

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

MARCHAL Christophe
Né le 14 mai 1983 à Romorantin-Lanthenay(41)

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 26 octobre 2012

TITRE

DOSAGE DE LA 25-HYDROXYVITAMINE D :

OBSERVATION DES PRATIQUES DES MEDECINS GENERALISTES DU DEPARTEMENT DE
L'INDRE AU COURS DU 1^{er} SEMESTRE 2011.

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Thierry CONSTANS
Membres du jury : Madame le Professeur Caroline HOMMET
Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE
Monsieur le Docteur Marc LAGIER

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN
J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ARBEILLE Brigitte Biologie cellulaire
M. BARON Christophe Immunologie
Mme BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire
M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle Biologie cellulaire
M BOISSINOT Eric Physiologie
MM. BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique
CORTESE Samuele Pédiopsychiatrie
Mmes DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire
EDER Véronique Biophysique et Médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M. GIRAUDEAU Bruno Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme GOUILLEUX Valérie Immunologie
MM. GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion
M. HOARAU Cyrille Immunologie
M. HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire

Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

RESUME :

Depuis ces vingt dernières années, les articles concernant la 25-OH vitamine D se sont multipliés. La vitamine D est impliquée dans un certain nombre de pathologies, en particulier chez les patients âgés de plus de 65 ans. A ce jour, la prise en charge des hypovitaminoses D par les médecins généralistes reste inconnue. Le but de ce travail est d'observer les pratiques du dosage de la 25-OH vitamine D par les médecins généralistes du département de l'Indre, chez leurs patients de plus de 65 ans, au cours du premier semestre 2011.

Cette enquête a été réalisée de façon descriptive prospective par envoi d'un questionnaire anonymisé. Le taux de réponse de l'étude est de 65,4% soit 112 médecins répondants sur 182 interrogés. Cela montre l'implication et l'intérêt porté par les médecins généralistes pour ce sujet d'actualité. Seuls 12,5% des médecins consultés ne prescrivent jamais de dosage de la 25-OH vitamine D. 87,5% quant à eux prescrivent ce dosage mais sans se conformer de manière absolue aux recommandations actuelles, notamment concernant les indications d'un dosage préalable à une supplémentation. 64% des médecins dosent la 25-OH vitamine D en fonction de certains antécédents de leurs patients et non de façon systématique.

Dans la perspective d'une amélioration des pratiques il est intéressant de noter que 68,4% des médecins n'ont jamais reçu d'information concernant la 25-OH vitamine D mais 78,6% d'entre eux souhaitent obtenir une information claire la concernant.

MOTS-CLES : 25-hydroxyvitamine D, sujet âgé, hypovitaminose D, dosage, pratique professionnelle, amélioration des pratiques.

SYNOPSIS :

For the last 20 years, the number of articles about 25OH Vitamin D has increased. Vitamin D is involved in numerous diseases especially for people over 65.

To date, the treatment of hypovitaminosis D by general practitioners is unknown.

The goal of this study is to observe 25 OH Vitamin D dosages done by general practitioners of Indre, for their patients over 65, on the first half of 2011.

This Survey has been made in a descriptive way, long term based, and was sent as a questionnaire remaining anonymous. 65,4% is the answer rate, that's 112 over 182 general practitioners who were questioned. It proves all the interest for this current subject.

Only 12,5% of the general practitioners questioned prescribe 25 OH Vitamin D dosages.

87,5% of those prescribe the dosage without conforming to the current recommendations, in particular following instructions for the pre-supplementation dosage.

64% of them prescribe the dosage based on medical history. Not in a systematic way.

In order to improve a common practice, we must admit that 68,4% of the general practitioners have never been educated about 25 OH vit D but 78,6% of them would like to be clearly educated.

KEY WORDS: 25-hydroxyvitamin D, old subject, hypovitaminosis D, dosage, professional practice, improvement of the practices.

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le professeur Constans

Vous me faites l'honneur d'assurer la présidence de mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à ce sujet.

Aux membres du jury : les professeurs Hommet et Goupille

Sans me connaître, vous me faites l'honneur de juger mon travail. Vos présences parmi les membres de mon jury m'honorent.

A mon directeur de thèse : le Docteur Lagier

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir guidé durant sa réalisation malgré vos activités prenantes. Je vous témoigne toute ma reconnaissance avec mes sincères remerciements pour votre disponibilité ainsi que vos conseils si précieux.

Aux chefs de service les Dr Phan (pédiatrie à Chartres), Dr Hira (réanimation polyvalente à Châteauroux) et Dr Lanotte (urgences CHU Tours) pour avoir conforté mon choix d'exercer la médecine.

A mesdames Lecuyer, Le Lann et Aucouturier pour m'avoir facilité l'utilisation de l'informatique.

A ma famille, pour son amour et son soutien tout au long de ma scolarité.

A mon amour, Ingrid, pour m'avoir épaulé tout au long de mes études, d'avoir su m'écouter et me soutenir dans les moments difficiles.

A mes amis, pour les bons moments passés au cours de ces études.

TABLE DES MATIERES

Introduction	14
Première partie : la vitamine D en 2012	16
1. Historique	17
2. Physiologie de la vitamine D	18
2.1. Origine	18
2.1.1. Synthèse endogène de la vitamine D.....	18
2.1.2. Alimentation	19
2.2. Biosynthèse	20
2.2.1. Mode d'action.....	20
2.2.2. Stockage.....	21
2.2.3. Elimination	21
2.3. Mécanisme de régulation	21
2.4. Physiologie.....	23
3. Effets osseux de la vitamine D	24
3.1. Généralités	24
3.2. Vitamine D et métabolisme phosphocalcique	24
3.3. Vitamine D et ostéoporose.....	24
3.4. Fracture et vitamine D	25
3.5. Arthrose.....	27
3.6. Ostéomalacie.....	28
4. Effets extra-osseux de la vitamine D	28
4.1. Vitamine D et muscle.....	28
4.2. Vitamine D et chute	29
4.3. Immunomodulation.....	30
4.4. Vitamine D et régulation de l'inflammation.....	31
4.5. Vitamine D et infection.....	31

4.6. Vitamine D et dépression.....	32
4.7. Vitamine D et obésité.....	33
4.8. Vitamine D et diabète	34
4.9. Vitamine D et cancer	35
4.9.1. Rôle de la vitamine D.....	35
4.9.2. Physiopathologie.....	36
4.10. Vitamine D et protection cardio-vasculaire	37
4.11. Vitamine D et troubles cognitifs	38
4.12. Vitamine D et mortalité.....	39
4.13. Vitamine D et génétique	39
5. L'hypovitaminose D.....	40
5.1. Epidémiologie	40
5.2. Notion d'insuffisance et de carence en vitamine D.....	41
5.3. Etiologies	41
5.3.1. Nutritionnelle.....	41
5.3.2. Médicamenteuse	42
5.3.3. Facteurs de risque de déficit	42
5.3.4. Pathologies chroniques	44
5.3.5. Génétique.....	45
5.4. Physiopathologie de l'insuffisance vitaminique.....	45
6. Correction de l'hypovitaminose D en 2012.....	46
6.1. Evaluation des stocks en 25(OH)D.....	46
6.2. Qui supplémenter ?	47
6.2.1. Sans dosage préalable au traitement.....	47
6.2.2. Avec dosage préalable au traitement.....	47
6.3. Doses recommandées.....	49
6.3.1. Quelles études ?.....	49
6.3.2. Quelles recommandations en France et à l'étranger ?.....	50
6.3.3. Quels protocoles ?.....	52

6.3.3.1.1. Préventif	52
6.3.3.1.2. Curatif.....	52
6.4. Quelle vitamine utiliser ?.....	53
6.5. Quel suivi pour les patients.....	53
6.6. Supplémentation continue ou discontinue	54
7. Toxicité de la vitamine D	54
7.1. Seuil de toxicité.....	54
7.2. Symptomatologie	55
7.3. Conduite à tenir en cas d'intoxication	55
7.4. Soleil et surdosage	55
 Deuxième partie : Etude clinique	 56
1. Objectifs de l'étude	57
2. Matériels et méthodes	57
2.1. Problématique de l'étude	57
2.2. Type d'étude	57
2.3. Mode de recueil des données	58
2.4. Population de l'enquête.....	58
2.4.1. Population cible	58
2.4.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	58
2.5. Données étudiées	58
2.6. Tests statistiques	59
3. Résultats	60
3.1. Pratique professionnelle.....	60
3.2. Formation personnelle	65
3.3. Croisement de données	67
4. Discussion	70
4.1. Pratique du dosage de la 25(OH)D par les médecins généralistes et recommandations.	70

4.1.1. Introduction.....	70
4.1.2. Pratique médicale des médecins généralistes de l'Indre et recommandations.....	70
4.1.2.1. Les doseurs systématiques.....	70
4.1.2.2. Les doseurs non systématiques.....	71
4.1.2.2.1. Fracture.....	72
4.1.2.2.2. dénutrition et perte d'autonomie.....	72
4.1.2.2.3. chute.....	73
4.1.2.2.4. coprescription d'anti-ostéoporotique.....	73
4.1.2.2.5. institutionnalisation.....	74
4.1.2.3. Les non doseurs prescripteurs.....	75
4.1.2.4. Les non doseurs non prescripteurs.....	75
4.2. Les biais de l'étude.....	76
Conclusion.....	77
Bibliographie.....	78
Annexes.....	90

ABREVIATIONS

1,25(OH)D	1,25-dihydroxy-vitamine D
25(OH)D	25-hydroxy-vitamine D
ANC	Apports Nutritionnels Conseillés
ANM	Académie Nationale de Médecine
DMO	Densité Minérale Osseuse
FGF	Fibroblast Growth Factor
GRIO	Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	HyperTension Artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PTH	Parathormone
RANK	Receptor Activator of Nuclear factor K
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor K Ligand
VDR	Vitamin D Receptor
VDBP	Vitamin D Binding Protein
WHI	Women's Health Initiative

INTRODUCTION

L'hypovitaminose D est un enjeu de santé publique : en effet on estimait à plus de 1 milliard le nombre de personnes carencées dans le monde en 2009. (1)

On recense plus de 40 000 articles relatifs à la vitamine D avec une augmentation des publications ces dix dernières années.

Des études récentes montrent une implication de la vitamine D dans de nombreuses situations allant du maintien de l'équilibre phosphocalcique (2) jusqu'au mécanisme de la dépression (3). Cela ouvre de vastes perspectives de traitement.

La prescription des suppléments en vitamine D est aujourd'hui en augmentation importante même si l'on constate une grande hétérogénéité des prescriptions.

A ce jour, il n'existe pas de consensus concernant le dosage et la supplémentation en vitamine D, seules des recommandations d'experts (4) orientent la prise en charge.

Dans le but d'homogénéiser les pratiques, la Haute Autorité de Santé (HAS) mène actuellement une étude afin d'établir des recommandations sur le dosage de la vitamine D dont les résultats sont annoncés pour décembre 2012 (5).

Les objectifs de ce travail de thèse sont :

- de faire un état des lieux des connaissances concernant la vitamine D en 2012.
- d'observer les pratiques des médecins généralistes concernant leur prescription d'un dosage de la vitamine D chez leurs patients de plus de 65 ans.

