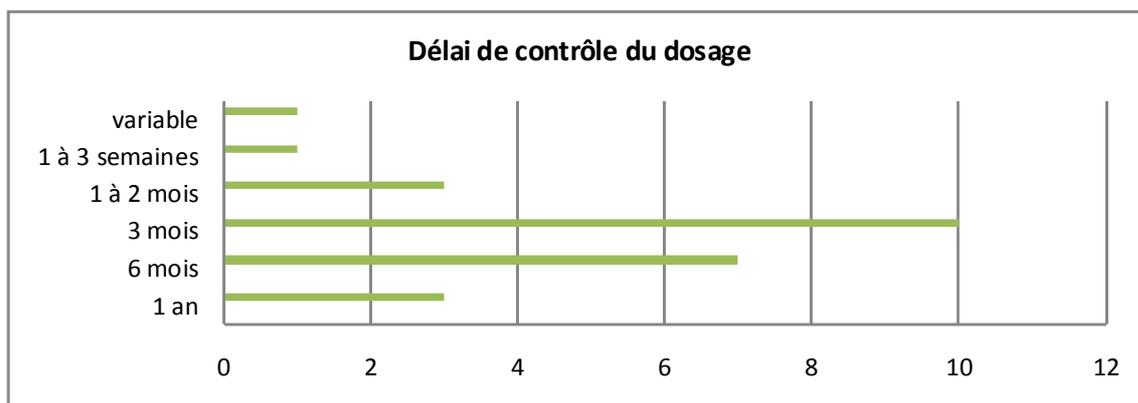
Chez les femmes ménopausées, les personnes âgées ou en cas de corticothérapie prolongées, le dosage ou la supplémentation semblent également habituels : 25 à 30% des médecins font un dosage systématique et 5 à 10% supplémentent sans dosage.

La prescription d'un dosage ou de vitamine D semble plus rare chez les personnes avec la peau pigmentée (noire ou mate) et celles portant des vêtements couvrants (voile...) : plus de 50% des médecins ne pratiquent pas ou que peu de dosages. Les dosages sont peu fréquents également en cas d'obésité. En cas d'insuffisance rénale ou hépatique les attitudes semblent très disparates en fonction des médecins.

Les résultats sont synthétisés dans le graphique ci-dessous :

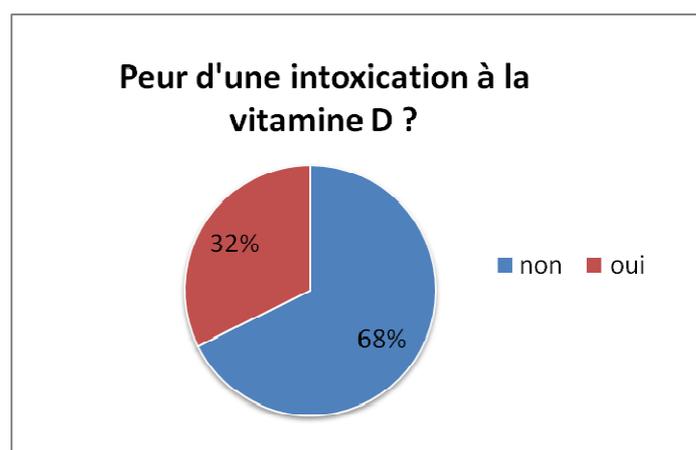


En cas de dosage, 79% des médecins effectuent un contrôle. Le délai de ce contrôle après le traitement est variable selon les médecins, la moitié d'entre eux effectuent ce contrôle 3 à 6 mois après la fin de la prise de vitamine D.



c. Risque d'intoxication

On a également demandé aux médecins si la perspective d'une intoxication à la vitamine D leur faisait peur. C'est le cas pour un tiers d'entre eux.

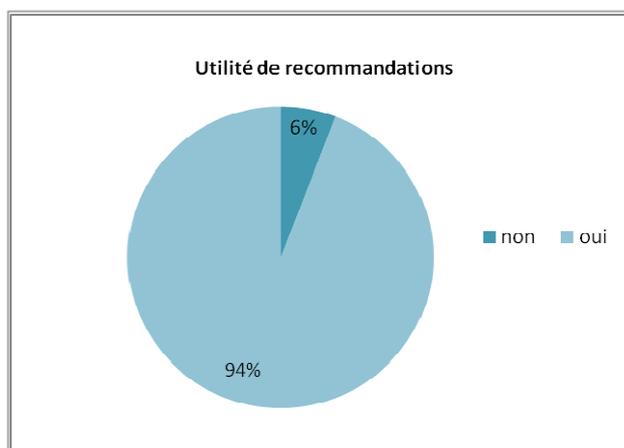


En cas de peur les raisons données sont :

- le risque d'hypercalcémie (4 fois)
- le risque de lithiase urinaire (2 fois)
- le risque de surdosage en cas de prescription par plusieurs médecins (2 fois)
- une « vieille notion » assez floue (2 fois)
- un cas connu d'intoxication chez une patiente sur une erreur de délivrance (1 fois)
- le risque de toute prescription médicamenteuse dans la balance bénéfice-risque d'un traitement préventif (1 fois)

d. Désir de recommandations

Parmi les médecins ayant répondu, 32 soit 94% pensent que des recommandations de bonne pratique sur l'indication du dosage et de la supplémentation en vitamine D seraient utiles.

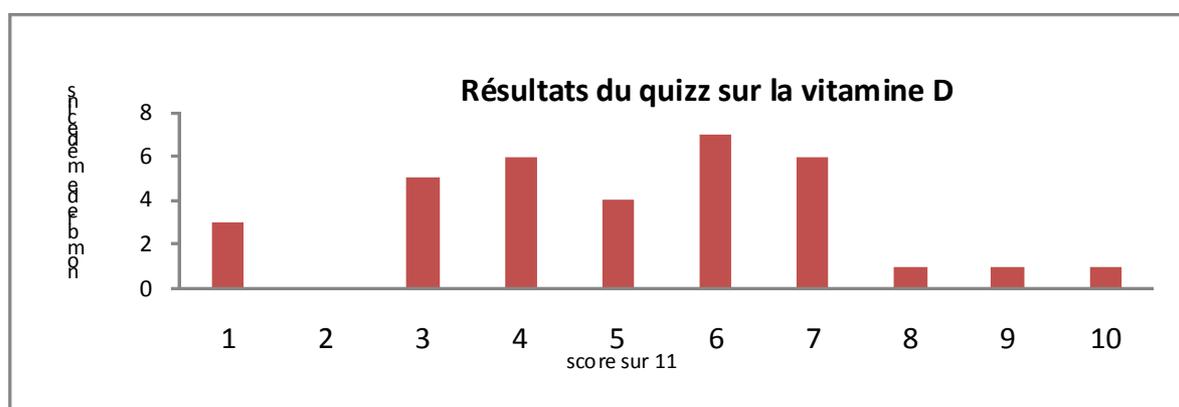


e. Quiz sur la vitamine D

Enfin, on a proposé aux médecins généralistes un petit quizz sur leurs connaissances concernant les différents rôles possibles de la vitamine D (cf. annexe 5).

Ce quizz avait un score total de 11 points. Les résultats sont détaillés ci-dessous. Il comportait initialement 12 items mais l'un d'entre eux, portant sur le cancer de la prostate, a été retiré car, les études étant divergentes, toutes les réponses pouvaient être acceptées.

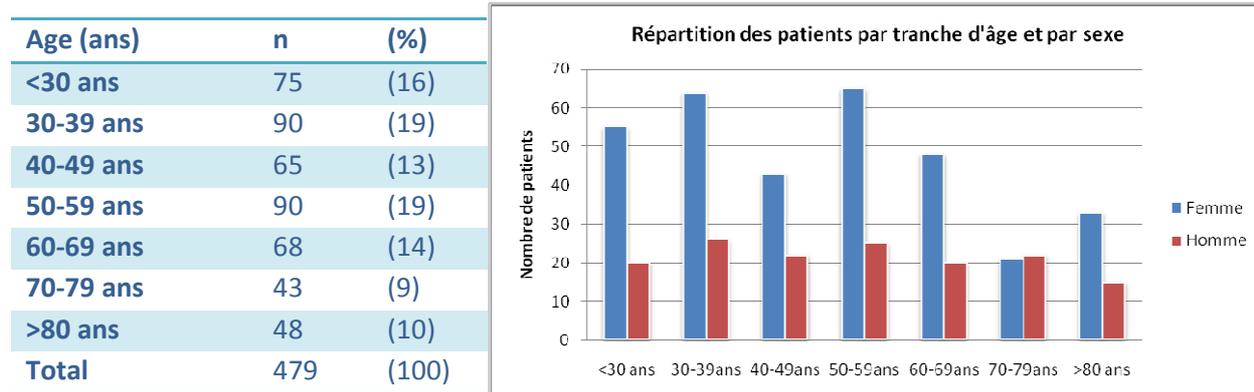
Le score moyen est de 5,1/11. Parmi les 34 médecins interrogés, 16 ont un score supérieur ou égal à 6 (47%).



B- Résultats de l'enquête un jour donné

1- Caractéristiques des patients

Notre échantillon de patients est composé de 479 personnes entre 18 et 88 ans dont 329 femmes (69%) et 150 hommes (31%). L'âge moyen chez les femmes est de 50 ans, et de 53 ans chez les hommes.



