



**HAL**  
open science

# Évaluation des pratiques en médecine générale concernant le dosage et la supplémentation en vitamine D des patients âgés

Léna Voisot

► **To cite this version:**

Léna Voisot. Évaluation des pratiques en médecine générale concernant le dosage et la supplémentation en vitamine D des patients âgés. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03468787

**HAL Id: dumas-03468787**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03468787v1>**

Submitted on 7 Dec 2021

**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.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 268

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation des pratiques en médecine générale concernant le dosage  
et la supplémentation en vitamine D des patients âgés

Présentée et soutenue publiquement  
le 30 octobre 2019

Par

**Léna VOISOT**

Née le 12 décembre 1991 à Léhon (22)

Dirigée par Mme Le Docteur Audrey Rouet

Jury :

M. Le Professeur Olivier Saint-Jean, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Jacques Boddaert, PU-PH

M. Le Professeur Éric Pautas, PU-PH

# **TABLE DES MATIÈRES:**

<b><u>Remerciements</u></b> .....	page 6
<b><u>Introduction</u></b> .....	page 10
<b><u>Partie 1 : contexte</u></b> .....	page 14
<b><u>I. Physiologie de la vitamine D</u></b> .....	page 15
1. <u>Biosynthèse de la vitamine D</u> .....	page 14
a) Voie exogène	
b) Voie endogène	
c) Facteurs déterminants la concentration de la vitamine D dans le sang	
2. <u>Mode d'action et rôles biologiques de la 1,25(OH)vitamine D</u> .....	page 18
a) Mode d'action endocrine	
b) Mode d'action intracrine	
3. <u>Catabolisme de la vitamine D</u> .....	page 20
<b><u>II. Epidémiologie de l'insuffisance et de la carence en vitamine D</u></b> .....	page 22
1. <u>Détermination des valeurs seuils et méthodes de dosage</u> .....	page 22
a) Détermination des valeurs seuils de 25,0H-vitamine D	
b) Méthodes de dosage de la 25,0H-vitamine D	
2) <u>Epidémiologie de l'insuffisance et de la carence en vitamine D</u> .....	page 28
a) En France	
b) En Europe	

- c) Dans le reste du monde
- d) Chez la personne âgée

**III. Effets osseux et extra-osseux de la vitamine D .....page 43**

**1. Effets osseux .....page 43**

- a) Rachitisme et ostéomalacie
- b) Vitamine D et fractures
- c) Vitamine D, histologie osseuse et densité minérale osseuse (DMO)

**2. Effets extra-osseux .....page 57**

- a) Vitamine D, effets musculaires et chutes
- b) Vitamine D et effets cardio-vasculaires
- c) Vitamine D et cancer
- d) Vitamine D et effets immuno-modulateurs
- e) Vitamine D et troubles cognitifs

**IV. Recommandations françaises et internationales .....page 87**

**1. Indications au dosage : recommandations françaises .....page 87**

**2. Indications au dosage : recommandations internationales .....page 94**

**3. Recommandation vis-à-vis de la supplémentation .....page 95**

**Partie II : Matériels et méthodes .....page 101**

**I. Population .....page 102**

**1. Inclusion des patients .....page 102**

2. Recueil des caractéristiques des patients .....page 102  
3. Analyses statistiques .....page 107

II. **Etude menée auprès des médecins traitants** .....page 108

**Partie III : Résultats** .....page 109

**I. Population étudiée** .....page 110

1. Caractéristiques de la population .....page 110

a) Les antécédents

b) Les scores

c) Ordonnance d'entrée : supplémentation vitamino-calcique

d) Biologie

e) Indice de masse corporelle (IMC)

2. Analyses statistiques .....page 115

a) Taux de vitamine D et sexe

b) Taux de vitamine D et âge

c) Taux de vitamine D et antécédents

d) Taux de vitamine D et scores

e) Taux de vitamine D, albumine et IMC

II. **Attitude des médecins généralistes concernant le dosage de la vitamine** page

123

1. Recueil des données .....page 123

2. Réalisation d'un dosage antérieur à l'hospitalisation .....page 123

3. Indications à la réalisation d'un dosage antérieur selon les médecins .....page 124

4. Les modalités de supplémentation .....page 125

5. Relation entre les taux de vitamines à l'entrée et la prescription de dosage antérieurs par les médecins traitants .....page 126

a) Lorsque le médecin traitant déclare doser la vitamine D chez ses patients âgés (n=44)

b) Lorsqu'un dosage a effectivement été retrouvé dans le dossier du patiente (n=21)

**Partie IV : Discussion** .....page 129

**Conclusion** .....page 138

**Bibliographie** .....page 139

**Quatrième de couverture**

# **Remerciements**

## **A Monsieur le Professeur Olivier SAINT-JEAN**

Vous m'avez fait l'honneur de présider cette thèse.  
Veuillez accepter mes plus sincères remerciements et ma profonde gratitude.

## **A Madame le Docteur Audrey ROUET**

Tu as accepté de diriger cette thèse. Je t'adresse mes plus sincères remerciements pour m'avoir tant aidé, accompagné et soutenu. Ton assistance et ta gentillesse m'ont permis d'aller jusqu'au bout de cette thèse. Tu es et resteras un modèle pour ma pratique future.

## **A Monsieur le Professeur Jacques BODDAERT**

Sans ton aide ni ta confiance, je n'en serais pas là où j'en suis aujourd'hui. Ta disponibilité, tes précieux conseils, m'ont permis d'avancer, tant dans ce travail de thèse, que dans ma pratique médicale. Accepte mon plus profond respect, mon immense gratitude et mes sincères remerciements.

## **A Monsieur le Professeur Eric PAUTAS**

Mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse. C'est avec une grande impatience que j'attends d'apprendre et travailler à vos côtés.

### **A tous les médecins généralistes de l'étude**

Qui ont accepté de donner de leur temps pour répondre à mes questions et sans qui ce travail n'aurait pas pu aboutir. Soyez assurés de mes sincères remerciements.

### **A mes parents**

Votre amour et la confiance que vous m'accordez m'ont permis d'avancer et de m'améliorer dans la vie comme dans mes études, d'éviter les embûches, et de me redresser dans les moments difficiles.

Votre appui indéfectible a été essentiel. Malgré la distance, j'ai pu recevoir votre amour et votre force qui m'ont permis de progresser. Votre soutien et vos conseils pleins de sagesse m'ont apaisé quand tout me semblait trop difficile, et je vous en remercie profondément.

### **A mon frère**

La prunelle de mes yeux qui est aussi mon protecteur. Merci de ton amour et de ton soutien. Tu as toujours répondu présent quand j'en avais besoin, même durant ton absence à l'autre bout du monde. Tu m'épates chaque jour, et je t'admire profondément pour ton intelligence et ta compréhension du monde. Sois assuré de mon amour et mon soutien sans faille.

### **A Tatie, Loulou et Ewan, Mamie, et bien sûr Maël**

Merci de votre soutien et de votre amour qui permis d'avancer. Vous retrouver lors de mes retours en Bretagne m'ont redonné force et confiance, et vous représentez pour moi une bulle de sérénité et d'apaisement remplie d'amour. Bienvenu dans cette bulle Maël !

### **A Catou, Alex, Marion et Sophie**

J'aurai tellement voulu être plus présente auprès de vous. Malgré cela, votre soutien et votre amour ont été inépuisables et je vous en remercie sincèrement. Vous représentez un îlot apaisant et plein de tendresse auquel je sais que je peux m'accrocher. Cela me remplit de force et de volonté. Sophie, je serai plus souvent là. Soyez assurés de tout mon amour.

### **A Patine et Jean**

Merci de m'avoir témoigné autant d'amour. J'essayerai de passer la frontière plus souvent !  
Soyez assurés de tout mon amour.

### **A Rachel**

Merci de toujours être là pour moi. Ta présence m'apporte tellement de réconfort et de soutien que c'est un bonheur être à tes côtés. Merci de m'avoir supporté dans les moments difficiles, de m'avoir apporté tes conseils toujours précieux, et de m'avoir témoigné une amitié sans faille. J'espère pouvoir t'apporter autant que tu m'apportes. Je te souhaite tellement de belles choses...

### **A Marie R, Marie B, Valentine, Marina, Emmanuelle, Anne, Camille, Lucille**

C'est un tel bonheur de grandir et évoluer ensemble !  
Merci de votre soutien et de votre amour, et soyez assurées de mon amour en retour. J'ai hâte de découvrir ce que l'avenir nous réserve.

### **A Jeanne, Ada, Damien, Paul, Cécile, Agnès, Maxime**

C'est toujours un immense plaisir de rentrer vous voir. Merci de votre soutien, de votre amitié et de votre bonne humeur qui m'ont aidé à avancer. Et bienvenue aux deux nouveaux arrivants !

### **A Lucas**

Merci de ton soutien et ton aide tellement précieuse au moment où je pensais ne pas y arriver ! Sois assuré de toute mon amitié et mon profond respect.

### **A Mathieu**

Merci de m'avoir supporté et soutenu dans les moments difficiles. C'est à cela que l'on reconnaît les vrais amis. Sois assuré de ma sincère amitié.

### **A tous mes co-internes**

Cela a été un réel bonheur de travailler avec vous, de vivre ensemble les bons comme les mauvais moments, d'évoluer et apprendre ensemble. Merci de votre soutien.

### **A Diane**

Tu as été un réel modèle pour moi, et te côtoyer m'a permis de devenir ce que je suis. Ton professionnalisme comme tes incroyables qualités humaines font de toi une personne que j'admire sincèrement. Merci pour tout.

### **A Jean-François**

Mes plus sincères remerciements pour ton soutien et tous tes précieux conseils.

### **A tous les médecins que j'ai rencontré**

Cela a été un plaisir de travailler et apprendre à vos côtés. Vous avez permis à mon internant de se dérouler dans réel bon esprit d'apprentissage et de soutien. J'en garde une incroyable expérience. Merci pour tout.

# **INTRODUCTION**

L'intérêt pour la vitamine D est croissant, et le nombre d'études sur ses effets bénéfiques potentiels a fortement augmenté. Dès le XVIIème siècle David Whistler et Francis Glisson s'intéressent au rachitisme, dont les causes étaient inconnues. Thomas Percival, au XVIIIème siècle, mentionne l'huile de foie de morue comme traitement du rachitisme, et finalement Bretonneau et Trousseau l'introduisent en France au XIXème. Dr. Huldshinsk dans les années 1920 découvre le lien entre rachitisme et rayonnement UV. Ce sont finalement Sir Mellanby et McCollum qui découvrent la vitamine D en 1919, dont la structure fut identifiée par Windaus en 1932. La vitamine D est synthétisée pour la première fois par Woodward en 1952.

Le rôle de la vitamine D dans le métabolisme phosphocalcique et la prévention des maladies osseuses telles que le rachitisme et l'ostéomalacie est bien connu (1,2). Son rôle dans la diminution du taux de chutes des sujets âgés a été démontré, cependant l'effet anti fracturaire reste controversé. De plus, bien que des effets extra osseux bénéfiques attribués à la vitamine D ressortent des études observationnelles, la confirmation par l'intermédiaire d'essais interventionnels restent très controversée ().

Les indications remboursables du dosage de la vitamine D retenues par la HAS ont été réactualisées en 2013 à la demande de la Cours des Comptes devant une forte augmentation de sa prescription (6). Elles sont depuis lors limitées à 5 indications (7) :

Le GRIO mentionne que le dosage de la vitamine D chez les patients de plus de 65 ans n'a pas d'utilité clinique et recommande de supplémenter de façon systématique, après une évaluation au cas par cas (8), cependant il élargit ces recommandations à plusieurs autres situations cliniques, notamment celles pour qui une adaptation du schéma de supplémentation sera nécessaire. Cependant, chez les patients présentant presque toujours une hypovitaminose

D, chez qui un dosage ne serait donc pas recommandé, une supplémentation entre 800 et 1000 UI/jour telle que préconisée par certaines études et permettrait pas toujours de recharger les stocks au-delà de 30 ng/ml (9).

Annweiler et al. évoque l'intérêt d'un dosage chez les patients à risque d'hypovitaminose D sévère (« malades, fragiles, dépendants ») afin d'adapter la supplémentation (10).

L'indication au dosage en ce qui concerne cette population âgée dite « fragile », comorbide reste par conséquent à l'appréciation du médecin et les recommandations ne sont pas fermement établies.

L'objectif de cette étude était double : rechercher des relations entre certaines caractéristiques de patients gériatriques et leur taux de vitamine D, ainsi que d'évaluer les pratiques des médecins généralistes concernant les dosages de la vitamine D et la supplémentation vitaminique à partir d'une cohorte de patients hospitalisés.

Dans le cadre de cette étude observationnelle rétrospective analytique descriptive, nous avons colligé les dossiers de 150 patients hospitalisés de janvier à décembre 2018 en Unité Péri-Opératoire Gériatrique à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière.

Nous avons répertorié les taux de vitamine D et certaines caractéristiques des patients (tels que l'âge, le sexe, les antécédents de chutes à répétition, de fractures, démence, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, diabète, cancer, albumine, IMC), et différents scores évaluant fragilité et comorbidités (score de Rockwood et CFS, score CIRS 52).

Les médecins traitants des patients inclus ont été joint par téléphone afin de connaître leurs attitudes vis à vis du dosage de la vitamine D chez leurs patients âgés et/ou fragiles. Nous avons cherché à savoir si le taux de vitamine D des patients à l'entrée était associé au fait d'avoir eu ou non un dosage antérieur à l'hospitalisation prescrit par le médecin traitant.

Nous avons décrit les réponses des médecins traitants concernant leurs attitudes vis à vis du dosage de la vitamine D chez leurs patients âgés.

Nous commencerons donc dans la première partie de ce travail à exposer des généralités concernant le métabolisme de la vitamine D et des données épidémiologiques.

Puis, nous détaillerons les méthodes utilisées pour réaliser notre étude.

Ensuite, nous détaillerons nos résultats : caractéristiques de la population et pratiques des médecins traitants.

Enfin, nous consacrerons une partie à la discussion de ceux-ci.

# Partie 1:

# CONTEXTE

# **I. Physiologie de la vitamine D**

Il existe deux voies d'apport de vitamine D : la voie endogène et la voie exogène, qui seront détaillées dans cette partie.

Le rôle de la vitamine D serait double, à la fois endocrine via la régulation du métabolisme phosphocalcique, et intracrine, supposée par la présence de récepteur spécifique de la vitamine D et de la 1-alpha-hydroxylase au niveau d'organes cibles particuliers.

## **1. Biosynthèse de la vitamine D**

### **a) Voie exogène :**

L'alimentation couvre peu les besoins en vitamine D au vue des apports nutritionnels recommandés, à savoir 200 UI/jour. Cependant, ce seuil, fixé par l'ANSES (11) en 2001, a été établi en considérant une exposition solaire suffisante.

En décembre 2016, l'ANSES estime que le besoin nutritionnel moyen (BNM) est fixé à 10 µg soit 400 UI par jour, et à 15 µg soit 600 UI par jour en ce qui concerne la référence nutritionnelle pour la population (ou RNP, qui est défini par l'apport quotidien couvrant le besoin de 97,5% de la population).

L'alimentation est donc, bien que mineure, une des voies d'apport de vitamine D, et se fait sous deux formes : l'ergocalciférol, ou vitamine D<sub>2</sub>, (par l'intermédiaire des végétaux, céréales, levures et champignons), et le cholécalférol, ou vitamine D<sub>3</sub>, via des sources alimentaires animales (huiles de foie de poissons, poissons, œuf, beurre), (*tableau 1*).

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

\* 1 µg = 40 UI

**Tableau 1** : Source alimentaire de vitamine D (base de données Ciqual, ANSES) (12)

Ces deux formes, vitamine D2 et D3, sont absorbées dans l'intestin grêle grâce à l'action des sels biliaires, puis passent dans le sang circulant sous une forme complexée à la vitamin D Binding Protein (ou DBP), jusqu'au foie où elle sera hydroxylé en 25(OH)vitamine D (ou calcifédiol) qui est la forme inactive de la vitamine D, et la principale forme circulante de la vitamine D. Elle subira une deuxième hydroxylation au niveau du rein par la 1-alpha-hydroxylase pour devenir la 1,25(OH)vitamine D (ou calcitriol), forme active de la vitamine D (13).

#### b) Voie endogène

Cette deuxième voie de synthèse de la vitamine D se fait sous l'action du rayonnement UVB au niveau de la peau (figure 1).

Ces rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (ou pro-vitamine D cutanée) pour produire la pré-vitamine D, qui sera isomérisée en cholécalférol (vitamine D3).

De la même manière que décrit précédemment, le cholécalférol formé au niveau cutané sera hydroxylé par les CYP (cytochromes) au niveau des mitochondries ou du réticulum

endoplasmique hépatiques en 25(OH)vitamine D<sub>3</sub>, forme de réserve de la vitamine D, dont la demi vie plasmatique est de 2 à 3 semaines.

Les CYP apparaissant comme étant impliqués dans cette synthèse sont le CYP2R1, CYP27A1, CYP2J3 et CYP3A4 (14).

La 25(OH)vitamine D<sub>3</sub> est transportée jusqu'au rein via la DBP, et ce complexe 25(OH)vitamine D<sub>3</sub>/DBP entre dans la cellule rénale du tube contourné proximal via la mégaline, qui est une des voies d'entrée. En effet, les animaux ayant un défaut au niveau du gène codant pour la mégaline présentent un taux normal de 1,25(OH)<sub>2</sub>vitamine D, suggérant ainsi une entrée normale de la 25(OH)vitamine D<sub>3</sub> dans les cellules rénales.

La deuxième hydroxylation est donc catalysée par la 1-alpha-hydroxylase CYP27B1, produisant la 1,25(OH)<sub>2</sub>vitamine D<sub>3</sub>, forme active et dont la demie vie est de 4 heures environ.

Il existe également des sites mineurs de production de 1,25(OH)<sub>2</sub>vitamine D<sub>3</sub>, exprimant le CYP27B1, tels que le cerveau, le placenta, la prostate, les kératinocytes, les macrophages et ostéoblastes.

### c) Facteurs déterminants la concentration de la vitamine D dans le sang

Ainsi, les principaux déterminants du taux sanguin de la 25,OH-vitamine D sont l'ingestion (alimentaire ou médicamenteuse) de vitamine D et la synthèse cutanée via l'exposition solaire.

L'IMC (indice de masse corporelle) influence également le taux de vitamine D. L'augmentation du taux suite à la prise de vitamine D sera d'autant plus faible que l'IMC est élevé.

Le prise de traitement à base d'œstrogène augmente le taux de vitamine D mesurée dans le sérum en augmentation la DBP, sans altérer l'augmentation du taux suite à la prise per os de vitamine D.

Enfin le taux de vitamine diminue avec l'âge, mais l'augmentation du taux suite à la prise de vitamine D reste suffisant.

## **2. Mode d'action et rôles biologiques de la 1,25(OH)vitamine D**

Le mode d'action de la forme active de la vitamine D se fait grâce à sa fixation sur un récepteur, le VDR, au niveau des organes cibles.

Le rôle de la vitamine D active peut se scinder en deux mécanismes d'action : endocrine et intracrine (figure 2).

### **a) Mode d'action endocrine :**

Il s'agit du rôle de la vitamine D dans la régulation du métabolisme phospho-calcique. Ainsi, la vitamine D est hypercalcémiant, et agit à 3 niveaux.

Au niveau de la bordure de la brosse intestinale, elle favorise l'absorption du calcium en augmentant la production du transporteur du calcium (CaT1), et favorise l'absorption passive du phosphore.

Au niveau osseux, elle favorise la résorption osseuse en réponse à une hypocalcémie, en activant la différenciation des cellules souches mésenchymateuses en ostéoclastes.

Enfin, au niveau rénal, elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium, grâce à son action sur le canal épithélial calcique. Elle augmente également la réabsorption du phosphate secondairement à l'inhibition de la sécrétion de PTH induite par l'hypercalcémie liée à la prise de vitamine D (14).

b) Mode d'action intracrine :

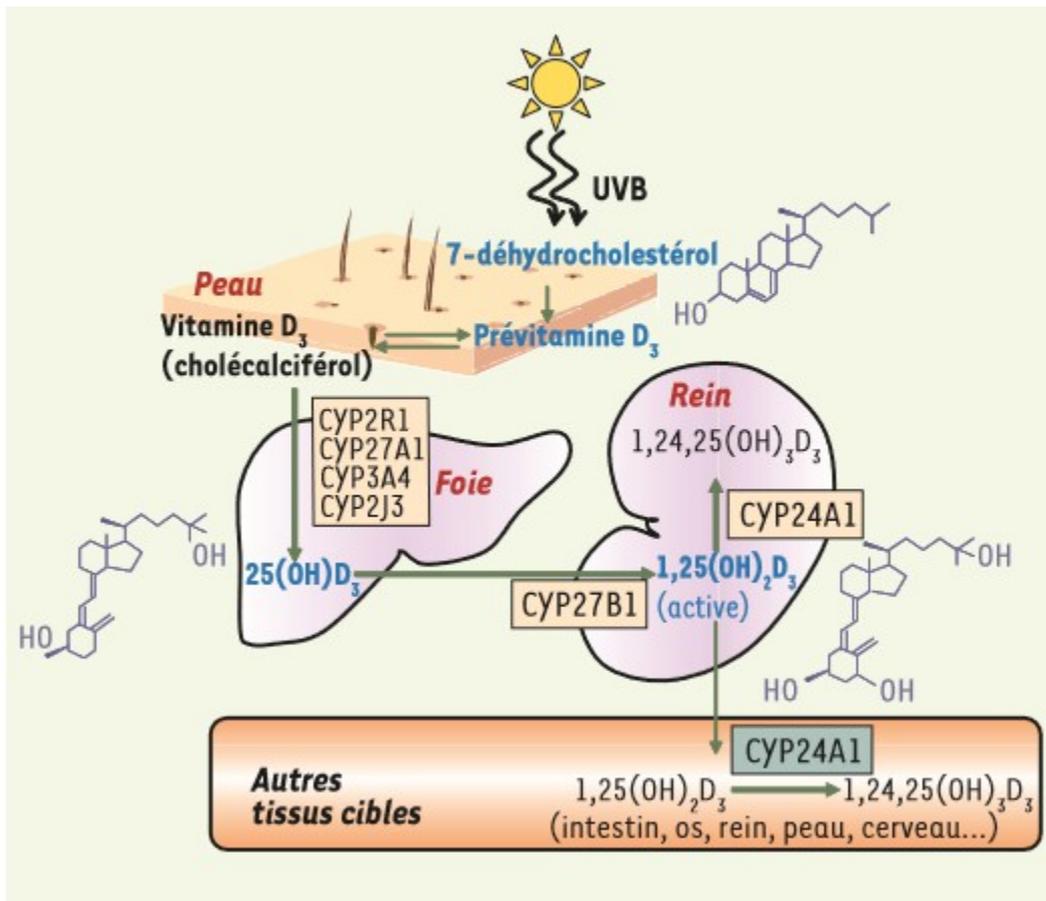
Il a été identifié au niveau de certains organes cibles la présence du récepteur VDR et de la 1-alpha-hydroxylase, suggérant une activité intracrine de la vitamine D. Ainsi, la 25,OH-vitamine D peut être localement convertie en 1,25,OH-vitamine D et contrôle l'expression de plusieurs centaines de gènes.

Parmi ces organes cibles, nous pouvons citer le système nerveux, le système cardiovasculaire, l'intestin, le pancréas, le côlon, les glandes mammaires, la prostate, la peau, les parathyroïdes (15).

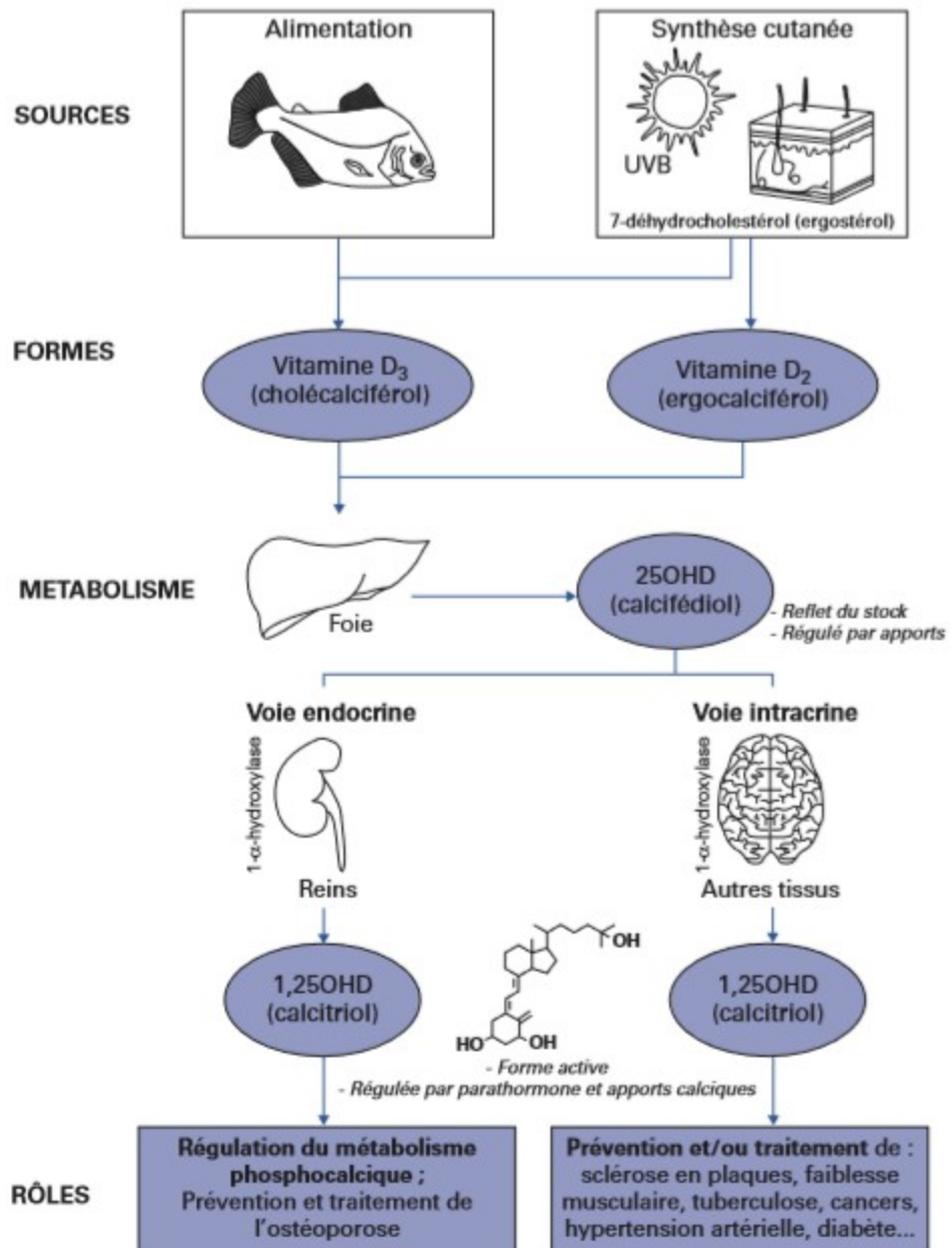
Ceci laisse suggérer un rôle supplémentaire de la vitamine D, autre que celui osseux régulant le métabolisme phosphocalcique, et qu'une carence en vitamine D pourrait induire un dysfonctionnement de ces organes cibles et donc des pathologies non osseuses, via son action sur la différenciation et la prolifération cellulaires, l'apoptose, l'angiogenèse.

### 3. Catabolisme de la vitamine D

La 1,25(OH)vitamine D est catalysée en 1,24,25-trihydroxyvitamine D<sub>3</sub> par le CYP24A1, qui est ubiquitaire dans l'organisme. Ceci constitue la première étape du catabolisme de la vitamine D, jusqu'à la forme finale inactive, l'acide calcitroïque (14).



**Figure 1: métabolisme de la vitamine D (13)**



**Figure 2 : schéma récapitulatif du métabolisme et des rôles biologiques de la vitamine D**

(14)

## **II. Épidémiologie de l'insuffisance et de la carence en vitamine D**

### **1. Détermination des valeurs seuils et méthodes de dosage :**

Afin de pouvoir parler de d'insuffisance et de carence vitaminique, il convient d'élaborer des valeurs seuils.

Plusieurs méthodes ont ainsi été élaborées.

#### a) Méthodes de détermination des valeurs seuils de 25,OH-vitamine D

Il convient de doser le 25,OH-vitamine D, forme de réserve de la vitamine D dont la demi-vie plasmatique est de 2 à 3 semaines, et non la 1,25,OH-vitamine D, cette dernière étant la forme active et dont la demi vie est de 4 heures (16).

Une de ces méthodes consiste en l'élaboration des valeurs de référence dans un population, autrement appelée « population-based reference values ». Le paramètre est mesuré dans une population de grande taille, et l'intervalle de référence contient les valeurs de 95 % de cette population (16-18).

Cependant, en ce qui concerne le dosage de la 25,0H-vitamine D, les valeurs varient de façon importante selon différents facteurs, modifiables ou non (17,19,20).

Ainsi il existe des facteurs écologiques non modifiables tels que le climat, les saisons, la latitude.

Elles varient également selon des facteurs individuels non modifiables, à savoir la couleur et l'épaisseur de la peau, le sexe et l'âge. En effet, en 2009, l'IOF (International Osteoporosis Foundation) rapporte que les patients âgés, à phototype et latitude équivalents, ont des taux de 25,OH-vitamine D plus faible que les sujets jeunes. De la même manière, les hommes ont des taux plus élevés que ceux des femmes, et les sujets de phototype foncé ont des concentrations plus basses que ceux de phototype clair.

Il existe enfin des facteurs individuels modifiables tels que l'exposition solaire, les habitudes alimentaires, l'IMC (indice de masse corporelle), l'habillement, la politique de supplémentation du pays.

Dans ce contexte, l'élaboration d'un intervalle de confiance ne pourrait être généralisée.

Une autre méthode, « health-based reference values » consiste à déterminer des valeurs seuil de vitamine D pour lesquels des effets délétères pour la santé sont observés (17).

Ces valeurs, déterminées via des études cliniques et des essais thérapeutiques, ont historiquement été fixées à 10 ng/ml, valeur en dessous de laquelle des effets délétères osseux tels que l'ostéomalacie chez l'adulte, et le rachitisme chez l'enfant, ont été observés.

Par ailleurs, les valeurs seuils de 25,OH vitamine D ont également pu être déterminées grâce à l'étude de la réaction parathyroïdienne, de la cinétique de marqueurs de remodelage osseux, de l'absorption intestinale de calcium, ou de facteurs cliniques tels que la survenue de chutes ou de fractures (16).

Ainsi, une insuffisance vitaminique D induit une augmentation de la PTH (hyperparathyroïdie secondaire liée à la tendance à la diminution de la calcémie), l'augmentation de marqueurs de remodelage osseux, et une diminution de l'absorption intestinale de calcium.

Aloia et al (21) ont mené une revue systématique d'études pour déterminer une valeur seuil de 25,OH-vitamine D pour laquelle la PTH diminue jusqu'à un plateau. Il semble que les apports en calcium entraînent des variations importantes des taux de PTH.

Ainsi, une valeur seuil de la PTH en plateau serait atteinte avec une concentration seuil de vitamine D à 20 ng/ml.

La valeur de 10 ng/ml est donc retenue pour définir une carence (ou déficit sévère) en vitamine D, et les valeurs se situant entre 10 et 30 ng/ml définissant l'insuffisance (ou déficit modéré) en vitamine D (*tableau 2*).

Une valeur se situant au-delà de 30 ng/ml correspond à une absorption intestinale de calcium optimale et à une concentration minimale de PTH.

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/mL	nmol/L
<b>Carence vitaminique D</b>	< 10	< 25
<b>Insuffisance vitaminique D</b>	10 à < 30	25 à < 75
<b>Taux recommandés</b>	30 à 70	75 à 175
<b>Possible intoxication vitaminique D</b>	> 150	> 375

***Tableau 2: Valeurs seuils de la 25,OH-vitamine D selon le GRIO (16)***

Le *tableau 3* résume les références (en nmol/l) définissant la carence, l'insuffisance, les taux recommandés et la toxicité de la vitamine retrouvés dans la littérature (12).

Le *tableau 4* résumant les différents critères sur lesquels se fondent les valeurs spécifiées par les différents organismes mentionnés dans le *tableau 3* (12)

Définitions	ANZBMS, ESA, OA <sup>4</sup> , 2005 (34)	ENNS <sup>5</sup> , 2006 (35)	Conseil supérieur de la santé (Belgique), 2009 (17)	IOF <sup>3</sup> , 2010 (36)	Canadian medical association Osteoporosis Canada, 2010 (18)	IOM <sup>1</sup> , 2011 (1)	GRIIO <sup>2</sup> , 2011 (13)	US Endocrine society, 2011 (37)	Académie nationale de médecine, 2012 (8)
<b>Carence</b>	< 12,5 <sup>†</sup>	< 12,5 <sup>†</sup>	NR	NR	< 25	NR	< 25	< 50	< 30
<b>Insuffisance</b>	12,5 – 25 <sup>‡</sup> 25 – 50 <sup>§</sup>	12,5 – 25 <sup>‡</sup> 25 – 50 <sup>§</sup>	< 30	NR	25 – 75	NR	25 – 75	52,5-72,5	NR
<b>Taux recommandé.</b>	> 50	NR	> 50	> 75 <sup>#</sup>	> 75	> 50	75 -175	75 - 250	≈ 50 <sup>**</sup> 75 - 80 <sup>**</sup>
<b>Toxicité</b>	NR	NR	NR	NR	> 250	125*	> 375	> 250	> 250

1 : Australian New Zealand bone and mineral society, Endocrine society of Australia osteoporosis Australia ; 2 : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses; 3 :International osteoporosis foundation ; 4 : Institute of medicine ; 5 : Etude nationale nutrition santé

\* Suspicion d'effet indésirable ; †insuffisance sévère ; ‡ Insuffisance modérée ; § Insuffisance légère ; # Position non consensuelle au sein de l'IOF, deux experts recommandant un taux compris entre 50 et 75 nmol/L ; \*\* si apports calciques moyens de l'ordre de 1200 – 1500 mg/j ; †† si apports calciques moyens de l'ordre de 700 – 1000 mg/j.

**Tableau 3 : Tableau de référence (nmol/l) définissant la carence, l'insuffisance, les taux recommandés et la toxicité de la vitamine retrouvés dans la littérature (12)**

Méthode de définitions des valeurs de références	ANZBMS, ESA, OA <sup>4</sup> , 2005 (34)	ENNS <sup>5</sup> , 2006 (35)	Conseil supérieur de la santé (Belgique), 2009 (17)	IOF <sup>3</sup> , 2010 (36)	Canadian médical association Osteoporosis Canada, 2010 (18)	IOM <sup>1</sup> , 2011 (1)	GRIO <sup>2</sup> , 2011 (13)	US Endocrine society, 2011 (37)	Académie nationale de médecine, 2012 (8)
PTH Iliaire	X			X	X		X	X	X
Absorption Ca					X		X	X	
Chutes					X	X <sup>†</sup>	X		X
Fractures	X			X	X		X	X	
DMO	X				X				
Rachitisme Ostéomalacie	X				X				
Avis d'expert(s)		X <sup>*</sup>	X <sup>‡</sup>	X			X		
Autres							X <sup>†</sup>		

1 : Australian New Zealand bone and mineral society, Endocrine society of Australia osteoporosis Australia ; 2 : Etude nationale nutrition santé ; 3 : International osteoporosis foundation ; 4 : Institute of medicine ; 5 : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses  
<sup>\*</sup>Lips P Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89-90:611-4.  
<sup>†</sup> Considérations sur des bases épidémiologiques et en raison du accru de maladies cardiovasculaires, de chutes, de fragilité, cancer du pancréas, et de mortalité toute cause (effets non squelettique) avec des concentrations élevées de 25(OH)D (courbes en U)  
<sup>‡</sup> Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103(3-5):204-5.