- .Les médecins dosent-ils habituellement la vitamine D ?

- .Dans quelles circonstances ?

- .Quelles connaissances en ont-ils ?

-d'observer si les conditions de prescription d'un dosage sont en accord avec les recommandations actuelles.

-d'observer la place accordée par les médecins généralistes aux formations et informations concernant la vitamine D en vue d'améliorer leur pratique face aux situations cliniques évocatrices d'hypovitaminose D.

Première partie : la vitamine D en 2012

1. Historique

Dès l'Antiquité, on note l'existence d'une maladie, le rachitisme, touchant les enfants vivant dans des régions pauvres et faiblement ensoleillées, caractérisée par de gros os mous.

A la fin du 18^{ème} siècle, un médecin anglais, Dale Percival, préconise l'administration d'huile de foie de morue, reconnue par les savants pour ses aptitudes à lutter contre le rachitisme, alors très répandu en Europe et en Amérique du Nord et touchant principalement les enfants habitant dans des quartiers surpeuplés. Cette thèse est soutenue en 1865 par le médecin Armand Trousseau qui observe également, en poursuivant les recherches débutées par le Russe J. Sniadecki, que l'exposition solaire protège les enfants du rachitisme.

En 1922, Mc Collum et Mellanbourn découvrent que l'huile de foie de morue possède des vertus antirachitiques même après destruction de toute la vitamine A. Il existe donc un deuxième facteur liposoluble qu'il baptise « vitamine depositrice de calcium ».

A la fin des années 1920, suite aux travaux du Dr Harry Steenbock, il est établi avec certitude que le rachitisme peut être prévenu et guéri par exposition directe au soleil, par irradiation aux ultraviolets et par consommation d'aliments irradiés ou d'huile de foie de morue.

Dans les années 1930, on réalise l'isolement de cristaux de vitamine D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalfiérol) à partir de l'huile de foie de thon.

En 1952, le Docteur R.B. Woodward réalise la première synthèse de vitamine D3, ce qui lui vaudra le prix Nobel de chimie en 1965.

Depuis les années 1980, des récepteurs des dérivés de la vitamine D ont été découverts dans les cellules de plusieurs organes, ce qui ouvre de nombreuses perspectives en termes de recherche.

2. Physiologie de la vitamine D

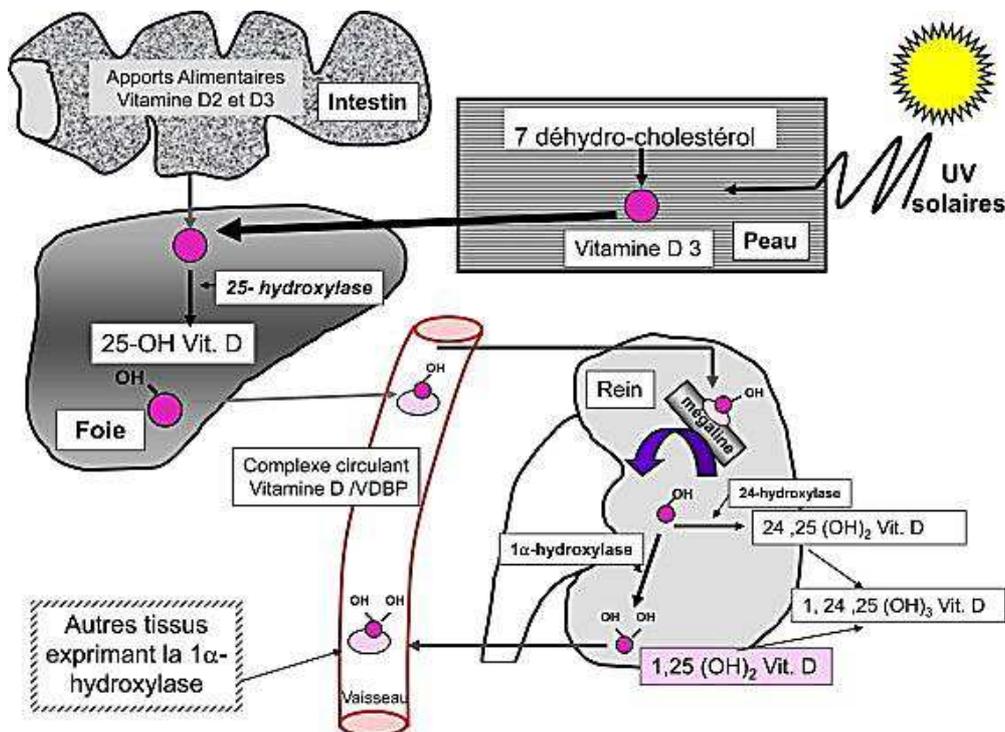
2.1. Origine

2.1.1. Synthèse endogène de la vitamine D

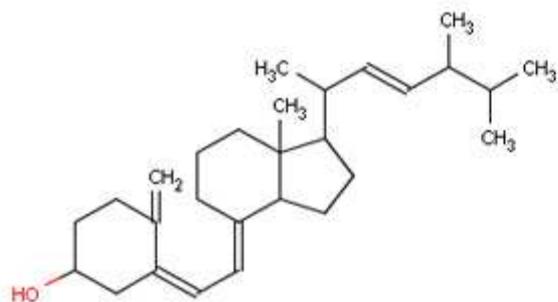
La vitamine D regroupe sous un même nom deux vitamines :

d'une part, la vitamine D2 également appelé ergocalciférol, d'origine végétale et fongique. Elle est produite à partir d'un précurseur présent dans les levures, l'ergostérol (provitamine D2) dérivé du cholestérol. Cette vitamine est non absorbée dans le tractus digestif de l'homme. Sous l'action des ultraviolets et de la température se produit une isomérisation donnant naissance à l'ergocalciférol.

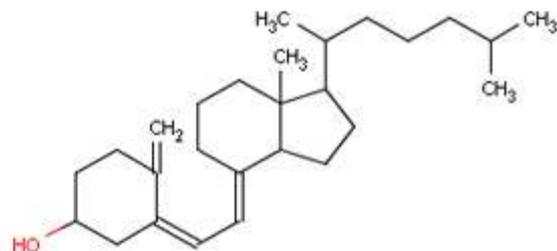
d'autre part, la vitamine D3 aussi appelée cholécalciférol, d'origine animale et cutanée. Elle est synthétisée au niveau des couches profondes de l'épiderme à partir d'un précurseur, le 7-déhydrocholestérol, qui, sous l'influence de rayons ultraviolets de basse longueur d'onde (290 à 315nm), permet la synthèse de la pré-vitamine D qui sera à son tour transformée passivement en vitamine D3 après isomérisation d'une double liaison par la chaleur (6) (7).



Synthèse endogène de la vitamine D (8).



Vitamin D2



Vitamin D3

Modèles biochimiques des vitamines D2 et D3

2.1.2. Alimentation

La question des besoins nutritionnels en vitamine D est encore à ce jour débattue. En effet, les apports officiellement recommandés semblent inférieurs aux besoins réels.

En France, les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) sont de 400 UI/j pour l'adulte de moins de 65 ans et de 600 UI/j pour celui de plus de 65 ans.

Ces apports sont inférieurs à ceux retrouvés dans une étude réalisée par R.P. Heaney en 2003 qui définissait les besoins en vitamine D comme devant être au minimum égaux à 700 UI/j, ce qui est encore insuffisant chez les personnes s'exposant peu à la lumière (9). Le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO), en s'appuyant sur la littérature internationale, préconise un apport quotidien compris entre 800 et 1000 UI/j (4). L'Académie Nationale de Médecine (ANM), quant à elle, préconise une supplémentation de l'ordre de 1000 à 1500 UI/j (10). Cette dose quotidienne en 25(OH)D peut difficilement être apportée par la seule alimentation.

On peut observer, sur la liste ci-dessous que certains aliments sont une source importante de vitamine D:

SOURCE EN VITAMINE D	UI/100g
Huile de foie de morue	3 400
Hareng cru	900
Saumon	500
Sardines en boîte	300
Thon en boîte	230
Céréales	50
Œufs de poule	40
Beurre	30
Foie de bœuf	19
Foie de veau	14
Lait	4 - 8

2.2. Biosynthèse

2.2.1. Mode d'action

Les vitamines D2 et D3 une fois synthétisées sous l'effet des rayons ultraviolets sont ensuite absorbées au niveau de l'intestin grêle grâce à des sels biliaires puis transportées majoritairement par la vitamin D binding protein (VDBP) jusqu'au foie afin d'y être hydroxylées par une 25-hydroxylase. Il en résulte la synthèse du calcidiol (25-hydroxyvitamineD).

Le calcidiol est également majoritairement transporté dans le sang par la VDBP. Le calcidiol est ensuite absorbé par les cellules du tubule proximal rénal où a lieu une deuxième transformation par l'intermédiaire d'une 1 α -hydroxylase. Cela donne naissance au calcitriol (1,25-dihydroxyvitamineD).

En dehors du rein, il a été observé que de nombreux tissus tels que les seins, cerveau ou côlon sont capables d'hydroxyler la 25(OH)D en 1,25(OH)D car ils expriment également la 1 α -hydroxylase.

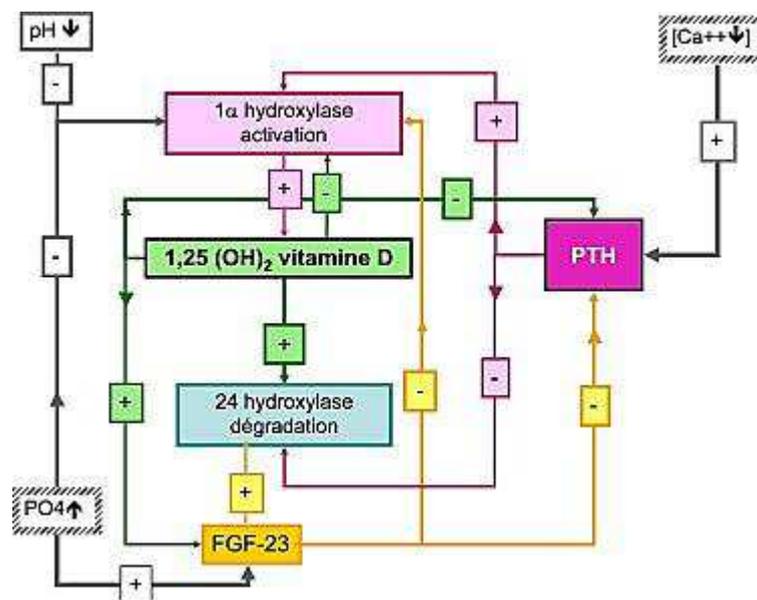
2.2.2. Stockage

Une fois synthétisées, les vitamines D2 ou D3 sont stockées dans les tissus graisseux et les muscles (et non dans le foie).

2.2.3. Elimination

La vitamine D et ses métabolites sont éliminés par voie fécale.

2.3. Mécanisme de régulation



Régulation du métabolisme du calcitriol.

La synthèse hépatique de la 25(OH)D est peu régulée : plus la quantité de vitamine D absorbée est grande, plus la concentration sérique de 25(OH)D s'élève.