Divers autres renseignements concernant leurs patients ont été demandés aux médecins, ces éléments pouvant favoriser le déficit en vitamine D ou justifier une supplémentation :

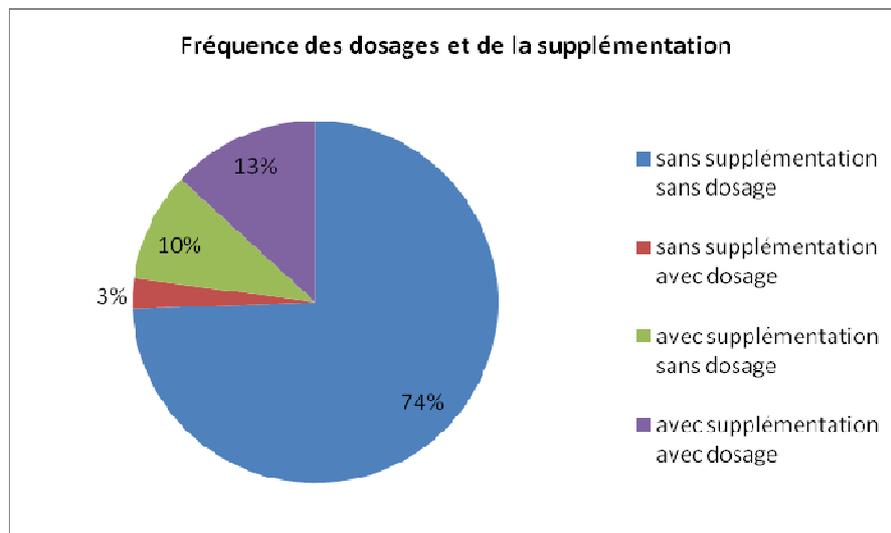
- 11 patients ont une corticothérapie prolongée (2%)
- 55 ont des facteurs de risque d'ostéoporose (11%)
- 64 ont la peau pigmentée (13%)
- 81 (17%) ont une faible exposition solaire (peu de sorties, institutionnalisation ou port de vêtements couvrants)
- 36 patients ont été vus lors de visites à domicile (8%). C'étaient essentiellement des personnes âgées (30 d'entre eux avaient plus de 70 ans)

2- Fréquence des dosages et de la supplémentation par vitamine D

Parmi ces 479 patients, 76 personnes (16%) ont déjà eu un dosage de la vitamine D, 63 d'entre eux sont supplémentés (84%).

Patients	Avec dosage	Sans dosage	Total
Avec supplémentation	63	47	110
Sans supplémentation	13	356	369
Total	76	403	479

Les patients déclarés comme ayant une supplémentation en vitamine D par leur médecin généraliste sont au nombre de 110 (23%). Parmi les personnes supplémentées, 47 le sont sans avoir eu de dosage préalable (42%).



3- Patients ayant eu un dosage de vitamine D

a. Valeur des dosages

La **valeur moyenne des dosages** est de **20,9ng/mL** avec un **écart type** de **18,3**.

Parmi les 76 dosages réalisés, 59 (78%) sont inférieurs aux valeurs souhaitables de vitamine D ($25\text{OHD} < 30\text{ng/mL}$) et 17 (22%) sont supérieurs. Il existe 20 dosages (27%) inférieurs à 10ng/mL.

Parmi les 17 dosages supérieurs à 30ng/mL, seuls 5 l'étaient sans supplémentation préalable (uniquement 6,5% des dosages réalisés).

Aucune dose potentiellement toxique n'a été retrouvée.

Dans les sous-groupes identifiés comme à risque d'insuffisance en vitamine D dans la littérature :

- chez les 64 personnes ayant la peau pigmentée, 10 dosages ont été réalisés (16%), avec un taux moyen de 12,5ng/mL, 9 des 10 dosages sont inférieurs à 30ng/mL, 5 sont inférieurs à 10ng/mL
- chez les 168 femmes de plus de 50 ans, 55 dosages ont été effectués (33%), avec un taux moyen de 43ng/mL, 42 des 55 dosages sont inférieurs à 30ng/mL, 13 sont inférieurs à 10ng/mL

- chez les 159 personnes de plus de 60 ans, 46 dosages ont été effectués (29%), avec un taux moyen de 22ng/mL, 35 des 55 dosages sont inférieurs à 30ng/mL, 12 sont inférieurs à 10ng/mL.

b. Supplémentations prescrites

La spécialité donnée est précisée par le médecin chez 85 patients. Dans 4 cas, le médecin signale que la prescription est faite par un spécialiste (gynécologue ou rhumatologue). La plus citée est UVEDOSE® 100 000 UI, elle est citée 36 fois, à des posologies très variées, de 1 ampoule tous les 15 jours pendant 6 semaines à 1 ampoule par an. La posologie la plus prescrite est 1 ampoule tous les 3 mois.

On constate que les doses prescrites sont indépendantes du taux de vitamine D. L'ensemble des spécialités citées et leurs posologies sont rassemblées dans le tableau suivant :

Spécialité	Posologie	Nombre de patients	Dosage moyen en ng/mL (+/- écart type)
UVEDOSE® 100 000UI	100 000UI/15jours pendant 4 à 6 semaines en fonction du dosage	3	15(+/-3,6)
	100 000UI x6/an	6	19,8 (+/-18)
	100 000UI/ 3 mois	12	17,4 (+/-9,2)
	100 000UI x3/an	7	22,6 (+/-8,8)
	100 000UI/ an	1	6
	Sans précision (prise unique ?)	6	13,2 (+/-8,9)
ZYMAD® 200 000UI	200 000UI/ 6 mois	1	7
	200 000UI/ an	5	9,6 (+/-6,1)
	200 000UI/ 2 mois	1	10,2
ZYMAD® 80 000UI	80 000UI/ mois	2	24 (+/-9)
Dose quotidienne de vitamine D	900 UI/jour	1	4
Dose quotidienne de vitamine D et de calcium	1000mg de calcium+880UI de vitamine D/jour	5	26 (+/-8,4)
FOSAVANCE®	2800 UI/jour	1	76

Supplémentations prescrites en fonction des dosages

c. Déterminants de la prescription de dosage liés aux patients

Trois facteurs liés aux patients sont identifiés comme déterminant de la réalisation de dosages : l'âge, le sexe des patients et le fait d'avoir une exposition solaire habituellement faible.

➤ L'âge :

Il existe une association significative entre l'âge et la réalisation de dosage de vitamine D ($p < 0,02$). Plus les patients sont âgés et plus les médecins réalisent de dosages. Les personnes de plus de 60 ans ont 9 fois plus de chance d'avoir un dosage que les moins de 30 ans, même après ajustement sur les autres variables (cf. Tableau 1 ci-après).

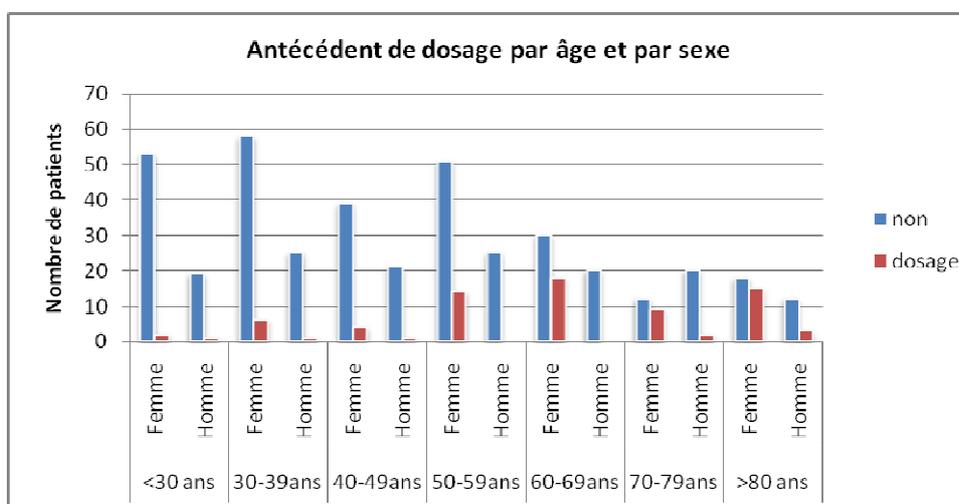
Age (ans)	Dosage	
	n	(% de la classe d'âge)
<30 ans	3	(4)
30-39 ans	7	(7,8)
40-49 ans	5	(7,7)
50-59 ans	14	(15,6)
60-69 ans	18	(26,5)
70-79 ans	11	(25,6)
>80 ans	18	(37,5)

➤ Le sexe :

Les dosages sont plus fréquents chez les femmes ($p < 0,0001$).

Sexe	Dosage	
	n	(% de la catégorie)
Hommes	8	(5,3)
Femmes	68	(20,7)

Le graphique suivant représente les dosages en fonction de l'âge et du sexe : les dosages sont effectués essentiellement chez les femmes et sont plus fréquents après 50 ans.



➤ Une faible exposition solaire :

La prescription de dosage est significativement plus fréquente chez les patients déclarés comme ayant une faible exposition solaire par leur médecin (personne avec peu de sorties, vivant en institution), même après ajustement sur les autres variables (p<0,001).

En analyse univariée, les dosages étaient également plus fréquents chez les patients visités à leur domicile par rapport aux patients vus au cabinet du médecin. Cependant après ajustement, l'association n'est plus significative (p=0,21).

Les autres facteurs étudiés ne sont pas significativement liés à la réalisation de dosages en vitamine D. Une corticothérapie prolongée n'est pas associée avec une prescription accrue significative (p=0,059), de même que l'existence de facteurs de risque d'ostéoporose, une fois ajustée sur l'âge et le sexe des patients (p=0,92) (cf. tableau *Analyse multivariée des déterminants de la réalisation de dosages de vitamine D*, ci-dessous). Le fait que leur patient ait la peau pigmentée (mate, noire) n'entraîne pas non plus la réalisation d'un dosage de vitamine D chez les médecins interrogés (p=0,95).

Analyse multivariée des déterminants de la réalisation de dosages de vitamine D

Variables	Dosage (n)		Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P
	oui	non			
30-39 ans par rapport < 30ans	7	83	2,01	0,49-8,26	0,33
40-49 ans par rapport < 30ans	5	60	2,18	0,49-9,77	0,31
50-59 ans par rapport < 30ans	14	76	4,61	1,24-17,11	0,02
60-69 ans par rapport < 30ans	18	50	8,90	2,40-32,97	0,001
70-79 ans par rapport < 30ans	11	32	11,77	2,85-48,66	0,0007
>80 ans par rapport < 30ans	18	30	12,12	2,91-50,46	0,0006
Sexe			0,19	,08-0,43	0,0001
Femmes	68	261			
Hommes	8	142			
Facteurs de risque d'ostéoporose*			1,04	0,49-2,20	0,92
Oui	14	38			
Non	62	365			
Faible exposition solaire**			3,70	1,87-7,30	0,0002
Oui	32	49			
Non	44	354			
Visite à domicile	12	24	1,95	0,69-5,49	0,21
Consultation	64	379			

*Les facteurs de risque d'ostéoporose sont : fractures non traumatiques, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypogonadisme, ménopause précoce, ATCD 1^{er} degré fracture de col du fémur pour faible traumatisme, BMI<19, ATCD de corticothérapie prolongée (>3mois)

** Faible exposition solaire : institutionnalisation, peu ou pas de sorties, vêtements couvrants (ex : voile)...

d. Déterminants de la prescription de dosages liés aux médecins

Afin de rechercher les déterminants éventuels de la prescription liés aux médecins, nous avons analysé des modèles mixtes, grâce au logiciel SAS, tenant compte de la structure hiérarchique des données (34 médecins différents, ayant vu dans la journée un nombre différent de patients auxquels avait, ou non, été fait un dosage de vitamine D).