**Tableau 4 : Critères sur lesquels se fondent les valeurs spécifiées par les différents organismes mentionnés dans le tableau 3 (12)**

#### b) Méthodes de dosage de la 25,OH-vitamine D :

Il n'y a a priori pas d'argument pour préférer un dosage dans le plasma ou dans le sérum du patient. La 25,OH-vitamine D est extrêmement stable dans le sérum.

Le sérum est, en pratique, le plus fréquemment utilisé.

Il est important de remarquer que ce dosage doit comprendre la 25,OH-vitamine D2 et la 25,OH-vitamine D3, afin d'avoir un reflet fidèle du stock en vitamine D du patient.

Il conviendra ainsi de le spécifier sur l'ordonnance.

Il existe schématiquement deux grands types de méthodes de dosage (17) :

- une méthode immunologique : basée sur le couple antigène-anticorps marqué d'un traceur (soit un isotope en cas de méthode radio-immunologique, soit une enzyme avec la méthode enzymo-immunologique, soit lumino-immunologique avec une molécule phosphorescente).

- une méthode chromatographique (méthode dite séparative) : soit la chromatographie liquide, soit la spectrométrie de masse. Elles sont en général surtout utilisées en recherche et en toxicologie.

Il n'existe cependant pas de standard international ni de méthode de référence de dosage de la 25,OH-vitamine D.

En France, la majorité des laboratoires utilise une méthode d'immuno-analyse, et la technique radio-immunologique tend à disparaître au profit des techniques enzymo-immunologique et lumino-immunologique) (12).

Concernant la fiabilité de ce dosage, les résultats du contrôle DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme) rapportent des résultats de dosage de 25,OH-vitamine D (2+3) différant de 10 à 15 % selon les laboratoires et les techniques utilisées, pour des valeurs comprises entre 10 et 40 ng/ml (22).

## **2. Épidémiologie de l'insuffisance et de la carence en vitamine D**

### a) En France :

Deux grandes études épidémiologiques ont été menées afin d'établir des données concernant la carence en vitamine D et sa cartographie.

La première étude, SUVIMAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-Oxydants) menée de 1994 à 1995, sur 1569 personnes volontaires âgées de 35 à 60 ans (765 hommes âgés de 45 à 65 ans, et 804 femmes âgées de 35 à 60 ans), a mis en évidence que 14 % de cette population étaient atteints d'une carence en vitamine D inférieure à 12 ng/ml, et 75 % une carence inférieure à 31 ng/ml (19).

Dans cette étude, l'apport alimentaire quotidien en vitamine D était en moyenne de 136 UI, bien inférieure aux apports journaliers recommandés (entre 200 et 600 UI selon l'Académie Nationale de Médecine).

La deuxième étude a été menée par l'ENNS (Étude Nationale Nutrition Santé) (23) de 2006 à 2007, sur 2007 participants. Ont été exclus les femmes enceintes, les participants pour lesquels les données concernant leur niveau d'activité physique n'a pas été rapporté, ceux considérés comme ayant sous déclaré leurs apports alimentaire journaliers (c'est à dire ceux chez qui les apports énergétiques totaux étaient en deçà des besoins énergétiques estimés), et les participants déclarant une prise médicamenteuse à base de vitamine D ont été exclus. Au final, les données collectées concernent 1587 participants.

La concentration moyenne en 25,OH-vitamine D était de 23 ng/ml, variant de 4,6 à 79,5 ng/ml.

L'insuffisance en vitamine D (inférieur à 30 ng/ml) concernait 80,1 % de la population, le déficit modéré (entre 10 et 20 ng/ml) 42,5 %, et le déficit sévère (inférieur à 10 ng/ml) 4,8 % (23).

Toujours dans cette étude, les facteurs de risque associés au déficit en vitamine D modéré à sévère étaient la sédentarité, un faible niveau d'activité physique, le lieu de résidence (zone de faible ensoleillement), le fait de ne pas être parti en vacances au cours des 12 derniers mois, et le fait d'être né en dehors de l'Europe.

Le déficit sévère en vitamine D était associé au fait de vivre seul, d'être né hors de l'Europe, de vivre dans une zone de faible ensoleillement, ainsi qu'au fait de ne pas être parti en vacances au cours des 12 derniers mois, le tabagisme, la consommation d'alcool, et la période de prélèvement (à savoir de février à mai). (*tableau 5*)

Les apports journaliers moyens en vitamine D étaient de 92 UI.

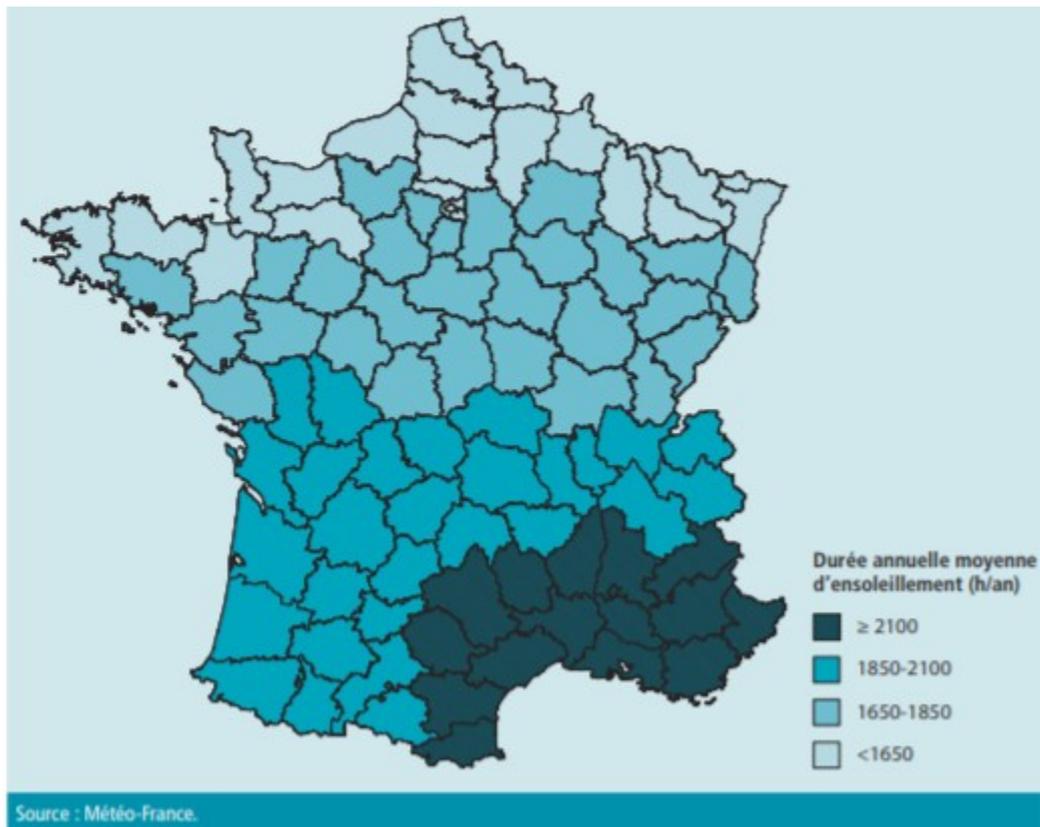
Il est intéressant de remarquer que ces deux études nationales retrouvent un gradient Nord-Sud, avec des taux significativement plus bas au Nord de la France (*figure 3*).

**Tableau 1** Concentrations sériques moyennes en 25(OH)D (ng/ml) et distribution (%) selon les valeurs seuils parmi les adultes de 18-74 ans en France métropolitaine. Étude nationale nutrition santé (ENNS), 2006-2007 / **Table 1** Mean serum concentrations of 25(OH)D (ng/ml) and distribution (%) according to thresholds in 18-74-year-old adults in metropolitan France. French Nutrition and Health Survey (ENNS), 2006-2007

	Concentration (ng/ml)			Distribution (%)		
	Moyenne	IC95%	P	<10 ng/ml	<20 ng/ml	<30 ng/ml
<b>Sexe</b>						
Hommes	24,0	[23,1-24,9]	0,01	3,6	35,8	78,7
Femmes	22,0	[21,0-23,0]		5,9	49,0	81,4
<b>Âge</b>						
18-29 ans	23,0	[21,0-24,9]	0,99	7,5	45,9	79,2
30-54 ans	23,0	[22,2-23,8]		5,2	41,4	79,1
55-74 ans	23,0	[22,0-24,1]		1,9	41,7	82,4
<b>Lieu de naissance</b>						
Europe	23,3	[22,6-24,0]	<10*	3,7	41,5	79,3
Autre	18,6	[16,6-20,6]		21,4	57,1	91,7
<b>Situation matrimoniale</b>						
En couple	23,4	[22,7-24,1]	0,09	3,2	40,3	79,5
Seul	21,9	[20,3-23,5]		9,1	48,2	81,5
<b>Profession et catégorie socioprofessionnelle</b>						
Cadres, professions intermédiaires	24,2	[23,2-25,3]	0,20	3,1	34,8	78,1
Indépendants, agriculteurs	24,0	[21,4-26,5]		1,5	40,3	75,6
Ouvriers, employés	22,5	[21,4-23,7]		5,7	44,3	81,8
Retraités	23,2	[21,9-24,5]		1,9	41,3	81,7
Inactifs divers	22,1	[20,0-24,3]		9,3	49,6	76,9
<b>Niveau d'éducation</b>						
Enseignement supérieur	24,2	[22,9-25,5]	0,05	3,5	38,6	71,1
= Baccalauréat	22,7	[21,9-23,4]		5,1	43,6	80,9
<b>Vacances au cours des 12 derniers mois</b>						
Oui	23,7	[22,9-24,5]	0,01	2,9	39,8	79,1
Non	21,3	[20,1-22,5]		9,5	49,2	82,5
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
<25	23,8	[22,7-24,9]	<10*	5,3	41,2	77,7
[25-30[	22,9	[21,9-23,8]		3,0	40,0	82,9
≥30	20,5	[19,1-21,9]		6,6	52,1	85,5
<b>Statut tabagique actuel</b>						
Non-fumeur	23,6	[22,9-24,3]	0,01	3,9	39,3	78,1
Fumeur	21,2	[19,7-22,7]		7,3	52,0	85,8
<b>Consommation d'alcool</b>						
< Repères <sup>1,2</sup>	22,9	[22,2-23,6]	0,11	3,8	42,1	79,8
Abstinents	22,0	[19,9-24,1]		9,9	52,8	84,3
= Repères <sup>2</sup>	24,7	[22,9-26,4]		3,0	31,0	76,0
<b>Niveau d'activité physique (IPAQ)</b>						
Élevé	25,1	[23,8-26,4]	<10*	5,2	30,0	71,9
Modéré	21,8	[20,8-22,7]		4,1	48,9	84,6
Bas	22,6	[21,4-23,7]		5,2	45,8	82,0
<b>Sédentarité (temps moyen écran en h/j)</b>						
<3	23,9	[22,9-25,0]	0,01	4,2	39,1	76,3
≥3	22,1	[21,3-22,9]		5,3	45,7	83,7
<b>Apports alimentaires en vitamine D (tertiles en µg/j)</b>						
≥2,2	24,6	[23,5-25,7]	<10*	4,1	33,7	76,7
[1,3-2,2[	23,1	[21,9-24,2]		3,0	43,5	81,1
<1,3	21,3	[20,1-25,7]		7,1	50,5	82,5
<b>Période de prélèvement biologique</b>						
Juin-septembre	27,2	[25,9-28,5]	<10*	1,3	24,4	65,0
Octobre-janvier	24,0	[22,7-25,3]		2,6	38,3	78,9
Février-mai	19,8	[18,9-20,7]		8,2	56,2	90,1
<b>Durée moyenne d'ensoleillement du département de résidence (h/an)</b>						
≥2 100	28,2	[25,4-31,0]	<10*	1,3	26,3	64,1
[1 850-2 100[	22,8	[21,7-23,8]		3,5	40,5	80,5
[1 650-1 850[	22,2	[21,1-23,3]		5,6	46,3	84,4
<1 650	21,8	[20,7-22,9]		6,7	47,5	82,2

<sup>1</sup> Hors abstinents ; <sup>2</sup> Repères de consommation du PNNS : 20 g/j pour les femmes et 30 g/j pour les hommes.

**Tableau 5 : concentration sériques moyennes en 25(OH)D (ng/ml) et distribution (%) selon les valeurs seuils parmi les adultes de 18-74 ans en France (ENNS, 2006-2007) (23)**



**Figure 3 : Durée moyenne d'ensoleillement (heures/an) selon le département de résidence. France métropolitaine (hors Corse) ENNS (2006-2007) (23)**

**b) En Europe :**

Bien que la carence en vitamine D soit extrêmement répandue, il existe une grande variabilité selon les pays européens.

Le *tableau 6* représente la synthèse de différentes études européennes rapportant les pourcentages de population carencée (19).

Référence	Population	Pays	25(OH)D < 20 ng/mL (%)	25(OH)D < 30 ng/mL (%)
Fardellone et al., 1995 [2]	126 sujets institutionnalisés (âge moyen 84 ans)	France (Picardie, Île-de- France, Montpellier)	ND (98 % < 10 ng/mL)	100
Lips et al., 2006 [3]	2606 femmes ménopausées ostéoporotiques (âge moyen 68 ans)	France	16,3	49,7
		Suisse	30,7	63,3
		Pays-Bas	18	52
		Royaume-Uni	40,8	74,5
		Allemagne	33	68
		Espagne	24,7	64,7
Bruyère et al., 2006 [4]	8532 femmes ménopausées	9 pays européens	37,6	79,6
Chapuy et al., 1997 [11]	1579 sujets sains, âgés de 35 à 60 ans	Différentes régions françaises	ND	75
Vernay et al., 2012 [12]	1587 sujets sains, âgés de 18 à 74 ans	Différentes régions françaises	42,5	80,1

ND : information non donnée.

**Tableau 6 : Prévalence de l'insuffisance en vitamine D dans quelques études françaises et européennes, en fonction du seuil de 25(OH)D (19)**

Ainsi, il ressort de ces études que les populations particulièrement sujettes à une déficience en vitamine D sont les personnes âgées institutionnalisées, les femmes ménopausées, les femmes enceintes, les enfants, les patients atteints d'ostéoporose.

Fardellone et al. (24) constate en 1995 que sur 126 patients institutionnalisés, 100 % avait un taux de 2(OH-vitamine D inférieur à 30 ng/ml et 98 % inférieur à 10 ng/ml.

Lips et al. en 2006 retrouve des taux inférieurs à 30 ng/ml chez 49,7 à 74,5 % de femmes ménopausées ostéoporotiques dans différents pays européens incluses dans l'étude (25), et des taux inférieurs à 20 ng/ml chez 16,3 et 40,8 % dans cette même population (tableau 6).

L'étude de Bruyère et al. retrouve, quant à elle, des taux inférieurs à 30 ng/ml et à 20 ng/ml chez respectivement 79,6 et 37,6 % d'une population de 8532 femmes ménopausées issues de 9 pays européens (26).

De même, une étude menée en Italie en 1999 retrouvait un taux moyen de vitamine D de 18 ng/ml dans une population de femmes ménopausées, et un pourcentage de taux inférieur à 10 ng/ml chez 30 % d'entre elles (27).

L'étude LASA publiée en 2005 au Pays-Bas retrouve que 8 % des hommes et 14 % des femmes ont un taux de vitamine inférieur à 10 ng/ml, et 45 % et 65 % un taux inférieur à 20 ng/ml (28).

Enfin, une étude grecque a retrouvé en 2005 que la carence en vitamine D touchait également les adolescents avec des taux inférieurs à 10 ng/ml en hiver chez 47 % d'entre eux (29).

Dans l'European Action on Nutrition and Health-Survey (EURONUT-SENECA) menée en 1995 dans 11 pays européens sur 824 participants âgés. 36 % et 47 % respectivement des hommes et des femmes avaient des taux inférieurs à 12 ng/ml (30).

Cette étude a mis en évidence un gradient Nord Sud, avec de manière inattendue des taux plus importants au Nord.

### c) Dans le reste du monde

L'IOF (International Osteoporosis Foundation) a établi une cartographie mondiale de la carence en vitamine D (*Figure 4 et 5*).

### - En Amérique du Nord

Aux États-Unis, les études NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) menées de 1988 à 1994, et de 2000 à 2004, retrouvaient un taux moyen de vitamine D respectivement de 30 ng/ml et 24 ng/ml, sur des populations représentatives de la population générale. Dans cette dernière étude, parmi la population de participants adultes (de plus de 20 ans), 41,6 % avait des taux inférieurs à 20 ng/ml.

Cette baisse de la concentration est attribuée par les auteurs à l'augmentation de l'IMC, la diminution des activités en plein air et donc la diminution de l'exposition solaire, une protection accrue contre le soleil, et à une réduction de la consommation de produits laitiers, notamment enrichis en vitamine D (31).

Des taux inférieurs à 20 ng/ml ont été retrouvés chez 36 % de participants en bonne santé âgés de 18 à 29 ans, chez 42 % des femmes Afro-Américaines, 41 % de patients suivis en ambulatoire âgés de 49 à 83 ans, et jusqu'à 57 % de patients hospitalisés dans des services hospitaliers dit de « médecine générale » (18).

### - Moyen Orient et en Afrique

Les pays du Moyen-Orient et d'Afrique comptent un nombre important de cas de rachitisme, d'ostéomalacie et de carence profonde en vitamine D, dans toutes les classes d'âge, expliqué au moins en partie par le port de vêtements couvrants, une peau plus sombre synthétisant moins la vitamine D, et l'absence de supplémentation en vitamine D dans le lait maternel (19). Les enfants et les adolescents sont également particulièrement touchés avec en Iran et en Arabie Saoudite respectivement 70 et 80 % de jeunes ayant un taux inférieur à 10 ng/ml (20).

## - En Asie

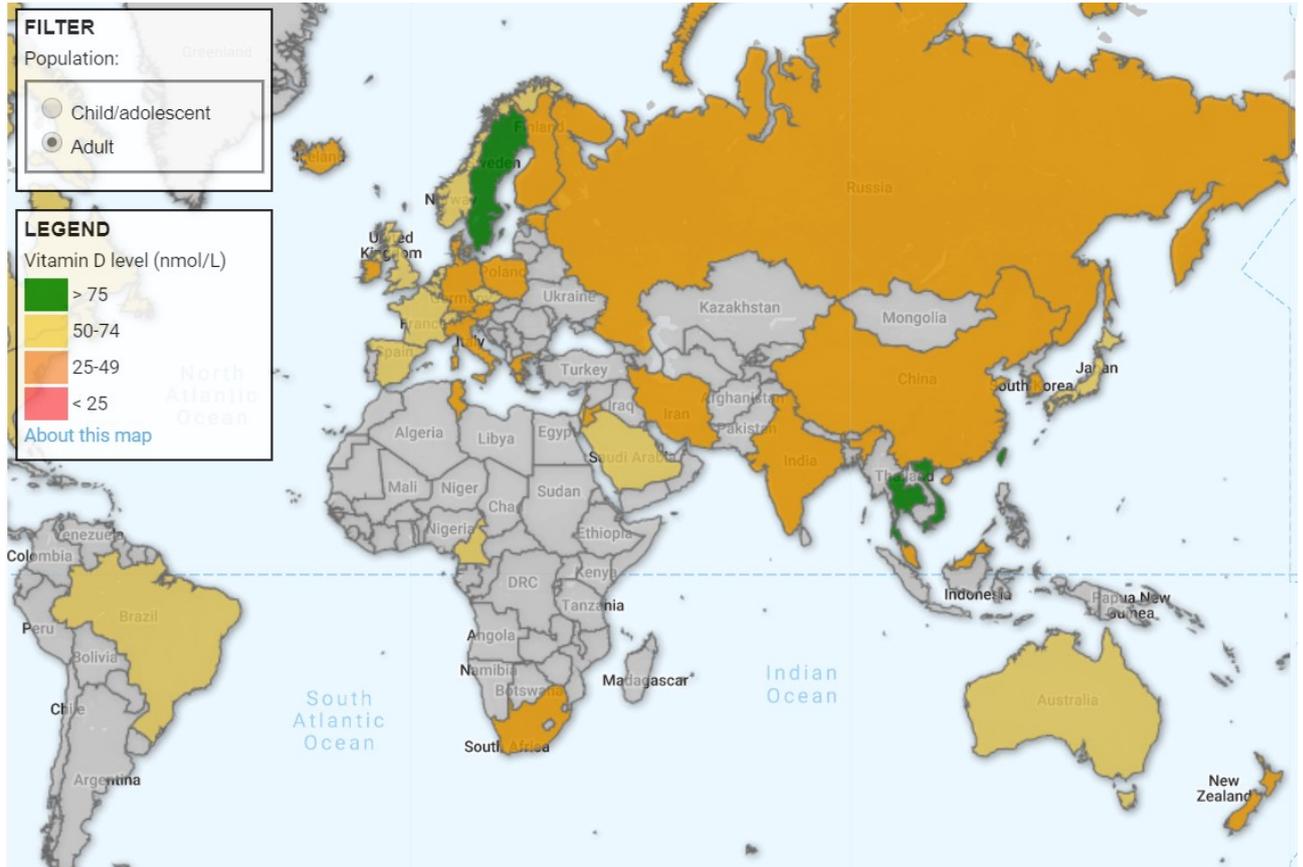
Les populations venant d'Asie et ayant immigré dans des régions de plus haute latitude sont particulièrement touchées par l'hypovitaminose D.

Dans le nord de l'Inde, plusieurs études ont souligné la forte de prévalence de l'insuffisance vitaminique D. Parmi certaines d'entre elles (32-34), on retrouve que 96 % des nouveaux nés, 91 % de jeunes filles scolarisées, 78 % du personnel médical en bonne santé, et 84 % des femmes enceintes ont des taux inférieurs à 20 ng/ml.

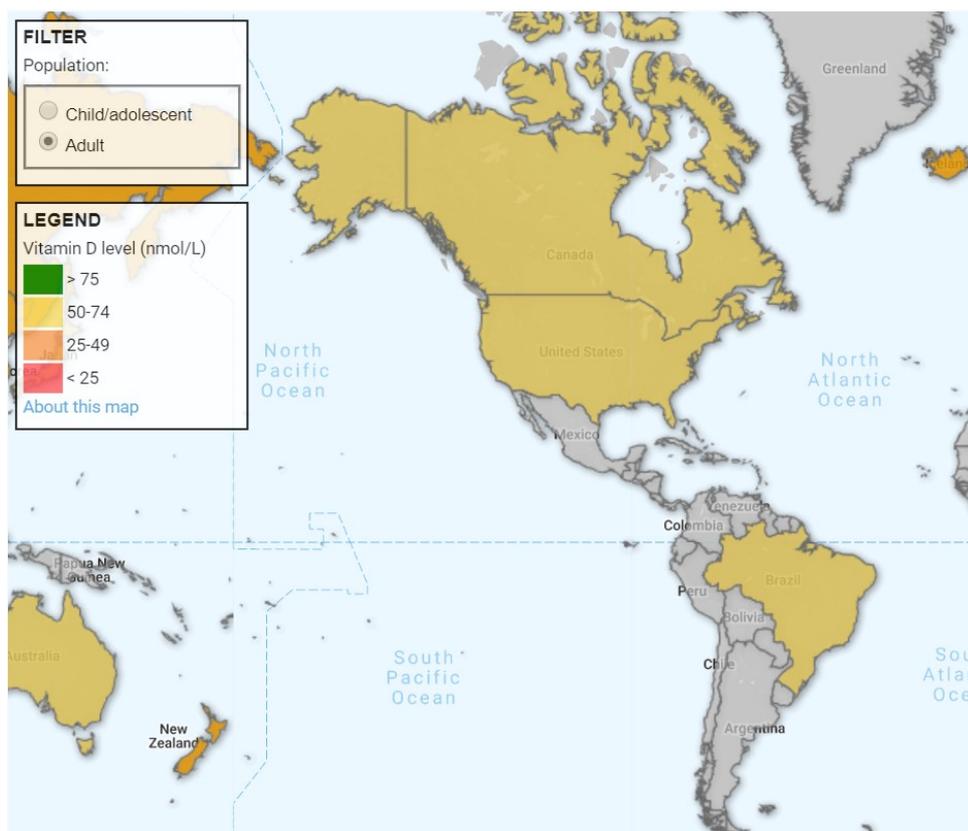
La grande prévalence de l'insuffisance en vitamine en Asie du Sud peut être expliqué en partie par les habitudes vestimentaires et le port de vêtements couvrants, et la pigmentation cutanée. Par ailleurs, la forte proportion de personnes carencées en milieu urbain peut être expliqué par la pollution atmosphérique et une moindre activité de plein air (20).

En ce qui concerne les études menées au sein des populations de pays d'Asie du Sud-Est, elles sont moins nombreuses.

Sur une population de femmes ménopausées, les pourcentages de taux inférieurs à 30 ng/ml en Thaïlande, Malaisie, Japon, et Corée du Sud étaient respectivement de 47 %, 49 %, 90 % et 92 % (20,35).



***Figure 4 : Cartographie mondiale de l'insuffisance en vitamine D (IOF)***

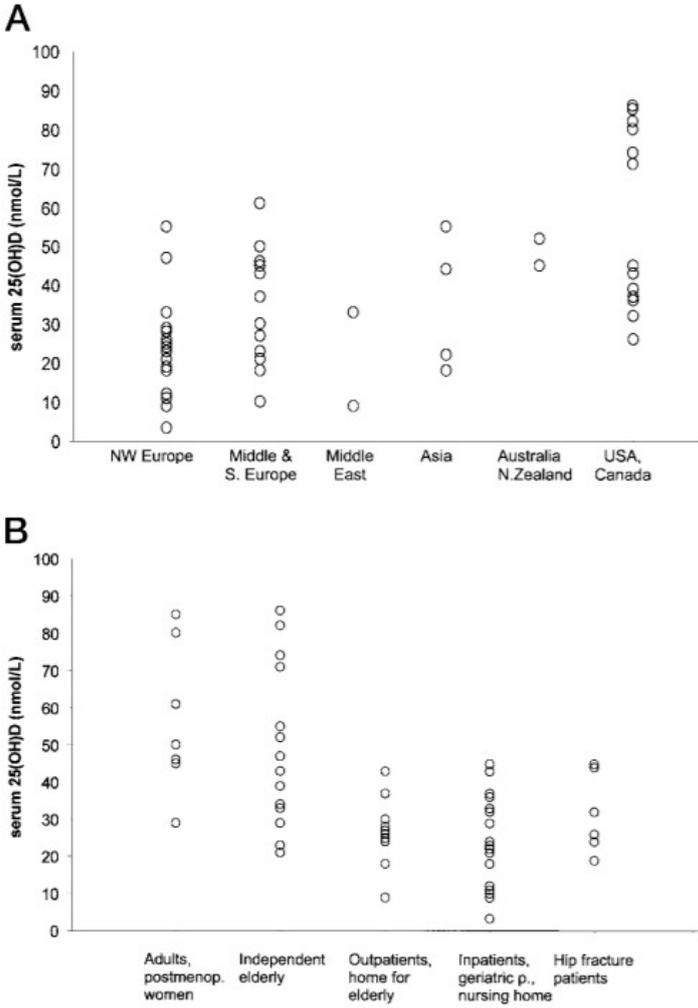


***Figure 5 : Cartographie mondiale de l'insuffisance en vitamine D, suite (IOF)***

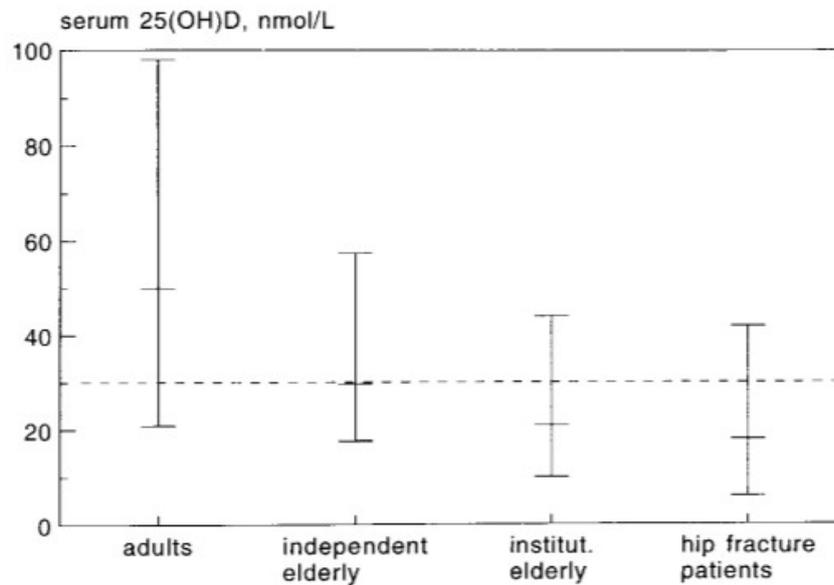
Lips et al (36), dans une étude publiée en 2001, a regroupé certaines études épidémiologiques concernant le statut vitaminique de différents groupes de populations (patients âgés autonome, adultes, patients hospitalisés, institutionnalisés, femmes ménopausées...) au sein de différents pays.

Ainsi, il semble que le statut vitaminique D est plus élevé aux États-Unis qu'en Europe (36, 37), et plus bas chez les patients atteints de maladie de Parkinson et de maladie d'Alzheimer au Japon, et chez les patients victimes d'une fractures de l'extrémité supérieure du fémur dans plusieurs pays (*figure 6*). Nous pouvons nous demander si ces différences peuvent être rattachées à des méthodes de dosages différentes.

Une autre étude (38) a retrouvé des concentrations de 25,OH-vitamine D décroissantes d'un groupe de patients adultes jusqu'aux patients hospitalisés pour une fracture de hanche, en passant dans l'ordre décroissant par les patients âgés autonomes au domicile et les patients âgés institutionnalisés (*figure 7*).



**Figure 6** : Statut vitaminique D selon A) la région géographique et B) selon le groupe de patients inclus (40)



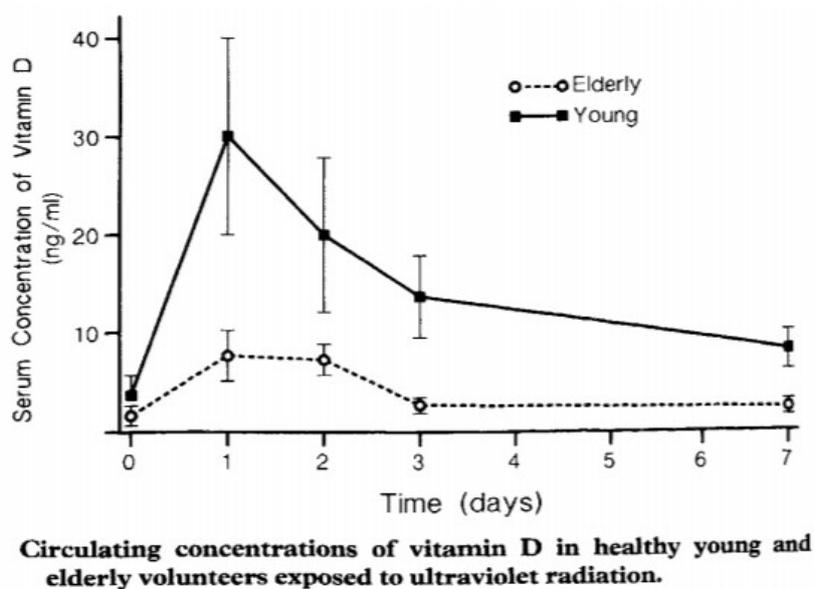
**Figure 7 : Statut vitaminique D selon les catégories de patients (38)**

d) Chez la personne âgée

Les personnes âgées sont des sujets particulièrement à risque d'hypovitaminose D.

En effet, plusieurs facteurs peuvent expliquer cette forte prévalence dans cette population.

Parmi ceux ci, nous pouvons citer la diminution de la synthèse cutanée, notamment par une moindre exposition au soleil, ainsi qu'une réduction du taux de 7-déhydrocholestérol, estimée à 25 % par rapport au sujet jeune (17, 39, 40) (figure 8).



**Figure 8 :** Graphique représentant les concentrations de vitamine D circulante après 7 jours d'exposition à un rayonnement UV pendant 7 jours, chez 6 volontaires âgés de 20 à 30 ans et chez 6 patients âgés de 62 à 80 ans (40)

L'exposition solaire afin de synthétiser de manière optimale la vitamine D doit être de 20 à 30 minutes chaque jour, sur au moins 30 % du corps, entre les heures de 10 et 15h à des intensités lumineuses équivalentes aux mois de juin à octobre (41). La faible exposition solaire et l'utilisation de crèmes solaires réduisent donc la synthèse de vitamine D.

Les apports alimentaires sont également moins importants, les insuffisances d'organe, en particulier rénale et hépatique, un éventuel syndrome de malabsorption, une obésité, une perte urinaire sur un syndrome néphrotique, ou une augmentation du catabolisme notamment iatrogénique (corticoïdes, anti-épileptiques, immunosuppresseurs), sont autant de facteurs favorisant la survenue d'une insuffisance vitaminique D (17).

Les patients institutionnalisés sont particulièrement à risque.

Ainsi, l'étude LASA publiée en 2005 et menée aux Pays-Bas chez 453 patients âgés de 65 ans et plus retrouvait que 8 % des hommes et 14 % des femmes ont un taux de vitamine inférieur à 10 ng/ml, et 45 % et 65 % un taux inférieur à 20 ng/ml. Cette étude retrouvait par ailleurs que l'IMC, le tour de taille, étaient inversement corrélés au taux de 25-OH, vitamine D et positivement corrélés à la concentration de PTH (28).

L'étude NHANES menée aux États-Unis retrouvait que 11 %, 27 % et 78 % des participants masculins de plus de 70 ans avait un taux de 25,OH-vitamine D respectivement inférieur à 15 et 20 et 30 ng/ml. Pour les femmes de plus de 70 ans, 16,5 %, 34 % et 77 % d'entre elles avaient respectivement des taux inférieurs à 15, 20 et 30 ng/ml (31).

Plusieurs études françaises ont également mis en évidence une forte prévalence de la carence en vitamine D dans cette population à risque (*tableau 7*).