Il existe des voies de rétrocontrôle dont l'une se fait par la 24-hydroxylase qui transforme les 25(OH)D et 1,25(OH)D en deux composés inactifs excrétés dans la bile (1).

C'est au niveau rénal que la synthèse de 1,25(OH)D, forme active de la vitamine D, est étroitement régulée :

- la Parathormone (PTH) stimule l'expression de la 1 α -hydroxylase avec pour effet la synthèse de 1,25(OH)D. A l'inverse, la 1,25(OH)D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH par les glandes parathyroïdes.
- la calcitonine stimule l'expression de la 1 α -hydroxylase et celle de PTH.
- l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie stimulent l'expression de la 1 α -hydroxylase. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibent.
- le FGF23 (Fibroblast Growth Factor) qui est un facteur libéré par l'os en croissance, témoin d'un climat phosphocalcique satisfaisant, effectue un rétrocontrôle négatif sur la 1 α -hydroxylase et stimule la synthèse de la 24-hydroxylase. De plus, il diminue directement l'absorption phosphocalcique intestinale et la réabsorption rénale. Cela entraîne une diminution de concentration de 1,25(OH)D. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle positif sur la synthèse de FGF 23 par l'ostéocyte (1).
- le taux de 1,25(OH)D circulant s'autorégule : en effet, un excès inhibe la production et l'activité de la 1 α -hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase (1).

L'exposition directe à la lumière du soleil durant 5 à 30 minutes (suivant la pigmentation de la peau et la latitude), entre 10 h et 15h deux fois par semaine est suffisante pour maintenir une concentration sanguine adéquate en vitamine D (11). Il n'y a pas de risque d'hypervitaminose D en cas de surexposition solaire. En effet, tout excès de pré-vitamine D3 ou de vitamine D3 dans le derme est transformé en composé inactif par les rayons solaires eux-mêmes. La pré-vitamine D3 subit une photo-isomérisation en composants inertes (tachystérol ou lumistérol) ou revient à son état de base le 7-déhydrocholestérol.

Le vieillissement est associé à une diminution de la concentration de déhydrocholestérol (précurseur de la vitamine D3). Les personnes âgées

possèdent environ 25% de moins de déhydrocholestérol, ce qui réduit leur capacité à synthétiser de la vitamine D à partir des rayons solaires. De plus, une personne âgée de 70 ans produit 75% de moins de 25(OH)D qu'une personne de 20 ans (12).

2.4. Physiologie

- Au niveau intestinal, la 1,25(OH)D augmente l'absorption du calcium et du phosphore. Elle favorise la synthèse de canaux calciques au niveau des cellules en brosse et la synthèse d'une protéine transporteuse du calcium à l'intérieur des entérocytes(CaT1). En cas d'hypovitaminose D il se produit une baisse de l'absorption intestinale du calcium (13).

- Au niveau rénal, la 1,25(OH)D augmente la réabsorption tubulaire du calcium et diminue l'excrétion du phosphore. Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH (14).

L'élévation de la calcémie et de la phosphorémie joue un rôle dans le dépôt minéral sur la matrice osseuse. Lorsqu'il existe un déficit en vitamine D, ces concentrations chutent, ce qui va contribuer à la déminéralisation du squelette.

En présence d'une hypocalcémie, la 1,25(OH)D va activer de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes (14).

- Au niveau osseux, la 1,25(OH)D est reconnue par les ostéoblastes qui surexpriment le ligand RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor K Ligand). Ce ligand se fixe sur son récepteur RANK situé sur les pré-ostéoblastes, qui donnent naissance à des ostéoblastes matures. Les ostéoclastes ainsi stimulés libèrent les minéraux contenus dans la matrice osseuse afin d'augmenter les concentrations sanguines en produits phosphocalciques (1).

3. Effets osseux de la vitamine D

3.1. Généralités

En France, en 2008, on recensait 50000 fractures du col fémoral alors responsables du décès d'un quart des patients dans l'année suivante.

Pour un autre quart, la persistance de séquelles les conduisait à une perte d'autonomie et le coût de la prise en charge de ces patients était estimé à 120 millions d'euros par an (15).

3.2. Vitamine D et métabolisme phosphocalcique

La vitamine D favorise la fixation des minéraux sur la trame osseuse et régule les gènes des protéines constituant la trame osseuse.

Il existe une relation entre les concentrations de vitamine D et l'absorption intestinale du calcium. Celle-ci est maximale (65%) lorsque la concentration en 25(OH)D est supérieure à 32 ng/ml (16).

Il existe également une relation entre les concentrations sériques de parathormone (PTH) et les concentrations en 25(OH)D. La PTH commence à augmenter quand le taux de 25(OH)D est inférieur à 30 ng/ml (16).

De plus, le calcium provenant de l'alimentation influence le taux de PTH qui, à son tour, modifie le turnover des métabolites de la vitamine D. De faibles taux de calcium élèvent les taux de PTH et de la 1,25(OH)D et diminuent les stocks en 25(OH)D (2).

3.3. Vitamine D et ostéoporose

L'ostéoporose est définie par une densité minérale osseuse (DMO) inférieure à 2,5 écart-types par rapport à la valeur moyenne observée chez les jeunes adultes.

L'ostéoporose représente un problème majeur de santé publique en raison de la morbidité et de la mortalité associée aux fractures ostéoporotiques, en particulier au niveau de la hanche et des vertèbres (17).

La prévalence de l'ostéoporose augmente avec l'âge et est plus fréquente chez les femmes, particulièrement ménopausées, que chez les hommes (18).

Selon certaines études, des valeurs basses de vitamine D sont associées à des valeurs basses de DMO.

Une étude transversale réalisée à partir de sujets issus de la population *National Health and Nutrition Examination Survey* NHANES (n=13432), a montré qu'il existait une relation entre des concentrations élevées en 25(OH)D et des DMO plus hautes (19).

Une association positive entre 25(OH)D et DMO atteint un seuil entre 36 et 40 ng/ml ; au-delà, cette association n'existe plus voire s'inverse sans qu'aucune explication ne permette de l'expliquer (19).

Les résultats de l'étude américaine *Women's Health Initiative* WHI (n=36282) mettent en évidence un bénéfice en faveur de la 25(OH)D associée au calcium en ce qui concerne la minéralisation osseuse ainsi que sur la diminution du taux de fractures de hanches (-30%) comparativement au placebo associé au calcium (20).

Le rôle de la 25(OH)D dans le ralentissement de la progression de l'ostéoporose notamment chez les femmes ménopausées, se manifeste par une augmentation de la DMO en particulier lorsqu'elle est associée à la prescription de calcium per os (21) (22).

3.4. Fracture et vitamine D

En 2003, une étude publiée dans le *British Medical Journal* (n=2686) chez des sujets âgés de 65 à 85 ans a montré que l'administration de 25(OH)D diminuait le risque de fracture de 33% par rapport au groupe témoin (RR=0,67 ; IC=0,48-

0,93 ; $p=0,02$) (23). Elle a également montré l'intérêt d'une supplémentation en 25(OH)D dans la prévention des fractures. En effet, l'administration tous les quatre mois de 100000 UI de vitamine D peut réduire le risque fracturaire ostéoporotique (23).

En 2005, Bischoff et al. ont étudié 5 essais randomisés portant sur les fractures de hanches ($n=9294$) et 7 essais portant sur le risque de fracture non vertébrale ($n=9820$). Ils ont montré que la 25(OH)D aux concentrations de 700 à 800 UI/j réduisait le risque de fracture de hanche de 26% et le risque de fracture non vertébrale de 23% comparativement au calcium ou au placebo. Par ailleurs, ils ne retrouvent aucun effet pour des doses de 400 UI/j (24).

Une étude prospective également conduite en 2005 chez 986 femmes, en ambulatoire, âgées en moyenne de 75 ans, a montré que le risque relatif de fracture à 3 ans, chez les femmes ayant une concentration sérique en 25(OH)D inférieure à 20 ng/ml, était de 2.04 (IC 95% : 1,04 à 4,04) (25).

En 2006, Avenell et al. N'ont pas rapporté pas de bénéfices de la 25(OH)D prescrite seule sur le risque de fracture (7 essais contrôlés randomisés comprenant 18 935 patients). Ils ont rapporté un bénéfice lorsqu'elle est associée au calcium. Ce bénéfice était de 19% sur les fractures du fémur et de 13% sur les fractures non vertébrales (26).

En 2007, Boonen et al. ont publié une méta-analyse ($n=45509$) montrant une diminution du risque de fracture en cas d'association du calcium et de la 25(OH)D de l'ordre de 18% et aucun effet avec la vitamine D prescrite seule (27).

En 2007, une méta-analyse australienne basée sur les résultats de 27 essais contrôlés randomisés ($n=63897$), fait apparaitre un risque diminué de fracture de 12% sous supplémentation vitamino-calcique ($RR=0,88$; $IC=0,83-0,95$; $p=0,0004$). Les DMO du fémur et du rachis étaient significativement améliorées dans la population ayant une compliance au traitement supérieure à 80%. Le risque était diminué jusqu'à 24%. Les auteurs soulignent que la différence

observée aurait pu être plus marquée si des doses plus fortes de 25(OH)D avaient été utilisées (>800 UI). L'effet bénéfique est d'autant plus important que les personnes étaient âgées de plus de 70 ans. Suite aux résultats de ce travail, les auteurs ont calculé qu'il fallait traiter 30 personnes pendant 3 à 5 ans pour éviter la survenue d'une fracture. Les auteurs recommandent une supplémentation par 1200 mg de calcium et au moins 800 UI de 25(OH)D à partir de 50 ans (28).

En 2009, une méta-analyse composée de 12 essais randomisés portant sur l'effet anti-fracturaire de la 25(OH)D sur les fractures non vertébrales (n=42 279) et de 8 essais portant sur l'effet sur les fractures de hanche (n=40 886) ont montré que la vitamine D réduit significativement le risque de fractures non vertébrales de 20%. Cet effet est observé lorsque les taux de 25(OH)D sont d'au moins 30 ng/ml (75 nmol/l). Cela nécessite une supplémentation journalière en 25(OH)D d'au moins 482 UI (29).

3.5. Arthrose

Des études épidémiologiques ont évalué les relations entre 25(OH)D et l'arthrose : en effet les chondrocytes expriment le VDR. En cas d'apparition d'un déficit en vitamine D le catabolisme du cartilage augmente ce qui participe à l'aggravation de l'arthrose (30).

En 2008, des recherches menées sur les cellules du cartilage ont mis en évidence que l'ajout de 25(OH)D stimule la production de son principal constituant, le collagène, luttant ainsi contre sa destruction(30).

En 2009, des études ont montré que la fréquence de l'arthrose augmente avec la diminution du taux de 25(OH)D (31).

En 2010, une étude de l'université de Californie réalisée sur 1107 hommes, en moyenne âgés de 77 ans, a montré que les sujets déficitaires en 25(OH)D avaient deux fois plus de risques de souffrir de coxarthrose que ceux ayant un

taux normal en 25(OH)D . Les hommes qui avaient un taux de 25(OH)D inférieur à 15 ng/ml avaient deux fois plus de risques de développer une coxarthrose que ceux ayant un taux de vitamine D supérieur à 30 ng/ml (32).