➤ Les variables « patient » significatives sont les mêmes dans le modèle hiérarchisé.

Les variables « patient » associées de façon significative ($p < 0,05$) avec une prescription accrue de dosage confirment celles retrouvées précédemment dans l'analyse du modèle simple, non hiérarchisé. On retrouve : le fait d'avoir une faible exposition solaire signalée par son médecin, le sexe féminin et l'âge. Les médecins réalisent significativement plus de dosages de vitamine D chez les personnes de plus de 80 ans que chez les cinquantenaires, à l'inverse les moins de 30 ans en ont significativement moins souvent que les cinquantenaires.

➤ Absence de variabilité entre les médecins

Concernant les possibles déterminants liés aux médecins, cette analyse hiérarchisée conclut à l'absence de variabilité entre médecins sur cet échantillon. Il n'y a pas de différence significative dans la prescription ou non de dosage pour un patient donné en fonction du médecin consulté. L'âge du médecin, son sexe, son milieu d'exercice (urbain, semi-urbain ou rural), son secteur de conventionnement, le fait qu'il exerce ou non dans une maison de retraite, le taux de patients ayant la CMU dans sa clientèle, le caractère assidu ou non de sa formation médicale continue, le fait d'être maître de stage pour les internes de médecine générale, de faire partie d'un groupe d'analyse de pratique, aucun de ces facteurs n'influence la recherche d'une hypovitaminose D dans notre enquête.

➤ Des nuances : connaissances sur la vitamine D et peur de l'intoxication

Cependant, quelques nuances sont à apporter.

- Lors de l'analyse univariée des variables « médecin », le fait d'avoir un score au quizz sur la vitamine D supérieur à 6/11, et donc d'avoir de bonnes connaissances concernant la vitamine D, est associé à une prescription significativement plus importante de dosages par ces médecins ($p = 0,012$).

A l'inverse, la crainte d'une intoxication à la vitamine D serait associé à une prescription moindre de dosages (variable à la limite de la significativité, $p = 0,056$). Lorsque l'on tient compte de ses deux facteurs, le fait d'avoir un score supérieur à 6 au quizz reste significatif ($p = 0,02$) : les médecins ayant de bonnes connaissances sur la vitamine D effectuent plus de dosages même en tenant compte de leur crainte éventuelle d'une intoxication.

Remarquons également que l'association entre score élevé au quizz et une peur moindre de l'intoxication, bien que non significative, est proche de la limite de significativité ($p=0,065$).

- Lors de l'analyse multivariée, les différences s'estompent après ajustement sur l'âge, le sexe des patients et leur exposition solaire. Le score au quizz n'est plus significatif mais à la limite de la significativité ($p=0,07$).

Au final, quelque soient les connaissances des médecins sur la vitamine D, le dosage est effectué principalement chez les patients âgés, de sexe féminin, avec une faible exposition solaire.

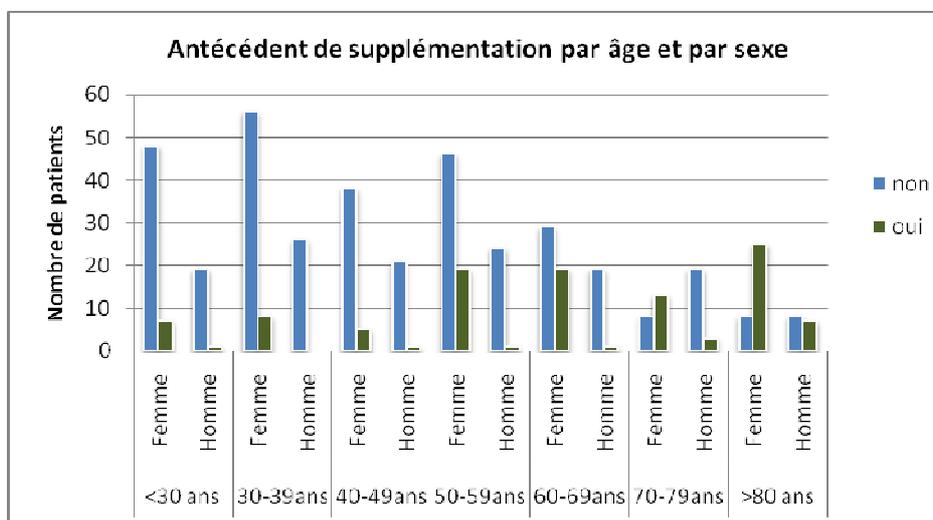
4- Patients supplémentés en vitamine D

a. Déterminants de la supplémentation

Parmi nos 479 patients, 110 (soit 23%) sont supplémentés en vitamine D.

Age (ans)	Patients supplémentés	
	n	(% de la classe d'âge)
<30 ans	8	(10,7)
30-39 ans	8	(8,9)
40-49 ans	6	(9,2)
50-59 ans	20	(22,2)
60-69 ans	20	(29,4)
70-79 ans	16	(37,2)
>80 ans	32	(66,7)

Les déterminants sont proches de ceux des dosages. Les déterminants liés aux patients sont encore l'âge (après 60 ans), le sexe et la faible exposition solaire ($p < 0,05$).



Il existe également un déterminant supplémentaire : les patients ayant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) sont plus souvent supplémentés en vitamine D ($p=0,04$) (cf. Tableau *Analyse multivariée des déterminants d'une supplémentation en vitamine D*, ci-dessous).

Analyse multivariée des déterminants d'une supplémentation en vitamine D

Variables	Supplément		Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P
	Oui	Non			
30-39 ans par rapport < 30ans	8	82	0,76	0,26-2,19	0,61
40-49 ans par rapport < 30ans	6	59	0,82	0,25-2,61	0,73
50-59 ans par rapport < 30ans	20	70	2,38	0,94-5,99	0,07
60-69 ans par rapport < 30ans	20	48	3,37	1,30-8,72	0,01
70-79 ans par rapport < 30ans	16	27	6,58	2,23-19,39	0,0006
>80 ans par rapport < 30ans	32	16	12,80	4,08-40,14	<0,0001
Sexe			0,17	0,08-0,36	<0,0001
Femme	96	233			
Homme	14	136			
Corticothérapie prolongée			4,99	1,05-23,64	0,04
Oui	7	4			
Non	103	365			
Facteurs de risque d'ostéoporose*			0,89	0,40-1,98	0,77
Oui	21	31			
Non	89	338			
Faible exposition solaire**			3,82	1,98-7,35	0,0001
Oui	46	35			
Non	64	334			
Visite à domicile	22	14	1,07	0,37-3,01	0,90
Consultation	88	355			

*Les facteurs de risque d'ostéoporose sont : fractures non traumatiques, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypogonadisme, ménopause précoce, ATCD 1^{er} degré fracture de col du fémur pour faible traumatisme, BMI<19, ATCD de corticothérapie prolongée (>3mois)

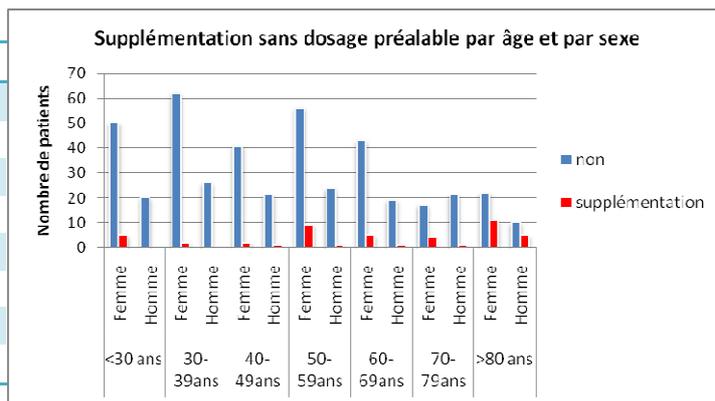
** Faible exposition solaire : institutionnalisation, peu ou pas de sorties, vêtements couvrants (ex : voile)...

b. Patients supplémentés sans dosage préalable

Parmi les patients supplémentés, 47 le sont sans avoir eu de dosage préalable (42%). Ils ont un âge moyen de 63,4 ans. Ce sont en majorité des femmes : 38 femmes et 9 hommes.

Lors de l'analyse univariée, la supplémentation sans dosage préalable est associée de façon significative chez les patients avec le sexe féminin et l'âge ($p < 0,005$).

Age (ans)	Supplémentation sans dosage	
	n	(% de la classe d'âge)
<30 ans	5	(6,7)
30-39 ans	2	(2,2)
40-49 ans	3	(4,6)
50-59 ans	10	(11,1)
60-69 ans	6	(8,8)
70-79 ans	5	(11,6)
>80 ans	16	(33,3)



La faible exposition solaire est également associée à une supplémentation systématique ($p < 0,005$). 17 des 47 patients sont déclarés par leur médecin comme ayant une faible exposition solaire, 12 d'entre eux sont vus lors d'une visite à domicile.

Cependant, lors de l'analyse multivariée, seul l'âge supérieur à 80 ans reste associé de façon significative à la prescription de vitamine D sans dosage préalable.

On ne constate pas non plus d'association significative entre une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) et une supplémentation sans dosage préalable systématique, mais notre échantillon est peu important : seulement 47 patients dont 3 avec une corticothérapie prolongée.

c. Supplémentation prescrite

La spécialité prescrite par le médecin sans dosage préalable et sa posologie sont précisées pour 34 patients. Les posologies sont identiques ou plus faibles que celles prescrites après un dosage bas. Elles sont administrées généralement sous forme de doses de charge 3 à 4 fois par an et parfois sous forme de doses quotidiennes.

Spécialité	Posologie	Nombre de patients
UVEDOSE® 100 000UI	100 000UI /mois	1
	100 000UI/ 3 mois	8
	100 000UI x3/an	3
	100 000UI/ an	3
ZYMAD® 200 000UI	200 000UI/ 6 mois	3
	200 000UI/ an	6
ZYMAD® 80 000UI	80 000UI/ 6 mois	1
Dose quotidienne de vitamine D	600 UI/jour	1
Dose quotidienne de vitamine D et de calcium	1000mg de calcium+880UI de vitamine D/jour	8

Supplémentations prescrites sans dosage préalable

IV- Discussion

La population de médecins étudiée est peu importante, mais notre travail est le premier effectué en médecine générale sur la pratique du dépistage et de la prévention de l'insuffisance en vitamine D. Il s'agit d'un travail de débrouillage. Il n'existait aucune donnée préalable sur le sujet. Que font les médecins ? Dosent-ils la vitamine D ? Supplémentent-ils ? Telles étaient les questions, avant même de se demander comment est effectuée la supplémentation.