Référence	Population	Lieu	Prévalence de l'insuffisance en vitamine D
Étude DHEage [11]	280 sujets en bonne santé 50 % de femmes 60-79 ans	Paris	88 %
Bruyère <i>et al.</i> [19]	8 532 européennes ménopausées 100 % de femmes Age moyen 74,2 ans	Europe France toutes régions	79,6 % 90,4 %
Étude EPIDOS [20]	752 sujets en bonne santé 100 % de femmes Age moyen 80,2 ans	Amiens, Lyon, Montpellier, Paris, Toulouse	90,2 %
Barreto <i>et al.</i> [21]	140 insuffisants rénaux chroniques 39,3 % de femmes Age moyen 67 ans	Amiens	76 %
Fardellone <i>et al.</i> [17]	126 patients institutionnalisés 78,6 % de femmes Age moyen 84 ans	Picardie, Paris, Montpellier	100 %
Annweiler <i>et al.</i> [18]	399 patients hospitalisés en court séjour gériatrique 69,2 % de femmes Age moyen 84,5 ans	Angers	92,5 %
Schmidlin <i>et al.</i> [22]	165 patients hospitalisés en gériatrie 64,9 % de femmes Age moyen 86 ans	Grenoble	98,2 %
Crétel <i>et al.</i> [23]	51 patients hospitalisés en court séjour gériatrique 68,6 % de femmes Age moyen 84,4 ans	Marseille	94 %

**Tableau 7:** *Prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez la personne âgée (25OHD<30ng/mL) dans des études françaises (17)*

### **III. Effets osseux et extra-osseux de la vitamine D**

#### **1. Effets osseux de la vitamine D**

##### a) Rachitisme et ostéomalacie

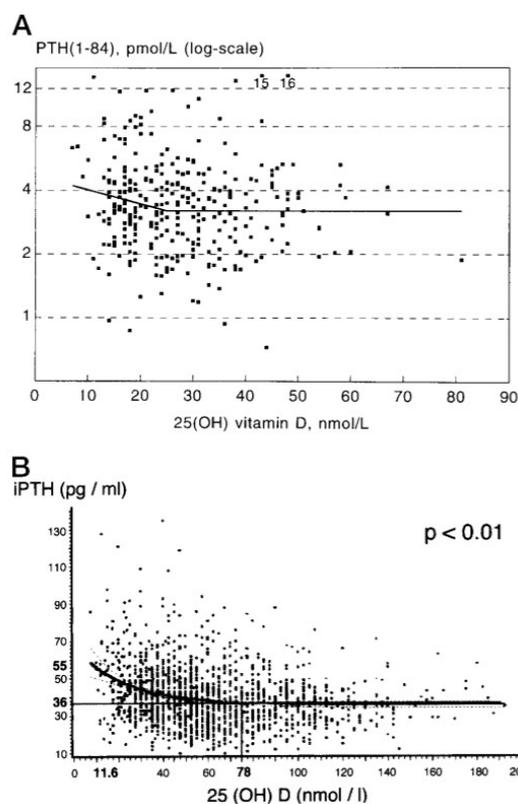
Les conséquences d'un déficit en vitamine D sont nombreux.

Parmi les plus reconnus, le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte en font partie. Ces pathologies osseuses sont caractérisées par une fragilité osseuse accrue.

En effet, lors de la croissance et du développement du squelette chez l'enfant, ce déficit entraîne un défaut de maturation des chondrocytes et inhibe la minéralisation normale des cartilages de croissance. Ceci entraîne un élargissement des plateaux épiphysaires des os long (noueures épiphysaires), la formation de nodosités saillantes au niveau des articulations costo-sternales (chapelet costal), et un hyperparathyroïdisme secondaire associé à des troubles du métabolisme phospho-calcique. En effet, la diminution du taux de vitamine D entraîne une augmentation de la PTH avec un coefficient de corrélation de 0,20 à 0,30 (*figure 9*), et ce mécanisme est l'un des principaux pouvant expliquer la pathogénicité des fractures (41-43).

Ainsi, les os sont moins rigides dû à une moindre minéralisation, et entraînent, entre autre, des déformations des os longs.

Chez l'adulte, les plateaux épiphysaires sont fusionnés. L'hyperparathyroïdie secondaire à l'hypovitaminose D entraîne la promotion de l'ostéoclastogénèse, favorisant ainsi l'accélération de la perte osseuse, et une augmentation du risque de fracture de fragilité et des douleurs osseuses (18).



*Figure 9 : A. Relation de corrélation négative entre le taux de vitamine D et de la PTH chez 330 femmes de plus de 70 ans (modèle de régression linéaire) (1). B : Relation de corrélation négative entre le taux de vitamine D et de la PTH chez 1569 adultes issue de l'étude SUVIMAX (42)*

#### b) Vitamine D et fractures :

Différentes études ont été menées afin de documenter un éventuel effet anti-fracturaire de la vitamine D.

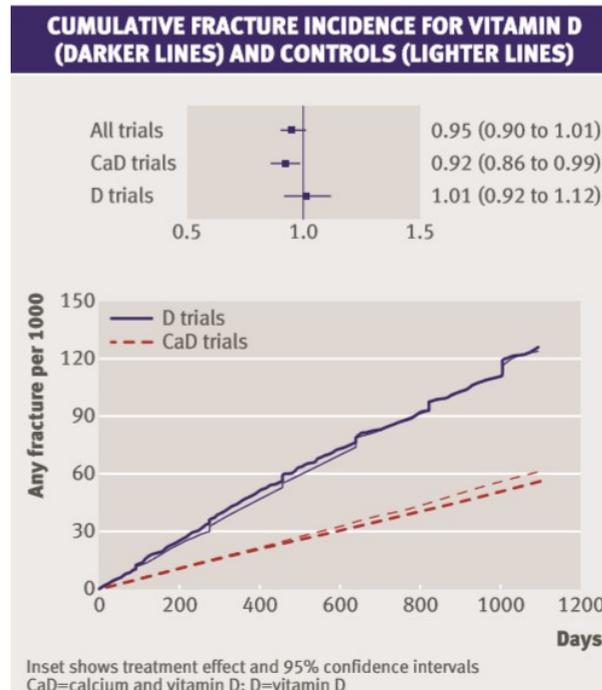
LeBoff et al. (44) a ainsi retrouvé que les femmes ménopausées admises pour une fracture du col du fémur avaient des taux de vitamine D significativement plus bas que ceux des groupes contrôles, composés de femmes ayant ou non une ostéoporose sans fracture de hanche. 50 %

des femmes du groupe témoin avaient un taux de vitamine D inférieur à 30 nmol/l. Par ailleurs, 36,7 % de ces patientes avaient des concentrations de PTH supérieures à 6,84 pmol/l, et leurs taux de N-leptopeptide, un marqueur de résorption osseuse, étaient significativement plus élevés ( $p < 0,004$ ) par rapport au groupe contrôle de patientes non ostéoporotiques.

Une autre étude observationnelle (45) a inclus 72337 femmes ménopausées, et parmi celles-ci, 603 ont présenté une fracture du col du fémur suite à un traumatisme de basse à moyenne cinétique.

Les femmes consommant 12,5 µg de vitamine D par jour ou plus avaient un risque de survenue d'une fracture du col du fémur 37 % plus faible par rapport à celles consommant moins de 3,5 µg de vitamine D par jour (RR = 0.63; 95% CI: 0.42, 0.94). Par ailleurs, la consommation de calcium n'avait pas d'impact significatif sur la survenue d'une fracture du col du fémur.

La méta-analyse DIPART retrouve que la supplémentation en vitamine D associée à une supplémentation calcique réduit le risque de survenue de tout type de fractures (HR 0.92, 95%, IC : 0.86 - 0.99, P=0.025) et de survenue de fractures de hanche ( HR 0.74, IC : 0.60 - 0.91, P=0.005) (46) (*figure 10*).



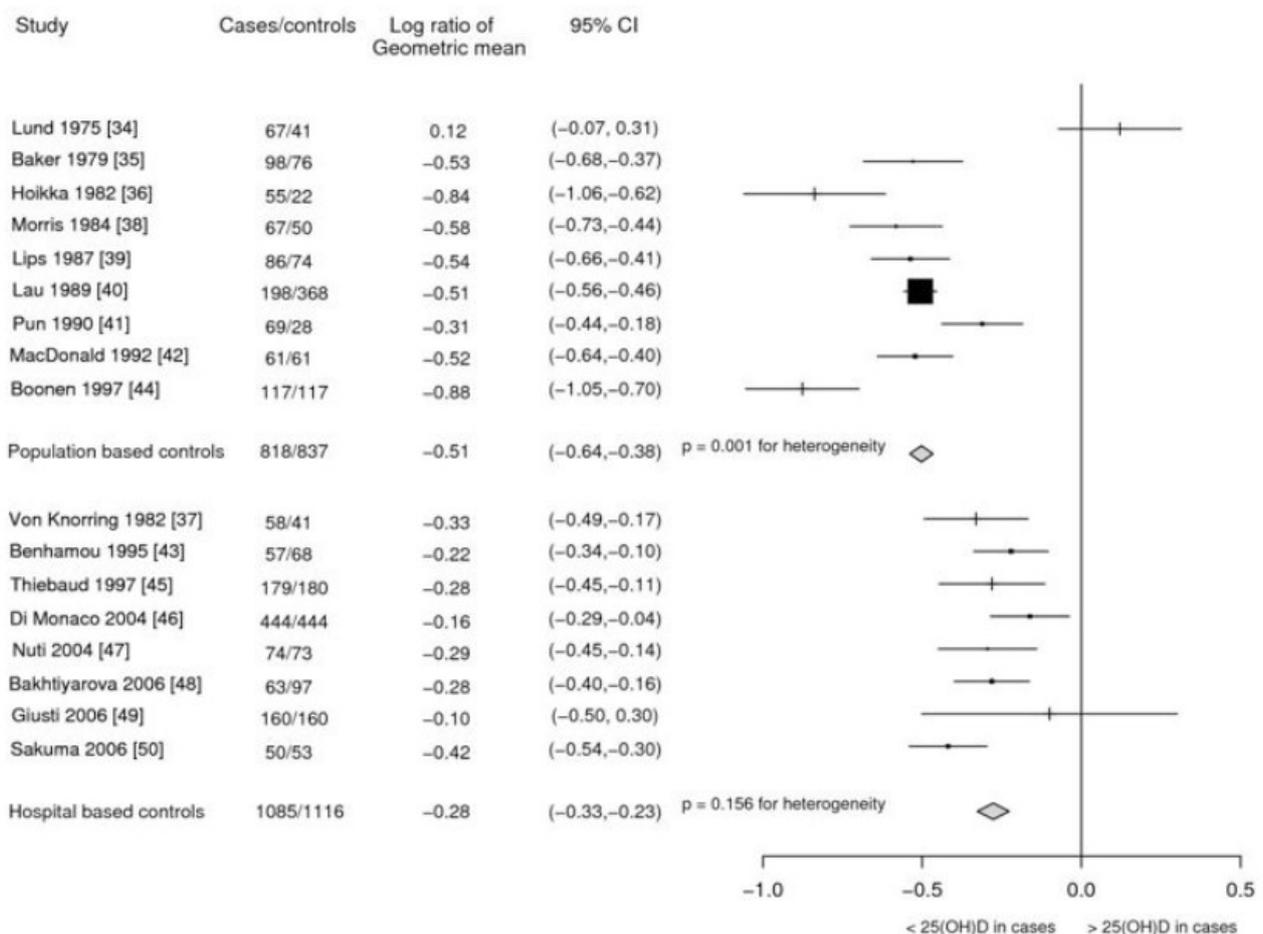
**Figure 10 : Incidence de survenue de fractures après supplémentation en vitamine D, associée ou non à une supplémentation calcique (46)**

La méta-analyse de Lai. Et al (47) regroupe 17 études cas-témoins et 3 études de cohorte évaluant la relation entre concentration de vitamine D et la survenue d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (tableau 8). Sur 15 des 17 études cas-témoins, le taux de 25,OH-vitamine D était significativement plus bas dans les groupes de cas avec une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (figure 11).

Auteur	Année	Réf.	Résultat clinique observé	Nb études	Event / N patients Cas / Témoin	Intervention	[25(OH)D] (nmol/L)	P (%)	RR (IC 95) OR (IC 95)
Lai	2010	(59)	Fractures de l'ESF	9 Cas-témoin	818/837 <sup>†</sup>	NA	NA	89,5	-0,51 (-0,64 ; -0,38) <sup>§</sup>
				8 Cas témoin	1085/1116 <sup>‡</sup>	NA	NA	34,1	-0,28 (-0,33 ; -0,23) <sup>§</sup>
				1 Cohorte (NHANES III)	156 / 1917	NA	>62,5 Vs <62,5	NA	0,64 (0,46 - 0,89)
				1 Cohorte (WHI)	400 / 39793	NA	<47,5 Vs >70	NA	1,71 (1,05 - 2,79)
				1 Cohorte	332 / 9704	NA	<47,5 Vs >47,5	NA	1,20 (0,7 - 1,9)

<sup>§</sup> : Rapport logarithmiques des moyennes géométriques (-0,51 = 25(OH)D 40% plus bas ; -0,28 : 25(OH)D 24% plus bas) ; <sup>†</sup> : Témoins choisis parmi la population ; <sup>‡</sup> : Témoins choisis parmi les patients de l'hôpital ; Vs : Versus ; NA : Non applicable ; NR : Non renseigné ; ESF : extrémité supérieure du fémur

**Tableau 8 : Études incluses dans la méta-analyse de Lai, Et Al et principales caractéristiques (12)**



**Figure 11 : Concentrations de vitamine D du groupe témoin (avec fracture de l'ESF) comparées au groupe contrôle dans les 17 études cas témoins incluses dans la méta analyse de Lai, Et Al (47)**

L'étude RECORD (48) ne retrouvait pas d'effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D, associée ou non à une supplémentation calcique, sur le risque de survenue de fractures. Il est possible que l'effet de la supplémentation est plus important chez les patients ayant des concentrations de vitamine D et/ou de calcium basses. Cependant, la valeurs de 25,OH vitamine D à l'inclusion n'étaient disponible que chez 1,1 % des participants.

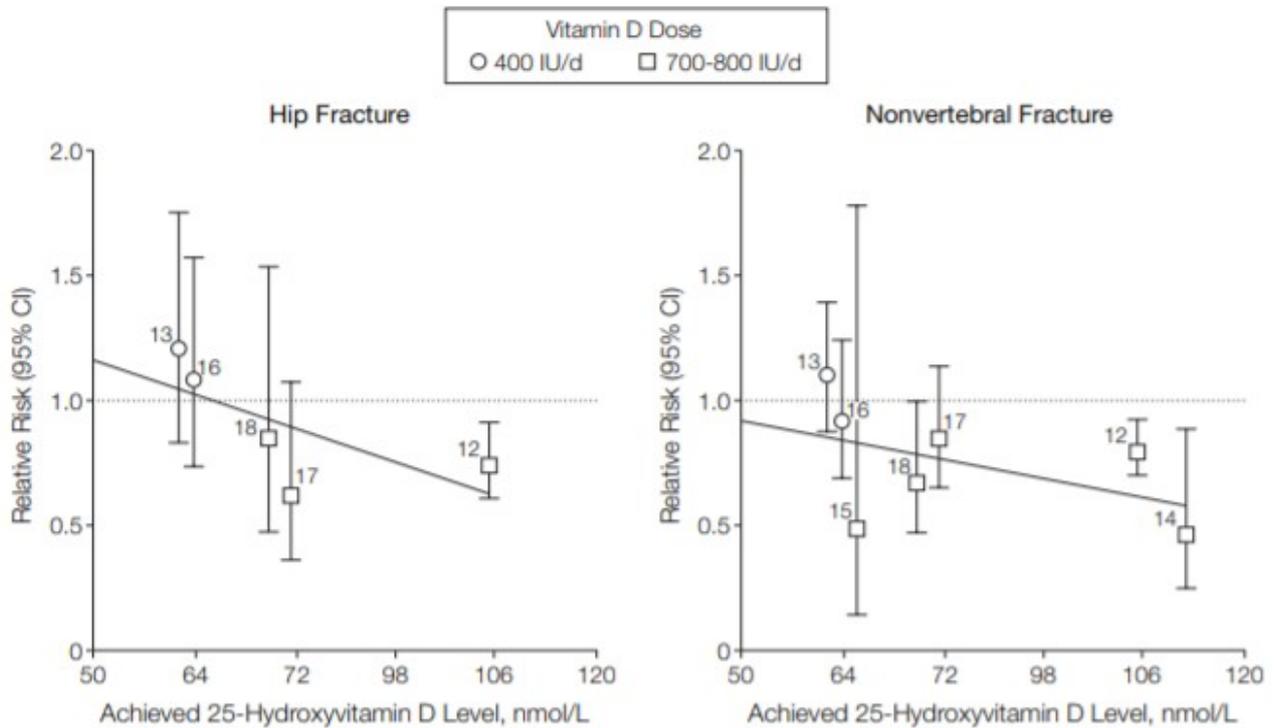
Une cochrane de 2014 (49) a inclus 53 essais contrôlés randomisés, avec un total de 91 791 participants, dont 31 essais évaluant l'effet de la supplémentation vitaminique, associée ou non à une supplémentation calcique, sur la survenue d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur ou de fracture tout type confondu. Les 22 autres essais évaluait l'impact d'une supplémentation par 1-alpha-hydroxyvitamine D3 sur la survenue de fracture tout type confondu. Il ressort que la supplémentation en vitamine D seule ne prévient pas la survenue de fractures de l'ESF ou de tout type de fracture. La supplémentation vitaminique associée à une supplémentation calcique est associée à une réduction significative du risque de survenue d'une fracture de hanche et de fracture non vertébrale.

Deux autres méta-analyses arrivent à la même conclusion (50,51), en particulier au sein d'une population âgée et/ou institutionnalisée.

Il existe cependant une grande hétérogénéité concernant les doses de vitamine D administrées, l'observance n'a pas toujours été rapportée, ni le taux de vitamine D atteint après supplémentation.

Bischoff-Ferrari et al. (52), dans une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés menés chez des participants de 60 ans et plus, retrouve que pour une supplémentation dite à haute dose de vitamine D (700-800 UI/jour), associée ou non à une supplémentation calcique, le risque de fracture de hanche et de fracture non vertébrale est respectivement diminué de 26 et 23 %,

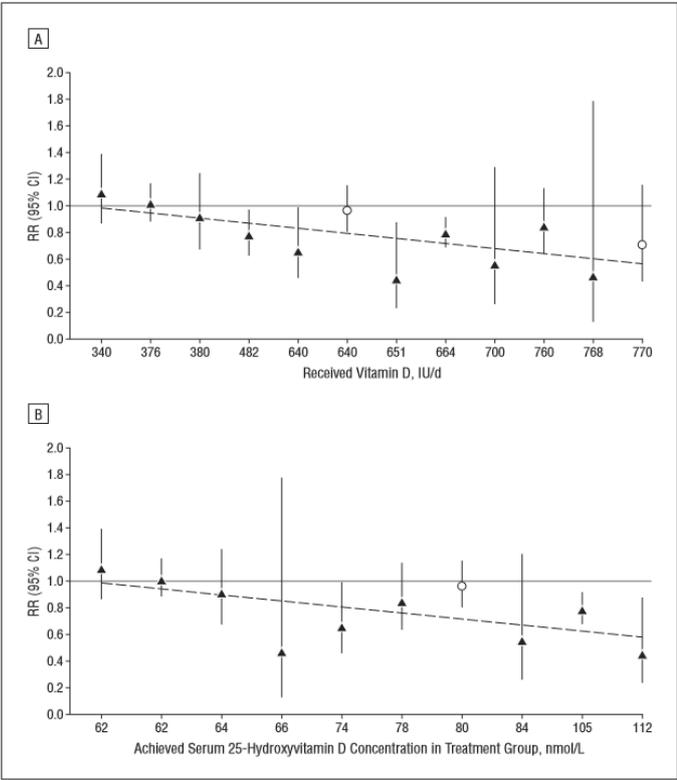
comparativement à une supplémentation calcique seule ou un placebo (*figure 12*). En revanche, une supplémentation vitaminique à la dose de 400 UI par jour ne réduit pas ce risque.



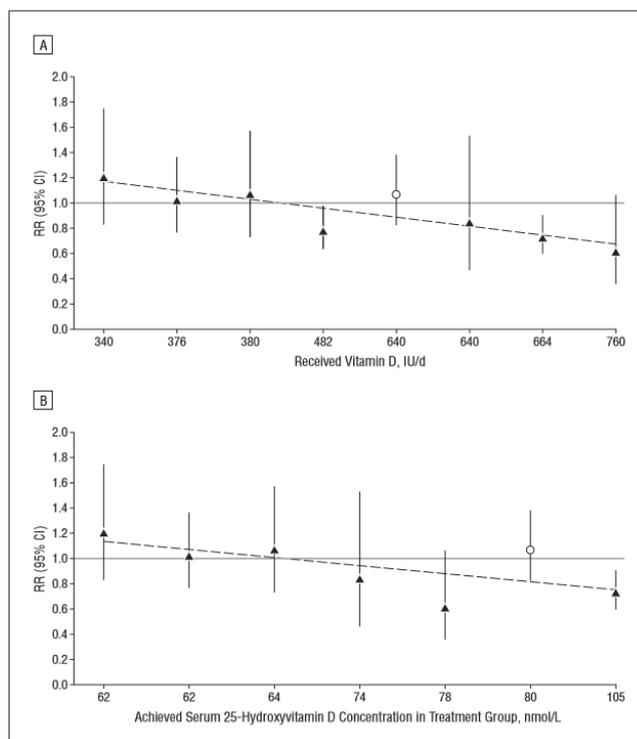
**Figure 12 :** *Efficacité sur la survenue de fractures de hanche et de fractures non vertébrales selon les taux de vitamine D après supplémentation par 400 et 700-800 UI/jour (52)*

Une autre méta-analyse de Bischoff-Ferrari menée en 2009 (53), retrouve que des doses de 400 UI ou moins ne montrent pas de réduction significative du risque de survenue de fractures, tandis que des doses de 482 à 770 UI/jour entraînent une réduction significative de ce risque de 20 et 18 % concernant respectivement la survenue de fractures de hanche et de fractures non vertébrales.

Cette méta-analyse confirme ainsi que l'effet anti-fracturaire (fractures de hanche et fractures non vertébrales) de la vitamine D augmente avec la dose administrée et la concentration de 25,OH-vitamine D atteinte après supplémentation (figure 13 et 14).



**Figure 13 :** *Risque relatif de survenue de fractures non vertébrales en fonction de la dose de vitamine administrée (A) et le taux de vitamine D atteint après supplémentation (B) (53)*



**Figure 14 :** *Risque relatif de survenue de fractures de hanche en fonction de la dose de vitamine administrée (A) et le taux de vitamine D atteint après supplémentation (B) (53)*

Enfin, une troisième méta-analyse de Bischoff-Ferrari et al, suggère que plus la supplémentation en vitamine D est administrée en quantité suffisante (800 UI ou plus par jour), moins l'effet de la supplémentation calcique est importante. Dans cette méta-analyse, ces doses permettent une réduction de 30 % du risque de survenue de fractures de hanche et de 14 % du risque de survenue de fractures non vertébrales (54).

c) Vitamine D, histologie osseuse et densité minérale osseuse (DMO) :

La biopsie osseuse non décalcifiée, après un double marquage à la tétracycline, permet le diagnostic d'ostéomalacie en montrant une hyperostéïdose et une augmentation du délai de minéralisation.

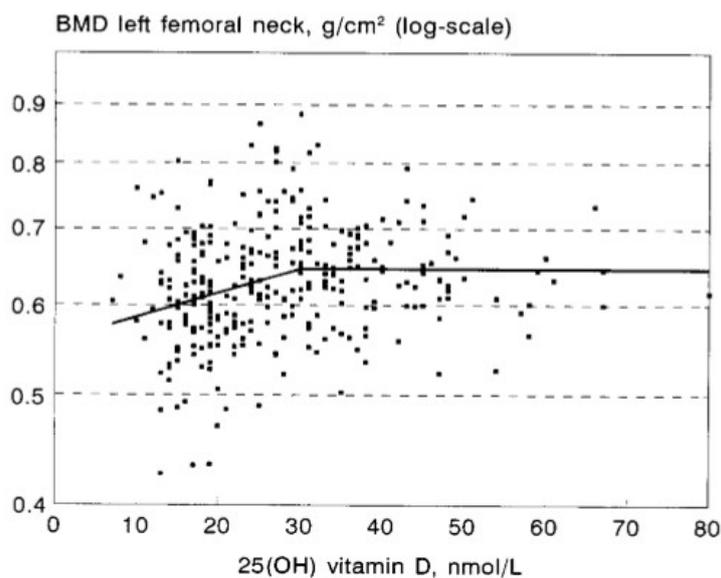
Lips et. Al (41) rapporte certaines études ayant analysé des biopsies osseuses (crête iliaque ou col fémoral) chez des patients opérés pour fracture de hanche (*tableau 9*). Le diagnostic d'ostéomalacie dans ces études a été porté dans 0 à 37 % des cas.

First or only author	Ref.	Country	No. of Patients	Percentage "osteomalacia"	Criteria <sup>a</sup>	Comments <sup>a</sup>
Chalmers (1969)	7	UK	130	20	OV/BV > 6%	12% Radiological or biochemical abnormalities
Hodkinson (1971)	109	UK	35	0	O.Th	6 Patients Looser zones
Jenkins (1973)	110	UK	45	30	OV/TV > 0.5%	10% O.Th > 15 µm in patients with osteoarthritis
Aaron (1974)	111	UK	125	37	OS/BS > 25% or calcif. front < 60%	5 Patients frank osteomalacia (9%)
Faccini (1976)	112	UK	51	"many"	Not specified	Both present in 21% of patients
Wootton (1979)	113	UK	80	8	Osteoid lamellae ≥ 4	
Wilton (1987)	114	UK	201	4	OV/BV > 5%	
Hordon (1990)	115	UK	78	12	OS/BS ≥ 25% O.Th > 13 µm	9/78 With osteomalacia mean O.Th. 20.9 µm, mean OV/BV 12.5%
Compston (1991)	116	UK	49	2	O.Th > 15 µm and Calcification front < 60%	
Robinson (1992)	117	UK	81	0	OV/BV > 5% or OS/BS > 25%	
Alhava (1974)	118	Finland	104	6	Histology, x-rays, alk. phosphatase	Decalcified biopsies
Hoikka (1982)	119	Finland	50	24	OV/BV > 3.4%	
Lund (1982)	120	Denmark	20	5	O.Th > 12 µm	Serum 25(OH)D 48 nmol/liter in osteomalacic patients
Lips (1982)	96	Netherlands	89	0	O.Th > 15 µm	
Eid (1978)	121	Qatar	69	26	O.Th.	5 Patients Looser zones
Evans (1981)	122	Australia	31	10%	OS/BS ↑, tetracycline surface ↓	
Wicks (1982)	123	Australia	95	0		abs. osteoid vol. < 0.1% in all biopsies
Sokoloff (1978)	124	USA	31	26	OS/BS > 8.6%	Low grade osteomalacia
Johnston (1985)	125	USA	32	15	OV/BV > 5%	

<sup>a</sup> OV/BV, Osteoid volume; O.Th, osteoid thickness; OV/TV, absolute osteoid volume; OS/BS, osteoid surface; abbreviations are according to ASBMR histomorphometry nomenclature committee (107).

***Tableau 9 : Hyperostéïdose sur biopsie osseuse chez les patients hospitalisés pour fracture de hanche (41)***

En ce qui concerne l'impact de la carence en vitamine D sur la densité minérale osseuse, il existe une relation positive (55-57). En effet, il semble qu'en deçà de 30 nmol/l, la DMO diminue. Au delà de ce seuil, cette relation n'est pas retrouvée. Cette relation apparaît plus importante au niveau de l'os cortical (col fémoral) qu'au niveau de l'eau trabéculaire (trochanter). La DMO au col fémoral semble inférieure de 5 et 10 % à la norme pour des valeurs de vitamine D respectivement de 20 et 10 nmol/l (*figure 15*) (55).



***Figure 15 : Relation entre DMO et valeurs de 25-OH, vitamine D (55)***

En cas d'ostéomalacie, l'os ostéoïde nouvellement formé n'est pas minéralisé.

En cas d'hyperparathyroïdisme secondaire, l'os ostéoïde est formé en moindre quantité et sa minéralisation est moindre.

Plusieurs études ont ainsi mis en évidence une relation entre la baisse du taux de 25,OH-vitamine D, apports faibles en vitamine D, et diminution de la densité minérale osseuse.

Une méta-analyse de 2002 (58) retrouve que la supplémentation en vitamine D, associée ou non à du calcium, permet une augmentation de la densité minérale osseuse au niveau du rachis lombaire à un an de traitement, ainsi qu'au niveau du col fémoral à cinq ans de traitement. L'efficacité était supérieure avec une supplémentation par vitamine D hydroxylée au-delà d'une dose de 50 µg, aux quatre sites retenus dans cette méta-analyse (DMO corps entier, rachis lombaire, col fémoral, avant bras) (tableau 10). Il faut cependant noter que le design des études incluses dans cette méta-analyse variaient, en particulier sur les méthodes de supplémentation, et l'association ou non à du calcium.

Bone density site	Type standard/ hydroxylated	Trial year	Dose	No. of Trials	Sample size (n)	Weighted mean difference (95% CI)	P value	Test of heterogeneity P value
Total body	Standard	Final [yr 1-3]	All	3	508	0.40 (-0.25, 1.05)	0.23	<0.01
	Hydroxylated	Final [yr 1-3]	All	1	39	2.06 (0.72, 3.40)	<0.01	-
Lumbar spine	Standard	1	All	4	563	0.86 (0.17, 1.54)	0.01	0.10
	Standard	2-5	All	4	608	-0.40 (-2.06, 1.25)	0.63	<0.00
	Hydroxylated	1-2	0.43 µg	1	56	-1.00 (-6.45, 4.45)	0.72	-
	Hydroxylated	1-2	0.60-0.75 µg	2	89	4.60 (3.19, 6.01)	<0.01	0.35
	Hydroxylated	1-2	1.0 µg	2	97	2.45 (1.47, 3.42)	<0.01	0.60
Combined forearm	Standard	1-2	All	5	597	-0.48 (-1.18, 0.22)	0.18	0.42
	Hydroxylated	Final [1-3]	0.25-0.43 µg	3	240	-0.47 (-1.17, 0.33)	0.77	0.31
	Hydroxylated	Final [1-3]	0.50-1.00 µg	6	206	9.79 (3.39, 16.18)	<0.01	<0.01
Femoral neck	Standard	Final [yr 1-5]	All	5	862	0.98 (0.10, 1.85)	0.03	0.22
	Hydroxylated	Final [yr 1-5]	All	1	34	2.46 (-7.80, 12.72)	0.64	-

**Tableau 10 : Mesure de la DMO sur 4 sites différents, après supplémentation par vitamine D standard et hydroxylée (58)**

Une autre méta-analyse, de Guyat et. Al (59), a analysé différents essais contrôlés randomisés évaluant l'effet de différents traitements anti-ostéoporotiques, du calcium et de la vitamine D, versus placebo, concernant la survenue de fractures et la DMO.

A propos de la supplémentation en vitamine D, 8 études évaluant la survenue de fractures ont été incluses. Les auteurs retrouvent un effet significatif de la supplémentation sur la survenue de fractures vertébrales (tableau 11).

6 études incluses dans cette méta-analyse (59) évaluaient l'efficacité de la vitamine D sur l'amélioration de la DMO. L'efficacité de la vitamine D est retrouvée au niveau des hanches et de l'avant bras, mais n'est pas retrouvé pour la DMO corps entier (*tableau 12*).

De la même manière par rapport à la méta analyse décrite précédemment, l'efficacité de la vitamine D hydroxylée est significativement plus importante qu'avec la vitamine D standard. Aussi, l'association de la vitamine D au calcium à haute dose (plus de 500 mg), semble augmenter l'efficacité de la vitamine D standard au niveau de la DMO au rachis lombaire et de la DMO corps entier (59).

Intervention	No. of trials/patients	Relative risk (95% CI)	Relative risk P value	Heterogeneity P value
Calcium	5 (576)	0.77 (0.54–1.09)	0.14	0.40
Vitamin D	8 (1130)	0.63 (0.45–0.88)	<0.01	0.16
Alendronate (5–40 mg)	8 (9360)	0.52 (0.43–0.65)	<0.01	0.99
Etidronate (400 mg)	9 (1076)	0.63 (0.44–0.92)	0.02	0.87
Risedronate	5 (2604)	0.64 (0.54–0.77)	0.01	0.89
Calcitonin <sup>a</sup>	1 (1108)	0.79 (0.62–1.00)	0.05	n/a
Raloxifene	1 (6828)	0.60 (0.50–0.70)	0.01	n/a
HRT	5 (3117)	0.66 (0.41, 1.07)	0.12	0.86
Fluoride (4 yr)	5 (646)	0.67 (0.38, 1.19)	0.17	0.01

<sup>a</sup> Due to the potential for publication bias, we are presenting the estimate for the larger RCT estimate from the PROOF trial. The pooled estimate for calcitonin from the PROOF trial and the three smaller studies combined is 0.46 (95% CI 0.25–0.87,  $P = 0.02$ ,  $n = 1404$ ).

***Tableau 11 : Effets des différentes thérapeutiques analysées sur la survenue de fractures vertébrales (59)***

Site	Intervention (years)	No. of trials/patients	Weighted mean difference <sup>a</sup> (95% CI)	P value	Heterogeneity P value
Combined hip	Calcium	8 (830)	1.64 (0.70, 2.57)	<0.01	0.04
	Vitamin D	6 (896)	1.00 (0.22, 1.78)	0.01	0.32
	Alendronate 5 mg (2 yr)	8 (8146)	3.37 (30.5, 3.69)	<0.01	0.04
	Alendronate 10–40 mg (2 yr)	5 (1443)	4.24 (3.45, 5.02)	<0.01	0.05
	Risedronate 5 mg (1.5–3 yr)	7 (2397)	2.73 (2.32, 3.15)	<0.01	0.85
	Etidronate (1–3 yr)	8 (800)	2.35 (3.94, 7.44)	<0.01	0.63
	Calcitonin 350–800 IU/wk	9 (513)	3.80 (–0.32, 7.91)	0.07	<0.01
	Raloxifene (2–3 yr)	4 (6033)	2.11 (1.68, 2.53)	<0.01	0.13
	HRT (2 yr)	9 (1139)	4.12 (3.45, 4.80)	<0.01	0.16
	Forearm	Calcium	6 (615)	1.91 (0.33, 3.50)	0.02
Vitamin D		13 (988)	3.26 (0.48, 6.05)	0.02	<0.01
Alendronate 5 mg (2 yr)		6 (2646)	1.15 (0.93, 1.36)	<0.01	0.95
Alendronate 10–40 mg (2–4 yr)		2 (565)	2.08 (1.53, 2.63)	<0.01	0.30
Risedronate 2.5–5 mg (1.5 yr)		1 (648)	0.70 (–0.60, 2.00)	0.29	–
Etidronate (1–3 yr)		4 (368)	1.11 (–1.16, 3.38)	0.34	0.24
Calcitonin 350–800 IU/wk		8 (468)	3.02 (0.98, 5.07)	<0.01	<0.01
Raloxifene (1 yr)		2 (359)	0.65 (–0.06, 1.35)	0.07	0.63
HRT (2 yr)		14 (1225)	4.53 (3.68, 5.36)	<0.01	<0.01
Total body		Calcium	4 (358)	2.05 (0.24, 3.86)	0.03
	Vitamin D	4 (547)	0.65 (–0.05, 1.35)	0.07	<0.01
	Alendronate 5 mg (3 yr)	3 (2497)	1.84 (1.46, 2.21)	<0.01	0.23
	Alendronate 10–40 mg (3 yr)	2 (469)	2.73 (2.27, 3.20)	<0.01	0.35
	Risedronate	–	–	–	–
	Etidronate (1–3 yr)	1 (134)	0.97 (0.39, 1.55)	<0.01	–
	Calcitonin	–	–	–	–
	Raloxifene	2 (511)	1.33 (0.37, 2.30)	0.01	0.11
	HRT (1 yr)	6 (771)	3.50 (1.90, 5.12)	<0.01	<0.01

<sup>a</sup> Weighted mean difference calculated using a random-effects model.