3.6. Ostéomalacie

Elle correspond au rachitisme de l'adulte. C'est un défaut de minéralisation de la trame protéique de l'os par déficit en 25(OH)D. Elle touche principalement les sujets âgés et les sujets portant des vêtements couvrant ou s'exposant peu au soleil. Elle est également liée à une carence alimentaire ou à une pathologie digestive (trouble du métabolisme de la vitamine D en cas de cirrhose ou trouble de l'absorption digestive en cas de maladie inflammatoire ou de chirurgie...). Les premiers signes cliniques qui apparaissent sont une fatigabilité musculaire ainsi que des douleurs osseuses. Les retards de diagnostics sont fréquents et ces patients sont souvent étiquetés fibromyalgiques ou arthrosiques. Les examens de première intention pour en faire le diagnostic sont le dosage de la 25(OH)D ainsi que les radiologies du squelette(33).

4. Effets extra-osseux de la vitamine D

4.1. Vitamine D et muscle

Les cellules musculaires possèdent un récepteur VDR à la vitamine D, sur lequel la 1,25(OH)D peut avoir un effet à la fois génomique (augmentation de la surface des fibres musculaires de type 2) ou non génomique (augmentation de la disponibilité du calcium cytosolique) (34).

En 2004, une étude transversale réalisée par Bischoff et al. sur une population de 4100 patients en ambulatoire, âgés de plus de 60 ans, recrutés à partir de la population NHANES, a montré une diminution de la fonction musculaire chez les patients ayant une concentration sérique de 25(OH)D inférieure à 37,6 ng/ml.

Quant aux patients recevant une supplémentation, ils améliorent significativement leurs résultats à différents tests de mobilisation. Il a également été montré que l'impossibilité de se lever d'une chaise multipliait par deux le risque de fracture du col fémoral (35).

En 2004, une étude réalisée par Dhesi et al. a montré qu'une injection de 60000 UI de vitamine D chez des patients chuteurs de plus de 65 ans ayant un taux de 25(OH)D inférieur à 20 nmol/l améliorerait les tests d'équilibre et le temps de réaction (36).

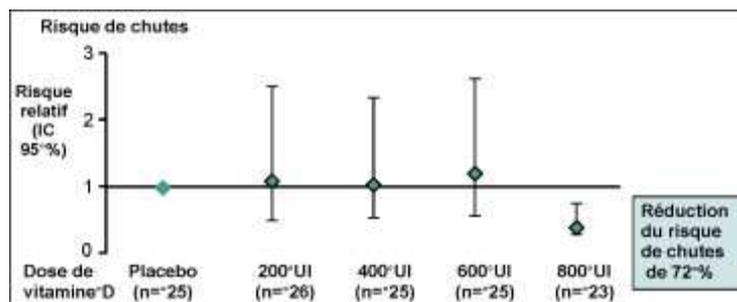
En 2006, une étude conduite par Bischoff a mis en évidence un lien entre la concentration en 1,25(OH)D et l'amélioration de la force musculaire. Une élévation de la 1,25(OH)D a pour effet la synthèse de protéine de novo et la croissance des cellules musculaires, améliorant ainsi la force musculaire (37).

4.2. Vitamine D et chute

Une femme sur trois chute à partir de l'âge de 70 ans. La fonction musculaire diminue quand le taux de 25(OH)D est abaissé, avec pour conséquence une augmentation du risque de chute (38).

Une méta-analyse (de six études) en 2004 (n=1237) montre que l'administration de vitamine D diminue de 22% le risque de chute chez des patientes ambulatoires ou vivant en institution. Il en résulte sur le plan statistique la nécessité de traiter 15 personnes par an pour éviter une chute (39).

En 2007, une étude réalisée chez 124 pensionnaires résidant en maison de retraite, montre que l'apport de 800 UI/j de 25(OH)D réduit le risque de chute de 22% par rapport à des suppléments plus faibles (RR=0,28 ; IC=0,11-0,75). Il existe une réduction significative du risque de chute de 60% par rapport aux patients ayant reçu le placebo (40).



vitamine D et risque de chute(40)

Une étude interventionnelle conduite en 2009 aux Etats-Unis, chez 242 sujets âgés en moyenne de 77 ans, montre qu'une supplémentation de calcium de 1000 mg/j et de 800 UI/j de 25(OH)D réduisait significativement le risque de chutes de 27% à 12 mois et de 39% à 20 mois. Les concentrations de vitamine D atteintes dans cette étude étaient à 12 mois de 84 ± 18 nmol/l et à 20 mois de 48 ± 16 nmol/l (41). Ces études confirment l'effet de la vitamine D sur la réduction du risque de chute si la dose en 25(OH)D administrée est supérieure à 800 UI par jour.

4.3. Immunomodulation

La 1,25(OH)D est active sur les lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques qui expriment le VDR. Elle permet de réguler la production d'auto-anticorps, d'inhiber la production des lymphocytes CD4, et de modifier la production de cytokines.

➤ Sclérose en plaque :

En 2006, une étude publiée dans le *Journal of American Medical Association* a mis en évidence, chez les patients de peau blanche, que le risque de développer une SEP diminuait de 41% pour une augmentation de 25(OH)D de 20 ng/ml (OR=0,59 ; IC=0,36-0,97 ; p=0,04). Ces résultats sont concordants avec les études in vitro montrant un effet immuno-régulateur de la vitamine D. Il a également été mis en évidence dans cette population qu'un taux de 25(OH)D

supérieur ou égal à 99,1 nmol/l était associé à une réduction significative de 62% du risque de SEP (42).

➤ Polyarthrite rhumatoïde

En 2006, les résultats de la cohorte WHI (n=29368) ont mis en évidence que le risque relatif de développer une polyarthrite rhumatoïde était de 0,66 (IC=0,43-1,00) chez les femmes ayant déclaré avoir reçu un apport élevé en vitamine D (43).

➤ Maladie de Crohn

En 2010, des chercheurs ont découvert que la vitamine D in vitro stimulait l'activité de certains gènes (NOD2 et bêta-défensine 2) dont l'absence ou l'altération était associée à la maladie de Crohn (44).

4.4. Vitamine D et régulation de l'inflammation

En 2003, des auteurs hollandais ont montré que la perfusion de 500 UI/j de 25(OH)D chez des patients en réanimation diminuait significativement leurs concentrations de Protéine C Réactive. Il a également été mis en évidence une association positive entre la concentration en 25(OH)D et l'inflammation gingivale. En effet, dans le groupe ayant une médiane en 25(OH)D à 40 ng/ml, le risque relatif de saignement gingival était diminué de 20% (45).

4.5. Vitamine D et infection

En 2006, une étude réalisée par Canell et al. chez 856 patients a mis en évidence une diminution des infections respiratoires virales de l'ordre de 50% chez les sportifs exposés aux UVB et également une diminution des infections respiratoires hautes chez les sportifs ayant reçu de l'huile de foie de morue en supplémentation (46).

En 2009, Gombart et al. ont découvert que la vitamine D induisait l'expression de gènes qui permettent de sécréter des substances antimicrobiennes, ce qui

expliquerait en partie l'effet antibiotique de la vitamine D. L'hypothèse avancée par les auteurs est que le manque de 25(OH)D empêcherait le système immunitaire de répondre de façon optimale à une infection (47).

Durant l'hiver 2009/2010, Sabetta et al. de l'Université de Yale ont suivi 198 personnes en bonne santé afin d'observer si la baisse du taux de 25(OH)D apparaissant durant l'hiver pouvait être un facteur d'augmentation de la prévalence d'infections respiratoires virales. Ils ont observé que, sur les 18 personnes ayant maintenu un niveau en 25(OH) D supérieur à 38 ng/ml, seulement 3 (16%) ont développé des infections, comparativement à 81 (45%) sur les 180 ayant des niveaux plus faibles. De plus, chez les patients ayant les taux les plus élevés, le nombre de jours de maladie a été réduit de façon marquée (48).

4.6. Vitamine D et dépression

Des chercheurs de l'université de Toronto ont tenté de savoir si la vitamine D atténuait les symptômes de la dépression saisonnière. Ils ont étudié 97 personnes qui présentaient un faible taux de 25(OH)D et ayant une forte susceptibilité à souffrir de dépression. Pendant trois mois, un groupe a reçu 600 UI par jour et l'autre groupe 4 000 UI par jour. À la fin de l'étude, les chercheurs ont constaté une amélioration du bien-être psychologique chez tous les participants. Cette amélioration était significativement plus grande chez ceux ayant pris les plus fortes doses de 25(OH)D (3).

Une étude publiée en 2008 dans le *Journal of Internal Medicine*, a mis en évidence que l'apport de vitamine D diminuait la prévalence de la dépression par rapport au placebo. Cet effet était d'autant plus franc que le taux en 25(OH)D était initialement bas (49).

En 2010, une étude a suivi 944 patients sur 6 ans. Leurs taux en 25(OH)D ont été dosés au début de l'étude, et les signes d'une dépression dépistés à 3 et 6 ans.

Les femmes ayant un taux de 25(OH)D inférieur à 50 nmol/l avaient un risque accru de dépression et ce risque était encore plus élevé chez les hommes ayant un taux de 25(OH)D inférieur à 50 nmol/l (50).

En 2010, Ganji et al. ont analysé les données concernant 7 970 personnes âgées de 15 à 39 ans. La probabilité de souffrir de dépression était augmentée de 85% chez les personnes ayant des taux de 25(OH) D inférieurs à 50 nmol/l comparativement à celles ayant des taux supérieurs à 75 nmol/l (51).

4.7. Vitamine D et obésité

En 2008, une étude parue dans le *European Journal of Clinical Nutrition* (n=2187), faisant suite aux travaux d'une étude américaine de 2004 et une étude espagnole de 2007, réaffirme que l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est inversement corrélé au taux de 25(OH)D. Les valeurs de 1,25(OH)D diminuent au fur et à mesure que l'IMC croît. Il existe une diminution de la biodisponibilité de la 25(OH)D en raison de son dépôt dans les tissus graisseux, mais également une altération du système endocrinien chez les sujets obèses caractérisée par une hyperparathyroïdie secondaire ayant comme conséquence une diminution de la synthèse de 25(OH)D (52).

En 2010, une équipe du département de Médecine du Centre Universitaire de Santé McGill, associée à des collègues de l'Université de Californie, ont étudié chez 90 femmes de 16 à 22 ans le taux de 25(OH)D comparé au rapport masse grasse/masse musculaire. 84% d'entre elles avaient un taux en 25(OH)D inférieur à 30 ng/ml (dont 25% avaient un taux inférieur à 20 ng/ml). Les auteurs ont observé une relation significative entre l'insuffisance en 25(OH)D et l'augmentation des infiltrats graisseux dans le muscle. Chez les femmes dont le taux de vitamine D était normal, la quantité de graisse dans les muscles était inférieure à celle retrouvée dans la population carencée (53).

4.8. Vitamine D et diabète

Des études épidémiologiques ont mis en évidence qu'une supplémentation en vitamine D dès l'enfance réduirait le risque de développer un diabète de type 1 (54).