A- Forces et limites de l'enquête

1- Participation

La participation n'a pas été aussi satisfaisante que nous l'aurions souhaitée avec un taux de réponses complètes de 59% pour les médecins de la SFTG et de seulement 2% pour les médecins généralistes de Seine St Denis et de Paris.

Comment expliquer une participation si faible en Ile de France ? Tout d'abord un certain nombre de médecins a été rebuté par le temps nécessaire à l'enquête un jour donné. Un médecin parisien et un médecin de Seine St Denis, ayant répondu uniquement au questionnaire, ont même renvoyé le tableau vide en indiquant que, bien qu'intéressés par le sujet, ils n'avaient pas le temps de participer à l'enquête. De plus les médecins d'Ile de France ont été contactés par un courrier unique. Ils n'ont pas pu être relancés, en raison de l'anonymat leurs réponses.

La participation des médecins de la SFTG est meilleure mais loin d'être massive. Cette association a pour but la formation continue des médecins généralistes et assure le financement et la diffusion de certains travaux de recherche. Les médecins affiliés sont en principe intéressés par les travaux de recherche en médecine générale. Les 51 médecins à qui l'enquête a été adressée avaient au préalable accepté de participer et ont été relancés 3 fois en l'absence de réponse. Dans ces circonstances, on aurait pu s'attendre à un taux de participation plus élevé, mais malgré l'accord préalable et les trois relances, 22% des médecins n'ont pas répondu et 19% n'ont répondu que de façon incomplète.

Les médecins généralistes retirent peu de bénéfice à leur participation aux études. Encore une fois, le temps nécessaire à l'enquête un jour donné en a certainement rebuté. Si les médecins pouvaient utiliser leurs participations aux études dans le Développement Professionnel Continu, le taux de réponse serait probablement meilleur. Pour une prochaine

enquête, un premier contact par téléphone auprès des médecins afin de leur expliquer les modalités de l'étude et recueillir leur consentement pourrait être une bonne alternative pour favoriser la participation. Ils seraient initialement tirés au sort pour former un échantillon représentatif, le questionnaire leur serait ensuite adressé par mail pour faciliter les relances.

2- Représentativité

Du fait de la faible participation, notre échantillon est peu important (34 médecins seulement) et composé principalement de médecins de la SFTG (88%) exerçant dans toute la France. Le très faible taux de réponses des médecins parisiens et de Seine St Denis n'a pas permis de rechercher d'éventuelles différences de pratique entre les deux départements comme initialement prévu pour évaluer l'impact des conditions socio-économiques.

Notre population de médecins a une répartition par classe d'âge comparable à la population des médecins généralistes de la métropole :

- 18% de médecins de moins de 40 ans dans notre échantillon versus 10% en métropole,
- 41% de médecins entre 40 et 55ans versus 54%,
- 41% de médecins de plus de 55 ans versus 36% sur la situation au 1^{er} janvier 2010 selon le Conseil National de l'Ordre des Médecins [139].

La proportion de femmes plus importante (70% versus 45%). Les femmes sont-elles plus intéressées par la vitamine D que les hommes et donc plus enclines à participer à une enquête sur le sujet ?

On peut supposer que les rares médecins ayant participé sont particulièrement intéressés par la vitamine D. Qu'en est-il des non-répondeurs ? Se préoccupent-ils de la recherche et la correction de l'hypovitaminose D ? Ceci est un biais de sélection important, à prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

3- Méthodologie

L'enquête de pratique, faite par un questionnaire seul, souffre de son caractère déclaratif et donc subjectif. Elle est basée sur le ressenti du médecin interrogé. Les questions à choix fermé influencent les réponses des médecins. Pour cette raison, nous avons choisi de faire reposer notre travail sur une enquête un jour donné, plus objective. Elle est basée sur des patients concrets, réellement vus par les médecins interrogés. Cet échantillon de patients est assez important (479 personnes), les deux sexes sont bien représentés ainsi que toutes les classes d'âge.

Une des limites de cette méthode est le temps nécessaire à sa réalisation pour le médecin. Comme nous l'avons détaillé précédemment, cela constitue un frein à la participation.

Une autre limite est l'évaluation approximative de certains paramètres, laissés à l'appréciation du médecin qui peut manquer d'objectivité. Citons par exemple l'existence de facteurs de risque d'ostéoporose chez le patient, l'exposition solaire ou la pigmentation de la peau. Ces paramètres pourraient être sous ou surestimés en fonction des médecins.

Cela ne semble pourtant pas être le cas concernant l'existence de facteurs de risque d'ostéoporose. Une étude effectuée en France en 2004 sur une population de plus de 120 000 femmes de plus de 50 ans [140] retrouve la présence d'un facteur de risque (ménopause avant 40 ans, BMI<19, antécédents personnels de fracture non traumatique, antécédents de fracture du col du fémur chez la mère, corticothérapie prolongée, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypogonadisme) chez 30% d'entre elles et retrouve 2 facteurs chez 7,5% des femmes. Dans notre échantillon, la présence de facteurs de risque d'ostéoporose est déclarée par les médecins chez 34 femmes sur un total de 168 femmes de plus de 50 ans, soit 20% d'entre elles. Cette prévalence est certes plus faible que celle de l'étude citée précédemment, mais l'écart reste peu important. L'évaluation des médecins est donc relativement bonne concernant ce paramètre.

B- Analyse des résultats et confrontation aux données de la littérature

Notre enquête a permis de montrer que la recherche d'une hypovitaminose D et la prescription de vitamine D existent en médecine générale. Elles ne sont pas négligeables (16% des 479 patients de notre échantillon ont déjà eu un dosage et 23% ont une supplémentation). Le dépistage dans la population générale est anecdotique, l'hypovitaminose D est recherchée essentiellement chez des sujets à risques : les personnes de plus de 60 ans, les femmes et les personnes ayant une faible exposition solaire. Cette recherche semble influencée chez les médecins par leurs connaissances sur la vitamine D et la peur d'une intoxication éventuelle. Cependant aucune variabilité significative entre les médecins n'est retrouvée sur notre échantillon.

Les résultats des dosages obtenus sont ceux d'une réelle population de médecine générale. Ils sont généralement inférieurs aux valeurs souhaitables (20,9ng/mL en moyenne). Une insuffisance en vitamine D est constatée chez 78% des patients et 27% ont un déficit en vitamine D, les dosages sont donc suivis d'une supplémentation dans plus de 80% des cas. La vitamine D est alors majoritairement administrée sous forme de dose de charge (82%).

Rappelons que ce travail est la première enquête de pratique sur la recherche et la prévention de l'hypovitaminose D chez l'adulte et la personne âgée en médecine générale. Il y a très peu de bibliographie sur le sujet en soins de premier recours. Une recherche non limitée sur PUBMED des termes « vitamin D » et « primary care » retrouve uniquement 136 résultats sur plus de 40 000 concernant la vitamine D. Parmi ces 136 articles, seul un très petit nombre concerne réellement la médecine générale.

1- Prévalence de l'insuffisance en vitamine D

La prévalence du déficit en vitamine D est plus importante dans notre étude que celle constatée au niveau de la population générale française dans l'étude SUVIMAX en 1997 (36% des dosages inférieurs à 12ng/mL dans notre échantillon contre 14% dans SUVIMAX) [17]. Elle est également plus importante que dans l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) de 2006 (63% des dosages de notre échantillon inférieurs à 20ng/mL contre 41% dans l'ENNS) [34]. Cependant, dans notre enquête, les dosages ont été généralement réalisés chez des personnes à risques de déficit en vitamine D : chez des personnes relativement âgées (64 ans en moyenne), avec une faible exposition solaire. Le dépistage chez des personnes sans facteurs de risque est très rare.

Il a été montré que la saison influence le taux de vitamine D sous nos latitudes et que la synthèse cutanée de vitamine D n'est possible en France que de mars à octobre [18-19]. Dans notre étude, on ne sait pas à quelle saison les dosages ont été effectués, ce paramètre n'a donc pas pu être pris en compte. Dans l'étude SUVIMAX, les dosages avaient été effectués uniquement entre novembre et avril [17] et dans l'Etude Nationale Nutrition Santé, toute l'année [34]. La proportion de déficit en vitamine D semble plus importante dans l'étude SUVIMAX que dans l'ENNS bien que la comparaison soit difficile car ces deux études ont choisi des valeurs seuil de vitamine D différentes. La saison est-elle un élément important devant influencer ou non la réalisation d'un dosage ?

Différentes populations ont été identifiées comme à risque de déficit en vitamine D dans les études épidémiologiques : les femmes ménopausées, les personnes âgées et les personnes ayant la peau pigmentée notamment.

Dans le sous-groupe des femmes de plus de 50 ans, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D de notre enquête est légèrement supérieure à la prévalence retrouvée dans l'étude menée par Lips [30] au niveau international chez des femmes ménopausées (niveau sanguin de 25OHD inférieur à 30 ng/mL chez 64% des femmes, 78% dans notre échantillon).

Chez les personnes âgées (plus de 60 ans), la prévalence du déficit en vitamine D est moins élevée que dans l'étude DHEAGE [37] menée en France chez des personnes âgées non institutionnalisées (59,6% des patients avaient une 25OHD inférieure à 12ng/mL, 35% dans notre échantillon).

Chez les sujets à peau pigmentée, peu de dosages ont été effectués dans notre échantillon (10 seulement), mais ils sont quasiment tous inférieurs aux valeurs souhaitables avec un taux moyen de 12,5ng/mL. Nous n'avons pas de données épidémiologiques sur cette population en France, mais les études effectuées en Angleterre ou aux Etats-Unis constatent un taux de 25OHD inférieur à 15ng/mL dans plus de 40% des cas dans les populations afro-américaines ou asiatiques [40-41].

2- Variables explicatives liées aux patients

Les déterminants liés aux patients de la prescription d'un dosage de vitamine D ou d'une supplémentation par les médecins généralistes sont, comme nous l'avons vu, le sexe féminin, l'âge, une faible exposition solaire (notamment en cas d'institutionnalisation ou chez les personnes sortant peu), ainsi qu'une corticothérapie prolongée. Ceci correspond parfaitement aux recommandations de l'HAS concernant l'ostéoporose [123] et aux recommandations du PNNS chez la personne âgée [124].