### **Tableau 12 : Effets des différentes thérapeutiques analysées sur la DMO (59)**

Enfin, un essai contrôlé randomisé (60) a étudié l'efficacité d'une supplémentation par 700 UI de vitamine D associé à 500 mg de calcium par jour pendant 3 ans versus placebo, sur l'amélioration de la DMO chez des hommes et femmes de 65 ans ou plus.

A trois ans de traitement, une amélioration modérée de la DMO corps entier, du col fémorale et rachis a été retrouvée (tableau 13). L'incidence de fractures non vertébrales était également réduite.

SUBJECTS AND SITE	ALL SUBJECTS (N= 389)			SUBJECTS COMPLETING STUDY (N= 318)		
	PLACEBO GROUP (N= 202)	CALCIUM-VITAMIN D GROUP (N= 187)	P VALUE	PLACEBO GROUP (N= 170)	CALCIUM-VITAMIN D GROUP (N= 148)	P VALUE
	percent change			percent change		
All subjects						
Femoral neck	-0.70±5.03 (201)	+0.50±4.80 (185)	0.02	-0.45±5.07 (170)	+0.81±4.44 (148)	0.02
Spine (L2-L4)	+1.22±4.25 (197)	+2.12±4.06 (180)	0.04	+1.27±4.31 (166)	+2.56±3.93 (145)	0.006
Total body	-1.09±1.71 (199)	+0.06±1.83 (186)	<0.001	-1.04±1.71 (168)	+0.30±1.58 (148)	<0.001
Men						
Femoral neck	-1.35±4.70 (90)	+0.95±4.07 (85)	<0.001	-0.88±4.59 (77)	+0.91±3.92 (71)	0.01
Spine (L2-L4)	+1.74±3.85 (89)	+2.93±3.42 (84)	0.03	+2.03±3.69 (76)	+3.34±3.33 (70)	0.03
Total body	-0.85±1.53 (88)	+0.34±1.40 (86)	<0.001	-0.67±1.47 (75)	+0.48±1.34 (71)	<0.001
Women						
Femoral neck	-0.17±5.25 (111)	+0.11±5.34 (100)	0.70	-0.09±5.43 (93)	+0.71±4.90 (77)	0.31
Spine (L2-L4)	+0.78±4.54 (108)	+1.41±4.45 (96)	0.32	+0.63±4.71 (90)	+1.85±4.32 (75)	0.09
Total body	-1.29±1.82 (111)	-0.17±2.11 (100)	<0.001	-1.34±1.84 (93)	+0.14±1.76 (77)	<0.001

\*Plus-minus values are means ± SD. The number of subjects for whom data were available is shown in parentheses. An interaction of sex with study group was statistically significant only at the femoral neck in all subjects (P= 0.05); the P value for this interaction in subjects who completed the study was 0.36.

**Tableau 13 : Effet de la supplémentation par 700 UI de vitamine D associée à 500 mg de calcium sur la DMO (60)**

## **2. Effets extra-osseux**

### **a) Vitamine D, effets musculaire et chutes**

#### **- Effets musculaires**

Le rachitisme et l'ostéomalacie s'accompagne d'une perte de la force musculaire.

Il a été démontré la présence des récepteurs de la vitamine D, les récepteurs VDR, au niveau des cellules musculaires (61,62). La vitamine D exerce au sein de la cellule musculaire une action génomique lente et non génomique rapide (*tableau 14*).

En effet, il existe deux types de récepteurs de la 1,25-OH<sub>2</sub>vitamine D : un membranaire et un nucléaire.

Ainsi, l'activation du récepteur VDR nucléaire entraîne la formation d'un complexe par hétérodimérisation : le complexe VDR-RXR (63-66). Ce complexe est responsable de l'action génomique de la vitamine D, qui consisterait en la régulation du flux calcique cellulaire, permettant notamment la capture du calcium après une contraction musculaire au sein du réticulum sarcoplasmique. Ces modifications de la concentrations intracellulaire de calcium semblent ainsi jouer un rôle sur la contraction et relaxation myofibrillaire (62,64,67-69). Une autre action de la vitamine D au niveau génomique consisterait aussi en la régulation du transport du phosphate à travers la membrane cellulaire, ainsi que du métabolisme phospholipidique (70).

L'action génomique de la vitamine D aurait également un impact sur la prolifération cellulaire et la différenciation en fibres musculaires matures.

A côté de ces effets génomiques, dits « lents », il semble exister des effets non génomiques, ou non transcriptionnel, plus rapides. La vitamine D permet l'activation rapide de la voie des MAP-kinases (63,64,69,71-75), permettant la prolifération des cellules musculaires. Une autre voie est activée par la 1,25-OH<sub>2</sub>vitamine, la voie Notch, permettant la prolifération des cellules musculaires progénitrices. Ainsi, sur un modèle de rats âgés, une carence en vitamine D entraîne une réduction de la voie de signalisation Notch, qui induit une atrophie musculaire chez ces rats (76).

De plus, des biopsies musculaires réalisées chez des patients déficitaires en vitamine D ont mis en évidence une atrophie des fibres musculaires de type II. Il existe également un élargissement de l'espace inter-fibrillaire, une infiltration graisseuse, des inclusions de glycogène et une fibrose (64,77,78). Une étude contrôlée randomisée retrouve que la supplémentation quotidienne par 1000 UI de vitamine D chez 46 patients âgés ayant un antécédent d'AVC, permettait d'augmenter le diamètre et le nombre des fibres musculaires de type II après une durée de suivie de deux ans. Les patients à l'inclusion étant tous déficitaires en vitamine D avec des concentrations inférieure à 10 ng/ml.

<b>Effets</b>	<b>Modèles d'étude</b>	<b>Mécanismes d'action</b>
Différenciation cellulaire	Myotubes en culture, souris KO VDR-/-	Génomique, MAPK kinase
Prolifération cellulaire	Myotubes en culture, rats âgés	Génomique, MAPK kinase, voie Notch
Homéostasie calcique	Myotubes en culture	Régulation de la captation du calcium par la cellule et par le réticulum sarcoplasmique
Anabolisme protéique	Myotubes en culture, rats	Régulation de la synthèse protéique, activation de la voie mTOR
Utilisation du glucose	Myotubes en culture	Activation de la voie de l'insuline

***Tableau 14 : Résumé des différentes actions de la vitamine D au sein du muscle squelettique***

Plusieurs études observationnelles et interventionnelles retrouvent donc une association positive entre un taux sérique de 25-OH, vitamine D optimal, la supplémentation en vitamine D, et amélioration des capacités musculaires et la diminution du risque de survenue de chutes. A l'inverse, certaines études ne retrouvent pas d'association significative. Des auteurs avancent l'hypothèse que des doses de supplémentation trop faibles et/ou l'inclusion de patients non déficitaires dans ces études peuvent expliquer en partie ces résultats (79). Des difficultés d'observance du traitement sont également rapportée.

Une étude réalisée sur 4100 patients ambulatoire âgés de plus de 65 ans a retrouvé qu'une concentration en vitamine D inférieure à 40 ng/ml entraînait une diminution significative de la force musculaire (80).

Concernant l'association entre le statut vitaminique D, la supplémentation et l'amélioration des fonctions musculaires, plusieurs études observationnelles ont retrouvé une corrélation positive.

Ainsi, Bischoff-Ferrari et. Al met en évidence, chez 319 patients âgés en moyenne de 74,2 ans chez les femmes et 76,7 ans chez les hommes, que 12 % des femmes et 18 % des hommes avaient des taux de 25-OH, vitamine D inférieur à 12 ng/ml. Il existe une modeste mais significative corrélation positive entre le taux de 1,25-OH, vitamine D et la force d'extension des membres inférieurs dans les deux sexes, et entre le taux de 25-OH, vitamine D et force d'extension des membres inférieurs chez les hommes seulement (74).

Une seconde étude a retrouvé que, chez 246 patients hospitalisés et 103 patients au domicile, les concentrations de 25,OH-vitamine D étaient positivement corrélées à la force musculaires des membres supérieurs, la capacité à monter des escaliers. Les taux de calcidiol étaient également significativement plus bas chez ceux ne pratiquant pas d'activité physique régulière, et chez ceux ayant présenté une chute dans le mois précédent (81).

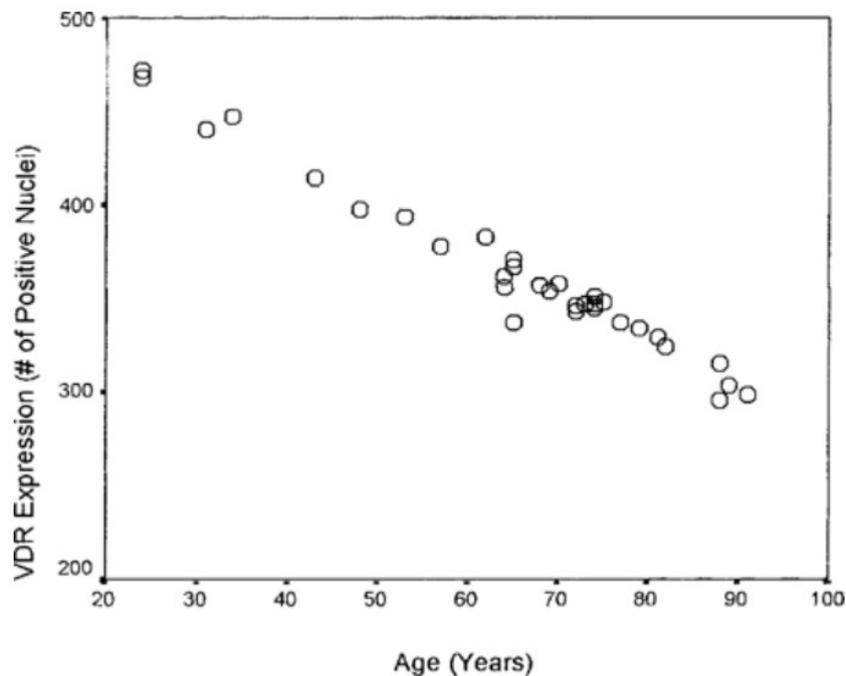
Selon une autre étude observationnelle (82), un taux de 25,OH-vitamine D inférieur de 40 ng/ml entraîne une réduction de la force de préhension de la main et une diminution du périmètre de marche sur 6 minutes, chez 63 femmes âgées en moyenne de 82,5 ans vivant en collectivité (tableau 15).

	25-Hydroxycholecalciferol* (nmol/l)		P value†
	< 40 (n=50)	≥ 40 (n=13)	
Grip strength (kPa)	45.5 ± 20.0	59.8 ± 26.6	< 0.05
Distance walked (m)	149 ± 111	273 ± 115	< 0.01

\*Normal value ≥ 40 nmol/l.  
†Student's *t* test.

**Tableau 15 : 25-OH, vitamine D, force de préhension et périmètre de marche (82)**

Le nombre de VDR au sein des cellules musculaires diminue avec l'âge, indépendamment du site de biopsie et du taux de 25-OH, vitamine D (*figure 16*) (83).



**Figure 16: Expression des VDR selon l'âge (83)**

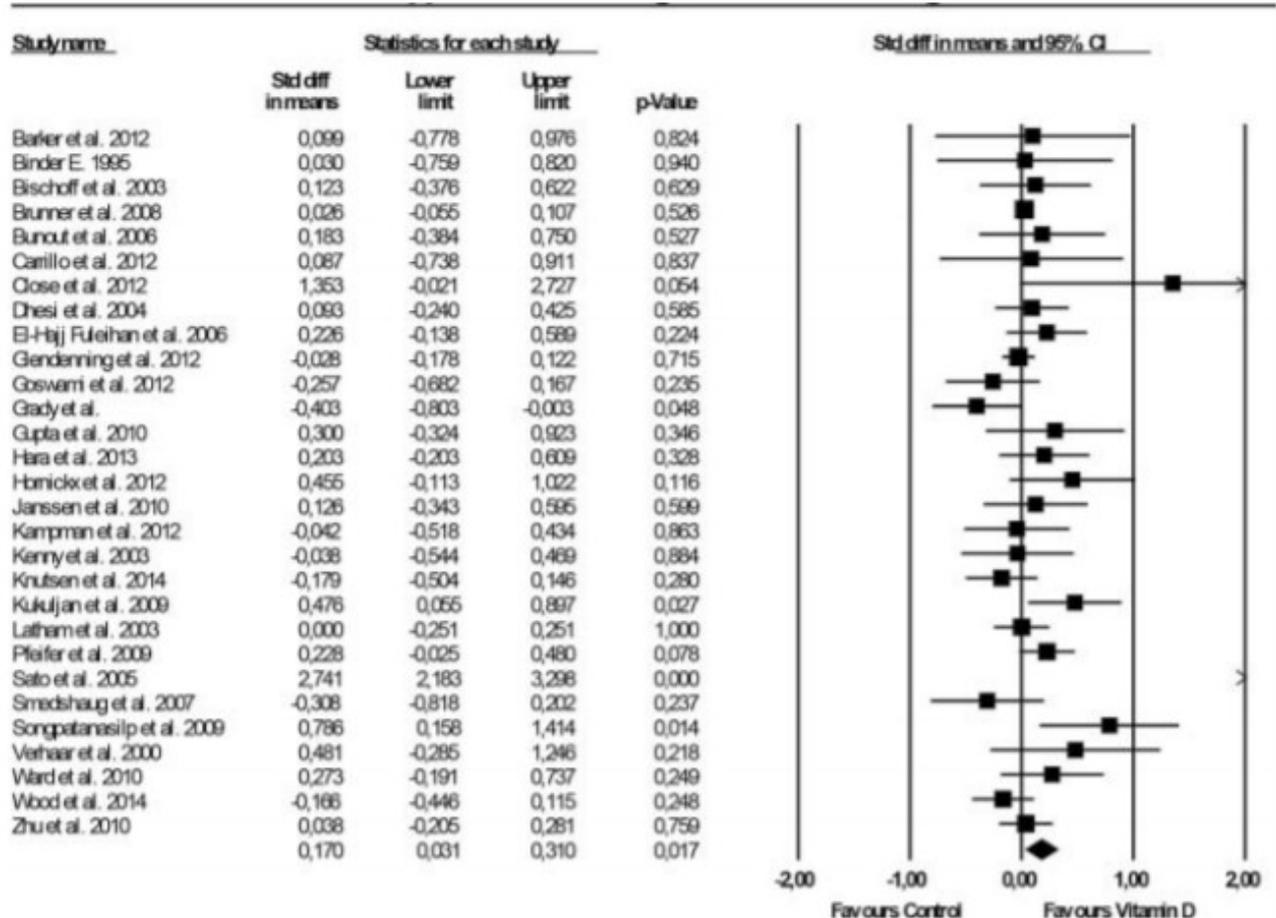
Après une supplémentation par 0,5 pg/jour de calcidiol pendant 6 mois, un essai contrôlé randomisé a retrouvé une amélioration significative de la force d'extension du genou et de la distance de marche sur deux minutes chez des femmes dont l'âge moyen était de 76 ans (84).

Un essai contrôlé randomisé, mené en Australie chez 302 femmes âgées de 70 à 90 ans et ayant des concentrations de 25-OH, vitamine D inférieures à 24 ng/ml, a identifié que le groupe recevant 1000 UI de vitamine D par jour associé à 1000 mg de calcium, versus une

supplémentation en calcium seul, améliorerait de façon significative la force d'extension et d'adduction de la hanche et le test *Time Up and Go* (85).

Une méta-analyse a inclus 30 essais contrôlés randomisés afin d'étudier l'effet de la supplémentation en vitamine D sur les fonctions musculaires. Ainsi, la supplémentation en vitamine D permet une modeste mais significative amélioration de la force musculaire globale (29 études) (86) (*figure 17*). En analysant les différents types de forces musculaires étudiés, la supplémentation améliore la force musculaire des membres inférieurs, mais pas des membres supérieurs (hand grip). Cependant, le test d'hétérogénéité est calculé à 77,7 %. Enfin, toujours dans cette méta-analyse, la supplémentation ne permet pas d'augmentation de la masse musculaire (6 études) ni la puissance musculaire (5 études) (86). A noter que, encore une fois, l'effet de la supplémentation était significativement plus important chez les patients ayant des concentrations de vitamine D initiales basses à l'inclusion, ici inférieures à 30 ng/ml (63,86).

La même équipe d'auteurs arrivait aux mêmes conclusions concernant l'amélioration de la force musculaire après supplémentation dans une deuxième méta-analyse de 19 essais contrôlés randomisés, avec une hétérogénéité non significative entre les études (Q-value = 23.6; P = 0.21; I2 = 19.6% ).



**Figure 17 : Supplémentation en vitamine D et force musculaire (76). Hétérogénéité : Q-value 125.4; P .001; I2 77.7% (86)**

Enfin, une méta-analyse (87) incluant 17 RCT ne mettait pas en évidence d'effet positif de la supplémentation sur l'amélioration de la force musculaire chez les patients ayant une concentration de 25-OH, vitamine D supérieure à 25 nmol/l. Dans deux essais, l'effet de la supplémentation permettait de façon significative d'améliorer la force musculaire aux membres inférieurs lorsque le taux de vitamine D à l'inclusion était inférieur à 25 nmol/l.

## - Chutes

En ce qui concerne l'effet de la vitamine D sur la survenue de chutes, plusieurs études ont mis en évidence un effet positif de la supplémentation.

Une étude publiée en 2006 a mis en évidence que des concentrations de 25-OH, vitamine D inférieures à 25 nmol/l entraîne de façon significative une augmentation du risque de chutes, notamment chez des patients de plus de 75 ans (88). Des résultats similaires, en particulier chez les femmes, sont retrouvés dans un étude japonaise incluant 2957 hommes et femmes, âgés de 65 à 92 ans (89).

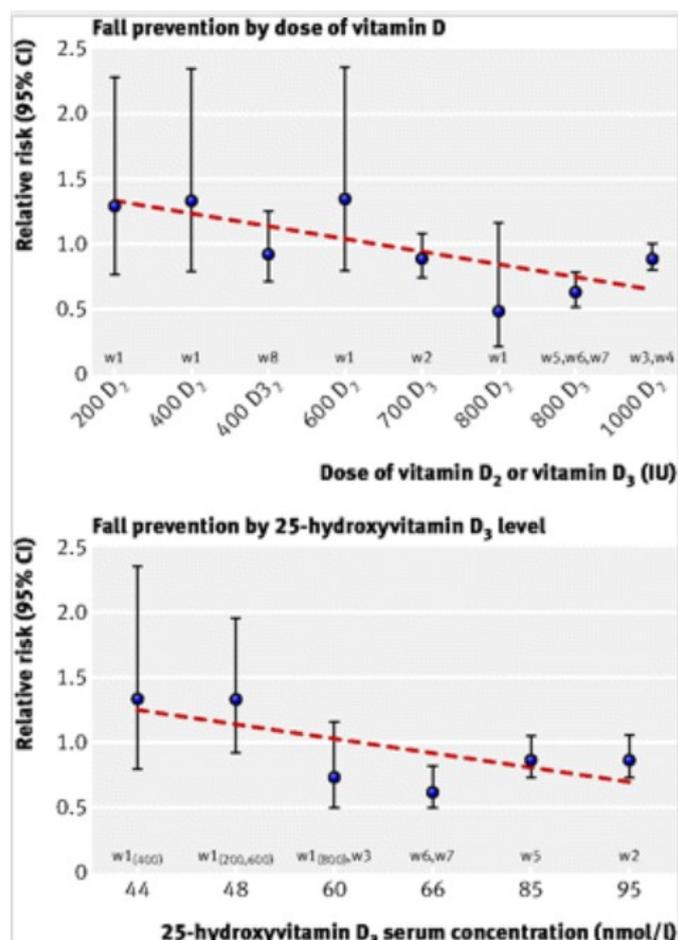
De la même façon, deux autres études de 1999 et 2004 retrouve qu'un taux de 25-OH, vitamine D bas, ainsi qu'une concentration de PTH élevée, entraîne une augmentation du risque de chute chez des patients âgés (90,91).

Une étude clinique menée sur 242 patients âgés ayant des taux de vitamine inférieurs à 75 nmol/l à l'inclusion, souligne que la supplémentation par 800 UI de vitamine D associé à 1000 mg de calcium, versus une supplémentation en calcium seul, permettait de réduire le risque de chutes de 39 % sur une période de suivi de 20 mois (92). Un autre essai clinique arrive à la même conclusion, après avoir comparer l'effet d'une supplémentation par 800 UI de vitamine D associée à 1200 mg de calcium versus du calcium seul. La réduction du nombre de chutes par personne était de 49 % (93).

Une méta-analyse de Bischoff-Ferrari et. Al (94) incluant 8 RCT, soit 2426 participants au total, arrive à la conclusion qu'une supplémentation dite à haute dose, c'est à dire avec des posologies quotidiennes comprises entre 700 et 1000 UI per os, ou que des concentrations finales de vitamine comprises entre 60 et 95 nmol/l, permet de diminuer le risque de chutes de

19 % (figure 18 et 19). Cet effet positif de la supplémentation à ces doses restait significatif après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau de dépendance et le type de vitamine D administré (vitamine D2 ou D3).

Par ailleurs, suite à des analyses en sous groupes, il semble que la vitamine D3 soit plus efficace que la vitamine D2. Ainsi, l'analyse des essais ayant étudié l'effet de la vitamine D3 mettait en évidence une réduction du risque de chutes de 26 %, versus 12 % avec la vitamine D2.



**Figure 18 et 19 : Effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de chutes selon la dose et la concentration de vitamine D atteinte (94)**

Parmi les sept revues systématiques utilisées par la HAS en 2013 (*tableau 16*) pour conclure à l'efficacité ou non de la supplémentation en vitamine D sur la survenue de chutes, aucune n'étudiaient la relation entre les concentrations sériques de la vitamine D et la survenue de chutes. Ainsi, uniquement la relation entre la supplémentation et la survenue de chutes était analysée.

Le groupe d'étude conclue à l'efficacité de la supplémentation en vitamine D sur la réduction du risque de chutes chez les patients âgés de plus de 60 ans (12).

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb ECR	Durée de suivi (mois)	Event / N patients (ttt – témoin)	Intervention.	I <sup>2</sup> / Q	RR (IC 95) OR (IC 95)
Osteoporosis Canada	2010	(18)	NR	Chute	1 MA (14 ECR)	NR	21268	- Vitamine D ou Analogue	NR	0,94 (0,90-0,99)
					1 MA (3 ECR)	NR	613	- Vitamine D3 (400-800UI/j)	NR	0,83 (0,65-1,06)
					1 MA (4 ECR)	NR	1317	- Vit D +/- Ca VS Placebo ou Ca	NR	0,99 (0,89-1,11)
Bischoff-Ferrari	2009	(63)	Personnes âgées (âges moyens 67 – 80 ans)	Chuteur	7	6 - 60	435/959 - 528/962	700-1000 UI Vitamine D +/- Ca	41	0,81 (0,71 - 0,92)
					4	5 - 7	107/253 - 99/252	200-600 UI Vitamine D	0	1,10 (0,89 - 1,35)
Kalyani	2010	(64)	Adultes de plus de 60 ans	Chute	10	1 - 36	618/1505 - 683/1427	Vitamine D +/- calcium	7	0,86 (0,79 - 0,93)
					26	1 - 60	NR	Vitamine D +/- calcium	66	0,86 (0,77 - 0,96)
Murad	2011	(65)	Population âgée majoritairement féminine (âges moyens 69 - 89)	Chuteur	18	ND	NR	Vitamine D (>800UI/j) +/- Ca	NR	0,82 (0,73-0,93)
					8	ND	NR	Vitamine D (<800UI/j) +/- Ca	NR	1,00 (0,72 - 1,37)
					10	ND	NR	Vitamine D seule	NR	0,97 (0,84 - 1,11)
					10	ND	NR	Vitamine D + Ca	NR	0,83 (0,72 - 0,93)
					20	ND	NR	Vitamine D +/- calcium	NR	0,90 (0,81 - 0,99)
Michael	2010	(66)	Population âgée majoritairement féminine	Chuteur	9	NR	NR/2563 - NR/3217	Vitamine D +/- Ca	3,20	0,83 (0,77-0,89)
					7	6 - 60	NR/4281 - NR/5033		69	1,00 (0,90 - 1,11)
Gillespie	2012	(67)	Personne âgées hors institution (non sélectionnées pour leur bas niveau de 25(OH)D au départ	Chuteur	13	4 - 36	5489/13041 - 5786/13716		58	0,96 (0,89 - 1,03)
					5	6 - 60	NR/4149 - NR/4905		69	1,02 (0,93 - 1,13)
					9	4 - 60	5338/12636 - 5583/13317	Vitamine D +/- Ca	55	1,00 (0,93 - 1,07)
					2	6 et 12	NR/132 - NR/128		0	0,57 (0,37 - 0,89)
Cameron	2012	(68)	Personne âgée en institution de soin ou hôpital	Chute	4	6 - 12	151/405 - 95/399		0	0,70 (0,56 - 0,87)
					5	NR	NR/2208 - NR/2395	Vitamine D +/- Ca	72	0,63 (0,46 - 0,86)
				Chuteur	6	NR	NR/2601 - NR/2585		12	0,99 (0,90 - 1,08)

**Tableau 16 : Effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de chutes sur les 7 méta-analyses retenues par la HAS (12)**

## b) Vitamine D et effets cardio-vasculaires

### - HTA

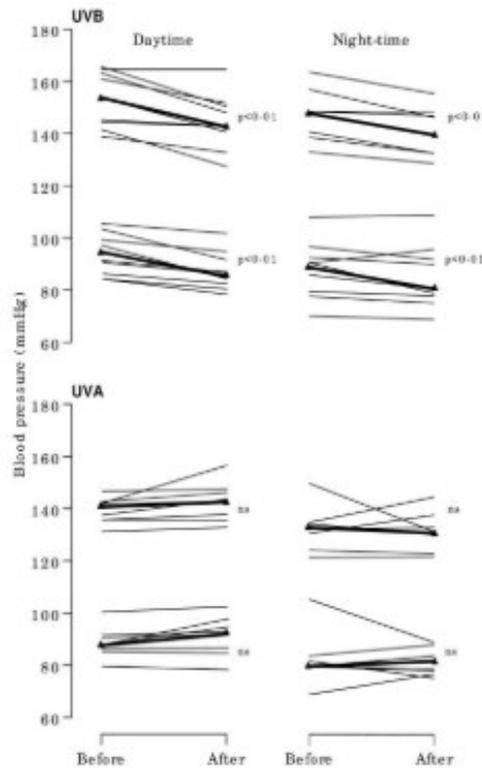
Selon différentes études, la 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sera impliqué dans la régulation du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRAA), en inhibant l'expression du gène de la rénine (95,96). En effet les souris mutées VDR (-/-) présentaient une augmentation de l'angiotensine II alors que les concentrations d'angiotensinogène hépatique étaient identiques aux souris sauvages. Les souris mutées développaient ainsi de l'hypertension et une hypertrophie cardiaque (95). Cependant, la mise en évidence de l'effet de la vitamine sur le SRAA chez l'homme est plus difficile et contestée.

Une de ces études ne retrouvait en effet pas d'association significative entre la concentration de 25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> et les mesures des tensions artérielles, les concentrations de rénine et d'aldostérone (97). Cette étude a été menée sur 248 patients hypertendus d'âge moyen de 46,8 ans et dont les concentrations en 25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> variaient de 4 à 72,2 ng/ml (soit une moyenne de 18 ng/ml). 80 % des participants avait un taux de vitamine inférieur à 25 ng/ml.

Pfeifer et. Al retrouve chez 148 femmes âgées en moyenne de 74 ans, que la supplémentation par 800 UI de vitamine associée à 1200 mg de calcium versus une supplémentation calcique seule entraîne une réduction de la pression artérielle systolique de 9,3 % (p : 0,02) soit une diminution de 5 mmHg ou plus (p : 0,04). Il n'y a avait pas de différence significative concernant la diminution de la pression artérielle diastolique (98).

Une autre étude ayant inclus un petit effectif de 18 patients a été l'effet du rayonnement UV-B versus UV-A chez les patients hypertendus.

Ainsi, l'exposition aux UV-B a permis une diminution de 6 mmHg à la fois de la pression artérielle systolique et diastolique, ainsi qu'une augmentation de 180 % du taux de 25-OH, vitamine D (*figure 20*) (99).



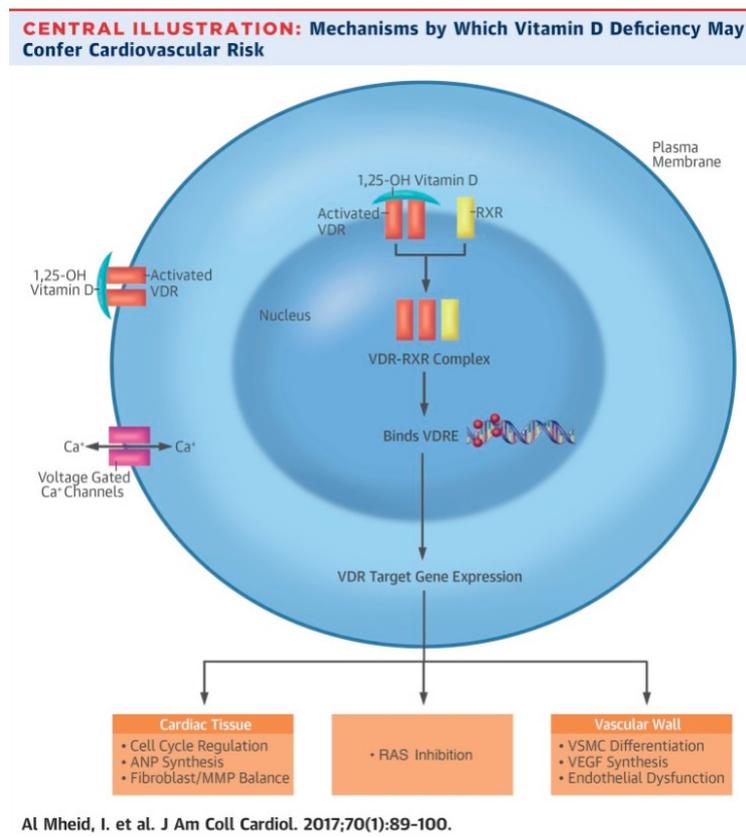
**Figure 20 : effet du rayonnement UVA et UVB sur la pression artérielle systolique et diastolique (99)**

Cependant, plusieurs études d'intervention ne retrouvent pas d'association positive entre la supplémentation vitaminique et la diminution de la tension artérielle et les résultats restent controversés (100). Certains auteurs expliquent l'absence d'association par l'utilisation de trop faibles doses de supplémentation, ou par l'absence dans certains essais de renseignements concernant les concentrations en vitamine D à l'inclusion (18).

## - Maladies cardiovasculaires

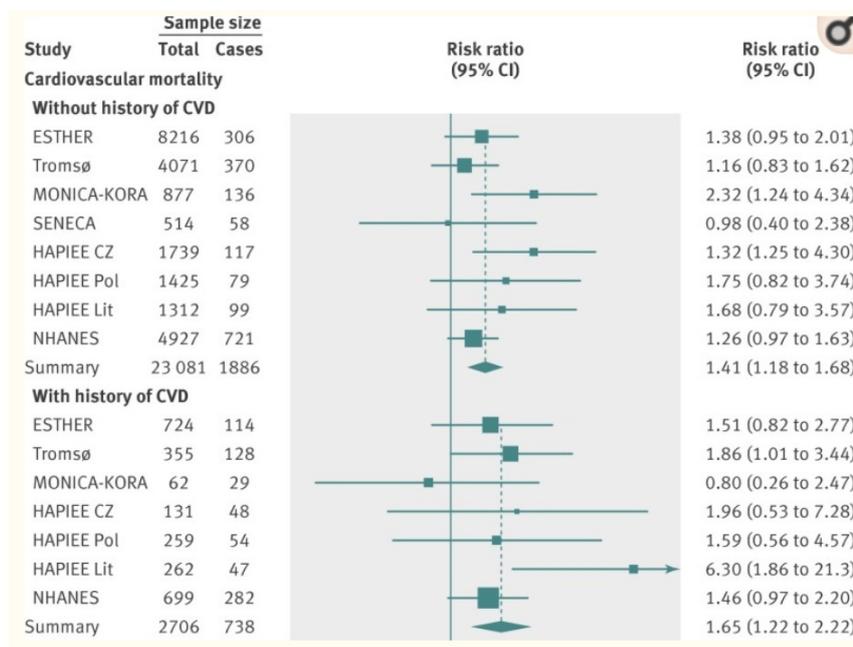
Les récepteurs de la vitamine D (VDR) et la 1-alpha-hydroxylase sont retrouvés au sein des cellules du système cardiovasculaire.

Les souris mutées VDR (-/-) présentent ainsi une augmentation de la masse ventriculaire, une augmentation du peptide atrial natriurétique, des troubles de l'homéostasie des métalloprotéases et des fibroblastes au sein du tissu cardiaque favorisant la formation d'une matrice extracellulaire fibreuse. (101-103) (figure 21).



**Figure 21 :** Explications des potentiels mécanismes impliqués dans le développement de FDRCV lié à une insuffisance vitaminique D (101)

Ainsi, plusieurs études observationnelles (104-112) et méta-analyses d'études observationnelles (113-121) retrouvent qu'un taux bas de 25-OH, vitamine D est associé à un risque plus important de mortalité toutes causes confondues, de mortalité par événements cardio-vasculaires (*figure 22*) et de survenue d'évènements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, AVC). Certaines études soulignent que cette association est d'autant plus importantes que le taux de vitamine est bas, notamment inférieur à 15 ng/ml (110,111). Par ailleurs, plus les patients sont à risque d'évènements cardio-vasculaires, plus le taux de vitamine D est bas (112).