En 2006, les résultats de la cohorte américaine *Nurses' Health Study*, ont montré que l'association du calcium et de la vitamine D avait des effets bénéfiques sur le risque de développer un diabète. En effet, l'association combinée de calcium >1200 mg/j et 25(OH)D >800 UI/j diminue le risque relatif de développer un diabète de type 2 de 33% (RR=0,67 ; IC=0,49-0,90) comparativement à des apports de 25(OH)D <400 UI/j et calciques >600mg/j (55).

En 2010, l'équipe de P. Von Hurst à l'Université de Massey en Nouvelle-Zélande a étudié l'effet d'une supplémentation de 100 µg par jour de 25(OH)D pendant 6 mois sur la résistance à l'insuline chez 91 femmes asiatiques âgées de 23 à 68 ans. Les résultats montrent une diminution significative de l'insulino-résistance chez les femmes supplémentées. La quantité d'insuline sécrétée par le pancréas reste par ailleurs inchangée (56).

En 2011, une étude a montré que la vitamine D pourrait contribuer à rétablir l'équilibre glycémique. 90 sujets diabétiques ont été suivis pendant 12 semaines et répartis en 3 groupes. Le premier groupe consommait une boisson nature, le second une boisson enrichie avec 500 UI de vitamine D et 150mg de calcium, et le troisième une boisson contenant 500 UI de vitamine D et 250 mg de calcium. Dans les deux groupes supplémentés en vitamine D, les valeurs glycémiques à jeun ont baissé en moyenne de 13% au bout de 3 mois, l'hémoglobine glyquée de 0,4%, le tour de taille d'environ 4%, tandis que le taux de 25(OH)D augmentait de 32 %. Les auteurs ont ainsi pu observer que la prise quotidienne de 25µg (=1000 UI) de vitamine D avec ou sans calcium, améliorait l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type 2 (57).

4.9. Vitamine D et cancer

4.9.1. Rôle de la vitamine D

Une étude fondamentale concernant la relation entre la vitamine D et le cancer colorectal a été réalisée en 1989. Les résultats ont mis en évidence un risque relatif de développer un cancer du côlon diminué de 75% chez les patients ayant un taux de 25(OH)D supérieur à 27 ng/ml et même de 79% chez des patients ayant un taux supérieur à 33 ng/ml. ($p < 0,005$) (58).

La vitamine D agirait en inhibant la prolifération et la différenciation de certaines cellules tumorales (tumeurs du sein, de la prostate, du côlon, du poumon, du col de l'utérus, de la peau, du tissu hématopoïétique) qui expriment le VDR, en les bloquant en phase G1 par un effet activateur sur la synthèse des protéines p21 et p27 (59).

Des études épidémiologiques (30 études sur le cancer du côlon, 13 sur le cancer du sein, 26 sur le cancer de la prostate) suggèrent qu'il existe un lien entre les concentrations élevées de 25(OH)D et la réduction du risque d'apparition de cancers ainsi qu'une réduction de la mortalité de tout type de cancer (60) y compris dans le mélanome (61).

Elle régulariserait également la production et l'action de proto-oncogènes, dont c-myc et c-fos, et favoriserait l'apoptose de certaines lignées tumorales en inhibant la production de la protéine Bcl-2 (62).

Il a été mis en évidence en 2000 que le risque relatif de développer un cancer de la prostate était multiplié par 1,7 chez les hommes ayant une concentration en 25(OH)D inférieure à la médiane par rapport aux autres. Ce coefficient montait à 3,1 chez les patients âgés de moins de 52 ans (63). La vitamine D inhiberait l'angiogénèse péri-tumorale (64).

En 2004, une analyse réalisée à partir de la cohorte *Nurses's Health Study* (n=32826), a mis en évidence un lien entre la diminution des concentrations

sériques en 25(OH)D et le risque de développer un cancer colorectal. Le risque relatif de développer un cancer était inversement corrélé à la concentration moyenne de 25(OH)D et les femmes du quintile supérieur (médiane =35,3 ng/ml) avaient un risque diminué de 47% par rapport aux femmes du quintile inférieur (médiane=14,9 ng/ml). Cette relation n'existait que pour les femmes de plus de 60 ans et pour des cancers coliques distaux et rectaux (65).

En 2006, les résultats d'une cohorte de 47 800 hommes suivis entre 1986 et 2000 ont mis en évidence qu'une augmentation de la concentration de 25(OH)D de 10 ng/ml serait associée à une diminution de l'incidence des cancers de 17% (RR=0,83 ; IC=0,74-0,92) (66).

4.9.2. Physiopathologie

La 1,25(OH)D régule l'expression de plus de 200 gènes, dont ceux impliqués dans la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaire ainsi que dans l'angiogénèse. Elle est également impliquée dans la réduction de la prolifération des cellules normales et cancéreuses et favorise leur différenciation.

Une piste exposée par certains auteurs pour expliquer les effets sur les cellules cancéreuses d'une concentration élevée en 25(OH)D sans élévation de la 1,25(OH)D, est l'expression par certains tissus (prostate, côlon, sein...) du gène de la 1 α -hydroxylase. Ces cellules peuvent ainsi produire leur propre 1,25(OH)D. Cet effet est nommé effet « autocrine » ou « paracrine » de la vitamine D. Le seuil nécessaire en 25(OH)D pour assurer ce fonctionnement paracrine demeure à ce jour incertain mais il paraît supérieur à celui nécessaire au maintien de l'homéostasie phosphocalcique (67).

Certains types de cellules cancéreuses expriment le récepteur VDR. Il a été montré que le VDR des cellules tumorales est mis au repos et n'assure plus son rôle d'élimination des cellules cancéreuses en cas de non exposition solaire suffisante et prolongée.

A ce titre, en 2009, la Société Canadienne de Cancérologie (SCC) a proposé de compléter avec 1 000 UI de 25(OH)D par jour pendant l'hiver, voire toute l'année, tous les patients ne s'exposant jamais au soleil (68).

4.10. Vitamine D et protection cardio-vasculaire

Le VDR est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les cardiomyocytes. La vitamine D inhibe la prolifération excessive des cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, s'oppose à la calcification de ces vaisseaux, abaisse la production des cytokines pro-inflammatoires, augmente celle des cytokines anti-inflammatoires et contribue à réguler la tension artérielle.

Certaines études ont montré que le déficit en 25(OH)D peut altérer le système cardiovasculaire et qu'il existe un lien significatif entre une concentration basse en 25(OH)D et l'élévation de la pression artérielle.

En 2007, une étude parue dans le journal de l'*American Heart Association* à partir de deux cohortes majeures [*Health Professionals' Follow-up Study* en 1986 (n=51529) et la *Nurse Health Study* en 1976 (n=121700)] a montré que les sujets ayant un taux de 25(OH)D inférieur à 15 ng/ml avaient un risque relatif de développer une Hypertension Artérielle (HTA) à 4 ans, estimé à 3.18 (95% IC :1,39-7,29) par rapport à ceux ayant un taux supérieur à 30 ng/ml (69).

Cette corrélation entre HTA et vitamine D peut s'expliquer d'un point de vue physiopathologique par deux phénomènes principaux. D'une part, la 1,25(OH)D contrôle l'expression du gène de la rénine en diminuant la production de rénine et d'angiotensine. D'autre part, il a été montré in vitro que la 1,25(OH)D bloque la prolifération des cellules musculaires lisses, ce qui peut ralentir le processus de formation d'une thrombose artérielle (69).

En 2008, une étude parue dans la revue *Circulation*, montre que l'hypovitaminose D est mise en cause comme étant un facteur de risque cardio-

vasculaire par elle-même. Parmi les sujets déficitaires (25(OH)D <15 ng/ml), le risque de survenue d'un événement cardio-vasculaire s'est avéré augmenté de 62% (RR=1,62 ; IC=1,11-2,36 ; p=0,01) (70).

Une publication de la *Johns Hopkins University School of Medicine* de Baltimore en 2010 met en évidence un lien entre le déficit en 25(OH)D et le risque vasculaire cérébral : ce déficit serait même une cause de surmortalité dans les accidents vasculaires cérébraux. Elle multiplierait par deux les risques d'accidents vasculaires cérébraux fatals (71).

En 2011, une étude épidémiologique réalisée sur l'artériosclérose a permis d'observer que la dilatation artérielle était plus faible chez les patients déficitaires en 25(OH)D. Les cellules endothéliales deviennent plus sensibles à l'inflammation et perdent leur souplesse (72).

4.11. Vitamine D et troubles cognitifs

Une étude conduite en 2009 par l'épidémiologiste K. Tucker, a mis en évidence qu'il existe des voies métaboliques impliquant la vitamine D dans les régions hippocampiques et le cervelet. Ces voies jouent un rôle dans la planification, le traitement et la formation de nouvelles mémoires. L'étude a regroupé 1 010 participants âgés de 65 à 99 ans. Cette étude a évalué les liens entre les taux en 25(OH)D et les résultats des tests neuropsychologiques. Seuls 35% des sujets inclus avaient des taux suffisants en vitamine D : ce sont ces mêmes patients qui avaient les meilleures performances cognitives, par rapport aux sujets déficitaires en 25(OH)D, en particulier en ce qui concernait la flexibilité cognitive, la complexité perceptuelle et le raisonnement (73).

En 2010, Llewellyn, a étudié les liens entre le taux de 25(OH)D et la perte des capacités cognitives chez 858 patients âgés de plus de 65 ans. L'évolution de leurs performances psychiques a été contrôlée pendant six ans grâce à différents tests évaluant en particulier la mémoire, l'apprentissage et l'orientation. Les

patients ayant un taux de 25(OH)D inférieur à 25 nmol/l, présentaient une probabilité multipliée par 1,6 de voir leurs résultats décliner, par rapport aux personnes ayant un taux supérieur à 75 nmol/l (74).

4.12. Vitamine D et mortalité

En 2007, une méta-analyse de 18 essais randomisés (n=57 311) suggèrait qu'un apport régulier en 25(OH)D (entre 300 et 2000U/j) serait associé à une diminution du risque de mortalité global (75).

Une étude réalisée à partir de la population issue du programme NHANES a mis en évidence que le risque de mortalité global était augmenté de 70% dans le quartile de la population présentant un taux de 25(OH)D le plus bas par rapport au quartile supérieur.

En 2006, une étude conduite chez 1 260 patients âgés de plus de 65 ans a montré l'existence d'un lien significatif entre les concentrations en 25(OH)D et le risque d'institutionnalisation (25OHD <20 ng/ml) (76).

4.13. Vitamine D et génétique

La 1,25(OH)D agit via un récepteur cytosolique, le VDR, présent dans de nombreux tissus. Il appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires. Elle peut exercer des effets endocrines (la 1,25(OH)D produite par le rein est transportée dans le sang jusqu'à ses tissus cibles), ou autocrines (de nombreux tissus expriment la 1 α -hydroxylase ainsi que le VDR). Dans ce dernier cas, la 25(OH)D pénètre dans ces tissus en traversant la membrane plasmique et est hydroxylée en 1,25(OH)D dans le cytosol. Dans la cellule, la 1,25(OH)D se lie au VDR. Le complexe VDR-1,25(OH)D est dirigé vers le noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le complexe RXR-VDR-1,25(OH)D se lie à l'ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la

vitamine D » (VDRE), proches de gènes impliqués dans l'activation ou le blocage de la synthèse de nombreuses protéines.