Cependant, on peut remarquer que la supplémentation est loin d'être systématique même dans les situations où elle est recommandée. Dans notre étude, seuls 52% des patients de plus de 70 ans ont une supplémentation, 62% des personnes identifiées par les médecins comme ayant un facteur de risque d'ostéoporose n'ont pas de dosage de vitamine D ou de supplémentation, ainsi que 4 des 11 patients ayant une corticothérapie prolongée.

Les autres facteurs de risque de déficit ne faisant pas l'objet de recommandations (comme le port de vêtements couvrants ou la pigmentation de la peau) sont peu pris en compte par les médecins. Les études épidémiologiques constatent pourtant une prévalence élevée de déficit dans ces populations [20, 40]. Il en est de même pour l'obésité, considérée également comme un facteur de risque de déficit [7]. Les patients obèses sont des patients à risque au niveau cardio-vasculaire et à risque de développer un diabète de type 2 ou une HTA dans le cadre d'un syndrome métabolique, or il a été montré un effet bénéfique de la vitamine D sur la sensibilité à l'insuline [71], sur l'HTA [64] et une association entre taux faible de 25OHD et mortalité cardio-vasculaire augmentée [60, 61]. La recherche d'une hypovitaminose D chez ses patients à risque est donc souhaitable.

3- Variables explicatives liées aux médecins

Concernant les éventuels déterminants liés aux médecins de la prescription de dosage ou de supplémentation, notre étude ne met pas en évidence de variabilité significative entre les médecins, bien que leurs connaissances sur la vitamine D et l'existence d'une peur de l'intoxication semblent liées à la quantité de dosages prescrits.

Une étude effectuée auprès de 30 médecins généralistes du Wyoming aux Etats-Unis s'est intéressé à la fréquence de leurs prescriptions de dosages de vitamine D avant et après la réalisation d'un dosage chez les médecins eux-mêmes [141]. Initialement, ils effectuaient un dosage toutes les 500 consultations en moyenne. Les investigateurs ont remarqué que les médecins avec une lourde charge de travail prescrivait moins de dosages alors que leur sexe, leur état de santé ou leur niveau d'étude n'influençaient pas leurs prescriptions. Après la participation à l'étude, la quantité de dosage pratiquée par les médecins généralistes a significativement augmenté (RR 3.27, 95% CI 1.29–8.83). Une fois sensibilisés à l'existence d'une forte prévalence de déficit en vitamine D, les médecins prescrivent plus de dosages. Ceci rejoint les conclusions de notre enquête : nous n'avons pas trouvé de différence entre les

médecins en fonction leur sexe ou de leur mode de formation continue, mais les médecins ayant le plus de connaissance sur la vitamine D ont tendance à prescrire plus de dosages.

Dans cette étude américaine, les médecins généralistes étaient également comparés à des gériatres : ceux-ci effectuaient initialement beaucoup plus de dosages (14 pour 100 consultations) mais après l'étude, leur taux de prescriptions n'augmentait pas. Les investigateurs concluaient que le fait d'effectuer initialement peu de dosages offrait une marge plus importante de changement.

Dans notre enquête, on aurait pu supposer que les médecins exerçant une activité en maison de retraite seraient plus sensibilisés aux problématiques des patients âgés, institutionnalisés et aux rôles de la vitamine D chez ces sujets à risque. Mais contrairement à cette hypothèse, aucune variabilité selon le mode d'exercice n'a été mise en évidence. Le lieu d'exercice (urbain ou semi-urbain et rural) ou le niveau socio-économique des patients pris en charge n'ont pas non plus entraîné de différences. Cependant notre échantillon de médecins était faible et peu contrasté, il était constitué de médecins essentiellement affiliés à la SFTG, exerçant généralement en milieux urbain, ce qui peut expliquer l'absence de différence constatée.

4- Schémas prescrits en cas de supplémentation

Après la réalisation d'un dosage, ou en cas de supplémentation sans dosage préalable, les doses prescrites aux patients de notre étude sont très hétérogènes.

En cas de dosage initial, elles sont relativement indépendantes du taux de 25OHD, elles dépendent probablement plus des habitudes de prescription du médecin. On peut supposer que c'est une des conséquences du manque de recommandations concernant les doses nécessaires de vitamine D. Même si une valeur correspondant à un déficit 25OHD est retrouvée, les doses de vitamine D prescrites ne sont pas toujours suffisantes pour le corriger (par exemple 100 000UI de vitamine D en une prise unique après un dosage à 6ng/mL).

Peu de médecins semblent utiliser les protocoles de correction d'une insuffisance en vitamine D en fonction de la concentration sérique de 25OHD proposés par Holick [7, 8]. En effet, des protocoles approchants n'ont été cités que pour 3 patients.

Les doses généralement prescrites sont des doses recommandées pour « l'entretien », une fois le taux de 25OHD normalisé (comme par exemple : 100 000UI tous les 3 mois est la posologie la plus fréquemment citée). Ce ne sont pas des doses destinées à la correction d'une insuffisance.

C- Perspectives

Pour l'instant il existe peu de recommandations de bonne pratique sur l'insuffisance en vitamine D et celles-ci ne concernent actuellement que la prise en charge de l'ostéoporose et la personne âgée [123, 124, 125]. Elles sont relativement floues, les doses nécessaires sont rarement indiquées.

Même lorsque les recommandations existent, le dosage et la supplémentation restent insuffisants en médecine générale, ils continuent à faire peur aux médecins en raison de la possibilité d'une intoxication responsable d'hypercalcémie et de lithiases rénales. Pourtant, les doses potentiellement toxiques constatées sont élevées (100ng/mL soit 250mmol/L, ce qui correspond à une dose journalière de 20 000UI [127]), elles sont bien supérieures aux doses prescrites en cas de correction d'une hypovitaminose D (1 ampoule de 100 000UI tous les 15 jours pendant 2 mois en cas de déficit inférieur à 10ng/mL soit 6500 UI/jour au maximum).

Il n'y a pas de données sur la prévalence des intoxications, on ne trouve pas d'étude épidémiologique de ce risque dans la littérature. Les articles traitant du sujet sont des études de cas [130, 131], ou des articles concernant la physiopathologie de l'intoxication [132]. Les intoxications retrouvées semblent rares. Elles sont généralement secondaires à la prise en quantités excessives, très supérieures aux doses recommandées, de compléments alimentaires contenant de la vitamine D, en vente libre dans certains pays. Une recherche plus approfondie sur le risque d'intoxication serait intéressante.

Notre étude s'est portée sur les déterminants de la recherche et de la prise en charge d'une éventuelle insuffisance en vitamine D en médecine générale. Mais nous n'avons pu évaluer si les protocoles plus ou moins empiriques prescrits par les médecins étaient adaptés et permettaient une normalisation des taux de vitamine D. L'étude des protocoles de supplémentation en fonction du taux de vitamine D en médecine générale pourrait faire l'objet d'un autre travail. Une étude de protocoles de supplémentation systématique, sans dosage préalable, est également nécessaire en médecine générale. Elle pourrait évaluer notamment le risque d'éventuelles complications ou effets indésirables. Le but serait de rassurer les médecins et de les inciter à prescrire plus.

Certes, des études interventionnelles supplémentaires concernant les rôles « non classiques » de la vitamine D sont encore nécessaires. Des essais thérapeutiques manquent sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, l'hypertension artérielle, l'insulinosensibilité, la prévention du cancer colo-rectal et du cancer du sein, la prévention de certaines maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 et la SEP, les infections, la dépression ou la démence et les douleurs chroniques généralisées. Ils permettraient de déterminer au mieux l'intérêt d'un traitement à base de vitamine D dans les situations à risque et dans la population générale. Cependant, on constate dans notre étude que la supplémentation est loin d'être suffisante dans les situations où elle est d'ores et déjà recommandée et est anecdotique dans la population générale chez les personnes sans facteur de risque. Dans la pratique quotidienne,

nous sommes encore très loin des discussions sur des taux souhaitables de vitamine D supérieurs à 40ng/mL voire plus, comme certains spécialistes le recommandent pour la prévention du cancer dans la population générale [78, 79].

La rédaction de recommandations plus précises concernant, non seulement la personne âgée, mais aussi les adultes à risque, serait souhaitable dès maintenant ; la quasi-totalité des médecins généralistes de notre enquête (92%) serait intéressée par ces recommandations. De meilleures connaissances sur la vitamine D favorisent sa prescription par les médecins généralistes dans notre étude, ces recommandations seraient un moyen de diffusion de ces connaissances. Elles pourraient être effectuées par l'HAS ou sous forme d'une conférence de consensus. Elles devraient intégrer les situations où un dosage est nécessaire et les situations où une supplémentation sans dosage préalable est suffisante, elles devraient également fournir des protocoles de correction en fonction du taux sérique de 25OHD et des schémas de supplémentation sans dosage préalable.

Nous n'avons pas abordé le cas des enfants, des adolescents et des femmes enceintes dans notre revue de la littérature et notre enquête. Cela pourrait faire également l'objet d'autres travaux.

Enfin, en vue d'optimiser le statut vitaminique de la population générale française, une plus large supplémentation en vitamine D de tous les laits et produits laitiers de consommation courante pourrait être discutée, comme le font les pays anglo-saxons et les pays scandinaves.

Conclusion

Le dépistage et le traitement des insuffisances en vitamine D constituent un enjeu de santé publique. Les rôles classiques de la vitamine D sur la prévention du rachitisme, de l'ostéomalacie et des fractures ostéoporotiques périphériques du sujet âgé sont désormais bien connus. Les connaissances ont également progressé ces dernières années avec de très nombreuses données épidémiologiques et expérimentales en faveur d'un rôle de la vitamine D dans la prévention de nombreuses autres affections (chutes, sarcopénie du sujet âgé, certains cancers et maladies auto-immunes, événements cardiovasculaires et hypertension...) et de nouvelles normes de taux sérique de 25OHD ont été définies.

Notre étude est la première de ce type réalisée dans une population de médecine générale. Elle constate que la recherche d'une hypovitaminose D et la prescription de vitamine D existent et ne sont pas négligeables, mais restent insuffisantes. Il existe une forte prévalence du déficit en vitamine D avec une valeur moyenne du dosage de 25OHD de 20,9ng/mL. Les médecins généralistes ne s'occupent que de certaines populations à risque, ils recherchent une insuffisance en vitamine D ou mettent en place une supplémentation d'emblée essentiellement chez les personnes de plus de 60 ans, les femmes et les personnes ayant une faible exposition solaire ou une corticothérapie au long court. Pourtant, même dans ces cas, les prescriptions des médecins sont loin d'être systématiques et certaines populations à risque sont négligées (personnes ayant la peau pigmentée, portant des vêtements couvrants...).