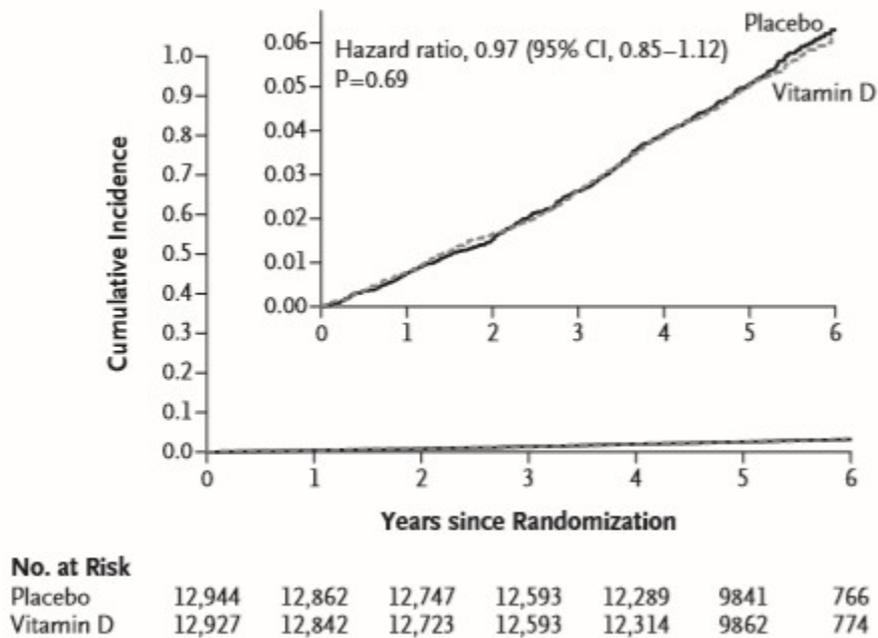


**Figure 22 : Méta-analyse d'études observationnelles sur la relation entre taux de vitamine et mortalité CV (118)**

Cependant, des études interventionnelles (122-124) et méta-analyses d'études interventionnelles (125-128) ne retrouvent pas de manière aussi évidente une diminution de la

mortalité cardio-vasculaire et/ou des évènements cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, AVC), après supplémentation en vitamine D (figure 23).

**B Major Cardiovascular Events**



**Figure 23 :** *Incidence cumulative d'évènements cardio-vasculaires après supplémentation en vitamine D versus placebo (124)*

Certains auteurs avancent cependant l'hypothèse qu'une supplémentation en vitamine D à hautes doses chez un certain type de population (femmes âgées ménopausées, patients institutionnalisés) pourrait avoir un effet positif sur la diminution de la mortalité cardiovasculaire (101,128,129).

Une étude interventionnelle a retrouvé une amélioration significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche chez des patients insuffisants cardiaques chroniques après une

supplémentation de 4000 UI de 25-OH, vitamine D3 pendant 1 an (+6.07%, 95% IC : 3.20 à 8.95;  $p < 0.0001$ ). Les auteurs ne retrouvaient cependant pas d'amélioration du test de marche sur 6 minutes (130).

Une étude observationnelle a retrouvé que les patients atteints d'une artériopathie des membres inférieurs sévère stade IV avait des taux de 25-OH, vitamine D et de calcium significativement inférieurs aux patients atteints d'une AOMI stade II, ainsi que des taux de PTH, de PAL et d'ostéocalcine significativement supérieurs. Ceci était d'autant plus vrai que les patients stade IV ressentait une importante diminution de leur qualité de vie et une restriction dans leurs activités quotidiennes.

Les auteurs avancent l'hypothèse que les patients au stade IV étaient, du fait de leur pathologie, limités dans leurs déplacements et moins exposés au soleil et donc plus sujets à être carencés (131).

### c. Vitamine D et cancer

Comme mentionné précédemment, les récepteurs de la vitamine D VDR sont présents sur les nombreuses cellules.

Certaines recherches indiquent que la vitamine D aurait un rôle dans la prolifération cellulaire et dans la prévention de la progression des cancers (18,132-134), ainsi que dans la réduction de l'angiogenèse (135).

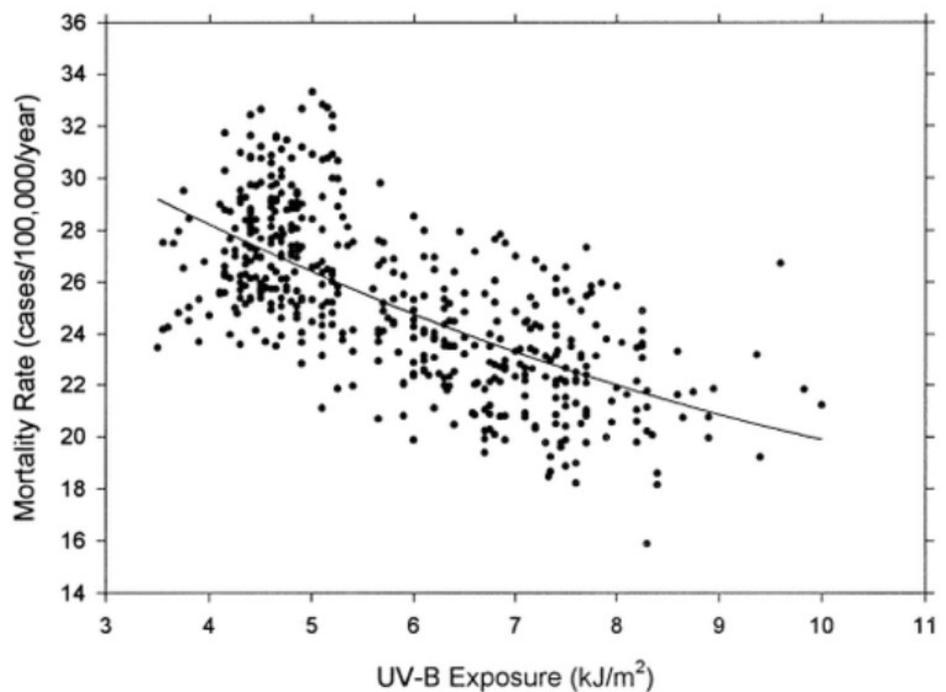
Ainsi, Tanaka et al. ont mis en évidence que, chez la souris comme chez l'homme, les cellules leucémiques présentant les récepteurs VDR traitées avec de la 1- $\alpha$ -OH, vitamine D3, inhibaient leur prolifération et étaient stimulées vers une voie de différenciation

macrophagique (136). Une seconde étude montre que la durée de vie de souris leucémiques traitées par de la 1,25-OH, vitamine D3 était allongée (137).

Cependant, l'expérimentation chez des patients atteints de syndrome myélodysplasique, traités par de la 1-alpha-OH, vitamine D3, ne retrouvait pas d'effet bénéfiques du traitement et plusieurs patients développaient une hypercalcémie sévère (138).

Plusieurs études observationnelles soulignent le lien entre la concentration de vitamine, le développement de cancers ainsi que la mortalité due au cancer (118).

Les premières études allant dans ce sens furent celles de Garland et al, mettant en lumière un taux plus élevés de cancer du sein, colon et prostate, chez les personnes vivant aux hautes latitudes des États-Unis (139-141). Le faible taux d'ensoleillement entraînerait ainsi un sur-risque de survenue de cancers et de surmortalité liée au cancer (18, 142, 143), (*figure 24*).



***Figure 24 : Mortalité annuelle liée au cancer du sein (1970-1994) et exposition aux UV-B (juillet 1992) (143)***

D'autres études observationnelles ont mis en évidence une diminution de 50 % ou plus du risque de survenue de cancer de prostate (144,145) et du colon (146) lorsque le taux de vitamine D était supérieur à 20 ng/ml. Des résultats similaires ont été retrouvés concernant le risque de survenue de cancer du sein (147,148).

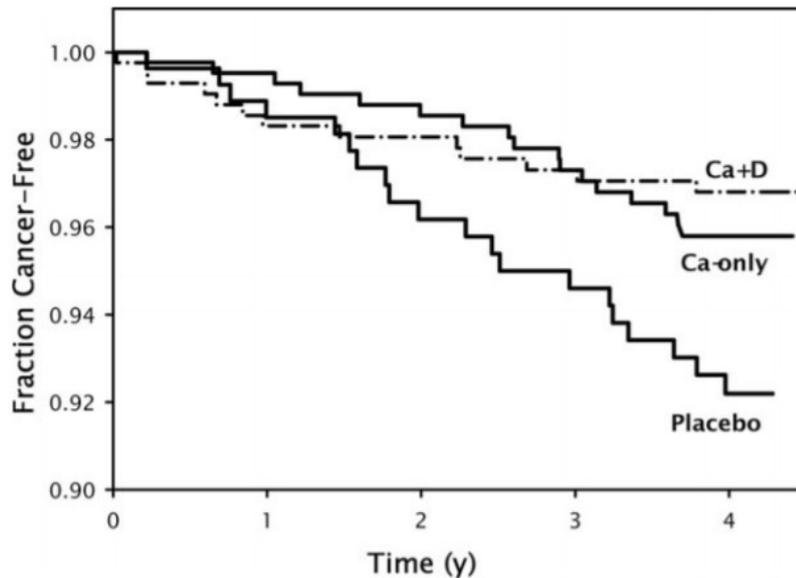
Des études in vitro menées sur le cancer de prostate ont mis en évidence une diminution de l'activité de la 1-alpha-hydroxylase dans les cellules tumorales prostatiques, par rapport aux cellules prostatiques saines. En effet, quand ces cellules n'exprimaient pas le CYP27B, une diminution de l'activité de la 1-alpha-hydroxylase était mise en évidence.

La mise en culture de ces cellules avec de la 25-OH, vitamine D ne permettait pas de réduire la prolifération cellulaire.

Ces mêmes cellules, suite à l'induction d'une mutation leur permettant d'exprimer le CYP27B, étaient ainsi capables de convertir la 25-OH, vitamine D en 1,25-OH, vitamine D et présentaient une diminution de leur prolifération (149).

Les résultats d'études interventionnelles concernant l'effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D sur le risque de survenue de cancer (124) et la mortalité liée au cancer restent controversés (125).

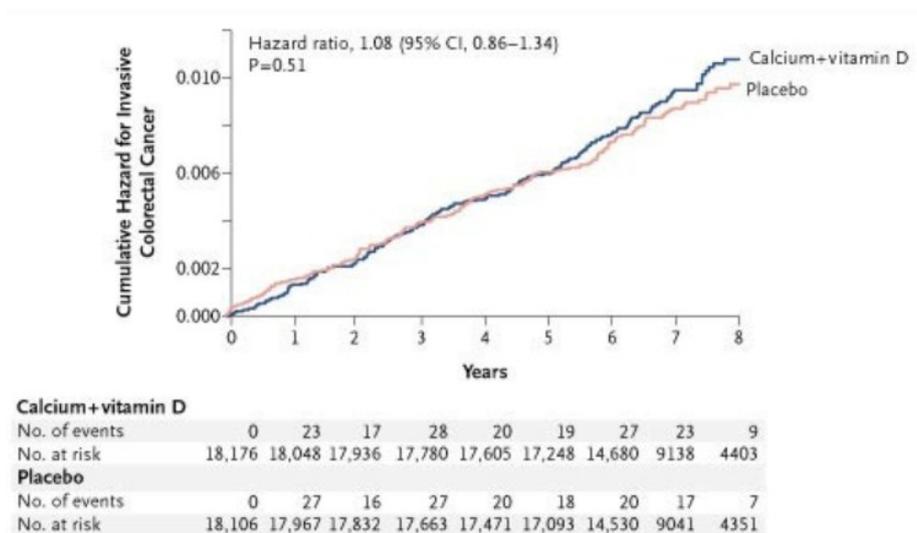
Un essai contrôlé randomisé de 4 ans menée chez 1179 femmes ménopausées a montré que la supplémentation par 1400 ou 1500 mg de calcium, ou la supplémentation par 1100 UI de vitamine D associée à du calcium permettait une réduction du risque de survenue de cancer de 60 % (150) (*Figure 25*). Dans cette étude, la concentration de vitamine D moyenne à l'inclusion était de 28,7 ng/ml  $\pm$  8,1.



**Figure 25:** *Courbe de survie (sans cancer) après traitement par vitamine D + calcium, calcium seul et placebo (150)*

Cependant, un deuxième essai randomisé mené sur 4 ans parmi 2303 patientes ménopausées, étudiant l'effet de la supplémentation par 2000 UI de vitamine + 1500 mg de calcium versus placebo ne permettait pas de conclure à un effet significatif de la supplémentation sur le risque de survenue de cancers. Le taux de vitamine D moyen à l'inclusion était de 32,8 ng/ml. Ce taux élevé peut selon les auteurs minimiser l'effet de la supplémentation (151).

Un autre essai contrôle randomisé en double aveugle de 7 ans étudiant l'effet de la supplémentation par 400 UI de vitamine D + 1000 mg de calcium (sur 18176 participantes) versus placebo (18106 femmes) sur la survenue de cancer colorectaux ne montrait pas d'effet bénéfique de la supplémentation. Les auteurs avancent l'hypothèse que l'effet a pu être minimisé par ces doses relativement faibles (152) (figure 26).



**Figure 26 :** *Incidence cumulative de cancers colorectaux (HR) dans le groupe supplémenté versus placebo (152)*

Une revue systématique d’essais étudiant l’effet de la supplémentation vitaminique D ne mettait pas en évidence de réduction significative du risque de cancer. Il existe une faible diminution de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité par cancer mais avec un fort risque d’erreur (faible effectif, biais d’attrition) (153,154).

Plusieurs méta-analyses d’essais contrôlés randomisés ne concluent pas à un effet bénéfique significatif de la supplémentation en vitamine D sur le risque de survenue de cancer, ou sur la mortalité liée aux cancers (155-157).

d. Vitamine D et effets immuno-modulateurs

L'effet de la vitamine D sur la survenue de maladies auto-immunes est sous-tendu par la présence de récepteurs VDR et de la 1-alpha-hydroxylase dans les lymphocytes T et B. La 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, vitamine D a ainsi un effet immuno-modulateur (132,133,158) par son action sur les lymphocytes T et B activés (159,160), ainsi que sur les monocytes circulants (161) et les cellules dendritiques (162).

La supplémentation en vitamine D aurait donc un rôle protecteur dans la survenue de maladies auto-immunes telles la sclérose en plaque, le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, ou encore les MICI.

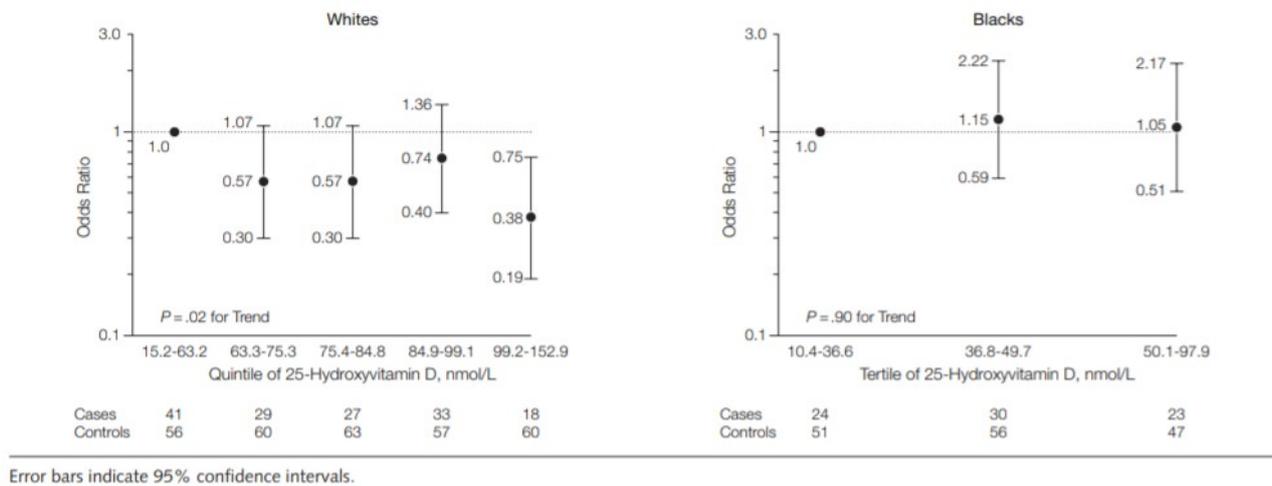
#### - Sclérose en plaque :

Les premières études épidémiologiques retrouvaient que l'incidence de la SEP augmentait avec la latitude, un taux faible d'ensoleillement et d'exposition aux UV-B (163,164).

L'administration de vitamine D induirait une diminution de l'incidence de la SEP (165), ainsi qu'une augmentation du taux de TGF-beta (transforming growth factor) chez les malades atteints de la sclérose en plaque (166).

Une étude menée in vitro conclue à l'efficacité de la 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sur la prévention de la progression de l'encéphalomyélite aiguë expérimentale chez la souris, dont les résultats peuvent selon les auteurs être extrapolés à la sclérose en plaque chez l'homme (167).

Enfin, une étude a montré qu'un taux de vitamine supérieur à 99,1 nmol/l entraînait une réduction significative du risque de SEP, seulement chez les patients à la peau blanches (168) (*figure 27*).



**Figure 27 : OR (risque de survenue de SEP) selon le taux de vitamine D (168)**

- Diabète de type 1 :

Là encore, l'incidence du diabète augmente avec la latitude et une faible exposition aux UV-B (164).

Les récepteurs VDR sont retrouvés dans les cellules bêta pancréatiques, impliquées dans la sécrétion d'insuline. Des études in vitro ont retrouvé que la 1,25-OH, vitamine D3 avait un rôle régulateur de la production de cytokines et de la prolifération lymphocytaire impliquées dans la destruction des cellules bêta pancréatique (169).

De plus, l'exposition de ces cellules à la 1,25-OH, vitamine D3 permet une promotion de la sécrétion d'insuline (169,170), et, dans le modèle animal avec les souris NOD (non obese diabetic) prédisposées à développer un diabète type 1, l'administration de 1,25-OH, vitamine D prévient l'apparition de l'insulinorésistance et du diabète (158, 169, 171).

Certaines études observationnelles notent un impact péjoratif de l'hypovitaminose D sur l'apparition d'une insulino-résistance (172). Par ailleurs, les sujets ayant une concentration inférieure à 20 ng/ml étaient plus à risque de développer un syndrome métabolique.

Enfin, une étude finlandaise a montré que l'administration de 2000 UI de vitamine D par jour dans la première année de vie d'enfants, par rapport aux enfants recevant moins de 2000 UI de vitamine D par jour, permettait une réduction de l'incidence du diabète de type 1 de 80 % sur une durée de suivi de 30 ans (173).

#### - Polyarthrite rhumatoïde :

Des études observationnelles retrouvent que plus la prise alimentaire en vitamine D est importante, moins le risque de développer une polyarthrite rhumatoïde est important et les poussées moins fréquentes (18,132,174). Des résultats similaires ont été retrouvés pour les MICI (18,132,175,176).

#### e) Vitamine D et troubles cognitifs

La présence du récepteur VDR au niveau cérébral a été mise en évidence dans plusieurs études (177-180), ainsi que celle de la 1-alpha-hydroxylase (181). Ainsi, le VDR est présent au sein du cortex, du cervelet, du système limbique, la moelle épinière et le système périphérique.

Des études expérimentales menées sur des souris nées de mère carencées en vitamine D ont montré que la morphologie de ces souris différait des souris nées de mère non carencées. En effet, leurs ventricules cérébraux étaient plus larges, et le cortex plus fin. De plus, une

dysrégulation de la plasticité synaptique, une réduction de la vitesse de conduction nerveuse et une altération de la neurotransmission ont pu être observées (182,183).

Des études *in vitro* ont mis en évidence que la vitamine D induit une production d'agents neurotrophiques tels que NGF (nerve growth factor), GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), NT-3 (neurotrophin 3) (178).

La vitamine D favorise de façon dose-dépendante la croissance neuronale de cultures de cellules hippocampiques de rats (184).

Les souris chez qui les récepteurs VDR ont été bloqué ont présenté des troubles du comportement, des désordres neuromusculaires (178, 185).

Différentes études observationnelles ont mis en évidence une relation entre un taux de 25,OH-vitamine D et une moindre performance à certains test d'évaluation des performances cognitives (MMSE, AMTS) (186, 187).

Ainsi Annweiler et al retrouve que un taux de vitamine D inférieur à 10 ng/l est associé à un score pathologique au test Pfeiffer's Short Portable Mental State (188).

Par ailleurs, plusieurs études épidémiologiques ont retrouvé que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer avaient des taux bas de vitamine D (189-191).

Buell et al a montré une association linéaire entre la concentration de vitamine D et les scores aux tests explorant les fonctions exécutives (192) (*tableau 17*). La méta-analyse de Goodwill et al retrouve qu'une carence en vitamine D est associée à la présence de troubles attentionnels, à un ralentissement psycho-moteur, et des troubles visuo-spatiaux (189). Annweiler et al concluent à des résultats similaires (194).

		Beta Coefficient	SE	Partial Correlation	p Value
Mini mental state examination		0.01	0.01	0.06	.05
Trails A (n= 1042)	Executive functioning	-0.49	0.23	-0.08	.03
Trails B (n= 1040)		-0.73	0.31	-0.10	.02
Digit symbol coding (n= 1033)		0.19	0.05	0.12	.001
Matrix reasoning (n= 1058)		0.04	0.02	0.08	.02
Block design (n= 1013)		0.07	0.03	0.07	.04
WMS-III recall (n= 1069)	Memory	0.01	0.03	0.02	.54
WMS-III logical memory recognition (n= 1049)		-0.004	0.02	0.01	.80
Digit span (n= 1050)	Attention/processing speed	0.04	0.01	0.08	.01
Controlled oral word association (n= 1050)		0.05	0.05	0.04	.20
Executive function factor (n=931)		0.01	0.003	0.13	.001
Memory function factor (n=931)		-0.001	0.004	-0.002	.65
Attention/processing speed factor (n=931)		0.01	0.003	0.08	.03

Note: \*Models adjusted for age, sex, race, body mass index, education, center, kidney function, season, physical activity, and alcohol use.

**Tableau 17 : association entre taux de 25,OH-vitamine D et scores aux tests évaluant les performances cognitives (192)**

Des taux bas de vitamine D sont associés à une réduction de la fonction neuronale au sein du cortex moteur primaire objectivée par imagerie spectroscopique par résonance magnétique (195).

Différentes études observationnelles et méta-analyses d'études observationnelles concluent à un sur-risque de dégradation des fonctions cognitives et de survenue de démences chez les patients ayant un taux bas de 25,OH-vitamine D (196-199).

Ainsi, Llewellyn et al retrouve une augmentation de 230 % du risque de développer des troubles cognitifs en cas de taux de vitamine inférieur à 20 ng/ml (197), et Balion et al a mis en évidence des meilleures performances au MMSE chez les patients ayant un taux de vitamine D supérieur à 20 ng/ml (198).

Une autre étude observationnelle menée sur 7 ans chez 498 femmes d'âge moyen de 79,8 ans a souligné que les patientes ayant développé une maladie d'Alzheimer avaient un apport significativement plus faible en vitamine D ( $50.3 \pm 19.3$  µg/semaine) par rapport aux groupes indemnes de démences ou ayant développé un autre type de démence (200).

Annweiler et al ont retrouvé une association significative, après ajustement, entre un taux de 25,OH-vitamine D inférieur à 10 ng/ml et la présence d'une démence (DSM IV) modérée à sévère (définie dans cette étude avec un MMSE inférieur à 15) (201). Ainsi les patients atteints de démence modérée à sévère étaient statistiquement plus nombreux à être sévèrement carencés.

De même, Wilson et al arrivent à des résultats similaires dans une étude menée sur 2777 patients. Ainsi, sur une durée de suivie de 4 ans, un taux de vitamine D inférieur à 10 ng/ml est associé à un score plus faible au test 3MS (202). Une seconde étude (203) est arrivé aux même résultats, avec une association significative entre un taux de vitamine inférieur à 10 ng/ml et un moindre score au 3MS et au TMT-B.

Une autre étude a mis en évidence qu'un taux de vitamine inférieur à 12 ng/ml était associé à un moindre score au MMSE, et un ralentissement psycho-moteur plus important (204).

Enfin une étude observationnelle (205) menée sur 9 ans, sur 1185 femmes entre 60 et 70 ans, a retrouvé qu'un taux inférieur au dernier quintile (inférieur à 15 ng/ml, médian 14,1 ng/ml) était associé, 9 ans plus tard, à des scores globaux plus faibles (moyenne de 6 différents tests utilisés et cités ci-dessous), comparativement aux femmes dont les taux se situaient dans le quintile le plus haut (supérieur à 30 ng/ml, médian 38,4 ng/ml).

Les tests utilisés étaient : le TICS Telephone Interview of Cognitive Status, et une adaptation téléphonique du MMSE.

D'autres tests ont été ajoutés : le test du rappel libre et différé du EBMT (East Boston Memory Test), un test évaluant les fluences catégorielles (noms d'animaux), le délai de rappel des 10 mots de la liste du TICS, delayed recall of the TICS 10-word list, et le rappel numérique en sens inversé (205) (tableau 18).

Mean differences (CI) in initial levels of cognitive function (1995–2001) by quintiles of plasma levels of vitamin D (1989–1990)

	1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	4 <sup>th</sup>	5 <sup>th</sup>	p-trend
<b>Median (range)</b>	14.1 (3.9–17.8)	20.4 (17.9–22.7)	24.7 (22.7–27.1)	29.7 (27.1–33.1)	38.4 (33.2–74.0)	
<b>Global Score</b>						
Model 1 <sup>a</sup>	-0.21 (-0.34, -0.09)	-0.06 (-0.18, 0.06)	-0.05 (-0.17, 0.07)	-0.19 (-0.22, 0.02)	REF	0.005
Model 2 <sup>b</sup>	-0.20 (-0.33, -0.08)	-0.07 (-0.19, 0.05)	-0.03 (-0.15, 0.09)	-0.19 (-0.22, 0.02)	0	0.009
<b>Verbal Score</b>						
Model 1	-0.16 (-0.31, -0.01)	-0.05 (-0.19, 0.09)	0.00 (-0.14, 0.15)	-0.09 (-0.23, 0.05)	0	0.10
Model 2	-0.15 (-0.30, 0.00)	-0.06 (-0.20, 0.09)	0.02 (-0.13, 0.17)	-0.09 (-0.24, 0.05)	0	0.14
<b>TICS Score</b>						
Model 1	-0.45 (-0.92, 0.03)	-0.32 (-0.79, 0.15)	-0.05 (-0.33, 0.43)	-0.30 (-0.97, -0.04)	0	0.15
Model 2	-0.42 (-0.91, 0.08)	-0.32 (-0.80, 0.16)	-0.01 (-0.50, 0.48)	-0.38 (-1.05, -0.10)	0	0.22
<b>Category Fluency Score</b>						
Model 1	-1.19 (-2.05, -0.33)	-0.07 (-0.93, 0.79)	-0.38 (-1.26, 0.49)	0.12 (-0.74, 0.98)	0	0.01
Model 2	-1.17 (-2.06, -0.27)	-0.14 (-1.02, 0.74)	-0.36 (-1.25, 0.54)	0.18 (-0.69, 1.06)	0	0.01
<b>Digit Backward</b>						
Model 1	-0.55 (-1.07, -0.03)	-0.42 (-0.91, 0.08)	-0.50 (-1.00, 0.00)	-0.53 (-1.03, -0.03)	0	0.05
Model 2	-0.47 (-1.00, 0.06)	-0.34 (-0.85, 0.16)	-0.37 (-0.88, 0.14)	-0.55 (-1.06, -0.05)	0	0.14

Abbreviations: TICS= Telephone Interview of Cognitive Status

<sup>a</sup> Model 1= Multiple linear regression models adjusted for age at interview (years), highest attained education (Registered Nurse, Bachelor and Master's or above), assay batch (categories of 1–23), time between blood draw and cognitive interview (years), and season at blood draw (winter, summer, spring, autumn).

<sup>b</sup> Model 2= Model 1+ husband's education (Bachelor, Master's or above), cigarette smoking (current, past, never), aspirin use (<3/week, 3+/week), age at menopause (<50, 50–52, 53+ years), current use of vitamin E supplements, antidepressant use, mental health index (0–52, 53–100) and energy-fatigue index (0–49, 50–100) from the Short Form-36 Questionnaire, history of high blood pressure, history of high cholesterol, alcohol consumption (0–5g/day, 5–14g/day, 15+ g/day), postmenopausal hormone use (current, past, never), body mass index (<22, 22–24, 25–29, 30+ kg/m<sup>2</sup>) and physical activity (quintiles of metabolic-equivalent-hours/week).

**Tableau 18 : association entre taux de vitamine D et performances aux différents tests cognitifs (205)**

Une dernière étude observationnelle a retrouvé un lien entre un taux de vitamine D inférieur à 10 ng/ml et le risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer, par rapport à ceux ayant un taux supérieur à 20 ng/ml. Les auteurs de cette étude ont inclus 10 186 patients, sur une durée

de 30 ans. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer était porté grâce au registre national des patients danois et au registre national danois des décès (206).

Une étude randomisée menée sur 82 patients dont les taux de vitamine D à l'inclusion était inférieurs à 40 ng/ml, et recevant soit 400 UI/jour de vitamine D, soit 4000 UI/jour pendant 18 semaines, a retrouvé que le groupe recevant une supplémentation à haute dose améliorait de façon significative ses scores aux tests évaluant la mémoire visuelle. Les résultats seraient d'autant plus significatifs que le taux de vitamine D à l'inclusion est inférieur à 30 ng/ml (207).

Une seconde étude interventionnelle ayant inclus 43 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, divisés en 3 groupes, recevant soit de la vitamine D seule, soit de la Mémantine seule, soit les deux, pendant 6 mois, a retrouvé que les patients prenant une supplémentation en vitamine D associée à la Mémantine amélioraient significativement leurs scores au MMSE avant et après traitement ( $4.0 \pm 3.7$  points ;  $P = 0.034$ ). De plus, les scores au MMSE après traitement étaient significativement meilleurs comparativement aux deux autres groupes (*tableau 19*) (208).

	Memantine (n = 18)	Vitamin D (n = 17)	Memantine + Vitamin D (n = 8)	<i>P</i>			
				Overall	Memantine vs. Vitamin D	Memantine vs. Memantine + Vitamin D	Vitamin D vs. Memantine + Vitamin D
Age, mean ± SD (years)	84.0 ± 6.1	84.8 ± 4.6	86.0 ± 10.2	0.632*	—	—	—
Men, n (%)	6 (33.3)	5 (29.4)	4 (50.0)	0.592†	—	—	—
MMSE score, mean ± SD (maximum 30 points)							
Before treatment	16.5 ± 5.0	18.2 ± 5.0	13.8 ± 2.7	0.094*	—	—	—
After treatment	16.1 ± 5.1	17.7 ± 6.5	17.6 ± 2.4	0.680*	—	—	—
Change in MMSE score, mean ± SD (points)	0.0 ± 1.8	-0.6 ± 3.1	4.0 ± 3.7	<b>0.019*</b>	0.356	<b>0.008</b>	<b>0.004</b>
Time between visits, mean ± SD (years)	0.8 ± 0.5	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.155*	—	—	—
Season when treatment started, n (%)				0.275†	—	—	—
Spring	6 (33.3)	7 (41.2)	3 (37.5)				
Summer	4 (22.2)	5 (29.4)	0 (0.0)				
Fall	5 (27.8)	1 (5.9)	1 (12.5)				
Winter	3 (16.7)	4 (23.5)	4 (50.0)				

Bold type indicates statistical significance ( $P < 0.05$ ).

\*Comparison based on the Kruskal-Wallis test with Bonferroni corrections.

†Comparison based on the  $\chi^2$  test.

MMSE indicates Mini-Mental State Examination<sup>22</sup>; SD, standard deviation.

***Tableau 19: Caractéristiques et comparaison des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer recevant soit de la vitamine, soit de la Mémantine, soit les deux (208)***

Enfin, une dernière étude randomisée en double aveugle a inclus 2034 femmes d'âge moyen de 71 ans indemnes à l'inclusion de troubles cognitifs, ont été randomisées pour recevoir soit 1000 mg de calcium associé à 400 UI de vitamine D par jour, soit un placebo.

Après 7,8 ans de suivi, l'étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes concernant le risque de survenue de démence et/ou de troubles cognitifs.

Cependant, la dose de vitamine D administrée est faible, la plupart des femmes incluses n'étaient pas carencées en vitamine ou en calcium à l'inclusion, et les auteurs n'ont pas dosé le taux de vitamine D au cours et à la fin de l'étude après supplémentation.

Enfin, les femmes incluses étaient libres de consommer une supplémentation en vitamine D et/ou en calcium sur la durée de suivi de l'étude, quelque soit le groupe auquel elles étaient assignées (209).

De plus, de par les effets bénéfiques de la vitamine D sur le risque de survenue de facteurs de risque cardio-vasculaire et d'évènements cardio-vasculaires, la vitamine D aurait un effet protecteur sur le risque d'apparition de démence vasculaire (193, 204).

La majorité des auteurs s'accordent sur le fait qu'il est difficile de conclure sur la relation de causalité entre une carence vitaminique D et un sur-risque de survenue de troubles cognitifs ou de démence.

En effet, les études ne permettent de savoir avec certitude si la carence en vitamine D entraîne un risque de troubles cognitifs ou si les patients atteints troubles cognitifs s'exposent moins aux rayonnements solaires, entraînant une carence en vitamine D (204).

## **IV. Recommandations françaises et internationales**

### **1. Indications au dosage : recommandations françaises**

Devant la forte augmentation des prescriptions de dosage de la 25,OH-vitamine D, engendrant un coût économique non négligeable, la question de l'utilité et des indications à un tel dosage a été soulevée.

En France, la HAS limite les indications du dosage à 5 situations : les patients âgés de plus de 65 ans chuteurs à répétition dans le but d'obtenir un dosage supérieur à 30 ng/ml après supplémentation. Les autres situations retenues sont une suspicion de rachitisme ou d'ostéomalacie, dans le cadre d'une chirurgie bariatrique, chez le patient transplanté rénal après 3 mois, et dans le cas du respect des RCP de certains médicaments (12).

En cas de prescription hors de ces recommandations, il est recommandé de signaler sur l'ordonnance la mention « non remboursé ».

Cependant, certains consensus d'experts estiment que ces indications sont trop restrictives.

Ainsi, le GRIO a émis des recommandations nationales élargissant les indications du dosage, c'est à dire « *dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25-(OH)vitamine D pour une prise en charge adaptée* », afin « *de connaître la valeur initiale pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation* » (16).

Les indications retenues par le GRIO sont les cas d'exposition solaire nulle ou quasi nulle d'ostéoporose avérée, les maladies favorisant l'ostéoporose (MICI, polyarthrite rhumatoïde, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, malabsorption, maladie de Cushing, ménopause précoce, conduites addictives), les traitements inducteurs d'ostéoporose (corticothérapie prolongée, anti-convulsivants inducteurs enzymatique, anti-aromatases, traitement par héparine au long cours), et en cas de pathologies chroniques sévères (insuffisance cardiaque, hépatopathies, BPCO, cancers, diabète, obésité) (16,210).

Le dosage de la vitamine D serait inutile en dehors de ces situations et de l'instauration d'un traitement anti ostéoporotique (210).

Par ailleurs, le GRIO recommande de supplémenter sans dosage systématique les sujets âgés de 65 ans et plus.

Cette décision doit cependant se prendre après une réflexion sur la balance bénéfices-risques du dosage.