Le polymorphisme des génotypes BsmI et FokI du gène codant pour le VDR a été incriminé dans la susceptibilité individuelle à la dépression, trouble cognitif, perte de force musculaire et chute. L'étude *ilSIRENTE Study* a montré que le génotype bb s'est révélé un facteur protecteur de chute (odds ratio=0,14 ; IC=0,003-0,60) par rapport au génotype BB. En revanche le polymorphisme du gène FokI n'a pas montré d'impact sur le risque de chute (77).

5. L'hypovitaminose D

5.1. Epidémiologie

La prévalence de l'hypovitaminose D était de l'ordre de 78% chez les femmes âgées de 50 ans suivies dans le cadre de l'étude SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants). Les résultats ont montré que 14% d'entre elles avaient une concentration en 25(OH)D inférieure à 12 ng/ml (78). Ce déficit peut atteindre, selon certaines études, jusqu'à 60% chez les femmes ostéoporotiques (79) et aller jusqu'à 97 % chez les patients hospitalisés pour fractures ostéoporotiques (80).

En 2006, une étude épidémiologique publiée dans *the Intern Med*, a montré qu'environ 72% des patients consultant pour un avis sur l'ostéoporose présentaient un déficit en 25(OH)D.

Il a également été montré que l'ensoleillement ne suffit pas à corriger le déficit en 25(OH)D chez les femmes présentant une insuffisance vitaminique au cours de l'hiver (79).

En 2007, Holick estimait que 1 milliard de personnes dans le monde ont une insuffisance en 25(OH)D et que 40 à 100% des personnes âgées non

institutionnalisées en Europe et aux Etats-Unis étaient déficitaires en 25(OH)D (1).

En 2008, une étude française a montré que 50 à presque 100% des patients avaient une concentration inférieure à 30 ng/ml selon les périodes de l'année (13).

5.2. Notion d'insuffisance et de carence en vitamine D

En 2005, six experts internationaux (B. Dawson Hugues, R.P. Heaney , M.F. Holick , R.Vieth , P.Lips et P.J. Meunier) se sont réunis et ont proposé d'établir le seuil d'insuffisance en vitamine D à 30 ng/ml.

Depuis, d'autres comités experts de différentes nationalités se sont succédés et ont proposé des seuils similaires (81) (82).

Il n'y pas officiellement de consensus mais il est retenu :

- qu'un taux de 25(OH)D inférieur à **10 ng/ml** est une **carence** en 25(OH)D ;
- qu'un taux de 25(OH)D entre **10 et 30 ng/ml** est une **insuffisance** en 25(OH)D ;
- qu'un taux de 25(OH)D au-delà de **30 ng/ml** est un taux **suffisant** en 25(OH)D.

5.3. Etiologies

5.3.1. Nutritionnelle

Il existe un défaut d'apport oral en vitamine D dans la mesure où les aliments en contenant sont peu nombreux. Ceux-ci sont également pauvres en calcium.

Il a été montré que pour couvrir les besoins journaliers en vitamine D, il est nécessaire d'absorber une cuillère et demi d'huile de foie de morue ou vingt sardines ou bien 5 plaquettes de beurre de 250g.

En France, les produits quotidiens (lait, yaourts, beurre) sont peu enrichis en vitamine D. Cet apport est de l'ordre de 100 UI/j.

Une étude parue en 1997 a montré que l'apport moyen journalier n'était que de 3,4 microgrammes (160UI/j) contre 10 microgrammes recommandés actuellement (78).

5.3.2. Médicamenteuse

L'utilisation de certains traitements (anticonvulsivants, glucocorticoïdes, rifampicine...) affecte le métabolisme et la biodisponibilité de la 25(OH)D dans l'organisme en interagissant avec le cytochrome p450 et en inactivant la 25(OH)D au niveau hépatique.

5.3.3. Facteurs de risque de déficit

➤ La localisation géographique

En 1997, une étude a mis en évidence des concentrations en 25(OH)D plus faibles dans la population habitant les régions du nord de la France. Ceci tend à confirmer l'effet significatif de l'exposition solaire sur la concentration en 25(OH)D (78).

➤ La saison

La synthèse de la vitamine D varie de la même manière selon les saisons. Pendant les mois d'hiver, les radiations sont moins intenses et de plus courte durée. La synthèse de vitamine D est donc plus difficile pendant les mois d'hiver dans beaucoup de pays de l'hémisphère nord.

➤ La couleur de peau

De nombreuses études, dont celle réalisée en 2008 par G. Guardia, mettent en évidence un déficit en vitamine D significativement plus élevé dans les populations à couleur de peau foncée (83).

➤ Age

Une étude parue en 1984 à partir de l'analyse anatomopathologique d'exérèses chirurgicales a montré que la peau des personnes âgées contenait moins de 7-déhydrocholestérol, donc produisait moins de pré-vitamine D3 (moins de 50%) (84). Par ailleurs, l'étude parue en 1989 dans *The Lancet* a révélé que les sujets âgés avaient une capacité diminuée à synthétiser de la 25(OH)D à partir des rayons solaires.

A partir de la cohorte NHANES, il a été observé que le taux de 25(OH)D diminuait significativement au fur et à mesure du vieillissement de la population étudiée (85).

➤ Le sexe

Les études cherchant un lien entre le sexe et le déficit vitaminique sont contradictoires.

En effet, l'étude InCHIANTI en 2007 (n=976) (86) et une étude réalisée à partir du programme NHANES, ont mis en évidence un *sex ratio* en défaveur des femmes (85). D'autres études, quant à elles, montraient un ratio en défaveur des hommes. C'est le cas des études menées par G. Guardia (n=2924) (83) ainsi que celle menée par W.J. Hoogendijk (n=1282) (87) parues en 2008.

➤ Perte d'autonomie

Une étude publiée en 1995 a montré que l'institutionnalisation et la perte d'autonomie sont des facteurs évidents de risque d'hypovitaminose D. A l'inverse, la poursuite des activités de plein air (jardinage, marche à pied...) plus de 2 heures par jour est un facteur protecteur vis-à-vis du déficit (88).

➤ Indice de masse corporelle

Plusieurs études montrent que les concentrations en 25(OH)D sont significativement plus basses dans la population ayant un IMC élevé. Une des explications apportées en 2007 était la séquestration de la 25(OH)D dans les cellules adipeuses, ce qui diminuerait sa biodisponibilité (89).

➤ Mode de vie

. Habitudes vestimentaires religieuses

Une étude danoise réalisée en 2001 a montré que l'alimentation chez les femmes voilées ne permettait pas de compenser le manque d'exposition solaire (90).

. Exposition solaire

En 2006, Lips et al. ont montré qu'il existait une disparité européenne quant au déficit en 25(OH)D chez les femmes ostéoporotiques. En effet, le déficit serait majoré dans les pays ayant un fort taux d'ensoleillement. L'utilisation de crème solaire pourrait en être responsable car celle-ci diminue la production endogène de 25(OH)D (79).

. Activité physique

Le faible niveau d'activité physique est reconnu comme exposant à un risque d'hypovitaminose D. Dans une étude issue du programme NHANES, on peut observer que les taux les plus bas en 25(OH)D sont retrouvés dans le groupe de la population ayant le plus faible taux d'activité physique. Les auteurs émettent l'hypothèse que les personnes amenées à pratiquer du sport le font plus fréquemment en plein air (85).

5.3.4. Pathologies chroniques

Certaines pathologies chroniques exposent au risque d'hypovitaminose D :

- les pathologies digestives (malabsorption des graisses, défaut d'hydroxylation hépatique, hépatites, insuffisance hépatocellulaire, cirrhose...)
- l'insuffisance rénale chronique
- le syndrome néphrotique
- les séquelles de brûlures cutanées
- la chirurgie de type By-pass
- les tumeurs osseuses sécrétant le FGF23

- l'hyperparathyroïdie primitive (majoration de la transformation de la 25(OH)D en 1,25(OH)D).
- les granulomatoses (transformation excessive de la 25(OH)D en 1,25(OH)D via les macrophages).
- l'hyperthyroïdie [accélération du métabolisme de la 25(OH)D].

5.3.5. Génétique

Certaines anomalies génétiques prédisposent à l'hypovitaminose D :

- le défaut de production de la 1-25(OH)D (rachitisme pseudo carenciel de type I)
- la résistance de la 1,25(OH)D (rachitisme pseudocarenciel de type II par mutation du récepteur VDR)

5.4. Physiopathologie de l'insuffisance vitaminique

La 1,25(OH)D a un rôle important dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et dans l'homéostasie calcique. Elle intervient à la fois sur les parathyroïdes, le rein et l'intestin.

Un déficit en 25(OH)D entraîne une diminution d'absorption du calcium intestinal. Cette faible absorption calcique est détectée par les glandes parathyroïdes qui vont réagir en augmentant la production de PTH. Cette augmentation de la PTH va provoquer une activation de la 1 α -hydroxylase rénale et augmenter la production de 1,25(OH)D. On retrouve des concentrations élevées de 1,25(OH)D alors que les réserves en 25(OH)D sont faibles. Certains auteurs ont recommandé de doser également la PTH pour estimer la réalité d'une insuffisance en vitamine D (12).

Il existe également une relation étroite, inversement proportionnelle, entre les concentrations sériques de PTH et celles de vitamine D. La PTH commence à augmenter quand le taux de 25(OH)D est inférieur à 30 ng/ml (soit 75 nmol/l).

L'activation de la PTH par déficit en 25(OH)D est à l'origine de la mobilisation du calcium du squelette (91).

L'hypocalcémie, en augmentant les concentrations plasmatiques de PTH, favorise le remodelage osseux, contribuant à l'aggravation de l'ostéoporose du sujet âgé. En effet, la PTH stimule les ostéoclastes, libérant ainsi les minéraux contenus dans la matrice osseuse. Pour cela, elle est d'abord reconnue par les ostéoblastes qui surexpriment alors le ligand RANKL. Celui-ci se fixe ensuite sur son récepteur RANK situé sur les pré-ostéoclastes, ce qui engendre la transformation du pré-ostéoclaste en ostéoclaste mature (92). Les ostéoclastes sécrètent des collagénases et de l'acide chlorhydrique qui détruisent le tissu osseux et libèrent alors le calcium et le phosphore contenus dans l'os vers la circulation sanguine.

De plus, la vitamine D possède un effet protecteur sur les ostéoblastes vis-à-vis de l'apoptose et possède également une action sur la minéralisation du collagène extracellulaire (93) (94).

6. Correction de l'hypovitaminose D en 2012

6.1. Evaluation des stocks en 25(OH)D

Le taux de 25(OH)D reflète les stocks de l'organisme en vitamine D, que celle-ci soit apportée par la synthèse cutanée ou d'origine alimentaire. La 25(OH)D est la forme de vitamine D permettant d'estimer le stock réel en vitamine D contenu dans l'organisme. La forme active de la vitamine D, la 1,25(OH)D, ne doit pas être mesurée pour estimer le stock en vitamine D. En effet, en cas de déficit en vitamine D, la 1,25(OH)D peut être normale, voire augmentée, car le déficit stimule la PTH et donc la 1 α -hydroxylase. Dans ce cas de figure, on aboutira à l'augmentation de la forme active avec un taux bas de 25(OH)D (95).