Les posologies prescrites sont très hétérogènes et ne suffisent probablement pas toujours à corriger l'insuffisance en vitamine D. On note également que la quantité de prescriptions de dosages ou de supplémentations est influencée par les connaissances des médecins généralistes sur la vitamine D et leur éventuelle crainte d'une intoxication. Il serait intéressant de travailler sur les protocoles de supplémentation nécessaire en fonction du taux de vitamine D ainsi que sur les protocoles de supplémentation systématique sans dosage préalable. Ces études permettraient de démontrer l'efficacité de ces protocoles et de vérifier leur innocuité dans une population de médecine générale, afin de rassurer les médecins et de favoriser la prescription.

Dans l'état actuel des connaissances, la rédaction de recommandations aurait donc toute son utilité. Elle permettrait d'optimiser le statut vitaminique des populations identifiées comme à risque pour une valeur cible à 30ng/mL, rarement atteinte actuellement.

Annexes

Annexe 1



Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D

La vitamine D permet de prévenir et de traiter le rachitisme et l'ostéomalacie carenciels, pathologies liées à un défaut de minéralisation osseuse. Elle est également associée au traitement de fond de l'ostéoporose.

La vitamine D se présente sous deux formes : la vitamine D2 (ergocalciférol) et la vitamine D3 (cholécalfiérol). Pour être active la vitamine D doit subir deux hydroxylations, il existe donc des dérivés 25-OH vitamine D2 ou D3 et des dérivés 1,25-(OH)₂ vitamine D2 ou D3. Si les formes 1,25-(OH)₂ vitamine D2 et D3 sont les formes actives, ce sont les dérivés 25-OH vitamine D2 et D3 qui permettent de mieux évaluer le statut vitaminique D des patients (forme prépondérante).

Le marché des dispositifs de dosage de vitamine D présente des différences en terme de spécificité vis-à-vis des deux formes de vitamine D : 25-OH vitamine D2 et D3.

L'utilisation de ces tests pour le suivi vitaminique D doit être adaptée au type de vitamine D prescrit par le médecin (cf ci-dessous liste des spécialités). De même, le rendu de résultat doit afficher clairement le(s) type(s) de vitamine mesuré(s).

L'Afssaps a réalisé un état des lieux de la spécificité de l'ensemble des dispositifs de dosage de vitamine D du marché français. La spécificité des dosages, telle qu'annoncée par le fabricant, est résumée dans le tableau suivant :

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)	25 OH – Vit D3 – 100% 25 OH – Vit D2 – <10% 1,25 (OH) ₂ – Vit D3 – jusqu'à 100% *

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

Il est donc vivement recommandé aux biologistes de vérifier la pertinence des résultats au regard des traitements prescrits et du dispositif de diagnostic in vitro utilisé.

Annexe 2

Liste des spécialités contenant de la Vitamine D2 (ergocalciférol) et de la Vitamine D3 (cholécalfiérol) (30/04/09)

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 00 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
- OSTEOCAL D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer

Annexe 3

THE SHORT PORTABLE MENTAL STATUS QUESTIONNAIRE (SPMSQ)

Question	Response	Incorrect Responses
1. What are the date, month, and year?		
2. What is the day of the week?		
3. What is the name of this place?		
4. What is your phone number?		
5. How old are you?		
6. When were you born?		
7. Who is the current president?		
8. Who was the president before him?		
9. What was your mother's maiden name?		
10. Can you count backward from 20 by 3's?		

SCORING:*

0-2 errors: normal mental functioning

3-4 errors: mild cognitive impairment

5-7 errors: moderate cognitive impairment

8 or more errors: severe cognitive impairment

*One more error is allowed in the scoring if a patient has had a grade school education or less.

*One less error is allowed if the patient has had education beyond the high school level.

Source: Pfeiffer, E. (1975). A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. Journal of American Geriatrics Society. 23, 433-41.

Annexe 4

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) TRADUIT EN MINI MENTAL SCORE (MMS)

Ce test ne permet pas de faire un diagnostic étiologique. Il explore les fonctions cognitives.

Test	Question ou instruction	cotation	Nombre maximum de points	
Orientation dans le temps	Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? (jour mois année) Si incomplet demander : - année ; saison ; mois ; jour du mois ; jour de la semaine	5 points si date complète ou 1 point par bonne réponse à chaque question	5	
Orientation dans l'espace	Demander : - nom du cabinet - de la ville - du département - de la région - étage	1 point par bonne réponse	5	
Répéter 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot répété correctement au premier essai	3	
Soustraction de 7	Compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois	1 point par soustraction exacte (arrêter au bout de 5)	5	Retenir uniquement le meilleur des deux score
Si le patient n'obtient pas 5 à l'épreuve de la soustraction	Epeler MONDE à l'envers	1 point par lettre correctement inversée	5	
Répéter les 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot	3	
Nommer un objet	Montrer un crayon, une montre et demander au patient de nommer ces objets sans les prendre en main	1 point par réponse exacte	2	
Répéter une phrase	Répéter la phrase "Pas de MAIS, de SI, ni de ET"	1 point si la réponse est entièrement correcte	1	
Obéir à un ordre en 3 temps	Prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux, jetez-le par terre	1 point par item correctement exécuté	3	
Lire et suivre une instruction	Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit "fermez les yeux" et demander au patient de faire ce qui est marqué	1 point si l'ordre est exécuté	1	
Ecrire une phrase	Voulez-vous m'écrire une phrase entière.	1 point si la phrase comporte un sujet et un verbe	1	
Reproduire un dessin	Montrer au patient un dessin de 2 pentagones qui se recoupent sur 2 côtés et lui demander de recopier	1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents	1	
TOTAL maximum 30 points				

Les fonctions cognitives sont altérées si le score est inférieur à

- 19** pour les patients ayant bénéficié de **0 à 4** ans de scolarité ;
- 23** pour les patients ayant bénéficié de **5 à 8** ans de scolarité ;
- 27** pour les patients ayant bénéficié de **9 à 12** ans de scolarité ;
- 29** pour les patients ayant le **baccalauréat**.

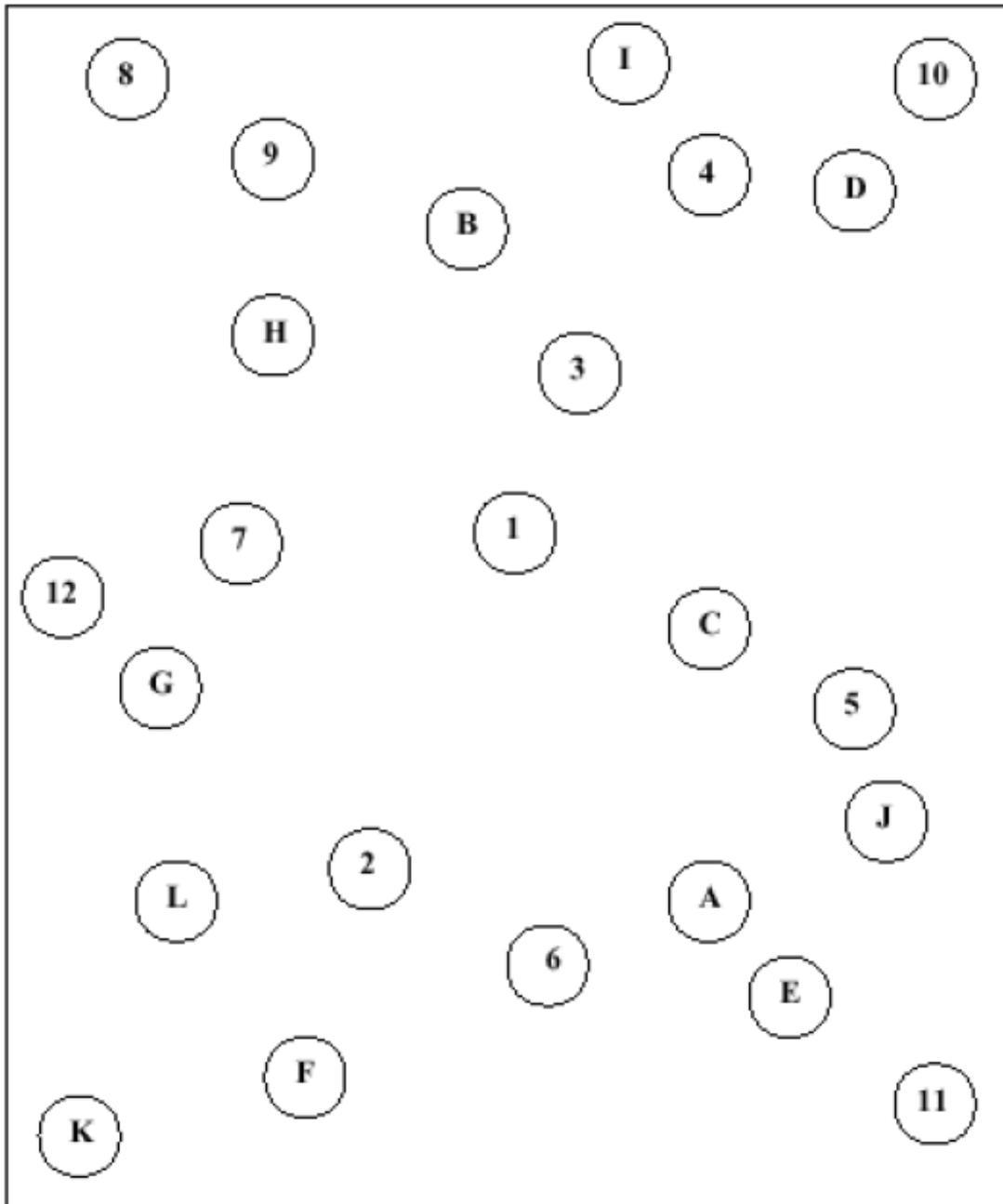
Source : ANAES, site web, "[Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer](#)", février 2000

(GRECO : Groupe de Recherche et d'Évaluation des fonctions Cognitives)

Trail Making Test Part B

Patient's Name: _____

Date: _____



**3^{ème} partie : Enquête concernant les patients de plus de 18 ans vus le mardi 14 septembre 2010 :
(si autre date, précisez :)**

* Les facteurs de risque d'ostéoporose sont : fractures non traumatiques, hypertyroïdie, hyperparathyroïdie, hypogonadisme, ménopause précoce, ATCD 1^{er} degré fracture de col du fémur pour faible traumatisme, BMI<19, ATCD de corticothérapie prolongée (>3mois)

** Faible exposition solaire : institutionnalisation, peu ou pas de sorties, vêtements couvrants (ex : voile)...

*** Précisez s'il s'agit d'un dosage de vitamine D3, D2 ou D2 et D3 associées

Patient	Sexe	Age	Consultation	Viste	corticothérapie au long cours (oui/non)	Facteur de risque d'ostéoporose* (précisez)	Peau pigmentée (oui/non)	Faible exposition solaire** (précisez)	Supplémentation en vitamine D (spécificité et posologie)	Antécédent de dosage en vitamine D (oui/non)***	Valeur dernier dosage	Dosage sous supplémentation? (oui/non)
Exemple	F	66 ans	X		non	ATCD 1 ^{er} degré fracture col	oui	non	Unidosol® 100000UI/3mois	Oui 25OHvit D2/D3	12ng/mL	non
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												

Annexe 7

Questionnaire : Dépistage et prise en charge de l'insuffisance en vitamine D par les médecins généralistes

1^{ère} partie : pour mieux vous connaître :

1) Etes-vous :

- un homme
 une femme

2) Quel âge avez-vous ?