En effet, les patients de plus de 80 ans, institutionnalisés, fragiles, comorbides, présentent presque toujours une hypovitaminose D. Ainsi, une supplémentation systématique sans dosage peut se justifier (16).

Cependant, un sujet âgé jugé à haut risque de carence sévère en vitamine D, fragile, peut justifier d'un dosage afin d'adapter de manière optimale le schéma de supplémentation.

A l'inverse, un individu âgé, autonome, actif, s'exposant régulièrement au soleil, pourrait, quant à lui, ne pas justifier de supplémentation en vitamine D.

Cette décision se fait par conséquent au cas par cas.

	Grio 2011 et 2012	HAS 2013	Experts 2014-2016
Exposition solaire nulle ou quasi nulle	x		
Chutes à répétition	x	x	x
Douleurs musculo-squelettiques			x
Suspicion d'ostéomalacie		x	x
Ostéoporose avérée	x		x
Maladie/médicaments favorisant l'ostéoporose	x		x
Bilan phosphocalcique			x
Chirurgie bariatrique		x	x
Toute situation de malabsorption			x
Maladie rénale chronique sévère	x		x
Transplanté rénal après 3 mois		x	x
Signes cliniques de surcharge en vitamine D			x
Respect des RCP des médicaments		x	x

**Tableau 20 : résumé des recommandations au dosage de la vitamine D retenues par le GRIO, la HAS et plusieurs consensus d'experts (16)**

Annweiler et al a établi un questionnaire permettant de prédire le statut vitaminique d'un individu.

Ainsi, le Vitamin D Status Predictor (VDSP), comprenant 16 items, a été créé afin d'identifier les patients à risque d'hypovitaminose D et d'aider à la décision de prescription du dosage (figure 28) (211).

---

### Clinical Characteristics

---

Item 1- Female gender  
Item 2- Age, years (mean  $\pm$  SD)  
Item 3- Number of drugs daily taken (mean  $\pm$  SD)  
Item 4- Body mass index, kg/m<sup>2</sup> (mean  $\pm$  SD)  
Item 5- Use walking aids  
Item 6- Use psychoactive drugs  
Item 7- Wearing glasses  
Item 8- Sad mood  
Item 9- Fear of falling  
Item 10- History of falls  
Item 11- Cognitive disorders  
Item 12- Undernutrition  
Item 13- Polymorbidity  
Item 14- History of vertebral fractures  
Item 15- Living alone  
Item 16- Use anti-osteoporotic drugs  
25-hydroxyvitamin D, nmol/L (mean  $\pm$  SD)

---

***Figure 28 : Items inclus dans le VDSP (211)***

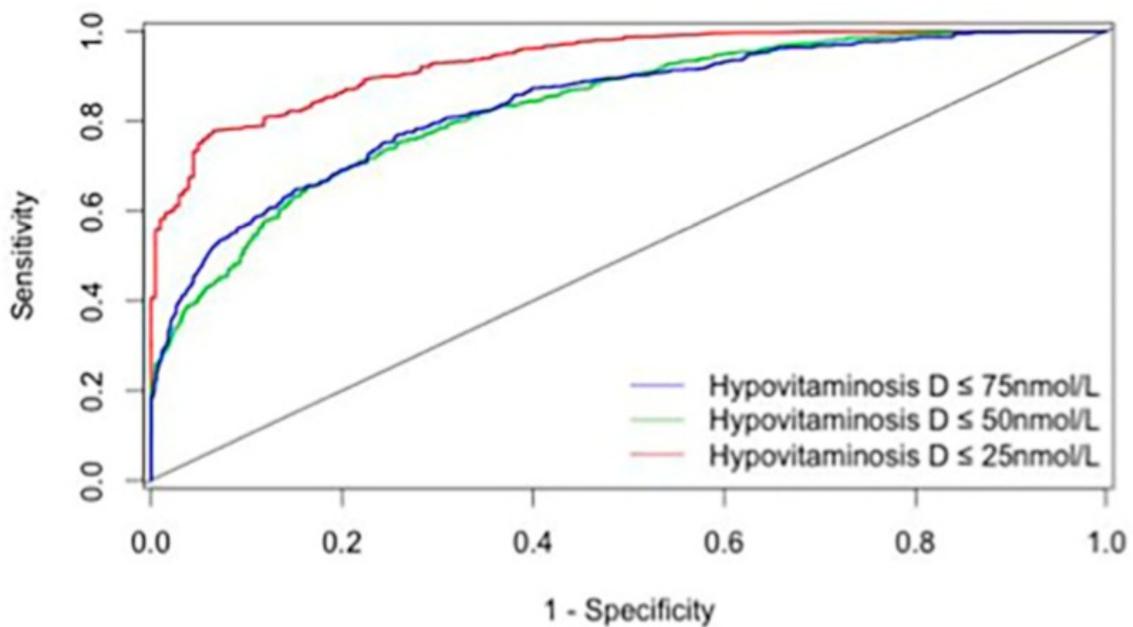
L'étude d'Annweiler avait pour objectif de tester l'efficacité du questionnaire VDSP à détecter les patients carencés en vitamine D.

Parmi les 199 patients, sans supplémentation préalable à l'inclusion, d'âge moyen de 82 ans, 92,4% avait un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/ml (insuffisance), 68,3 % avait un taux inférieur à 20 ng/ml (carence modérée) et 33,7 % inférieur à 10 ng/ml (carence sévère).

Le questionnaire VDSP a permis d'identifier les patients ayant des taux inférieurs à 10 ng/ml avec une aire sous la courbe AUC à 0,83 (OR = 24), ainsi que les patients ayant des taux inférieurs à 20 et 30 ng/ml avec une aire sous la courbe AUC respectivement de 0,71 et 0,73 (tableau 21, figure 29) (211).

Hypovitaminosis D	True Positive	False Positive	True Negative	False Negative	Sensitivity, %	Specificity, %	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
Vitamin D insufficiency $\leq$ 75 nmol/L	8	31	153	7	53.3	83.2	20.5	95.6
Vitamin D deficiency $\leq$ 50 nmol/L	105	31	35	28	79.0	53.3	77.2	55.6
Severe vitamin D deficiency $\leq$ 25 nmol/L	58	53	79	12	86.2	60.0	93.8	38.5

**Tableau 21 :** Propriétés du VDSP dans l'identification des patients avec une hypovitaminose D selon le seuil retenu (211)



**Figure 29 :** Courbes ROC pour l'identification de l'hypovitaminose D avec le VDSP (211)

Ainsi, ce questionnaire est efficace notamment pour détecter les patients atteints d'une carence sévère inférieure à 10 ng/ml. Il est cependant moins efficace pour les seuils entre 20 et 30 ng/ml.

Une étude a élaboré un autre questionnaire à 16 items afin de d'identifier les patients à risque d'hypovitaminose D (âge, sexe féminin, vivre seul, IMC, dénutrition, comorbidités, nombre de médicaments, traitement psychoactifs, prise de traitement anti-ostéoporotique (biphosphonate, strontium, calcium), ATCD de chutes, peur de tomber, ATCD de fractures vertébrales, utilisation d'aides à la marche, troubles cognitifs, humeur triste, port de lunettes) (212).

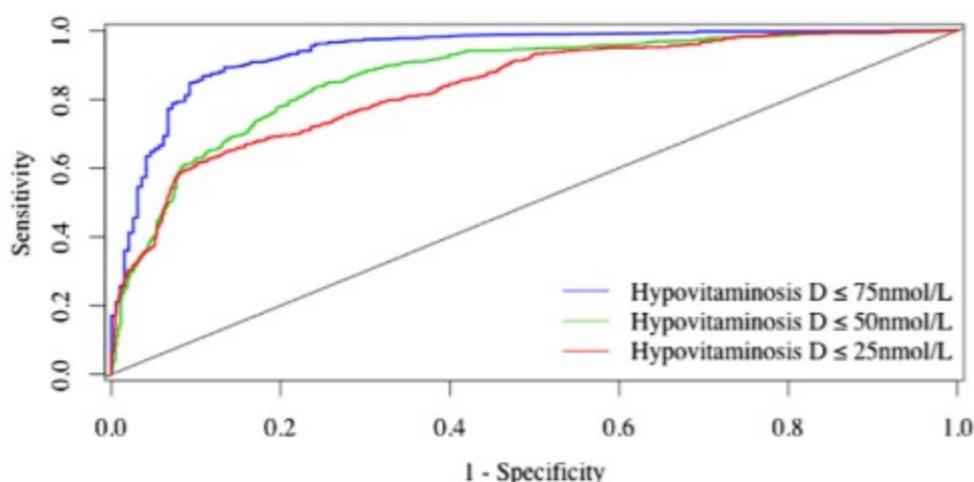
Parmi les 1729 patients inclus, 89,9 %, 66,9 % et 27,2 % avaient respectivement des taux de vitamine D inférieurs à 30, 20 et 10 ng/ml.

Ce questionnaire à 16 items permettait de dépister les patients ayant un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/ml avec une AUC 0,938 (tableau 22, figure 30).

Hypovitaminosis D	Variables Introduced in MLP	True Positive	False Positive	True Negative	False Negative	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)
≤75 nmol/L	All 23 variables	1699	19	176	30	98.26 (97.53–98.83)	90.26 (85.20–94.03)
	Without tests (19 variables)	1705	34	161	24	98.61 (97.94–99.11)	82.56 (76.50–87.61)
	Combining anti-osteoporotic drugs (17 variables)	1699	32	163	30	98.26 (97.53–98.83)	83.59 (77.63–88.50)
≤50 nmol/L	Without TUG (16 variables)	1695	38	157	34	98.03 (97.26–98.63)	80.51 (74.25–85.83)
	All 23 variables	1157	172	464	131	89.83 (88.05–91.43)	72.96 (69.32–76.37)
	Without tests (19 variables)	1106	177	459	182	85.87 (83.85–87.73)	72.17 (68.51–75.62)
≤25 nmol/L	Combining anti-osteoporotic drugs (17 variables)	1153	187	449	135	89.52 (87.72–91.14)	70.60 (66.89–74.11)
	Without TUG (16 variables)	1122	190	446	166	87.11 (85.16–88.89)	70.13 (66.40–73.66)
	All 23 variables	372	84	1315	153	70.86 (66.76–74.71)	94.00 (92.62–95.18)
	Without tests (19 variables)	337	76	1323	188	64.19 (59.92–68.30)	94.57 (93.25–95.70)
	Combining anti-osteoporotic drugs (17 variables)	344	118	1281	181	65.52 (61.28–69.59)	91.57 (89.98–92.97)
	Without TUG (16 variables)	341	153	1246	184	64.95 (60.70–69.03)	89.06 (87.31–90.65)

CI, confidence interval; MLP, multilayer perceptron.

**Tableau 22 : Propriétés du questionnaire 16 items pour la détection de l'hypovitaminose D (212)**



**Figure 30 :** courbes ROC pour l'identification de l'hypovitaminose D avec le questionnaire 16 items, selon les différents seuils de vitamine D (212)

Study	Population	Location	Hypovitaminosis D	Questionnaire	Metrological Properties of Questionnaire
Bolek-Berquist et al <sup>20</sup> 2009	• 184 healthy young adults • Age: 18–40 years	• Wisconsin, USA	• Serum 25OHD <75 nmol/L	• General physical questionnaire including suntan, use sunscreen, and ingestion of serving of milks	• Sensitivity 79% • Specificity 78%
Gagnon et al <sup>21</sup> 2010	• 153 healthy young women • Age: 18–41 years	• Quebec, Canada	• Serum 25OHD ≤50 nmol/L	• General physical questionnaire including body mass index, parathyroid hormone, oral contraceptive use, and travels	• 40% of the variance in serum 25OHD explained by the questionnaire
Formiga et al <sup>22</sup> 2011	• 312 older community-dwellers • Age: ≥85 years	• Spain	• Serum 25OHD ≤62.4 nmol/L	• MNA	• Poor MNA score associated with hypovitaminosis D: OR = 1.07 (95% CI 1.00–1.14)
Hacker-Thompson et al <sup>23</sup> 2011	• 122 postmenopausal women • Age: ≥85 years	• California, USA	• Not applicable	• Two dietary questionnaires (BVDQ, Block HHHQ98)	• No correlation between serum 25OHD and scores on the questionnaires
Annweiler et al <sup>24</sup> 2012	• 751 community-dwelling older women • Age: ≥75 years	• France	• Serum 25OHD <75 nmol/L	• Single question on sun exposure	• Sensitivity 52% • Specificity 35%
Tsagari et al <sup>25</sup> 2012	• 101 patients with hip fracture and 85 community-dwellers without hip fracture • Age: ≥65 years	• Greece	• Serum 25OHD <50 nmol/L	• MNA	• Sensitivity 90.9% • Specificity 53.6%
Chevallereau et al <sup>26</sup> 2013	• 261 geriatric in- and outpatients • Age: ≥65 years	• France	• Serum 25OHD ≤75 nmol/L	• Single question on dietary habits	• Sensitivity 46% • Specificity 74%
Nabak et al <sup>27</sup> 2013	• 609 postmenopausal women • Age: 60–75 years	• Wisconsin, USA	• Serum 25OHD <50 nmol/L	• General physical questionnaire including skin color, suntan, use sunscreen, sun exposure, and weight	• Sensitivity 89% • Specificity 35%
Hamdan et al <sup>28</sup> 2014	• 261 geriatric in- and outpatients • Age: ≥65 years	• France	• Serum 25OHD ≤75 nmol/L	• General physical questionnaire including ethnicity, sadness, body mass index, and history of vertebral fractures	• Identification of 3 clinical profiles with 100% hypovitaminosis D

BVDQ, Brief Vitamin D Questionnaire; Block HHHQ98, Block Health History and Habits Questionnaire 1998; MNA, Mini-Nutritional Assessment; USA, United States of America.

**Tableau 23 :** Principales études ayant testé différents questionnaires pour l'identification de l'hypovitaminose D (212)

## **2. Indications au dosage : recommandations internationales (12,19) :**

- Les recommandations de la British Columbia ne s'adressent pas aux patients insuffisants rénaux, atteints d'un syndrome de malabsorption, de fractures inhabituelles, de désordres du métabolisme osseux. Ils ne recommandent pas de dosage routinier pour le dépistage d'une insuffisance vitaminique, ni pendant le suivi de la supplémentation.

- Les recommandations du Canada Medical Association concluent à l'intérêt d'un dosage pour les patients présentant des fractures à répétition, une perte osseuse malgré un traitement anti-ostéoporose, ou présentant une pathologie affectant l'absorption ou l'action de la vitamine D. Le dosage n'est pas recommandé chez les patient à faible risque (moins de 50 ans, sans ostéoporose ni syndrome de malabsorption). Pour les patients traités pour une ostéoporose, le dosage devrait être réalisé 3 ou 4 mois après la supplémentation, sans être répété une fois la valeur optimale atteinte.

- La *United States endocrine society* recommande de doser la vitamine en cas de rachitisme, d'ostéomalacie, d'ostéoporose, d'insuffisance rénale chronique, hyperparathyroïdisme, d'insuffisance hépato-cellulaire, de syndrome de malabsorption, de certains traitements, devant une femme enceinte ou allaitante, dans la populations hispanique et afro-américaine, chez les personnes âgées avec antécédents de chutes, ou avec des antécédents de fractures non traumatiques, en cas d'obésité (IMC > 30), de certains lymphomes, et de maladies granulomateuses.

- L'OHTAC (Ontario Health Technology Advisory Committee) ne recommande pas les dosages de routine de vitamine D à l'exception des patients atteints d'ostéoporose, de

rachitisme, d'ostéopénie, de syndromes de malabsorption, de maladie rénale ou traités avec des médicaments affectant le métabolisme de la vitamine D.

### **3. Recommandations vis-à-vis de la supplémentation**

La supplémentation concerne les patients, chez qui un dépistage préalable a été réalisé, ayant un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/ml.

Les patients présentant presque toujours une hypovitaminose D, comme décrit précédemment, peuvent justifier d'une supplémentation sans dosage préalable.

Cette supplémentation doit corriger l'hypovitaminose D, et maintenir dans le temps une concentration souhaitable.

L'IOM (Institut of Medicine) indique que le statut vitaminique optimal dans la population dite en bonne santé est de 20 ng/ml (213). Selon l'US Endocrine Society, les individus à haut risque d'hypovitaminose D doivent atteindre un taux supérieur à 30 ng/ml lors de la supplémentation (214) (*tableau 24*).

Populations	Objectif de 25-hydroxyvitamine D sérique à atteindre	
	ng/mL	nmol/L
Population générale adulte	20	50
Adultes à haut risque (très âgés $\geq$ 80 ans, malades, fragiles, dépendants, obèses, ou vivant en institution)	30	75

***Tableau 24 : Objectifs de concentrations en vitamine D selon la catégorie de population (IOM, US Endocrine Society) (210)***

L'IOM fixe les apports nutritionnels conseillés en vitamine D à 600 UI/jour pour les individus de moins de 70 ans et à 800 UI/jour pour ceux de plus de 70 ans.

L'US Endocrine Society évalue ces apports à 1500-2000 UI/jour.

L'ANSES fixe le besoin nutritionnel moyen (BNM) en vitamine D à 10 µg soit 400 UI par jour, et à 15 µg soit 600 UI par jour en ce qui concerne la référence nutritionnelle pour la population (11).

Le GRIO quant à lui considère que les apports quotidiens conseillés se situent entre 800 et 1000 UI/jour (16).

L'IOF recommande des apports entre 800 et 1000 UI/jour pour atteindre le seuil de 30 ng/ml en soulignant que des doses plus élevées sont très probablement nécessaire chez les patients âgés (215).

Enfin, les apports quotidiens recommandés par l'Académie Nationale de Médecine sont résumés dans le *tableau 25* (216).

Recommandations (UI)				
Groupes	AJR	BME	AQR	NS
<b>Nourrissons</b>				
0-6 mois	800-1000	800	800-1000	2000
6-12 mois	800-1000	800	800-1000	2000
<b>Enfants</b>				
1-3 ans	400	800	600-800	2500
4-8 ans	200	800	600-800	2500
<b>Adolescents Garçons</b>				
9-13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14-18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
<b>Adultes Hommes</b>				
19-30 ans	200	600	800	4000
31-50 ans		600	800	4000
51-70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
> 70 ans	400-600	>1500	> 1500	4000
<b>Adolescents Filles</b>				
9-13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14-18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
<b>Adultes Femmes</b>				
19-30 ans	200	600	800	4000
31-50 ans	200	600	800	4000
51-70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
> 70 ans	400-600	>1500	>1500	4000

**Tableau 25** : *Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'académie nationale de médecine (216) (AJC :Apports Journaliers conseillés proposés par l'APFAPS ; BME : besoins moyens estimés ; AQR : Apports Quotidiens Recommandés par l'Académie ; NS : Niveaux Supérieurs sans dangers)*

L'enrichissement en vitamine D de l'alimentation semble permettre une augmentation du taux de vitamine D, mais reste insuffisante pour corriger significativement la carence chez l'ensemble de la population (217).

La supplémentation en vitamine D peut faire appel à deux formes, la vitamine D2 ou D3, et le schéma de supplémentation peut être quotidien ou en doses espacées.

La vitamine D3 est préférée, notamment en cas de prises espacées (16). La concentration en 25-OH-vitamine D sera ainsi maintenue plus longtemps (218,219).

Certaines études ont montré qu'une supplémentation quotidienne serait plus efficace contre les infections respiratoires, ainsi que contre déclin physique (220,221).

L'observance au traitement est en général médiocre (222).

Le GRIO recommande un schéma de supplémentation d'attaque, puis d'entretien.

Le schéma d'attaque dépend du taux initial de vitamine D, lorsque celui ci a été dosé (16)

Ainsi, en cas de carence en 25-(OH)-vitamine D (< 10 ng/mL), le schéma se compose de 4 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours.

En cas d'insuffisance en 25-(OH)-vitamine D (entre 10 et 20 ng/ml), il comporte 3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours.

Enfin, devant une insuffisance en vitamine D (entre 20 et 30 ng/mL), le schéma de supplémentation contient deux prises de 100 000 UI espacées de 15 jours.

Des fortes doses de supplémentation en prise unique une à deux fois par an ne sont pas recommandées, une étude clinique ayant montré qu'une supplémentation comprenant 500 000 UI une fois par an a entraîné une augmentation du risque de chutes (223).

Le schéma de supplémentation proposé par Annweiler et al est décrit dans le *tableau 26* (210).

<b>Chez l'adulte en bonne santé, quel que soit l'âge</b>
Objectif : 50 nmol/L
Apports naturels suffisants : Favoriser les activités en plein air Exposition au soleil 30 minutes par jour des bras et des jambes sans protection solaire Alimentation variée
Pas de dosage et pas de supplémentation systématiques. Le risque d'hypovitaminose D peut être évalué au moyen de questionnaires simples, avec supplémentation en cas d'hypovitaminose D identifiée. La question de supplémentation systématiquement entre novembre et avril se pose. La Société française de pédiatrie recommande par exemple de prescrire 2 ampoules de 80 000 ou 100 000 UI de vitamine D3 à tous les adolescents pendant cette période
<b>Chez l'adulte jeune avec un dosage de 25(OH)D &lt; 75 nmol/L, ou à haut risque d'hypovitaminose D (malade, ou fragile, ou dépendant, ou obèse)</b>
Objectif : 75 nmol/L
Apports théoriques : entre 1 500 et 10 000 UI/j
Apports naturels insuffisants mais à encourager
Supplémentation « de correction » selon le schéma de Souberbielle : dépend du dosage de 25(OH)D (non remboursé si en-dehors du cadre défini par la HAS) : Si 25(OH)D initiale < 25 nmol/L : 4 prises de 100 000 UI <i>per os</i> espacées de 15 jours (total, 400 000 UI) Si 25(OH)D initiale comprise entre 25 et 50 nmol/L : 3 prises de 100 000 UI <i>per os</i> espacées de 15 jours (total, 300 000 UI) Si 25(OH)D initiale comprise entre 50 et 75 nmol/L : 2 prises de 100 000 UI <i>per os</i> espacées de 15 jours (total, 200 000 UI)
Suivie d'une supplémentation « d'entretien » (voir <i>tableau 5</i> )
<b>Chez l'adulte âgé de plus de 65 ans avec un dosage de 25(OH)D &lt; 75 nmol/L, ou à haut risque d'hypovitaminose D (très âgé ≥ 80 ans, ou malade, ou fragile, ou dépendant, ou obèse, ou vivant en institution)</b>
Objectif : 75 nmol/L
Apports théoriques : entre 1 500 et 4 000 UI/j
Apports naturels insuffisants mais à encourager
Supplémentation « de correction » systématique : 100 000 UI <i>per os</i> tous les mois pendant 3 mois (total, 300 000 UI)
Suivie d'une supplémentation « d'entretien » (voir <i>tableau 5</i> )

**Tableau 26 : schéma de supplémentation en vitamine D proposé par Annweiler et al : phase d'attaque (210)**

Les schémas d'entretien doivent être maintenus une fois la concentration de 30 ng/ml atteinte. Le GRIO recommande, lorsqu'un dosage avant la supplémentation a été réalisé, de contrôler ce dosage 3 mois après la fin de la supplémentation d'attaque.

Un deuxième dosage insuffisant conduira à un moindre espacement des doses (notamment chez les sujets obèses chez qui la supplémentation semble moins efficace).

Ce traitement d'entretien se rapprochera au mieux des apports nutritionnels recommandés, soit entre 800 et 1200 UI selon le GRIO (soit entre 5600 et 7000 UI par semaine en cas de prescription hebdomadaire, soit 100 000 UI en cas de prescriptions trimestrielles) (16).

Annweiler et al propose un schéma d'entretien adapté à l'IMC (*tableau 27*) (210).

Apports théoriques : entre 800 et 1 500 UI/j
Supplémentation dès la fin de l'étape « de correction » : Si IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> : 100 000 UI <i>per os</i> tous les 3 mois Si IMC compris entre 25 et 30 kg/m <sup>2</sup> : 100 000 UI <i>per os</i> tous les 2 mois Si IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> : 100 000 UI <i>per os</i> tous les mois
Dosage de 25(OH)D sérique utile après 9 mois de phase d'entretien (non remboursé si en dehors du cadre défini par la HAS) Juste avant la dose suivante (concentration résiduelle) Objectif : ≥ 75 nmol/L Renseigne sur l'observance de la supplémentation Renseigne sur la périodicité utile de la supplémentation
Ajustement si nécessaire de la fréquence ou de la posologie des suppléments
Poursuite du nouveau schéma d'entretien au long cours sans refaire de dosage de 25(OH)D

IMC : indice de masse corporelle.

**Tableau 27 : proposition de schéma d'entretien selon l'IMC (210)**

Enfin, il semble d'après l'académie nationale de médecine qu'aucune étude étudiant les effets d'un taux de vitamine D supérieur à 150-200 ng/ml n'a été publié.

Il apparaît également qu'il n'y ait pas de risque d'intoxication pour des doses quotidiennes de vitamine D allant de 4 000, voire 10 000 UI (224,225).

Au delà, les risques sont liés à l'hypercalcémie induite, l'hypercalciurie, avec le risque de lithiase, de néphrocalcinose, notamment en cas de supplémentation calcique associée (16).

**Partie 2:**

**MATÉRIEL**

**ET**

**MÉTHODES**

# **I. Population**

## **1. Inclusion des patients**

Dans le cadre d'une étude observationnelle rétrospective descriptive analytique, nous avons étudié les dossiers de tous les patients hospitalisés de janvier à décembre 2018 dans l'unité péri-opératoire gériatrique (UPOG) de l'hôpital la Pitié Salpêtrière à Paris.

150 patients étaient concernés. Étaient exclus ceux chez qui le dosage de la vitamine D à l'entrée n'était pas disponible.

## **2. Recueil des caractéristiques de la population**

Hommes et femmes ont été inclus indifféremment.

Nous avons recueilli à l'entrée dans le service :

- l'ensemble des antécédents médico-chirurgicaux (notamment des antécédents d'ostéoporose fracturaire, démence, diabète, AVC, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque, HTA, cancers, chutes à répétition),
- les traitements habituels à partir de l'ordonnance du médecin traitant (notamment la présence ou non d'une supplémentation en vitamine D sur l'ordonnance à l'entrée),
- le niveau d'autonomie selon les échelles ADL6 (activities of daily living) et IADL4 (*Instrumental activity of daily living*) (figure 31 et 32)

<b>Hygiène Corporelle</b>	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
<b>Habillage</b>	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillement Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillement mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
<b>Aller aux toilettes</b>	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
<b>Locomotion</b>	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
<b>Continence</b>	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
<b>Repas</b>	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper la viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

*Figure 31: Échelle ADL6*

IADL	Cotation	
	Fait = 1 point	Ne fait pas = 0
• Usage du téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Usage des transports (voiture, transports en commun)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Gestion de son traitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Gestion de l'argent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Figure 32: échelle IADL4*

Le niveau de comorbidité a été évalué grâce au score CIRS (226).

Les critères d'évaluation utilisés par ce score sont décrit respectivement dans la *figure 33*.

**Each system should be rated as follows:**

- 0—None
- 1—Mild
- 2—Moderate
- 3—Severe
- 4—Extremely Severe

**CARDIOVASCULAR-RESPIRATORY SYSTEM**

- 1. :\_\_ : **CARDIAC** (heart only)
- 2. :\_\_ : **VASCULAR** (blood, blood vessels and cells, marrow, spleen, lymphatics)
- 3. :\_\_ : **RESPIRATORY** (lungs, bronchi, trachea below the larynx)
- 4. :\_\_ : **EENT** (eye, ear, nose, throat, larynx)

**GASTROINTESTINAL SYSTEM**

- 5. :\_\_ : **UPPER GI** (esophagus, stomach, duodenum, biliary and pancreatic trees)
- 6. :\_\_ : **LOWER GI** (intestines, hernias)
- 7. :\_\_ : **HEPATIC** (liver only)

**GENITOURINARY SYSTEM**

- 8. :\_\_ : **RENAL** (kidneys only)
- 9. :\_\_ : **OTHER GU** (ureters, bladder, urethra, prostate, genitals)

**MUSCULO-SKELETAL-INTEGUMENTARY SYSTEM**

- 10. :\_\_ : **MSI** (muscles, bone, skin)

**NEUROPSYCHIATRIC SYSTEM**

- 11. :\_\_ : **NEUROLOGIC** (brain, spinal cord, nerves)
- 12. :\_\_ : **PSYCHIATRIC** (mental)

**GENERAL SYSTEM**

- 13. :\_\_ : **ENDOCRINE-METABOLIC** (includes diffuse infections, poisonings)

*Figure 33: Score CIRS 52 (226)*

Une étude (227) a retrouvé que qu'en cas de score compris entre 0 et 5, 6 et 9, 9 et 13, et supérieur ou égal à 13, le pourcentage de décès à 4 ans était respectivement de 4 %, 15 %, 42 % et 64 %

L'évaluation de la fragilité des patients a été réalisée grâce à l'utilisation de scores tels que le score de Rockwood (228) et le score CFS (*Clinical Frailty Scale*) (229) (*figures 34 et 35*).

### **Échelle de fragilité clinique de Rockwood**

- 1) En forme : actif, énergique, motivé. Ces personnes ont une activité régulière et sont en meilleure forme que ceux de leur âge
- 2) En santé : sans maladie active mais en moins bonne forme que la catégorie 1
- 3) Traité pour une maladie chronique. Les symptômes sont bien contrôlés
- 4) en apparence vulnérable : bien qu'indépendant, ces personnes ont des symptômes d'une maladie active
- 5) légèrement fragile : avec une dépendance limitée pour les activités instrumentales
- 6) modérément fragile : ont besoin d'aide à la fois pour les activités instrumentales et pour les gestes de la vie quotidienne
- 7) sévèrement fragile : Complètement dépendant pour les activités de vie quotidienne ou enfin de vie

K Rockwood. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-95

***Figure 34: Échelle de fragilité clinique de Rockwood (228)***



**Figure 35: Echelle CFS (229)**

L'utilisation des critères de Fried pour l'évaluation de la fragilité des patients était difficilement réalisable dans ce contexte d'hospitalisation pour une pathologie aiguë (ici des fractures de hanche dans la grande majorité des cas).

Le IMC a été calculé pour chaque patient.

L'existence ou non de chutes à répétition a également été recueillie.

Un bilan biologique d'entrée a été prélevé chez tous les patients de l'étude, incluant un dosage de la 25,OH-vitamine D, et de l'albumine.

### **3. Analyses statistiques**

Les données ont été collectées sur tableau Excel.

Nous avons utilisé différents tests afin de rechercher des relations statistiques entre certaines caractéristiques et le taux de vitamine D des patients :

- Le test de comparaison de moyenne avec le test de Student pour les variables quantitatives.
- Le test d'indépendance de variables qualitatives avec le test du Chi<sup>2</sup>, associés si besoin à la correction de Yates si un des effectifs théoriques était trop faible (< 10). Un test de Fischer a été utilisé si les effectifs étaient inférieurs à 5.

L'hypothèse de départ était l'indépendance des échantillons.

Le seuil de significativité est fixé à 5 %.

Il s'agit de définir si les fluctuations d'échantillonnage expliquent le rejet de l'hypothèse d'indépendance.

## **II. Étude menée auprès des médecins traitants**

Pour cette sous partie de l'étude, nous avons exclu le patient s'il n'avait pas de médecin traitant, ou si son médecin n'était pas joignable.

Le médecin traitant de chaque patient a été contacté par téléphone afin de s'enquérir d'un dosage de la vitamine D antérieur à l'hospitalisation, et s'il dosait habituellement la vitamine D chez ses patients âgés.

Si un tel dosage avait été réalisé, il a été demandé au médecin traitant les raisons l'ayant motivé à le prescrire.

Dans le cas contraire, il lui en a également été demandé les raisons.

Nous avons ensuite rechercher si cette pratique de dosages influençait le taux de vitamine D des patients à l'entrée de l'hospitalisation.

Par ailleurs, les habitudes de supplémentation ont été répertoriées.

## **Partie 3**

# **RÉSULTATS**

## **I. Population étudiée**

Dans le cadre d'une étude observationnelle prospective analytique descriptive, 150 patients hospitalisés de janvier à décembre 2018 étaient éligibles.

Nous avons exclu 6 patients dont le dosage de la vitamine D à l'entrée n'était pas disponible.

Nos analyses portent donc sur 144 patients.

### **1. Caractéristiques de la population**

Les caractéristiques de notre population sont résumées dans le *tableau 28*.

L'âge moyen des femmes était de 86,7 ans, celui des hommes de 86,3 ans ( $p = 0,79$ ).

#### **a) Antécédents**

Les résultats sont résumés dans le *tableau 28*.

	N (effectifs) Moyenne (%)
Age (ans)	86,6
Sexe n hommes (%) / n femmes (%)	36 (25%) / 108 (75%)
Antécédents	
Démence	60 (41,7)
Cancer	41 (28,47%)
HTA	99 (68,75%)
Insuffisance cardiaque	25 (17,36%)
Insuffisance rénale chronique	91 (63,19%)
AVC	28 (19,34%)
Diabète	28 (19,34%)
Chutes à répétition	65 (41,1%)
ATCD de fractures	52 (36,11%)
Supplémentation sur ordonnance d'entrée	29 (19,3%)
Score	Moyenne (médiane)
CIRS	10,24 (médiane 10)
Rockwood	4,94 (médiane 5)
CFS	4,46 (médiane 4,5)
ADL4	4,76 (médiane 5,5)
IADL6	2,04 (médiane 2)

**Tableau 28:** Résumé des caractéristiques de la population

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative selon le sexe pour le statut chuteur à répétition (cf tableau 29).

Par contre, il y avait significativement plus de femmes dans les groupes avec antécédent de fracture ou non par rapport aux hommes (cf tableau 30)

	HOMMES	FEMMES	p
Chutes à répétition	21	44	0,066
Pas de chutes à répétition	15	64	

**Tableau 29:** Antécédent de chutes à répétition en fonction du sexe

	HOMMES	FEMMES	p
ATCD de fractures	7	45	0,027
Absence d' ATCD de fractures	29	63	

**Tableau 30:** Antécédents de fractures en fonction du sexe

## b) Les scores

Les moyennes des résultats aux différents scores de la population totale sont résumées dans le *tableau 28*.

Le *tableau 31* représente la moyenne des résultats aux différents score en fonction du sexe. Il n'y avait pas de différence significative pour les scores en fonction du sexe.

	HOMMES	FEMMES	p
Score moyen CIRS 52	11,25	9,9	0,08
Score moyen Rockwood	4,95	4,93	0,97
Score moyen CFS	4,58	4,42	0,49
Score moyen ADL6	4,53	4,84	0,31
Score moyen IADL4	2,11	2,01	0,75

***Tableau 31: Résumé des résultats aux différents scores selon le sexe***

## c) Ordonnance d'entrée : supplémentation vitamino-calcique

Vingt-trois patients (15,3%) avaient une supplémentation vitaminique sur leurs ordonnances d'entrée, 4 avaient une supplémentation calcique seule.

## d) Biologie

### - Taux de vitamine D

Le taux moyen de vitamine D de la population était de 22,5 ng/ml.

En considérant les valeurs seuils proposées par le GRIO, il y a avait 101 patients (70,1%) ayant une hypovitaminose D (soit un dosage inférieur à 30 ng/ml), et 43 patients (29,9%) non carencés (taux supérieur à 30 ng/ml).