Les concentrations en 25(OH)D sont 100 ou 500 fois supérieures à celles de la 1,25(OH)D, et sa demi-vie est d'environ trois semaines contrairement à celle du calcitriol qui n'excède pas 5h (12). Il paraît donc plus judicieux de surveiller un éventuel déficit en vitamine D en dosant la 25(OH)D plutôt que la 1,25(OH)D (96).

6.2. Qui supplémenter ?

6.2.1. Sans dosage préalable au traitement

En 2011, des recommandations de supplémentation sans dosage préalable ont été proposées du fait du risque faible de surdosage et du caractère épidémique de la pathologie. N.J. Bosomworth recommande une supplémentation de 1000 à 2000 UI par jour pour les patients de plus de 1 an ainsi que pour les patients à risque élevé (obèses, malades chroniques ou sujets âgés) (97).

Des recommandations du GRIIO sont parues fin 2011 préconisant une supplémentation en 25(OH)D systématique chez tous les sujets de plus de 65 ans en l'absence de risque avéré de carence (patients institutionnalisés ou souffrant de pathologies chroniques) (4).

6.2.2. Avec dosage préalable au traitement

Actuellement, selon les données de la Sécurité Sociale, le coût du dosage de la vitamine D est de 21,60 euros alors qu'une ampoule de vitamine D n'est que de 1.80 euros(4).

Certains spécialistes partent de cette constatation afin de définir les populations à risque d'hypovitaminose D nécessitant un dosage de la 25(OH)D avant toute supplémentation.

En 2010, Kenne et al. ont recensé les facteurs de risques cliniques, biologiques et radiologiques, d'hypovitaminose D : (98)

- facteurs de risque cliniques : diminution des apports, malabsorption.
- facteurs de risque biologiques : hypocalcémie, hypocalciurie, élévation de la PTH, élévation des phosphatases alcalines.
- facteurs de risque radiologiques : diminution de la DMO, fractures non traumatiques.

Egalement en 2010, l'équipe du Dr Souberbielle a recensé les patients ayant des facteurs de risque d'insuffisance en 25(OH)D pour lesquels un dosage de la 25(OH)D préalable à une éventuelle supplémentation semblait nécessaire. Les principaux critères étaient les suivants : facteurs de risques d'ostéoporose, l'insuffisance rénale chronique, les patients transplantés, l'obésité, le diabète, l'HTA, les douleurs musculaires, les maladies auto-immunes, les traitements anti-cancéreux, les patients hospitalisés (99).

En 2011, le GRIIO a défini des populations nécessitant un dosage préalable à toute supplémentation :

- les sujets ayant une exposition solaire quasi nulle,
- les sujets présentant des chutes à répétition,
- les sujets ayant une ostéoporose avérée,
- les sujets ayant une maladie favorisant l'ostéoporose,
- les sujets ayant des traitements inducteurs d'ostéoporose (corticothérapie, anticonvulsivants, héparine au long cours...),
- les sujets ayant une pathologie chronique sévère (hépatopathie, néphropathie, broncho-pneumopathie chronique obstructive, insuffisance cardiaque...),

Au total, il est nécessaire de traiter tous les patients de plus de 65 ans. La discussion d'un éventuel dosage avant de débiter la supplémentation est une décision individuelle, patient par patient.

6.3. Doses recommandées

6.3.1. Quelles études ?

Une étude réalisée pendant vingt semaines au cours de l'hiver 2003 chez 67 hommes recevant des doses journalières de cholécalciférol (de 25 à 250 µg/j), a montré un gain de 0,7 nmol/l dans la population supplémentée. Les auteurs concluent qu'en l'absence de synthèse cutanée suffisante les apports recommandés en 25(OH)D sont insuffisants (9).

En 2005, d'autres auteurs estiment que les besoins en 25(OH)D sont d'environ 1000 UI par jour pour qu'une personne âgée atteigne le seuil sérique de 75 nmol/l. Ces experts estimaient qu'un taux de 25(OH)D compris entre 50 et 80 nmol/l était nécessaire pour la prévention des fractures. 5 d'entre eux privilégiaient des valeurs entre 70 et 80 nmol/l (81).

Ce niveau optimal reste à ce jour débattu selon la nature de la prévention recherchée.

En effet, un taux en 25(OH)D de 25 nmol/l semble suffisant pour prévenir l'ostéomalacie mais est insuffisant pour des bénéfices plus larges (100).

Une étude publiée dans *The Lancet* en 2007, montre qu'il n'existe pas de bénéfice significatif en cas de supplémentation avec des doses inférieures à 400 U/j. L'apport de 800 U/j de vitamine D associée à 1 200mg de calcium réduit le risque de fracture de 24% (28).

En 2007, la valeur moyenne recommandée chez l'adulte sain était de 871 UI/j (400 à 2000 UI/j), dans le but d'obtenir un taux sérique de 72 nmol/l. Dans l'ostéoporose, l'apport moyen conseillé était de 1 068 UI/j, avec pour cible un taux de 75 nmol/l (101).

Ce sont des taux entre 75 nmol/l et 100 nmol/l qui semblent améliorer la fonction musculaire et réduire le risque de chute et de fracture, avec des apports réguliers de 25(OH)D d'au moins 800 à 1000 UI/j (102).

En 2008, Aloia et al. ont recruté 138 participants qui ont été supplémentés ou non pendant 6 mois. A partir de ces données, une simulation informatique a été réalisée pour évaluer la dose en 25(OH)D nécessaire à l'obtention, pour la plupart des personnes, d'un taux compris entre 75 et 120 nmol/l : elle était de 4 600 UI/j. Il est donc nécessaire de donner 3 800 UI/j si le taux initial est supérieur à 55 nmol/l et 5 000 UI/j si le taux initial est inférieur à 55 nmol/l (103).

En 2010, une étude a montré qu'une supplémentation de 2 000 UI/j versus 800, induirait une diminution des réhospitalisations mais pas du nombre de chutes. Par ailleurs, il y aurait moins de complications post-chutes et moins d'infections (104).

Les recommandations actuelles de l'*International Osteoporosis Foundation* préconisent une supplémentation entre 800 et 1 000 UI/j chez les sujets de plus de 65 ans, afin d'obtenir un taux de 25(OH)D supérieur à 30 ng/ml. Par ailleurs, ils soulignent le fait que des doses plus fortes peuvent parfois être nécessaires afin d'obtenir des taux au-delà de 30 ng/ml (105).

6.3.2. Quelles recommandations en France et à l'étranger ?

➤ En France :

En 2009, les recommandations ont évolué. En effet, en 2005, la HAS recommandait la prescription systématique de vitamine D chez toutes les personnes âgées institutionnalisées ou sortant peu et plus généralement après 80 ans. Aujourd'hui, la prescription est recommandée pour les personnes de plus de 65 ans, et la survenue d'au moins deux chutes dans l'année doit faire réaliser un dosage de la vitamine D et supplémenter en cas d'hypovitaminose D (106).

En 2011, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentaire recommande la prise de 10 µg/j de vitamine D chez les sujets âgés (107).

En 2011, le GRIO a émis des recommandations visant à supplémenter tous les sujets âgés de plus de 65ans. Seule la réalisation d'un dosage de la 25(OH)D avant supplémentation devra être discutée. Elle se fera au cas par cas, en fonction du risque d'hypovitaminose D et en vue d'adapter au mieux la supplémentation (4). En cas de supplémentation sans dosage préalable, une prise estimée entre 800 et 1000 UI/j est à ce jour recommandée.

L'Académie Nationale de Médecine préconise quant à elle une prise journalière de 1000 UI à 4000 UI (108).

➤ A l'étranger :

En 2010, selon *Osteoporosis Canada*, les personnes de plus de 50 ans doivent avoir un apport quotidien en 25(OH)D de 800 à 2 000 UI/j.

Les lignes directrices de la revue pour les personnes de plus de 50 ans chez qui le risque d'insuffisance en 25(OH)D est modéré recommandent maintenant la prise de 800 à 2 000 UI de 25(OH)D par jour sans surveillance médicale. Une dose hebdomadaire de 10 000 UI pourrait être plus commode chez certains patients, une dose mensuelle de 50 000 UI étant une autre possibilité (108).

En novembre 2010, les autorités canadiennes et américaines ont établi qu'un apport jusqu'à 4 000 UI/j restait acceptable. Elles considèrent qu'un taux sérique supérieur à 75 nmol/l est optimal et nécessite une supplémentation de septembre à mai pour être atteint. Cette supplémentation est d'autant plus importante que le patient appartient à une population à risque de carence (109).

En 2011, *The Institute Of Medicine*, recommande de supplémenter en vitamine D toute la population de moins de 70 ans en ayant comme seuil 600 UI/j et 800 UI/j au delà de 70 ans. L'objectif est d'obtenir un taux en 25(OH)D supérieur à 20 ng/ml pour couvrir 50% de la population américaine et plus de 50 ng/ml pour en couvrir 97,5% (110).

L'*Endocrine Society* quant à elle préconise comme le GRIO un seuil thérapeutique à 30ng/ml (111).

A ce jour, il n'existe pas de consensus universel concernant la posologie journalière en 25(OH)D recommandée.

6.3.3. Quels protocoles ?

6.3.3.1.1. préventif

Les doses administrées peuvent suivre un schéma journalier, hebdomadaire, mensuel ou trimestriel.

La posologie quant à elle doit être d'au moins 800 UI/j, voire 1 000 UI/j selon les recommandations internationales (4) (10) (112).

6.3.3.1.2. curatif

Dosage de la 25(OH) D	Nombre total d'ampoules de 100 000 UI	Dates de prise
Carence <10 ng/ml (25 nmol/l)	4	J0, J14, J28, J42
Entre 10 et 20 ng/ml (25 et 50 nmol/l)	3	J0, J14, J28
Entre 20 et 30 ng/ml (50 et 75 nmol/l)	2	J0, J14

Protocole du Pr Souberbielle

Il est à noter que ce protocole ne permet d'obtenir une concentration en 25(OH)D supérieure à 30ng/ml que chez 75% des patients (113).

6.4. Quelle vitamine utiliser ?

Les vitamines D2 ou D3 sont utilisées comme traitement avec des variations selon les pays concernés.

En France, l'utilisation de la vitamine D3 reste prédominante. L'étude de Trang et al. a montré que la vitamine D3 aurait un métabolisme plus long, ce qui serait plus efficace pour augmenter la concentration en 25(OH)D (114).

D'autres études vont dans le même sens, en estimant également que la vitamine D3 est plus efficace pour obtenir un taux suffisant de 25(OH)D (113).

En 2008, une étude française a exposé le fait que la vitamine D3 aurait une affinité supérieure à celle de la vitamine D2 au niveau du récepteur de la vitamine D (VDR) (115).

Mais cette observation n'a pas été confirmée par d'autres études qui ne soulignent aucune différence d'efficacité entre les vitamines D2 et D3 pour augmenter le taux de 25(OH)D (116).

Il existe en France de nombreuses spécialités contenant de la 25(OH)D2 ou 25(OH)D3 seule ou en association, dont la liste est en annexe 1.