- Moins de 40 ans
 Entre 40 et 55 ans
 Plus de 55 ans

3) Quel est votre secteur de conventionnement ?

- Secteur I Secteur II Autre

4) Diriez-vous que votre clientèle est :

- Aisée Moyenne Mixte Populaire

5) Quel est le taux de vos patients bénéficiaires de la CMU (sur le SNIR) ?

- < 5% 10-15 %
 5-10% > 15%

6) Exercer-vous dans un milieu :

- Urbain Semi-urbain Rural

7) Exercez-vous une activité en maison de retraite ?

- Oui Non

8) Qualifieriez-vous votre formation médicale continue de :

- Assidue Régulière Irrégulière

9) Etes-vous maître de stage pour les internes en médecine générale ?

- Oui Non

10) Faites-vous partie d'un groupe d'analyse de pratique professionnelle ?

- Oui Non

2^{ème} partie : dans votre pratique : (toutes les questions concernent l'adulte, femmes enceintes exclues)

1) En cas de supplémentation en vitamine D, quelle spécialité prescrivez-vous généralement :

- dose quotidienne ?
 dose de charge ?

Exemple de spécialité que vous utilisez régulièrement (précisez la **posologie** et la **durée**):

.....

2) La possibilité d'une intoxication à la vitamine D en cas de supplémentation vous fait-elle peur ?

- Oui Non

Si oui pourquoi ?.....

Quelle est la dose toxique de vitamine D ?

3) Chez l'adulte, vous arrive-t-il de demander un dosage de vitamine D ?

- Oui Non

Si oui, quel dosage demandez-vous sur l'ordonnance ?

.....

Dans les situations suivantes, effectuez-vous un dosage de la vitamine D ?

	Systématiquement	Souvent	Parfois	Jamais	Supplémentation systématique sans dosage préalable
Ostéoporose					
Traitement par biphosphonates (Actonel®, Fosamax®...)					
Femmes ménopausées					
Personnes > 70 ans					
Fracture non traumatique					
Douleurs et/ou fatigue chronique					
Institutionnalisation, peu/pas de sorties					
Peau pigmentée (mate, noire...)					
Vêtements couvrants (voile...)					
Corticothérapie prolongée					
Obésité					
Insuffisance rénale chronique ou hépatique					
Pour tout nouveau patient					
Autre (précisez)					

En cas de supplémentation, effectuez-vous un contrôle du dosage ?

Oui Non

Si oui, après quel délai ?

4) Pensez-vous que des recommandations de bonne pratique sur l'indication du dosage et de la supplémentation en vitamine D seraient utiles ?

Oui Non

5) Et pour finir ce petit quizz très cruel : les affirmations suivantes sont-elles exactes ?

	vrai	faux	ne sais pas
Il a été prouvé que la vitamine D diminue le risque de fracture en prévention primaire de l'ostéoporose.			
Il a été prouvé que la vitamine D diminue le risque de fracture en prévention secondaire de l'ostéoporose.			
Le surdosage en vitamine D est fréquent chez les personnes âgées.			
La vitamine D diminue la mortalité globale.			
La vitamine D diminue le risque de chute chez la personne âgée.			
La vitamine D augmente la libido.			
Un déficit en vitamine D est associé à un risque plus important de cancer de la prostate.			
Le taux de vitamine D n'est pas lié au niveau de risque cardio-vasculaire.			
La correction d'une carence en vitamine D peut améliorer des douleurs chroniques.			
La vitamine D augmente la force musculaire chez les personnes âgées.			
La vitamine D aurait un rôle sur le système immunitaire.			
Il est toujours nécessaire d'associer du calcium à une supplémentation en vitamine D.			

Réponses au quizz : 1F - 2V - 3F - 4V - 5V - 6F - 7VouF - 8F - 9V - 10V - 11V - 12F

Bibliographie

1. Ministère de la santé et des solidarités. *Programme national nutrition santé 2001-2005*. Texte complet (disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nutrition/1n1.pdf>)
2. Ministère de la santé et des solidarités. *Deuxième Programme national nutrition santé 2006-2010 : actions et mesures*. Paris, septembre 2006 (disponible sur <http://www.sante-sports.gouv.fr/programme-national-nutrition-sante-2006-2010.html>)
3. C WOLF. L'irradiation du lait aux Etats-Unis - *Le Lait*, 1947 - edpsciences.org
4. Levasseur J, Une recherche méthodique ou comment se servir des données probantes. *Le médecin du Québec* 2011;46:44-48
5. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.
6. DeLuca H. Overview of general physiologic features and fonctions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6, suppl):1689S-1696S.
7. Holick MF. Medical Progress: Vitamin D Deficiency. *New England Journal of medicine* 2007;357:266-28
8. E. Cavalier, J.-C. Souberbielle La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. *Médecine Nucléaire* 2009;33;7-16
9. J.C. Souberbielle, G. Friedlander, et al. Actualité sur l'évaluation biologique du statut vitaminique D, implications sur la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose et d'autres maladies chroniques. *Revue du Rhumatisme* 2006 ;73;429-434
10. Garabedian M. La fiabilité des dosages des métabolites de la vitamine D est-elle suffisante pour les besoins du clinicien? *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 1992;6;31-35
11. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
12. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-783
13. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-1221
14. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-72.
15. Heaney R. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1706S-1709S.
16. Hollis B. 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;135:317-22.

17. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al.: Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997, 7:439-443.
18. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
19. Garabédian M., Menn S., Nguyen T.M., Ruiz J.C., Callens A., Ulrich J. – Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. I. Proposition et argumentaire pour l'utilisation d'un abaque décisionnel. *Arch. Pédiatr.*, 1999, 6, 990-1000.
20. Belaid S, Martin A, Scott AM, et al. La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale. *Presse Med.* 2008; 37: 201–206
21. Budak N, Cicek B, Sahin H, Tutus A. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D level: Is there any difference according to the dressing style of the female university students. *Int J Food Sci Nutr* 2004;55:569-75.
22. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000;15:1856-62.
23. Clemens TL, Adams JS, and al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982;319:74-76.
24. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2008;87(suppl):1087S–91S.
25. Binkley et al. Assay Variation Confounds the Diagnosis of Hypovitaminosis D : A Call for Standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004,89(7):3152–3157
26. Souberbielle et al. Assay-Specific Decision Limits for Two New Automated Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D Assays. *Clinical Chemistry* 2005;51:395–400
27. Granado-Lorencio F, Salazar Mosteiro J et al. 25-OH-Vitamin D assay variation and subject management in clinical practice. *Clinical Biochemistry* 2010;43:531–533
28. Szymanowicz A, Devaux C, Neyron MJ. Étude comparative du dosage sérique de la 25-OH vitamine D3 sur Elecsys® versus Liaison®. *Immunoanalyse & Biologie Spécialisée* 2009;3:160-165
29. Yates AM, Bowron A, Calton L, Heynes J, Field H, et al. Interlaboratory variation in 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 is significantly improved if common calibration material is used. *Clin Chem* 2008;54:2082–4.
30. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *Journal of Internal Medicine* 2006; 260: 245–254
31. Hanley DA, Davison KS. Vitamin D insufficiency in North America. *J Nutr.* 2005;135(2):332-7.
32. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112:659-662.

33. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MC, Sasaki AL, Dos Reis LM, Jorgetti V, Moysés RM. Vitamin D status in a sunny country : Where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010 Jul 14.
34. InVS. Étude nationale nutrition santé (ENNS) : Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Colloque du Programme national nutrition santé, 12 décembre 2007 (disponible sur http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition_enns/RAPP_INST_ENNS_Web.pdf)
35. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review. *QJM.* 2005;98:667-676.
36. Cals MJ, Bories PN, Devanlay M, Desveaux N, Luciani L, Succari M, et al. Extensive laboratory assessment of nutritional status in fit, health-conscious, elderly people living in the Paris area. Research Group on Aging. *Am J Coll Nutr* 1994;13:646–57.
37. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, Emile Baulieu E. Vitamin D Status and Redefining Serum Parathyroid Hormone Reference Range in the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86: 3086-3090
38. Trivalle C, Giot JL, Lefebvre-Chapiro S, Feteanu D, Guillemant S, Sebag-Lanoë R. Le déficit en vitamine D, toujours un problème fréquent en gériatrie. *Presse Med* 2004 ; 33 :392
39. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985;76:1536-1538.
40. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:187-192.
41. Pal BR, Marshall T, James C, Shaw NJ. Distribution analysis of vitamin D highlights differences in population subgroups: preliminary observations from a pilot study in UK adults. *J Endocrinol.* 2003;179:119-129.
42. Jacobs ET, Alberts DS, Foote JA, et al. Vitamin D insufficiency in southern Arizona. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:608-613.
43. Le Goaziou MF, Contardo G, Dupraz C, Martin A, Laville M, Schott-Pethelaz AM. Risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20-50 years consulting in general practice: a cross-sectional study. *Eur J Gen Pract.* 2011 Feb 25.
44. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity [published correction appears in *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1342]. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690-693.
45. London GM, Guérin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:613–20.
46. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;75:88–95.

47. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
48. Bischoff-Ferrari, Willett W, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257–64.
49. Tang B, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370: 657–66.
50. Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomized controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ*. 2005;330:1003-1006.
51. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al, RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1621-1628.
52. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:789–95.
53. Visser M, Deeg D, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766–72.
54. Zhu K, Dick I, Devine A, Bruce D, Prince R. An RCT of vitamin D or placebo on falls in elderly women with low vitamin D status and a falling history. *J Bone Miner Res* 2006;21:1227.
55. 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;84:18-28. [Erratum, *Am J Clin Nutr* 2006;84:1253.]
56. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett CW, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999 –2006.
57. Sanders K, Stuart A, Williamson E, Simpson J, Kotowicz M, and al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and falls and fractures in older women : a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-1822.
58. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.
59. Nadir A, Szwejkowski BR, Witham MD. Vitamin D and Cardiovascular Prevention. *Cardiovascular Therapeutics* 2010;28:e5–e12
60. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–511
61. Fiscella K, Franks P. Vitamin D, Race, and Cardiovascular Mortality: Findings From a National US Sample. *Annals of Family Medecine* 2010;8;11-18
62. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem*. 2003;88:327-331.

63. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633–1637
64. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27:1948–1954.
65. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J*. 2010 Aug;103(8):729-37.
66. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709–710.
67. Casteels K, Waer M, Bouillon R, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 restores sensitivity to cyclophosphamide-induced apoptosis in non-obese diabetic (NOD) mice and protects against diabetes. *Clin Exp Immunol*. 1998; 112:181-187.
68. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995; 38:1239-1245.
69. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. . *Am J Clin Nutr* 2004, 79: 820–825.
70. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. . *Diabetes Care* 2001, 24: 1496.
71. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – A randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103:549–555.
72. Baynes KCR, Boucher BJ, Feskens EJM, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344–7.
73. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83:754–759.
74. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005;26:662-87.
75. Holick MF. Clinical efficacy of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues in the treatment of psoriasis. *Retinoids* 1998; 14:12-7.
76. Garland C, Gorham E, Mohr S, Garland F. Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19:468–483.
77. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1594–1602.
78. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med*. 2007;32:210–216.
79. Garland C, Gorham E, Mohr S, Grant W, Giovannucci E, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*.. 2007;103:708–711.

80. Ahonen M, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Cancer Causes and Control* 2000;11:847–52.
81. Giovannucci E. Strengths and limitations of current epidemiologic studies: vitamin D as a modifier of colon and prostate cancer risk. *Nutr Rev.* 2007;65:S77–79.
82. 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;85:1586–1591.
83. Manson JA, Mayne S, Clinton S. Vitamin D and Prevention of Cancer — Ready for Prime Time? *New England Journal of medicine* 2011; 364(15):1385-7
84. Cantorna MT, Yu S, Bruce D. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol Aspects Med* 2008;29:369–375.
85. Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181-182:71- 8.
86. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001; 358:1500-1503.
87. Solomon A, Whitham R. Multiple Sclerosis and Vitamin D: A Review and Recommendations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010, 10:389–396
88. Beretich BD, Beretich TM: Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis. *Mult Scler* 2009, 15:891–898.
89. Hammond SR, English DR, McLeod JG: The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 2000, 123:968–974.
90. Lucas RM, Ponsonby AL, Chapman C, et al.: Association between actinic damage, a biomarker of lifetime sun exposure, and first clinical diagnosis of central nervous system demyelination: the Ausimmune Study. *Mult Scler* 2008, 14:S29–S293.
91. Munger KL, Zhang SM, O’Reilly E, et al.: Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004, 62:60–65
92. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006, 296:2832–2838.
93. Smolders J, Menheere P, Kessels A, et al.: Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008, 14:1220–1224.
94. Kimball SM, Ursell MR, O’Connor P, Vieth R: Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007, 86:645–651.
95. Myhr KM: Vitamin D treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009, 286:104–108
96. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/1 mice. *Autoimmunity.* 1992;12:143–8.
97. Cantorna M, Hayes C, DeLuca H. 1,25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998;128:68–72.
98. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770–3.

99. Fiske CT, Griffin MR, Erin H, Warkentin J, Lisa K, Arbogast PG, Sterling TR. Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observational study. *BMC Infect Dis.* 2010 Jan 22; 10:16.
100. Yamshchikov 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): 438–449.
101. Wejse C. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis—a double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:843–850.
102. Ramanathan B, Davis EG, Ross CR, Blecha F. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes Infect* 2002;4:361–372.
103. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173:2909–2912. [published correction appears in *J Immunol.* 2004;173:following 6489].
104. Kawaura A. Inhibitory effect of long term 1alpha-hydroxyvitamin D3 administration on *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Biochem Nutr* 2006;38:103–106.
105. Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr* 1994;40:58.
106. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, Macpherson GC. Vitamin D supplementation to prevent infections: a sub-study of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). *Age Ageing* 2007;36:574–577.
107. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D [with author reply]. *Epidemiol Infect* 2007;135:1095–1098.
108. Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect* 2009;19:1–9.
109. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Incidence of Acute Viral Respiratory Tract Infections in Healthy Adults. *Plos One* 2010; vol 5; Issue 6 (accessible sur www.plosone.org)
110. Rodríguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:9–14.
111. Bergman P, Walter-Jallow L, Broliden K, Agerberth B, Söderlund J. The antimicrobial peptide LL-37 inhibits HIV-1 replication. *Curr HIV Res* 2007;5:410–415.
112. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29:21–30.
113. Bertone-Johnson E.R. Vitamin D and the occurrence of depression : causal association or circumstantial evidence ? *Nutrition Reviews* 2009;67:481-492
114. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med.* 2008;263:599–609.
115. Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, Herrmann FR, Beauchet O. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women : Cross-sectional study. *Neurology* 2010;74:27-32
116. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, Bergethon P, Rosenberg IH, Folstein MF, Patz S, Bhadelia RA, Tucker KL. 25-Hydroxyvitamin

- D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010;74:18–26
- 117.Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, Fink HA, Ishani A, Canales MT, Yaffe K, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010;74:33–41
- 118.Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:321-31,
- 119.McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1448-1452
- 120.Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hypponen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis* 2009 ;68:817-822
- 121.Arvid DS, Odean MJ, Dornfeld MP, et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. *Endocr Pract.* 2009 Apr;15(3):203-12.
- 122.Straube S, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain* 2009;141:10–13
- 123.HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse, Juillet 2006 (disponible sur www.has-sante.fr)
- 124.Guide PNNS personnes âgées. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. Septembre 2006. (disponible sur www.mangerbouger.fr)
- 125.HAS. Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Recommandations, Avril 2009 (disponible sur www.has-sante.fr)
- 126.Guide alimentaire canadien, Santé Canada. (Disponible en avril 2011 sur : http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/food-guide-aliment/context/vita_d-fra.php)
- 127.Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, Bischoff-Ferrari HA, Cavalier E, Ebeling PR, Fardellone P, Gandini S, Gruson D, Guérin AP, Heickendorff L and al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews* 2010 ; 9 ; 709–715
- 128.Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit–risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2009, Jul;21(7):1121-32
- 129.Binkley N, Krueger D. Evaluation and correction of low vitamin D status. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:95–9.
- 130.Kaptein S, Risselada AJ, Boerma EC, Egbers PH, Nieboer P. Life-threatening complications of vitamin D intoxication due to over-the-counter supplements. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010 Jun; 48(5):460-2.
- 131.Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med.* 2001 Jul 5; 345(1):66-7.
- 132.Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):582S-586S.
- 133.Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J AmSoc Nephrol* 2008;3:1535–41.

134. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3430–5.
135. Castelo-Branco C, Cortès X, Ferrer M. Treatment persistence and compliance with a combination of calcium and vitamin D. *Climateric* 2010;13:578–584
136. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387–91.
137. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:677–81.
138. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease - mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009; 76 (Suppl 113): S3-S130.
139. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1^{er} janvier 2010. (Disponible sur www.conseil-national.medecin.fr)
140. Amamra N, Berr C, Clavel-Chapelon F, Delcourt C, Delmas P, Derriennic F, Ducimetière P, and all. Estimated number of women likely to benefit from bone mineral density measurement in France. *Joint Bone Spine* 2004, 71 : 409–418
141. Kramm H, Gangnon R, Jones AN, Linzer M, Hansen KE. The effect of physician workload on an educational intervention to increase vitamin D screening. *WMJ.* 2010 Jun;109(3):136-41.

RESUME

Introduction : L'hypovitaminose D est un enjeu de santé publique, la littérature est abondante mais peu d'études ont été faites en médecine générale.

Méthode : Enquête auprès de médecins généralistes concernant les patients de plus de 18 ans vus un jour donné.

Résultats : 34 médecins ont participé permettant d'inclure 479 patients. 16% des patients ont déjà eu un dosage (20,9ng/mL en moyenne, 78% < 30ng/mL et 27% < 10ng/mL) et 23% ont une supplémentation. La prévalence de l'hypovitaminose D est importante mais la supplémentation est hétérogène et les dosages ou la supplémentation loin d'être systématiques dans les situations où ils sont recommandés, certaines populations à risque sont négligées. Les déterminants de la prescription liés aux patients sont le sexe féminin, l'âge, une faible exposition solaire ($p < 0,05$). Aucune variabilité significative entre les médecins n'a été mise en évidence, mais leurs connaissances sur la vitamine D et l'existence d'une peur de l'intoxication semblent inversement liées à la quantité de dosages prescrits. 92% des médecins ayant participé souhaitent des recommandations.

Conclusion : la recherche d'une hypovitaminose D et la prescription de vitamine D existent et ne sont pas négligeables en médecine générale, mais restent insuffisantes. Les posologies prescrites sont hétérogènes. La rédaction de recommandations serait nécessaire.

TITLE

Prevalence of vitamin D deficiency in 479 patients: a survey in French General Practitioners on a given day.

ABSTRACT

Background: Few studies have been made in general practice on vitamin D.

Methods: An observational survey examines patients over 18 years, seen on a given day by general practitioners.

Results: 34 primary care physicians have participated, 479 patients were included. 16% of patients have had a test (20, 9ng/mL on average, 78% < 30ng/mL, 27% < 10ng/mL) and 23% have had a supplementation. But some populations with risk factors are neglected. The prescription of vitamin D was determined by female sex, age and low sun exposure in the patients ($p < 0,05$). There is no significant variability among physicians.

Conclusion: Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency exist but are insufficient in primary care. Recommendations are welcome in France.

DISCIPLINE – SPECIALITE DOCTORALE

Médecine Générale

MOTS-CLES

Vitamine D, Médecine générale, soins primaires, dosage, supplémentation, adulte, sujet âgé, déficit, sujets à risque, dépistage