Il y avait 28 patients (19,4%) avec une carence sévère (taux inférieur à 10 ng/ml) et 73 patients (50,7%) avec une insuffisance en vitamine (taux entre 10 et 30 ng/ml).

Les effectifs en fonction de leur sexe et de leur taux de vitamine D sont résumés dans le *tableau 32*.

	HOMMES effectifs (moyenne)	FEMMES effectifs (moyenne)
Carence (< 10 ng/ml)	7 (19,4%)	21 (19,4%)
Insuffisance (entre 10 et 30 ng/ml)	21 (58,4%)	52 (48,2%)
Pas de carence (> 30 ng/ml)	8 (22,2%)	35 (32,4%)

***Tableau 32: effectifs de patients avec une carence sévère, une insuffisance, et une suffisance en vitamine D selon le sexe.***

Il ne semble pas y avoir de relation statistique entre le sexe et la présence d'une carence ou non (*tableau 33*).

	HOMMES effectifs (moyenne)	FEMMES effectifs (moyenne)	Chi2 (p)
Hypovitaminose (< 30 ng/ml)	28 (77,8%)	73 (67,6%)	0,895 (0,34)
Suffisance (> 30 ng/ml)	8 (22,2%)	35 (32,4%)	

***Tableau 33: effectifs de patients avec hypovitaminose ou avec un taux suffisant de vitamine D selon le sexe.***

Le *tableau 34* représente les taux moyens des hommes et des femmes selon le niveau de carence (hypovitaminose < 30 ng/ml, suffisance > 30 ng/ml). Il n’y avait pas de différence significative entre ces 2 groupes.

	HOMMES	FEMMES	p
Age (années)	86,3	86,7	0,65
Taux de vitamine D			
Taux de vitamine D moyen (ng/ml)	20,69	23,1	0,31
Taux moyen groupe hypovitaminose (< 30 ng/ml)	16,29	16,39	0,95
Taux moyen groupe suffisance (> 30 ng/ml)	36,1	37,11	0,74

***Tableau 34 : taux moyen de vitamine D chez les hommes et les femmes, selon le niveau de carence (hypovitaminose < 30 ng/ml, suffisance > 30 ng/ml)***

En classant le groupe « hypovitaminose » selon le niveau de carence (sévère, insuffisance, suffisance), les taux de vitamine D n’étaient pas statistiquement différents entre les hommes et les femmes exceptés pour le groupe carence sévère où les hommes semblent avoir un taux moyen plus bas (*tableau 35*).

	HOMMES	FEMMES	p
Taux moyen groupe carence sévère (10 ng/ml)	5	6,52	0,028
Taux moyen groupe insuffisance (10-30 ng/ml)	20,04	20,27	0,81
Taux moyen groupe suffisance (> 30 ng/ml)	36,12	37,11	0,74

***Tableau 35 : taux moyen de vitamine D chez les hommes et femmes selon le niveau de carence (carence sévère < 10 ng/ml, insuffisance entre 10 et 30 ng/ml, suffisance > 30 ng/ml)***

**- Albumine :**

Sur les 150 patients, 4 n’ont pas eu de dosage de l’albumine.

Le taux d'albumine moyen de la population était de 22,78 g/L.

Le *tableau 36* représente le taux d'albumine en fonction du sexe, sans différence significative retrouvée entre les 2 groupes..

	HOMMES	FEMMES	p
Albumine (g/L)	29	28,6	0,61

***Tableau 36: taux d'albumine en fonction du sexe***

#### e) IMC

L'IMC n'a pas été calculé pour 61 patients (42,36 %)

Le *tableau 37* représente l'IMC en fonction du sexe, sans différence significative retrouvée entre les 2 groupes.

	HOMMES	FEMMES	p
<u>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</u>	25,94	24,34	0,17

***Tableau 37: IMC en fonction du sexe***

## **2. Analyses statistiques**

Nous avons donc défini la carence comme un taux de 25-OH, vitamine inférieur à 30 ng/ml.

Nous avons cherché à savoir s'il existait une relation entre certaines caractéristiques de la population et la présence ou non d'une carence en vitamine D.

a) Taux de vitamine D et sexe

	Carence (< 30 ng/ml)	Suffisance (> 30 ng/ml)	Chi2 (p)
Femmes (effectifs)	73	35	0,895 (0,34)
Hommes (effectifs)	28	8	

**Tableau 38 : Effectifs d'hommes et de femmes en fonction de la présence ou non d'une carence (< 30 ng/ml)**

Il ne semble pas y avoir de relation statistique entre le sexe et la présence ou non d'une carence (< 30 ng/ml) (p=0,34) (tableau 38).

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre les taux moyens des femmes et hommes (tableaux 34 et 35)

b) Taux de vitamine D et âge

	Carence (< 30 ng/ml)	Suffisance (> 30 ng/ml)	p
Age	87,3	85,3	0,09

**Tableau 39 : âge moyen dans le groupe carencé et dans le groupe non carencé**

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre l'âge moyens des patients carencés et celui des non carencés.

c) Taux de vitamine D et antécédents

Le *tableau 40* représente l'ensemble des effectifs de patients présentant certains antécédents en fonction de la présence ou non d'une carence (< 30 ng/ml).

	Carence < 30 ng/ml)	Suffisance (> 30 ng/ml)	Chi2 (p)
Démence	44	16	0,501 (0,48)
Pas de démence	57	27	
Cancers	28	13	0,093 (0,76)
Pas de cancers	73	30	
HTA	72	27	1,013 (0,31)
Pas d' HTA	29	16	
Insuffisance cardiaque	18	7	0 (0,98)
Pas d'insuffisance cardiaque	83	36	
Insuffisance rénale chronique	62	29	0,476 (0,49)
Pas d'insuffisance rénale chronique	39	14	
ATCD d'AVC	18	10	0,36 (0,54)
Pas d' ATCD d'AVC	86	33	
Diabète	22	6	0,73 (0,39)
Pas de diabète	79	37	
Chutes à répétition	45	20	0,047 (0,83)
Pas de chutes à répétition	56	23	
ATCD de fracture	28	24	10,31 (0,001)
Pas d' ATCD de fracture	73	19	

**Tableau 40 : Ensemble des antécédents de la population (en effectifs de patients) en fonction de la présence ou non d'une carence en vitamine D**

**- Démence**

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre le taux moyen de vitamine D des patients déments et celui des patients non déments (p= 0,6) (*tableau 41*).

	Démence	Pas de démence	p
Taux moyen de vitamine D	21,8	22,9	0,6

**Tableau 41 : Taux moyen de vitamine D des patients déments et non déments**

- Cancers

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre le taux de vitamine D des patients atteints de cancers et celui de ceux indemnes de cancer ( $p= 0,55$ ) (*tableau 42*).

	Cancers	Pas de cancers	p
Taux moyen de vitamine D	23,46	22,17	0,55

***Tableau***

***42 : Taux moyen de vitamine D des patients ayant un antécédent de cancer et ceux en étant indemnes***

- Hypertension artérielle

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre le taux moyen de vitamine D des patients hypertendus et celui des patients non hypertendus ( $p=0,89$ ) (*tableau 43*).

	HTA	Pas d' HTA	p
Taux moyen de vitamine D	22,51	22,8	0,89

***Tableau 43 : Taux moyen de vitamine D des patients hypertendus et non hypertendus***

- Insuffisance cardiaque

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre le taux moyen de vitamine D des patients insuffisants cardiaques et celui des patients non insuffisants cardiaques ( $p= 0,91$ ) (*tableau 44*).

	Insuffisance cardiaque	Pas d'insuffisance cardiaque	p
Taux moyen de vitamine D	22,76	22,45	0,91

**Tableau 44 : Taux moyen de vitamine D des patients insuffisants cardiaques et non insuffisants cardiaques**

**- Insuffisance rénale chronique**

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre le taux moyen de vitamine D des patients insuffisants rénaux et celui des patients non insuffisants rénaux (p=0,67) (tableau 45).

	Insuffisance rénale chronique	Pas d'insuffisance rénale chronique	p
Taux moyen de vitamine D	22,77	21,66	0,67

**Tableau 45 : Taux moyen de vitamine D des patients insuffisants rénaux et non insuffisants**

**- Accident vasculaire cérébral**

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre le taux moyen de vitamine D des patients ayant un antécédent d'AVC et celui des patients en étant indemnes (p= 0,73) (tableau 46).

	AVC	Pas d'AVC	p
Taux moyen de vitamine D	21,79	22,67	0,73

**Tableau 46 : Taux moyen de vitamine D des patients ayant un antécédent d'AVC et celui des en étant indemnes**

**- Diabète**

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre le taux moyen de vitamine D des patients diabétiques et celui des patients non diabétique ( $p= 0,197$ ) (tableau 47).

	Diabète	Pas de diabète	p
Taux moyen de vitamine D	19,8	23,14	0,197

**Tableau 47: Taux moyen de vitamine D des patients diabétiques et non diabétiques**

**- Chutes à répétitions**

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre le taux moyen de vitamine D des patients chuteurs à répétition et celui des patients non chuteurs ( $p=0,78$ ) (tableau 48).

	Chuteurs à répétition	Non chuteurs à répétition	p
Taux de vitamine D	22,81	22,24	0,78

**Tableau 48: Taux moyen de vitamine D des groupe de patients chuteurs et non chuteurs**

#### - Antécédents de fractures

Il semble exister une différence statistique significative entre le taux moyen de vitamine D des patients ayant un antécédents de fracture et celui des patients indemnes d'antécédent de fracture ( $p=0,03$ ) (*tableau 49*).

	ATCD de fractures	Pas d'ATCD de fractures	p
Taux moyen de vitamine D	25,48	20,82	0,03

***Tableau 49 : Taux moyen de vitamine D des patients ayant des antécédents de fracture des patients en étant indemne***

#### d) Taux de vitamine D et scores

L'ensemble des résultats est résumé dans le *tableau 50*.

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre les résultats aux différents scores, et la présence ou non d'une carence en vitamine D.

	Carence (< 30 ng/ml)	Suffisance (> 30 ng/ml)	p
Score CIRS moyen	9,99	10,81	0,27
Score Rockwood moyen	4,91	5	0,68
Score CFS moyen	4,51	4,33	0,41
ADL6 moyen	4,68	4,93	0,41
IADL4 moyen	1,99	2,15	0,57

***Tableau 50 : Ensemble des résultats aux différents scores de la population en fonction de la présence ou non d'une carence en vitamine D***

### e) Taux de vitamine D, albumine et IMC

Le taux moyen d'albumine et l'IMC moyen des patients carencés et non carencés est résumé dans le *tableau 51*.

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative.

	Carence (< 30 ng/ml)	Suffisance (> 30 ng/ml)	p
Albumine (g/L)	28,79	28,5	0,69
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,97	24,02	0,41

**Tableau 51 : Taux d'albumine et IMC moyens en fonction du taux de vitamine D (carence < 30 ng/ml, suffisance > 30 ng/ml)**

## **II. Attitude des médecins généralistes concernant le dosage de la vitamine D**

### **1. Recueil des données**

Parmi les 150 patients de l'étude, 28 patients (18,7%) n'avaient pas déclaré de médecin traitant à l'entrée en hospitalisation.

35 médecins traitants (23,3%) n'ont pas pu être joints (cabinet fermé, médecin parti en retraite, médecin introuvable dans l'annuaire, ou médecin injoignable).

Enfin, 4 patients (2,7%) n'avaient pas de dossier dans le cabinet du médecin traitant déclaré.

Au total, 67 patients (44,7%) ont donc été exclus de cette partie de l'étude.

### **2. Réalisation d'un dosage antérieur à l'hospitalisation**

Sur les 83 patients, 5 ont été exclus, ceux-ci n'ayant pas eu de dosage de vitamine D à l'entrée, soit un total de 78 patients inclus.

44 médecins traitants (56,4%) déclaraient doser la vitamine D chez leurs patients âgés, ou sédentaire, ou comorbides, ou en apparence fragile, ou en cas fracture et/ou de fractures.

Cependant, sur ces 44 médecins traitants, seuls 21 d'entre eux ont effectivement retrouvé un dosage dans le dossier du patient.

34 médecins traitants déclaraient ne jamais doser la vitamine D chez leurs patients âgés (43,6%). Ces médecins ne prescrivaient pas de dosage en expliquant que la très grande majorité de population était carencée et que le dosage ne modifierait pas leurs pratiques. Par ailleurs, il a été évoqué à plusieurs reprises la note de cadrage de la HAS concernant les indications au dosage.

Parmi eux, 18 (52,9%) déclaraient compléter de façon systématique, les 16 autres en fonction des situations.

### **3. Indications à la réalisation d'un dosage antérieur selon les médecins**

Parmi les 83 médecins ayant pu être joint, 44 déclaraient prescrire un dosage de la vitamine D chez leurs patients âgés. Lorsque qu'un dosage avait déclaré avoir été fait, il l'a été pour 73 % de femmes et 27 % d'hommes.

Les motifs de prescription du dosage évoqués sont résumés dans le *tableau 52* :

Indications du dosage évoquées	Effectifs (médecins traitants)
Age	37
Sédentarité	7
Comorbidités multiples	5
ATCD de fractures/tassements vertébraux	6
Ostéoporose	12
Couleur de peau (phototype clair)	3
Ménopause	1
Douleur chronique/paresthésie inexplicite	1
Dénutrition	1
Chutes à répétition	4
Recommandations HAS	2

***Tableau 52 : indications du dosage chez les patients âgés retenues par les médecins***

#### **4. Les modalités de supplémentation**

Parmi les 44 médecins déclarant demander un dosage de la vitamine D, 24 déclaraient utiliser de l'UVEDOSE, dont 20 à la posologie de 1 ampoule tous les 3 mois, 2 à la posologie d'une ampoule tous les mois et 2 adaptaient le schéma de supplémentation selon le niveau de carence. Sept déclaraient utiliser des ampoules de ZYMA D, 3 à la posologie de 1 ampoule tous les 3 mois, 3 à la posologie d'une ampoule tous les mois, 1 ne savait plus. 4 médecins déclaraient prescrire de l'OROCAL D3, de façon quotidienne. Enfin, 9 déclaraient utiliser du CACIT D3, prescrit de façon quotidienne.

Parmi les 23 patients ayant une supplémentation vitaminique prescrite sur leur ordonnance d'entrée, 17 ordonnances comportaient de l'UVEDOSE, une de l'OROCAL D3, 3 du CACIT D3, et 2 du ZYMA D.

Malheureusement, parmi les 23 médecins ayant prescrit une supplémentation vitaminique sur l'ordonnance d'entrée, 13 n'ont pas pu être joint par téléphone.

Sur les 10 ordonnances restantes, 9 venaient de médecins traitants déclarant réaliser un dosage de la vitamine D chez leur patients âgés.

4 patients avaient une supplémentation calcique seule (une prescription de FIXICAL, 3 de CALCIDOSE).

Le taux de vitamine D des patients ayant une supplémentation sur leur ordonnance n'était pas statistiquement différent de celui n'ayant pas de supplémentation ( $p= 0,83$ ) (*tableau 53*).

	supplémentation (n 23)	Absence de supplémentation (121)	p
Taux moyen de vitamine D (ng/ml)	23	22,4	0,83

**Tableau 53 : taux moyen de vitamine des patients en fonction de la supplémentation**

## **5. Relation entre les taux de vitamine D à l'entrée et la prescription de dosages antérieurs par les médecins traitants**

### **a) Lorsque le médecin traitant déclare doser la vitamine D chez ses patients âgés (n=44)**

Parmi les 44 médecins déclarant doser la vitamine D chez leurs patients âgés, ou sédentaire, ou comorbides, ou en apparence fragile, 21 ont effectivement retrouvé un dosage dans le dossier du patient.

Parmi les 44 patients de médecins traitants (56,4%) déclarant doser la vitamine D (médecins « doseurs »), 28 patients étaient carencés (< 30 ng/ml) et 16 patients ne l'étaient pas (> 30 ng/ml).

Parmi les 34 médecins traitants (43,6%) déclarant ne jamais doser la vitamine D chez leurs patients âgés, ou sédentaire, ou comorbides, ou en apparence fragile (médecins non « doseurs »), 27 étaient carencés, 7 ne l'étaient pas.

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la prescription d'un dosage et la présence d'une carence à l'entrée (*tableau 54*).

	dosage	pas de dosage	Chi2 (p)
Carence (< 30 ng/ml)	28	27	1,6 (0,206)
Suffisance (> 30 ng/ml)	16	7	

**Tableau 54 : association entre la prescription d'un dosage de la vitamine D, et la présence d'une carence en vitamine D (carence < 30 ng:ml, suffisance > 30 ng/ml) (en effectifs de patients)**

Il y avait cependant une différence significative entre le taux de vitamines D moyen des patients dont les médecins étaient « doseurs » versus « non-doseurs » (p= 0,011) (tableau 55).

	Dosage par MT	Pas de dosage par MT	p
Taux moyen de vitamine D (ng/ml)	25,16	17,9	0,011

**Tableau 55 : Taux moyen de vitamine D des patients en fonction du caractère doseur ou non doseur de leur médecin traitant**

**b) Lorsque qu'un dosage a effectivement été retrouvé dans le dossier du patient (n= 21)**

Si nous considérons les 23 médecins traitants déclarant doser la vitamine D chez leurs patients âgés, mais n'ayant pas retrouvé de dosage dans leurs dossiers, comme des médecins « non doseurs », nous ne retrouvons pas non plus d'association entre la réalisation d'un dosage et la présence d'une carence en vitamine D à l'entrée en hospitalisation (tableau 56).

	dosage	pas de dosage	Chi2 (p)
Carence < 30 ng/ml	13	42	0,536 (0,46)
Suffisance > 30 ng/ml	8	15	

**Tableau 56 : association entre la réalisation d'un dosage de la vitamine D, et la présence d'une carence en vitamine D (en considérant les médecins « doseurs » n'ayant pas retrouvé de dosage pour leur patient comme des médecins « non doseurs ») (en effectifs de patients)**

Dans ce cas de figure, le taux moyen de vitamine D des patients de médecins considérés comme « doseurs » ne différait statistiquement pas du taux moyen des patients de médecins « non doseurs » (p= 0,053) (tableau 57).

	Dosage par MT	Pas de dosage par MT	p
Taux moyen de vitamine D (ng/ml)	26,77	20,59	0,053

**Tableau 57 : Taux moyen de vitamine D entre les patients de médecins « doseurs » et « non doseurs » (en ayant considéré les médecins « doseurs » n'ayant pas retrouvé de dosage dans le dossier comme « non doseurs »)**

## **Partie 4:**

# **DISCUSSION**

La population de l'étude était représentative d'une population gériatrique (âge moyen : 86,6 ans), avec un taux moyen de vitamine D de 22,5 ng/ml. 70 % d'entre eux était carencé, ce pourcentage semble un peu plus faible que celui observé dans certaines études observationnelles (entre 76 et 100%) (17).

Le dosage moyen des femmes était de 23,1 ng/ml, celui des hommes de 20,69 ng/ml.

Parmi les hommes, 77,8 % avaient un taux inférieur à 30 ng/ml, 22,2 % avaient un taux suffisant.

Parmi les femmes, 67,6 % avaient un taux inférieur à 30 ng/ml, 32,4 % avaient un taux suffisant.

Ces données concernant les hommes sont concordantes avec les données de la littérature (31).

En effet, selon l'étude NHANES 78 % des hommes et 77 % des femmes avaient des taux moyens de vitamine D inférieurs à 30 ng/ml (31). Cependant, les femmes de notre population semblaient moins carencés que ce qui est observé dans ces études.

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre le taux de vitamine D et certaines caractéristiques des patients, notamment à propos des antécédents (chutes à répétition, HTA, diabète, démence, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, cancers, AVC).

Concernant le risque de chutes, plusieurs études observationnelles issues de la littérature ont observé qu'une carence en vitamine D était associée à une augmentation du risque de chute (88-91). Notre étude n'a pas permis de retrouver cette association.

Concernant l'HTA et les pathologies cardiovasculaires, le diabète, et les troubles cognitifs, les données de la littérature sont discordantes.

Ainsi, plusieurs études ne retrouvaient pas d'association entre le taux de vitamine D et la présence d'une hypertension artérielle (97,98), ce qui coïncide avec nos résultats.

Plusieurs études observationnelles ont retrouvé qu'une carence vitaminique D était associée à un risque plus important de mortalité cardiovasculaire et de survenue d'évènements cardiovasculaires (infarctus, AVC par exemple) (104-121), ce que nous n'avons pas retrouvé en ce qui concerne les AVC.

Concernant le cancer, certaines études observationnelles ont retrouvé une relation entre un taux de vitamine D bas et le risque de survenue de cancers (144-148), ce que nous n'avons pas mis en évidence.

Concernant le diabète, certaines études observationnelles et méta analyses d'études observationnelles mettaient en évidence une association entre un taux bas de vitamine D et la survenue d'un diabète de type 2 (230, 231). D'autres en revanche ne retrouvaient pas cette association (12). Dans le cas de notre étude, nous n'avons pas trouvé de relation en ce sens.

Concernant les troubles cognitifs, plusieurs études observationnelles ont retrouvé qu'un taux bas de vitamine D était associé à un moindre score aux tests cognitifs (186-188, 192, 202-205) et que des patients atteints de maladie d'Alzheimer avaient des taux bas de vitamine D (189-191). D'autres retrouvent qu'un taux de vitamine D bas est associé à un sur-risque de dégradation des fonctions cognitives et de survenue de démence (186-189, 191). Nous

n'avons pas retrouvé d'association dans notre étude entre une carence en vitamine D et la présence d'une démence.

Notre étude a retrouvé que les patients sans antécédent de fractures était statistiquement plus carencés que ceux ayant un antécédent de fractures.

Ceci ne concorde pas avec les études observationnelles issues de la littérature (44,47). Il est possible que ce résultat soit dû à une supplémentation plus fréquente des patients ayant un antécédent de fracture, les médecins étant plus sensibilisés à ce sujet.

En ce qui concerne les résultats du score de comorbidité CIRS 52, il était relativement élevé dans notre population (10,24), évocateur d'une mortalité de 42 % à 4 ans (227).

Une étude observationnelle a cependant retrouvé une association positive entre un score CIRS élevé et un taux de vitamine D bas (232), ce que nous n'avons pas mis en évidence.

En ce qui concerne l'évaluation de la fragilité, nous n'avons pas mis en évidence de relation entre le taux de vitamine D et les résultats aux scores de Rockwood (4,94) et CFS (4,46).

Cependant, certaines études observationnelles ont retrouvé une association positive entre un taux bas de vitamine D et une fragilité plus importante (233-243).

Une étude a d'ailleurs mis en évidence qu'un taux bas de vitamine D chez les femmes considérées comme non fragiles à l'inclusion, augmentait par 4 leur risque de devenir fragiles après 4,5 ans de suivi (238).

Des études suggèrent que la relation observée entre fragilité et carence en vitamine D serait médiée par l'effet de la vitamine D sur la fonction et la force musculaire (74,80,82,244-246).

Peu d'études interventionnelles ont étudié spécifiquement l'impact de la supplémentation en vitamine D sur la fragilité (247-249). La fragilité était évaluée dans la majorité de ces études grâce aux critères de Fried, ce qui malheureusement ne s'appliquait pas à notre étude.

Nous n'avons pas retrouvé d'association entre le taux de vitamine D et la dénutrition. En effet, les patients carencés n'avaient pas un IMC, ni un taux d'albumine, plus bas que ceux des patients non carencés.

La dénutrition est fortement prévalente chez les patients fragiles (248).

L'hypoalbuminémie est associée à une perte de la fonction musculaire, et est un facteur pronostic de mortalité chez les sujets âgés (250).

Il est malgré tout difficile de conclure à une relation de causalité entre carence en vitamine D, dénutrition et fragilité. Un patient n'est pas forcément fragile parce qu'il est carencé, mais la fragilité est un facteur de risque de carence. Le taux de vitamine D pourrait ainsi être un marqueur de fragilité, ce que ne démontrent pas toutes les études (251).

Peu d'études ont analysé les habitudes de prescription du dosage de la vitamine D en médecine générale.

Dans notre étude, 56,4 % des médecins traitants déclaraient demander un dosage de vitamine D chez leurs patients âgés. Les indications retenues étaient en grande majorité l'âge, puis l'ostéoporose, la sédentarité, les antécédents de fracture et/ou d'ostéoporose, les comorbidités, les chutes à répétition.

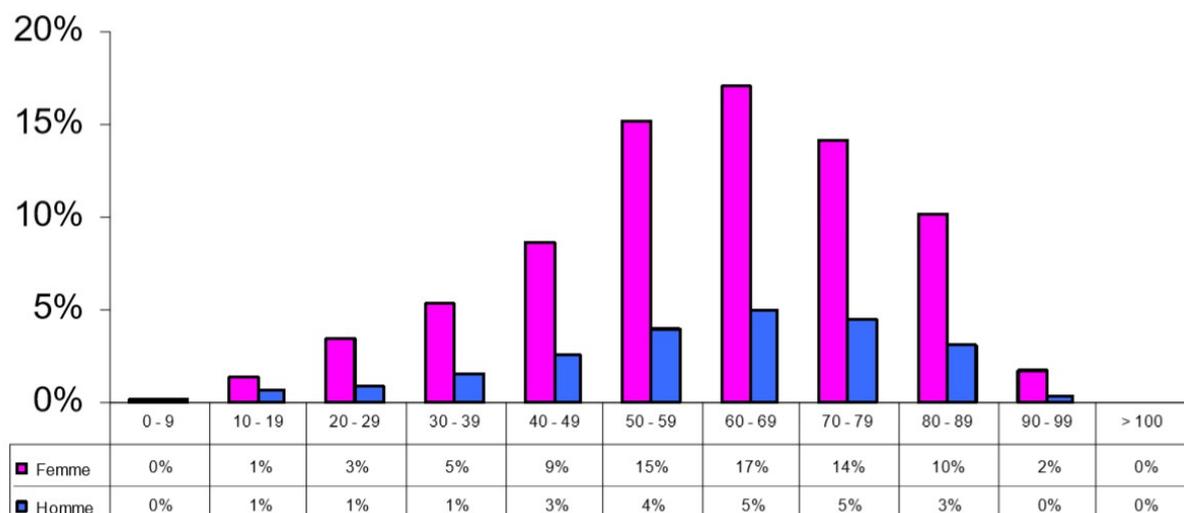
Le fait d'avoir demandé un dosage n'avait pas de relation avec le fait d'être carencé à l'entrée en hospitalisation, mais nous remarquons que le taux de vitamine D était statistiquement plus

élevé chez les patients dont les médecins demandaient un dosage, potentiellement parce que ces médecins suppléaient plus souvent.

La HAS rappelle dans sa note de cadrage que d'après le CNAMTS, 6,3 millions de dosages ont été prescrits en 2011, dont 74 % prescrits en médecine générale (252). Au cours de cette même année 2011, les prescriptions concernaient 73 % de femmes et 27 % d'hommes.

Nous retrouvons les mêmes proportions de dosage entre les deux sexes dans notre étude.

Toujours en 2011, 56 % des dosages concernaient les plus de 60 ans (*figure 36*).



***Figure 36: répartition des dosages selon la classe d'âge et le sexe (240)***

Cette augmentation du nombre de prescriptions de dosage de la vitamine D a conduit la HAS à revoir ses indications.

Elles sont donc limitées à 5 situations : ostéoporose ou ostéopénie, chutes à répétition chez le patient âgé de plus de 65 ans, suspicion de rachitisme ou d'ostéomalacie, dans le cadre d'une

chirurgie bariatrique, chez le patient transplanté rénal après 3 mois, et dans le cas du respect des RCP de certains médicaments.

Certains auteurs et médecins ont contesté cette liste d'indications restreintes, et souhaiteraient y voir ajouter l'ostéoporose. Compte tenu de la variabilité de réponse à la supplémentation, un dosage serait nécessaire pour adapter le schéma. Ils soulignent que si le cas de la chirurgie bariatrique a été retenu, cela devrait également être le cas pour tous les cas de malabsorption. Enfin, chez les insuffisants rénaux chroniques (avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) et les dialysés, un dosage de la vitamine D afin d'adapter la supplémentation serait souhaitable enfin pour en optimiser le taux, et diminuer ainsi la fréquence de l'hyperparathyroïdie secondaire dont la morbidité est connue. Les auteurs concluent au risque de passer d'une situation extrême (avec trop de dosages prescrits), à une autre tout aussi extrême (avec l'abandon de dosage dans des situations paraissant nécessaires) (253).

Une étude a été menée afin de connaître les habitudes de prescription des médecins généralistes concernant le dosage de la vitamine D (254). Les déterminants de la prescription étaient le sexe, une faible exposition solaire et l'âge supérieur à 50 ans. 52 % des patients de plus de 70 ans avaient une supplémentation, 62 % des patients ayant un facteur de risque d'ostéoporose n'avait pas de dosage ou de supplémentation.

Deux études australiennes ont identifié différents facteurs faisant doser la vitamine D chez les patients de médecins généralistes. Ainsi, l'âge avancé, le fait d'être une femme et le fait de ne pas parler anglais ou d'être un migrant étranger motivait la prescription d'un dosage (255,256).

Au sein d'une population atteinte de douleurs chroniques, le fait d'être âgé, d'être au chômage ou en arrêt ou de travailler à temps partiel du fait de la douleur, et le fait d'avoir un haut niveau de douleur étaient associés à un dosage plus fréquent (257).

Concernant la supplémentation, une étude menée en médecine générale a retrouvé que la fréquence de la supplémentation en vitamine D était associée à la connaissance de son rôle osseux (258). Ainsi, une supplémentation était statistiquement plus souvent prescrite chez chez patients de plus de 80 ans ( $p = 0,019$ ), les femmes ( $p = 0,034$ ), les patients aux antécédents de fractures non vertébrales ( $p = 0,05$ ), ceux sous traitement anti-ostéoporotique ( $p < 0,001$ ), et ceux traités par corticothérapie au long cours ( $p < 0,001$ ). Les patients de peau sombre bénéficiaient moins souvent d'une supplémentation ( $p = 0,046$ ). Les auteurs concluaient que la supplémentation chez les patients étaient trop rare.

Une autre étude concernant les patients institutionnalisés, retrouvait que 54,6 % des médecins généralistes belges inclus supplémentaient systématiquement leurs patients institutionnalisés. 45,4 % le faisaient seulement en cas d'ostéoporose, d'antécédents de fractures, ou après une fracture récente (259).

Concernant la supplémentation sur les ordonnances d'entrée, elle ne concernait que 15,3 % des patients inclus.

Il est possible que la vitamine D n'apparaissait pas sur les ordonnances données à l'entrée, mais soit notée sur d'autres non disponibles.

Par ailleurs, nous n'avons pas de données concernant l'observance des patients. Il est possible que cela ait induit un biais dans notre étude.

Les données concernant les habitudes de dosage et de supplémentation des médecins traitants étaient basées sur du déclaratif, au téléphone, le plus souvent au moment d'une consultation. Cela a pu induire un biais dans les réponses et dans l'analyse qui s'en est suivie.

Notre étude était observationnelle, monocentrique mais les patients et leurs médecins traitants étaient issus de toute la région Île de France. 78 médecins, soit 69 % des médecins traitants ont répondu, ce qui représente un bon taux de réponse, et un panel assez large.

L'ensemble des patients inclus ont été hospitalisés pour une fracture, en majorité de la hanche, constituant un potentiel biais de recrutement. En effet, nous aurions pu nous attendre à ce que le taux moyen de vitamine D des patients soit plus bas que celui observé en population générale gériatrique (44,47), ce qui n'a pas été le cas.

L'étude de l'impact de la carence en vitamine D et de sa supplémentation est particulièrement intéressante en médecine générale, par sa forte prévalence au sein des patientèles. Préciser les recommandations du dosage de la vitamine D, notamment chez les patients âgés, permettrait d'améliorer la prévention de l'hypovitaminose D et de réduire ses potentielles complications. Il est souhaitable que de prochaines études viennent éclairer l'ensemble de ces effets potentiels et guider la prise en charge thérapeutique.

# CONCLUSION

Le dépistage et le traitement de la carence en vitamine D sont de véritables enjeux de santé publique. La relation entre carence vitaminique et certaines pathologies ainsi que les effets potentiels d'une supplémentation, bien que prometteurs, restent toutefois à démontrer.

Quoi qu'il en soit, l'intérêt porté à ce sujet est croissant alors que les recommandations concernant les indications au dosage ne sont pas toujours clairement établies et restent sujettes à controverse, notamment chez le sujet âgé.

Dans notre étude, l'âge avancé était considéré comme un déterminant à la prescription du dosage chez une petite majorité de médecin, de même que les comorbidités multiples, les antécédents d'ostéoporose et/ou de fracture, et chez les patients jugés fragiles.

Le taux de vitamine D à l'entrée d'hospitalisation était significativement plus élevé chez les patients dont les médecins déclaraient doser la vitamine D.

Nous n'avons pas retrouvé d'association statistique entre la présence ou non d'une carence vitaminique et certaines caractéristiques des patients (âge, comorbidités, fragilité...).

Des études de plus grande envergure seraient intéressantes afin d'étudier l'impact du dosage de la vitamine D, en particulier sur les modalités de prescription d'une supplémentation, pour optimiser les taux moyens de vitamine D dans la population générale.

## **Bibliographie**

- (1) “English Disease”: Historical Notes on Rickets, the Bone–Lung Link and Child Neglect Issues
- (2) Sir Edward Mellanby (1884–1955) GBE KCB FRCP FRS: nutrition scientist and medical research mandarin
- (3) Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D Rapport, conclusions et recommandations (ANM)
- (4) Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées, MEDECINE/SCIENCES 2006 ; 22 : 1095-100
- (5) What do Cochrane systematic reviews say about interventions for vitamin D supplementation?
- (6) Rapport de la sécurité sociale des dépenses en biologie médicales 2013
- (7) La HAS ne reconnaît pas d'utilité au dosage de vitamine D en routine ; octobre 2013
- (8) La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO 2013
- (9) Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration
- (10) Vitamine D chez l'adulte : mise au point sur le dosage et la supplémentation, Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2018 ; 16 (1) : 7-22
- (11) Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles Avis de l'Anses Rapports d'expertise collective, décembre 2016
- (12) HAS Utilité clinique du dosage de la vitamine D octobre 2013, rapport d'évaluation technologique
- (13) LE RÔLE DE LA VITAMINE D DANS LA NUTRITION DES SUJETS ÂGÉS  
Charlotte Dupuy et Sophie Gillette-Guyonnet. Fond. Nationale de Gérontologie | « Gérontologie et société »  
2010/3 vol. 33 / n° 134 | pages 189 à 206
- (14) Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées Emilie Tissandié, Yann Guéguen, Jean-Marc A. Lobaccaro, Jocelyne Aigueperse, Maâmar Souid, MEDECINE/SCIENCES 2006 ; 22 : 1095-100

(15) Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM, de Decker L, Berrut G, Beauchet O. Vitamine D chez la personne âgée : les 5 points à retenir. *Ger Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011; 9(3) :259-67 doi:10.1684/pnv.2011.0288

#### Epidémio

(16) La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO Claude-Laurent Benhamou, Jean-Claude Souberbielle, Bernard Cortet, Patrice Fardellone, Jean-Bernard Gauvain, Thierry Thomas, pour le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO)

(17) : Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM, de Decker L, Berrut G, Beauchet O. Vitamine D chez la personne âgée : les 5 points à retenir. *Ger Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011; 9(3) :259-67 doi:10.1684/pnv.2011.0288

(18) High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health MICHAEL F. HOLICK, PHD, MD, *Mayo Clin Proc* . 2006;81(3):353-373

(19) Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement ;Virginie Personne, Henri Partouche, Jean-Claude Souberbielle. *Presse Med.* 2013; 42: 1334–1342 2013

(20) Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D, International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2009, A. Mithal & D. A. Wahl & J.-P. Bonjour & P. Burckhardt & B. Dawson-Hughes & J. A. Eisman & G. El-Hajj Fuleihan & R. G. Josse & P. Lips & J. Morales-Torre

(21) Aloia J., Talwar S., Pollack S., Feurman M., Yeh J. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women *Am J Clin Nutr* 2006 ; 84 : 602-609

(22) Carter, G. D., Jones, J., Jayne, S., & Walker, E. (2014). DEQAS Review 2014 [En ligne]. In : D E Q A S (Vitamin D External Quality Assessment Scheme)

(23) Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007) Michel Vernay (michel.vernay@univ-paris13.fr), Marie Sponga, Benoît Salanave, Amivi Oléko, Valérie Deschamps, Aurélie Malon, Katia Castetbon

(24) Fardellone P, Sebert JL, Garabedian M, Bellony R, Maamer M, Agbomson F et al. Prevalence and biological consequences of vitamin D deficiency in elderly institutionalized subjects. *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62: 576-81.

- (25) Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
- (26) Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prévalence élevée de la carence en vitamine D chez la femme ménopausée en Europe et principalement en France : analyse d'une cohorte de 8532 sujets. *Rev Rhum* 2006;73:1052.
- (27) Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G (1999) High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in Northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 9:226–229
- (28) Snijder MB, van Dam RM, Visser M et al (2005) Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4119–4123
- (29) Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V et al (2005) Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int* 77:348–355
- (30) Vanderwielen RPJ, Lowik MRH, Vandenberg H et al (1995) Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 346:207–210
- (31) Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25 hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1519-27
- (32) Sachan A, Gupta R, Das V et al (2005) High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 81:1060–1064
- (33) Puri S, Marwaha RK, Agarwal N et al (2008) Vitamin D status of apparently healthy schoolgirls from two different socioeconomic strata in Delhi: relation to nutrition and lifestyle. *Br J Nutr* 99:876–882
- (34) Arya V, Bhambri R, Godbole MM, Mithal A (2004) Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in healthy Asian Indians. *Osteoporos Int* 15:56–61
- (35) Lim SK, Kung AWC, Sompongse S et al (2008) Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia. *Curr Med Res Opin* 24:99–106
- (36) Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications *Endocrine Reviews* 22(4):477–501  
Printed in U.S.A. Copyright © 2001 by The Endocrine Society P.Lips

(37) Differences in Vitamin D Status Between Countries in Young Adults and the Elderly  
MALACHI J. MCKENNA, July 1992 The American Journal of Medicine

(38) Ooms ME 1994 Osteoporosis in elderly women; vitamin D deficiency and other risk factors. PhD thesis. Amsterdam: Vrije Universiteit

(39) Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D<sub>3</sub>, J. MACLAUGHLIN AND M. F. HOLICK, J Clin Invest 76: 1536-1538, 1985

(40) AGE, VITAMIN D, AND SOLAR ULTRAVIOLET, MICHAEL F. HOLICK LOIS Y. MATSUOKA JACOBO WORTSMAN, The Lancet november 1989

(41) 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.

#### Effets osseux

(42) Ooms ME 1994 Osteoporosis in elderly women; vitamin D deficiency and other risk factors. PhD thesis. Amsterdam: Vrije Universiteit

(43) Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ 1997 Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 7:439–443

(44) LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. JAMA. 1999;281:1505-1511

(45) Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 2003;77:504-511

(46) Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and europe The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) group, BMJ 2010;340:b5463

(47) Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies Jeffrey K C Lai, Robyn M Lucas, Mark S Clements, Andrew W Roddam and Emily Banks BMC Public Health 2010 10:331

(48) Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al, RECORD Trial Group. Oral vitamin D<sub>3</sub> 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.

(49) Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men (Review) Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

(50) Agency for Healthcare Research and Quality. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Department of Health and Human Services Website

(51) BoonenS,LipsP,BouillonR,Bischoff-FerrariHA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(4):1415-1423.

(52) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293(18):2257-2264.

(53) Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, Heike A. Bischoff-Ferrari and al, *ArchInternMed*.2009;169(6):551-561

(54) A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention Heike A. Bischoff-Ferrari, July 5, 2012 *N Engl J Med* 2012; 367:40-49

(55) Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJF, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM 1995 Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turn over and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 10:1177–1184

(56) Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J 1992 Bone density, parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle-aged women. *Br Med J* 305:273–277

(57) McAuley KA, Jones S, Lewis-Barned NJ, Manning P, Goulding A 1997 Low vitamin D status is common among elderly Dunedin women. *N Z Med J* 110:275–277

(58) Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al, Osteoporosis Methodology Group, Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis, VIII: meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23:560-569.

(59) IX: Summary of Meta-Analyses of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis, *Endocrine Reviews* 23(4):570–578, ANN CRANNEY, GORDON GUYATT, LAUREN

GRIFFITH, GEORGE WELLS, PETER TUGWELL, CLIFFORD ROSEN, THE OSTEOPOROSIS METHODOLOGY GROUP, AND THE OSTEOPOROSIS RESEARCH ADVISORY GROUP

(60) Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Density in Men and Women 65 Years of Age or Older, Bess Dawson-Hughes, M.D, Susan S. Harris, D.Sc, Elizabeth A. Krall, Ph.D, and Gerard E. Dallal, Ph.D.

Effets extra osseux

(61) Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem.* 1985;260: 8882-8891.

(62) Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology.* 1986;119:2214-2220.

(63) Walrand S. Les effets musculaires de la vitamine D. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2016 ; 14(2) : 127-34 doi:10.1684/pnv.2016.0599

(64) Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(6):628–633. doi:10.1097/MCO.0b013e328331c707

(65) Dusso AS, Brown AJ. Mechanism of vitamin D action and its regulation. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32(Suppl. 2) : S13-24

(66) Freedman LP. Transcriptional targets of the vitamin D3 receptor-mediating cell cycle arrest and differentiation. *J Nutr.* 1999;129:581S–586S

(67) Zanello SB, Boland RL, Norman AW. cDNA sequence identity of a vitamin D-dependent calcium-binding protein in the chick to calbindin D-9K. *Endocrinology.* 1995;136:2784–2787

(68) Boland R, de Boland AR, Marinissen MJ, Santillan G, Vazquez G, Zanello S. Avian muscle cells as targets for the secosteroid hormone 1,25-dihydroxy-vitamin D3. *Mol Cell Endocrinol* 1995 ; 114 : 1-8.

(69) Boland RL. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 2011 ; 347 : 11-6.

(70) Sorensen OH, Lund B, Saltin B, Andersen RB, Hjorth L, Melsen F, et al. Myopathy in bone loss of ageing : improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Lond)* 1979 ; 56 : 157-61.

- (71) De Boland AR, Boland RL. Non-genomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle. *Cell Signal* 1994 ; 6 : 717-24.
- (72) Buitrago C, Pardo VG, Boland R. Role of VDR in 1 $\alpha$ , 25- dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013 ; 136 : 125-30
- (73) Vazquez G, de Boland AR, Boland R. Stimulation of Ca<sup>2+</sup> release-activated Ca<sup>2+</sup> channels as a potential mechanism involved in non-genomic 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>-induced Ca<sup>2+</sup> entry in skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 239 : 562-5
- (74) . Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, Ehrensam R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, et al. Muscle strength in the elderly : its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999 ; 80 : 54-8
- (75) Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009 ; 12 : 628-33
- (76) Domingues-Faria C, Chanet A, Salles J, Berry A, Giraudet C, Patrac V, et al. Vitamin D deficiency down-regulates Notch pathway contributing to skeletal muscle atrophy in old wistar rats. *Nutr Metab* 2014 ; 11 : 47.
- (77) Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev.* 1986;7:434–448.
- (78) Yoshikawa S, Nakamura T, Tanabe H, Imamura T. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol Jpn.* 1979;26:65–72
- (79) Vitamine D chez la personne âgée : pourquoi ? Quand ? Comment ? Agathe Raynaud-Simon, Yves Rolland, Jean-Claude Souberbielle, Le Groupe des Experts en Gériatrie et Nutrition (GEGN) de la Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG) mars 2014
- (80) Bischoff-Ferrari et al, Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active et inactiv persons aged > 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004 80 752-8
- (81) Mowe M, Haug E, Bohmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999 ; 47 : 220-6.
- (82) Mets T. Calcium, vitamin D, and hip fractures. Incidence of falls may have decreased. *BMJ* 1994 ; 309 : 193.

- (83) . Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 265-9
- (84) Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Ageing* 2000 ; 12 : 455-60.
- (85) Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geri Soc* 2010 ; 58 : 2063-8.
- (86) Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass and muscle power : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99 : 4336-45.
- (87) Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength : a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011 ; 22 : 859-71.
- (88) Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2980–2985
- (89) Suzuki T, Kwon J, Kim H, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res*. 2008;23:1309–1317
- (90) Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Walton SL, Chick P, Di Carantonio M, et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Ger Soc* 1999 ; 47 : 1195-201.
- (91) Sambrook PN, Chen JS, March LM, et al. Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1572-1576. 127. Visser M, Deeg DJ, Lips P.
- (92) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int*. 2009;20:315–322.
- (93) Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2003;18:343-351.

- (94) H A Bischoff-Ferrari, B Dawson-Hughes, H B Staehelin, J E Orav, A E Stuck, R Theiler et al, Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ* 2009;339:b3692
- (95) Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem.* 2003;88:327-331
- (96) Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008;74(2):170–9
- (97) Cremer A, Tambosco C, Corcuff JB, Boulestreau R, Gaillard P, Lainé M, Papaioannou G, Gosse P. Investigating the association of vitamin D with blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive subjects: a cross-sectional prospective study. [J Hum Hypertens.](#) 2018 Feb;32(2):114-121.
- (98) 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
- (99) Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure [letter]. *Lancet.* 1998;352:709-710.
- (100) Hye Yun Jeong, Kyung Mi Park, Mi Jung Lee, Dong Ho Yang, Sang Hoon Kim, and So-Young Lee, Vitamin D and Hypertension, Electrolyte Blood Press. 2017 Sep; 15(1): 1–11.
- (101) Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved, IbharAl, A.QuyyumiMD, *J Am Coll Cardiol*, 2017 ;70(1):89-100
- (102) R.E. Weishaar, S.N. Kim, D.E. Saunders, R.U. Simpson Involvement of vitamin D<sub>3</sub> with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties *Am J Physiol*, 258 (1990), pp. E134-E142
- (103) P. Mancuso, A. Rahman, S.D. Hershey, L. Dandu, K.A. Nibbelink, R.U. Simpson 1,25-Dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub> treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. *J Cardiovasc Pharmacol*, 51 (2008), pp. 559-564
- (104) Messenger W, Nielson CM, Li H, Beer T, BarrettConnor E, Stone K et al (2011) Serum and dietary vitamin D and cardiovascular disease risk in elderly men: a prospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22(10):856–863 27.

- (105) Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B (2008) 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 168(15):1629–1637 28.
- (106) Kilkkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Heliövaara M et al (2009) Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol* 170(8):1032–1039 29.
- (107) Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA Jr (2009) Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 57(9):1595–1603 30.
- (108) Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD, Snijder MB et al (2009) Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol* 71(5):666–672 31.
- (109) Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, Sun K, Cherubini A, Cappola AR et al (2010) Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *Eur J Clin Nutr* 64(2):203–209 32.
- (110) Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K et al (2008) Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 117(4):503–511 33.
- (111) Hosseini F, Yarjanli M, Sheikholeslami F, Heibatollahi M, Eskandary PS, Azizi F (2011) Associations between vitamin D and cardiovascular outcomes; Tehran Lipid and glucose study. *Atherosclerosis* 218(1):238–242
- (112) Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004) *Am J Cardiol*. 2008;102:1540–1544
- (113) Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG (2012) 25-hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32(11):2794–2802 35.
- (114) Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, OliverWilliams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC et al (2014) Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ* 348:g1903
- (115) Fan H, Yu W, Cao H, Li J, Liu B, Wang J et al (2014) Meta-analysis of circulating 25-hydroxyvitamin D levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality in elderly population. *Int J Cardiol* 176(3):1025–1029 37.

- (116) Grandi NC, Breitling LP, Brenner H (2010) Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 51(3-4):228–233 38.
- (117) Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K et al (2010) Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 152(5):307–314 39.
- (118) Schottker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot L et al (2014) Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 348:g3656 40.
- (119) Sokol SI, Tsang P, Aggarwal V, Melamed ML, Srinivas VS (2011) Vitamin D status and risk of cardiovascular events: lessons learned via systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev* 19(4):192–201 41.
- (120) Tomson J, Emberson J, Hill M, Gordon A, Armitage J, Shipley M et al (2013) Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12,000 deaths. *Eur Heart J* 34(18):1365–1374 42.
- (121) Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, Marz W, Michaelsson K et al (2012) Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease: a metaanalysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5(6):819–829
- (122) J. Hsia, G. Heiss, H. Ren, et al., Women’s Health Initiative Investigators Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events *Circulation*, 115 (2007), pp. 846-854
- (123) A.D. Wood, K.R. Secombes, F. Thies, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors. a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT ; *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (2012), pp. 3557-3568
- (124) Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease  
JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Nancy R. Cook et al, *The New England Journal of Medicine* November 10, 2018 DOI: 10.1056/NEJMoa1809944
- (125) Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR et al (2012) Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab* 97(2):614–622 44.
- (126) Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M (2014) Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 100(3):746–755 45.

- (127) Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR (2014) The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential metaanalysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(4):307–320 46.
- (128) Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG et al (2011) Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD007470
- (129) A.Z. LaCroix, J. Kotchen, G. Anderson, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial ; *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64 (2009), pp. 559-567
- (130) K.K. Witte, R. Byrom, J. Gierula, et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 2593-2603
- (131) Fahrleitner A, Dobnig H, Obernosterer A, et al. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism are common complications in patients with peripheral arterial disease. *J Gen Intern Med*. 2002;17:663-669
- (132) Michael F Holick and al ; Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease
- (133) Michael F. Holick and al ; Vitamin D: A Millenium Perspective ; *Journal of Cellular Biochemistry* 88:296–307 (2003)
- (134) Ylikomi T, Laaksi I, Lou YR, et al. Antiproliferative action of vitamin D. *Vitam Horm*. 2002;64:357-406.
- (135) Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE.  $1\alpha,25$ Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res*. 2000;87:214-220.
- (136) Tanaka H, Abe E, Miyaura C, et al.  $1\alpha,25$ -Dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL-60). *Biochem J*. 1982;204: 713-719.
- (137) Suda T, Abe E, Miyaura C, et al. Induction of differentiation of human myeloid leukemia cells by  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.
- (138) Koeffler HP, Hirjik J, Itri L.  $1,25$ -Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: in vivo and in vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. *Cancer Treat Rep*. 1985;69:1399-1407.
- (139) Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res*. 1941;1:191-195

- (140) Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med.* 1990;19:614-622.
- (141) Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet.* 1989;2:1176-1178
- (142) Freedman DM, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study. *Occup Environ Med.* 2002;59:257262.
- (143) Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002;94:1867-1875
- (144) Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control.* 2000;11:847-852.
- (145) Polek TC, Weigel NL. Vitamin D and prostate cancer. *J Androl.* 2002; 23:9-17.
- (146) . Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet.* 1989;2:1176-1178
- (147) Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1991-1997.
- (148) John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992: National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:399-406.
- (149) Whitlatch LW, Young MV, Schwartz GG, et al. 25-Hydroxyvitamin D1 $\alpha$ -hydroxylase activity is diminished in human prostate cancer cells and is enhanced by gene transfer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002;81:135-140.
- (150) Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial, Joan M Lappe, Dianne Travers-Gustafson, K Michael Davies, Robert R Recker, and Robert P Heaney *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586–91.

- (151) Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation on Cancer Incidence in Older Women A Randomized Clinical Trial Joan Lappe, PhD, RN; Patrice Watson, PhD; Dianne Travers-Gustafson, JAMA. 2017;317(12):1234-1243
- (152) Jean Wactawski-Wende, Jane Morley Kotchen, Garnet L. Anderson and al, Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer, N Engl J Med 2006; 354:684-696
- (153) Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(6):CD007469
- (154) Mariana Vendramin Mateussi, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca, Júlia Pozetti Daou, What do Cochrane systematic reviews say about interventions for vitamin D supplementation? Sao Paulo Med J. 2017; 135(5):497-507
- (155) Cancer and Vitamin D supplementation: A systematic review and meta-analysis, Am J Clin Nutr. 2018 Apr 1;107(4):652-663.
- (156) N Keum, E Giovannucci, Vitamin D supplements and cancer incidence and mortality: a meta-analysis, Br J Cancer. 2014 Aug 26; 111(5): 976–980.
- (157) Chung and al, Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011 Dec 20;155(12):827-38
- (158) Hector F DeLuca, Overview of general physiologic features and functions of vitamin D1–4, Am J Clin Nutr 2004;80(suppl):1689S–96S
- (169) Tsoukas CD, Provedine DM, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, a novel immuno-regulatory hormone. Science 1984;221:1438–40
- (150) Yang S, Smith C, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub> suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo. Biochim Biophys Acta 1993; 1158:269–86.
- (161) Bhalla AK, Clemens T, Amento E, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:1308–10.
- (162) Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Dendritic cell modulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogs : a vitamin D receptor-dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:6800

- (163) Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology*. 1999;53:1711-1718.
- (164) Ponsonby A-L, McMichael A, van der Meij. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181:71-8.
- (165) Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62:60-65
- (166) Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol*. 2003;134:128-132.
- (167) Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7861-4.
- (168) Kassandra L. Munger, Lynn I. Levin, Bruce W. Hollis, Noel S. Howard, Alberto Ascherio, Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis, *JAMA*, December 20, 2006—Vol 296, No. 23.
- (169) Casteels K, Waer M, Bouillon R, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> restores sensitivity to cyclophosphamide-induced apoptosis in non-obese diabetic (NOD) mice and protects against diabetes. *Clin Exp Immunol*. 1998; 112:181-187.
- (170) Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology*. 1994;134:1602-1610.
- (171) Zella JB, DeLuca HF. Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem*. 2003;88:216-222.
- (172) Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction, *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):820-5.
- (173) 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
- (174) Linda A. Merlino, Jeffrey Curtis, Ted R. Mikuls, James R. Cerhan, Lindsey A. Criswell, Kenneth G. Saag, Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study, *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):7

- (175) Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr*. 2000;130:2648-2652.
- (176) Vitamine D, effets osseux et extra-osseux : recommandations de bon usage. Karine Briot, Maurice Audran, Bernard Cortet, Patrice Fardellone, Christian Marcelli, Philippe Orcel, Bruno Vellas, Christian Roux, *Press Med* 2009,38 :43-54
- (177) Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:12–19.
- (178) Annweiler C, Schott AM, Berrut G et al. Vitamin D and ageing: Neurological issues. *Neuropsychobiology* 2010;62:139–150.
- (179) Prufer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, Kumar R: Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D 3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 1999;16:135–145.
- (180) Langub MC, Herman JP, Malluche HH, Koszewski NJ: Evidence of functional vitamin D receptors in rat hippocampus. *Neuroscience* 2001;104:49–56.
- (181) Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al, Distribution of the vitamin D receptor and 1-alpha-hydroxylase in human brain *J Chem Neuroanat* 2005, 29;21-30
- (182) Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F: Vitamin D-3 and brain development. *Neurosci* 2003;118:641–653.
- (183) Annweiler C, Annweiler T, Montero-Odasso M et al. Vitamin D and brain volumetric changes: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2014;78:30–39.
- (184) Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW: 1,25-Dihydroxyvitamin D-3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003;343: 139–143
- (185) Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW, MackaySim A: Behavioral characterization of vitamin D receptor knockout mice. *Behav Brain Res* 2005;157:299–308.
- (186) Oudshorn C, Mattace-Raso FUS, Van der Velde N, Colin EM, Van der Cammen TJM: Higher Serum Vitamin D 3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:539– 543.
- (187) Llewellyn DJ, Langa K, Lang I: Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009;22:188–195.

- (178) Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh S, Kressig RW, Allain P, Herrmann FR, Beauchet O: Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology*. 2010 Jan 5;74(1):27-32.
- (189) Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC: Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:1032–1040.
- (190) Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Kressig RW, Beauchet O: Vitamin D and cognitive performance: a systematic review. *Eur J Neurol* 2009;16:1083–1089.
- (191) Sato Y, Asoh T, Oizumi K: High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer’s disease. *Bone* 1998;23:555–557.
- (192) Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, Folstein MF, Tucker KL: Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64: 888–895.
- (193) Goodwill A, Szoeki C. A systematic review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition. *J Am Geriatr Soc* 2017; DOI: 10.1111/jgs. 15012.
- (194) Annweiler, C., M. Montero-Odasso, D.J. Llewellyn, et al. 2013. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J. Alzheimers Dis.* 37: 147–171.
- (195) Annweiler C, Beauchet O, Bartha R et al. Vitamin D and caudal primary motor cortex: A magnetic resonance spectroscopy study. *PLoS ONE* 2014;9:e87314
- (196) Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Förstl H. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and metaanalysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(5):297–305.
- (197) Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2009;22(3):188–195.
- (198) Balion C, Griffith LE, Striffler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2012;79(13):1397–1405
- (199) Van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, Verhaar HJ, van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH. The association between vitamin D and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev.* Epub May 29, 2013

(200) Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, et al. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(11): 1205–1211.

(201) Annweiler C, Fantino B, Le Gall D, Schott AM, Berrut G, Beauchet O. Severe vitamin D deficiency is associated with advanced-stage dementia in geriatric inpatients. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1): 169–171

(202) Wilson VK, Houston DK, Kilpatrick L et al. (2014) Relationship between 25-hydroxyvitamin D and cognitive function in older adults: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 62, 636–641.

(203) Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2010; 170:1135–1141.

(204) Mathias Schögl Michael F Holick, Vitamin D and neurocognitive function, *Clinical Interventions in Aging*, 2014;9 559–568

(205) Bartali B, Devore E, Grodstein F et al. (2014) Plasma vitamin D levels and cognitive function in aging women: the nurses' health study. *J Nutr Health Aging* 18, 400–406.

(206) Afzal S, Bojesen SE & Nordestgaard BG (2014) Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement* 10, 296–302

(207) Pettersen JA (2017) Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition? A randomized trial in healthy adults. *Exp Gerontol* 90, 90-97

(208) Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B et al. (2012) Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol* 25, 121–127

(209) Rossom RC, Espeland MA, Manson JAE et al. (2012) Calcium and Vitamin D Supplementation and Cognitive Impairment in the Women's Health Initiative. *J Am Geriatr Soc* 60, 2197–2205.

#### Recommandations

(210) Cédric Annweiler, Erick Legrand, Jean-Claude Souberbielle, Vitamine D chez l'adulte : mise au point sur le dosage et la supplémentation, *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018; 16 (1):7-22

(211) Clinical Identification of Geriatric Patients with Hypovitaminosis D: The 'Vitamin D Status Predictor for Geriatrics' Study Cédric Annweiler, Jérémie Riou, Axel Alessandri, David

Gicquel, Samir Henni , Catherine Féart and Anastasiia Kabeshova, *Nutrients* 2017, 9, 658; doi:10.3390/nu9070658

(212) Annweiler, C.; Kabeshova, A.; Legeay, M.; Fantino, B.; Beauchet, O. Derivation and validation of a clinical diagnostic tool for the identification of older community-dwellers with hypovitaminosis D. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015, 16, e8–e19

(213) Institute of Medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. In : Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press, Institute of Medicine, 2011.

(214) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.

(215) IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults, B. Dawson-Hughes, *Osteoporos Int* (2010) 21:1151–1154

(216) Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D, *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2012, 196,nos 4-5, 1011-1015, séance du 15 mai 2012

(217) Välimäki VV, Löyttyniemi E, Välimäki MJ. Vitamin D fortification of milk products does not solve hypovitaminosis D in young Finnish men. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:493-7.

(218) Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-8.

(219) Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357-64.

(220) Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*2013;8:e65835.

(221) Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults : a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2291-300.

(222) Touskova T, Vytrisalova M, Palicka V, Hendrychova T, Fuksa L, Holcova R, et al. Drug holidays: the most frequent type of non compliance with calcium plus vitamin D

supplementation in persistent patients with osteoporosis. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:1771-9.

(223) Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303: 1815-22.

(224) Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842-56.

(225) Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18

matériel

(226) CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE BERNARD 8. LINN, MARGARET W. LINN, AND LEE GUREL, *J Am Geriatr Soc.* 1968 May;16(5):622-6

(227) Lee SJ1, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults., *JAMA.* 2006 Feb 15;295(7):801-8.

(228) Rockwood K1, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A, A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people, *CMAJ.* 2005 Aug 30;173(5):489-95.

(229) Islam A, Muir-Hunter SW, Speechley M, Montero-Odasso M. Facilitating Frailty Identification: Comparison of Two Methods among Community-Dwelling Older Adults. *J Frailty Aging.* 2014; 3(4):216-21.

(230) Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. Mitri J1, Muraru MD, Pittas AG. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Sep;65(9):1005-15.

(231) Associations of circulating 25(OH)D with cardiometabolic disorders underlying type 2 diabetes mellitus in an Aboriginal Canadian community. Mansuri and al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Aug;109(2):440-9.

(232) Hypovitaminosis D: A Disease Marker in Hospitalized Very Old Persons at Risk of Malnutrition. Boccardi V1, Lapenna M2, Gaggi L3, Garaffa FM4, Croce MF5, Baroni M6, Ercolani S7, Mecocci P8, Ruggiero C9. *Nutrients.* 2019 Jan 9;11(1).

- (233) M.T. Puts, M. Visser, J.W. Twisk, D.J. Deeg, P. Lips, Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty, *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 63 (4) (2005) 403–411.
- (234) R.S. Boxer, D.A. Dauser, S.J. Walsh, W.D. Hager, A.M. Kenny, The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure, *J. Am. Geriatr. Soc.* 56 (3) (2008) 454–461.
- (235) M. Shardell, G.E. Hicks, R.R. Miller, S. Kritchevsky, D. Andersen, S. Bandinelli, et al., Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 64 (2009) 69–75.
- (236) C.I. Chang, D.C. Chan, K.N. Kuo, C.A. Hsiung, C.Y. Chen, D. Vitamin, insufficiency and frailty syndrome in older adults living in a Northern Taiwan community, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 50 (Suppl. (1)) (2010) S17–21.
- (237) E.R. Wilhelm-Leen, Y.N. Hall, I.H. Deboer, G.M. Chertow, Vitamin D. deficiency and frailty in older Americans, *J. Intern. Med.* 268 (2) (2010) 171–180.
- (238) K.E. Ensrud, S.K. Ewing, L. Fredman, M.C. Hochberg, J.A. Cauley, T.A. Hillier, et al., Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95 (12) (2010) 5266–5273.
- (239) K.E. Ensrud, T.L. Blackwell, J.A. Cauley, S.R. Cummings, E. Barrett-Connor, T.T. Dam, et al., Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study, *J. Am. Geriatr. Soc.* 59 (1) (2011) 101–106.
- (240) E. Smit, C.J. Crespo, Y. Michael, F.A. Ramirez-Marrero, G.R. Brodowicz, S. Bartlett, et al., The effect of vitamin D and frailty on mortality among non-institutionalized US older adults, *Eur. J. Clin. Nutr.* 66 (9) (2012) 1024–1028.
- (241) A. Tajar, D.M. Lee, S.R. Pye, M.D. O’Connell, R. Ravindrarajah, E. Gielen, et al., The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men, *Age Ageing* 42 (3) (2013) 352–359.

(242) Y.Y. Wong, K.A. McCaul, B.B. Yeap, G.J. Hankey, L. Flicker, Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98 (9) (2013) 3821–3828.

(243) Associations Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Multiple Health Conditions, Physical Performance Measures, Disability, and All-Cause Mortality: The Concord Health and Ageing in Men Project Vasant Hirani et al . *JAGS* 62:417–425, 2014

(244) Relevance of vitamin D in the pathogenesis and therapy of frailty Olivier Bruyere , Etienne Cavalier , Fanny Buckinx , and Jean-Yves Reginster *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017, 20:26–29

(245) . Scott D, Blizzard L, Fell J, et al. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:581–587

(246) Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam. 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; 88:5766–5772

(247) S.M. Roth, J. M. Zmuda, J. A. Cauley, P. R. Shea, R. E. Ferrell, Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 59 (2004) 10-15.

(248) The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review

Artaza-Artabe, Iñaki, Sáez-López, Pilar, Sánchez-Hernández, Natalia, Fernández-Gutierrez, Naiara, Malafarina, Vincenzo DOI 10.1016/j.maturitas.2016.04.009

(249) Vitamin D: A Review on Its Effects on Muscle Strength, the Risk of Fall, and Frailty  
Matthieu Halfon, Olivier Phan, and Daniel Teta, BioMed Research International

(250) S. Cabrerizo, D. Cuadras, F. Gomez-Busto, I. Artaza-Artabe, F. Marin-Ciancas, V. Malafarina, Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis, *Maturitas.* 81 (2015) 17-27.

(251) IS the 25-hydroxy-vitamin D serum concentration a good marker of frailty, T Krams, M Cesari, S Guyonnet , G Abellan Van Kan, C Cantet, B Vellas, Y Rolland, J Nutr Health Aging, 2015

(252) Utilité clinique du dosage de la vitamine D, HAS janvier 2013, note de cadrage

(253) Rapport de la HAS sur les dosages de vitamine D : ne passons pas d'une situation extrême à une autre situation tout aussi extrême, 10.1016/j.lpm.2013.12.005, La Presse Médicale

Volume 43, n° 1(janvier 2014)

(254) 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, Faculté de Médecine PARIS DESCARTES, SFTG

(255) Vitamin D testing patterns among general practitioners in a major Victorian primary health care service, Usha Gowda,<sup>1</sup> Ben J. Smith,<sup>1</sup> Anita E. Wluka,<sup>2</sup> David P.S. Fong,<sup>3</sup> Ambika Kaur,<sup>3</sup> Andre M.N. Renzaho, Aust NZ J Public Health. 2016; 40:144-7

(256) Test ordering in an evidence free zone: Rates and associations of Australian general practice trainees' vitamin D test ordering Amanda Tapley, Journal of Evaluation in Clinical Practice 21 (2015) 1151–1156

(257) Manasi Gaikwad, Simon Vanlint, G. Lorimer Moseley, Murthy N. Mittinty & Nigel Stocks (2017): Factors Associated with Vitamin D Testing, Deficiency, Intake, and Supplementation in Patients with Chronic Pain, Journal of Dietary Supplements, DOI: 10.1080/19390211.2017.1375060

(258) Étude de la supplémentation en vitamine D chez les personnes de plus de 65 ans en médecine générale Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2015; 13 (2):123-32

(259) F. Buckinx, J. Y. Reginster, E. Cavalier, J. Petermans, C. Ricour, C. Dardenne, O. Bruyère. Determinants of vitamin D supplementation prescription in nursing homes: a survey among general practitioners, Osteoporos Int (2016) 27:881–886

## Évaluation des pratiques en médecine générale concernant le dosage et la supplémentation en vitamine D des patients âgés

**Contexte.** L'intérêt pour la vitamine D est croissant, et le nombre de publications à ce sujet a fortement augmenté. Le nombre de dosages de la vitamine D est également en forte hausse, motivant une révision de ses indications. Les indications du dosage chez la personne âgée ne sont pas toujours claires. **Méthodes.** Dans le cadre d'une étude observationnelle rétrospective descriptive analytique, nous avons étudié 150 dossiers de patients hospitalisés de janvier à décembre 2018 en Unité Péri-opératoire Gériatrie de l'hôpital Pitié Salpêtrière. L'ensemble des antécédents et des ordonnances issus des médecins traitants des patients ont été recueillis, les scores de Rockwood, CFS et CIRS ont été calculés pour chacun d'entre eux. Un bilan biologique avec le dosage de 25,0H-vitamine D et l'albuminémie a été prélevé à l'entrée. Les tests du Chi<sup>2</sup>, de Fischer et de Student ont été utilisés afin de rechercher des relations entre les caractéristiques des patients et leurs taux de vitamine D. Les médecins traitants ont été joints par téléphone afin de connaître leur attitude vis-à-vis du dosage et de la supplémentation en vitamine D. Nous avons cherché à savoir si le taux de vitamine D des patients était associé au fait d'avoir demandé un dosage antérieur à l'hospitalisation. **Résultats.** Nous n'avons pas mis en évidence de relation statistique significative entre le taux de vitamine D et certaines caractéristiques des patients. Les indications retenues par les médecins traitants du dosage chez leurs patients âgés étaient : l'âge, les comorbidités multiples, les antécédents de fractures et d'ostéoporose, la sédentarité, les chutes à répétition, le phototype clair, la dénutrition, la ménopause et les douleurs chroniques. Le taux de vitamine D était significativement plus élevé à l'entrée lorsque les médecins demandaient un dosage chez leurs patients âgés. **Conclusion.** Des études de plus grande envergure seraient intéressantes afin d'étudier l'impact du dosage de la vitamine D, en particulier sur les modalités de prescription d'une supplémentation, pour optimiser les taux moyens de vitamine D dans la population générale.

**Mots clés :** Vitamine D ; Carence ; Dosage ; Supplémentation

**Assessment of general practice in vitamin D dosing and supplementation in elderly patients**

**Abstract :** The interest for vitamin D is growing, and the number of publications on this subject has greatly increased. The number of dosages of vitamin D is also rising sharply, motivating a revision of its indications. Dosage indications in the elderly are not always clear. **Methods.** In the context of an observational retrospective descriptive analytic study, we studied 150 hospital patient files from January to December 2018 in the Perioperative Geriatrics Unit of Pitié Salpêtrière Hospital. All antecedents and prescriptions from the patient's referring physicians were collected, the Rockwood, CFS and CIRS scores were calculated for each of them. A biological assessment with the 25,0H-vitamin D assay and albuminemia was taken at the entrance. The Chi<sup>2</sup>, Fischer and Student tests were used to investigate relationships between patient characteristics and vitamin D levels. The referring physicians were contacted by telephone to determine their attitude to the dosage and vitamin D supplementation. We examined whether patients' vitamin D levels were associated with asking for a pre-hospital dose. **Results.** We did not demonstrate a significant statistical relationship between vitamin D levels and certain patient characteristics. The indications used by the treating physicians for the dosage in their elderly patients were: age, multiple comorbidities, history of fractures and osteoporosis, sedentary lifestyle, recurrent falls, light phototype, undernutrition, menopause and chronic pain. The vitamin D level was significantly higher at the entrance when the doctors asked for an assay in their elderly patients. **Conclusion.** Larger studies would be interesting to study the impact of vitamin D dosing, particularly on the prescribing modalities of supplementation, to optimize average vitamin D levels in the general population.

**Keywords :** Vitamin D ; Deficiency ; Supplementation ; Dosage

**Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06**