6.5. Quel suivi pour les patients ?

En cas de traitement systématique, il n'y a pas de surveillance particulière (4).

En cas de traitement curatif, il est recommandé de mesurer le taux de 25(OH)D trois mois après le début de la supplémentation afin de vérifier que l'objectif de correction est atteint (4) (117). Lorsque le taux de 25(OH)D est atteint, il n'est plus nécessaire de contrôler le taux sérique en 25(OH)D lors de la poursuite du traitement.

6.6. Supplémentation continue ou discontinuée ?

La supplémentation journalière entraîne généralement un problème d'observance : il semble qu'une dose plus importante à des intervalles espacés soit une supplémentation mieux suivie au long cours.

De plus, des protocoles de supplémentation de 1 500 UI par jour, ou 10 500 UI par semaine, ou 45 000 UI par mois, permettent d'atteindre des taux comparables au bout de deux mois de traitement.

L'adhésion du patient au traitement au long cours doit guider le choix de la fréquence de supplémentation.

7. Toxicité de la vitamine D

7.1. Seuil de toxicité

L'intoxication est extrêmement rare. Quand elle survient, elle conduit à la formation de lithiases urinaires et à une hypercalcémie.

Dans différentes études utilisant des protocoles différents de recharge, aucune toxicité n'a été relevée avec les doses utilisées (10 000 UI/j pendant cinq mois ; 100 000 UI tous les quatre mois pendant cinq ans; 50 000 UI/j pendant deux mois) (118).

Le seuil sérique de toxicité en l'absence de consensus est estimé entre 220 et 375 nmol/l (119).

La dose toxique correspondrait à un apport de l'ordre de 4 000 à 10 000 UI/j pendant plusieurs mois.

7.2. Symptomatologie

➤ Les signes cliniques retrouvés sont :

les céphalées, l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, les nausées, les vomissements, la polyurie, la polydipsie, la déshydratation, l'hypertension artérielle, les lithiases calciques.

➤ Les signes biologiques retrouvés sont :

L'hypercalcémie, l'hypercalciurie, l'hyperphosphatémie, l'hyperphosphaturie, l'insuffisance rénale (120).

7.3. Conduite à tenir en cas d'intoxication

Cesser l'administration de vitamine D, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse, boire abondamment.

7.4. Soleil et surdosage

L'exposition solaire prolongée n'expose pas au risque d'intoxication par la vitamine D. En effet, la photosynthèse cutanée est régulée de telle façon qu'un excès d'UVB favorise la production des métabolites inactifs (121).

Deuxième partie : Etude clinique

1. Objectifs de l'étude

Au cours de mon internat, lors d'un stage réalisé en soins de suite et de réadaptation, j'ai pris conscience de la fréquence de l'insuffisance en 25(OH)D chez les patients âgés et du faible taux de supplémentation en vitamine D de ces patients malgré la multitude des propriétés de cette vitamine.

Suite à cette constatation, j'ai voulu dans un premier temps observer et comprendre la pratique de la réalisation du dosage de la 25(OH)D par les médecins généralistes puis dans un second temps observer si leur pratique est influencée par les recommandations actuelles et en accord avec elles.

La finalité serait d'envisager au besoin, auprès des médecins et de leurs patients, les moyens d'assurer de meilleures sensibilisation et information dans ce domaine.

2. Matériels et méthodes

2.1. Problématique de l'étude

Quelles sont les pratiques des médecins généralistes du département de l'Indre concernant le dosage de la 25(OH)D chez leurs patients de plus de 65 ans ?

2.2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive des pratiques des médecins généralistes du département de l'Indre effectuée de façon prospective. La période d'inclusion s'est située entre le 01 février 2011 et le 30 juin 2011.

Le questionnaire adressé aux médecins comportait deux parties : l'une concernait leur pratique professionnelle, l'autre leur formation personnelle.

2.3.Mode de recueil des données

Cette étude a été réalisée à partir de l'envoi de questionnaires anonymisés à l'ensemble des médecins généralistes de l'Indre en activité (annexe 2).

Afin d'obtenir un taux suffisant de réponses, le questionnaire a été élaboré et testé pour que son remplissage ne nécessite que quelques minutes.

2.4.Population de l'enquête

2.4.1. Population cible

La population ciblée dans cette étude, est l'ensemble des médecins généralistes en exercice dans le département de l'Indre au cours du premier semestre 2011, soit un total de 182 médecins.

2.4.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

➤ Inclusion

Les médecins généralistes de l'Indre inclus dans cette étude devaient être en exercice au cours du premier semestre 2011.

➤ Exclusion

Les médecins généralistes retraités ainsi que les questionnaires réceptionnés après le 30 juin 2011 constituaient les critères d'exclusion de cette étude.

2.5.Données étudiées

Les données étudiées à partir du questionnaire étaient les suivantes :

- âge des praticiens
- lieu d'exercice des médecins
- situations cliniques motivant le dosage de la vitamine D :

- . bilan systématique,
 - . antécédent de chute,
 - . antécédent de fractures,
 - . dénutrition des patients,
 - . institutionnalisation,
 - . troubles cognitifs,
 - . perte d'autonomie des patients,
 - . observance des patients,
 - . co-prescription de traitements.
- connaissances des médecins généralistes concernant la vitamine D,
 - intérêt du dosage de la 25(OH)D préalable à toute supplémentation selon les médecins généralistes,
 - motivation des médecins généralistes à être informés sur la vitamine D.

2.6. Tests statistiques

Le fichier de données a été généré sous le logiciel Excel et son analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Epi Info (CDC, Atlanta, GA, USA).

L'analyse descriptive univariée a permis de décrire notre population d'étude en fonction des critères étudiés.

La comparaison des variables qualitatives a été effectuée par un test du χ^2 de Mantel-Haenszel ou le test exact de Fisher (effectifs < 5).

Les tests utilisés pour comparer les moyennes étaient le test de Student ou Anova lorsque la variable était distribuée selon la loi normale et le test non paramétrique de Kruskal-Wallis dans le cas contraire. Le seuil retenu de significativité du risque de première espèce α était de 5% ($p < 0,05$).

3. Résultats

Le taux de réponse était de 65,4% ; soit 112 réponses exploitables, 3 questionnaires non remplis car médecins retraités, 1 non rempli car remplaçant, 2 non remplis car spécialisés et 1 refus de répondre sur un total de 182 questionnaires envoyés.

L'âge moyen des médecins généralistes ayant répondu à ce questionnaire était de 54,4 ans avec une médiane à 56 ans.

Les hommes représentaient 74,3% de l'effectif total.

Le sexe n'influçait pas la réponse concernant le dosage de la 25(OH)D chez les patients ayant des antécédents de fracture. ($\chi^2=0,37$; $p=0,47$).

La répartition selon le lieu d'exercice était la suivante :

Lieu	Fréquence	Pourcentage
Campagne	47	42,70%
Semi rural	33	30%
Ville	30	27,30%

3.1. Pratique professionnelle

A la question, « **Avez-vous déjà dosé la 25(OH) vitamine D** » ?

- 112 réponses exploitables
- 12,5% des médecins n'ont jamais dosé la vitamine D.

A la question, « **Effectuez-vous un dosage systématique de la 25(OH) vitamine D chez les patients de plus de 65 ans** » ?

- 112 réponses exploitables
- 22,9% des médecins dosent systématiquement la vitamine D.
- Justifications des 25 médecins ayant répondu OUI :
 - o pour 12 d'entre eux, « le dosage est plus facile à réaliser s'il est fait systématiquement »,
 - o pour 6, « la carence est fréquente »,
 - o pour 4, « c'est un bon outil de dépistage »,
 - o pour 3, le dosage est « nécessaire avant de supplémenter ».
- Justifications des 87 médecins ayant répondu « NON » :
 - o pour 10, « le coût du dosage m'empêche de le pratiquer systématiquement »,
 - o pour 10, « je pratique un dosage ciblé (ostéoporose, chute, femmes) »,
 - o pour 5, « le dosage n'a aucun intérêt »,
 - o pour 5, « je supplémente systématiquement sans doser ».
 - o Les 57 autres n'ont pas apporté de justifications.

A la question, « Effectuez-vous le dosage de la 25(OH) vitamine D au cours de bilans systématiques » ?

- 109 réponses exploitables,
- 53,2% dosent la vitamine D au cours de bilans systématiques, 45,9% ne le font pas et 0,9% ne savent pas.
- Justifications de 41 des 58 médecins ayant répondu OUI : ,
 - o pour 14, « je la dose en cas d'épisodes de chutes »,
 - o pour 12, « je la dose au cours de bilans annuels »,
 - o pour 6, « je la dose en cas d'ostéoporose »,
 - o pour 6, « je la dose au cours de bilans de carences »,
 - o pour 3 « je la dose en cas d'épisodes de fractures ».

Les médecins ayant répondu NON à cette question n'ont pas apporté de justifications.

A la question, « **La prescription d'un dosage de la 25(OH) vitamine D est-elle influencée par les antécédents généraux de vos patients** » ?

- 105 réponses exploitables,
- 64% des médecins dosent la vitamine D en fonction des antécédents de leurs patients, 32,4% ne le font pas et 3,6% ne savent pas.

A la question, « **La prescription d'un dosage de la 25(OH) vitamine D est-elle influencée par les antécédents de chute de vos patients** ? »

- 103 réponses exploitables,
- 54,4% des médecins dosent la vitamine D si leurs patients ont des antécédents de chute quand 43,7% ne le font pas et 1,9% ne savent pas.
- Justifications principales des médecins ayant répondu OUI :
 - o pour 11, « je la dose car la carence favorise les chutes et donc accroît le risque de fractures »,
 - o pour 2, « je la dose pour prévenir la récurrence de chute »,
 - o pour 8, « je la dose chez les patients chuteurs asthéniques ».
- Justifications des médecins ayant répondu NON :
 - o 2 la dosent systématiquement,
 - o 1 préfère intervenir avant les chutes,
 - o 1 autre ne le fait qu'à la demande du spécialiste.

A la question, « **La prescription d'un dosage de la 25(OH) vitamine D est-elle influencée par les antécédents de fractures de vos patients** » ?

- 104 réponses exploitables,
- 79,8% des médecins ont répondu OUI contre 17,3% de NON et 2,9% ne savent pas.

- Justifications de 28 des 82 médecins ayant répondu OUI :
 - o pour 11, « je la dose car ce sont des patients à risque de carence »,
 - o pour 9, « je la dose car il est nécessaire de recharger en vitamine D cette population »,
 - o pour 8, « je la dose car c'est une population à risque de récurrence de fractures ».
- Justifications des médecins ayant répondu NON :
 - o 1 la dose systématiquement,
 - o 1 n'attend pas les fractures,
 - o 1 autre n'effectue le dosage qu'à la demande du spécialiste.

A la question, « **La prescription d'un dosage de la 25(OH) vitamine D est-elle influencée par la dénutrition de vos patients ?** »

- 103 réponses exploitables,
- 59,2% ont répondu OUI, 37,9% ont répondu NON et 2,9% ne savent pas.
- Justifications de 17 des 60 médecins ayant répondu OUI :
 - o pour tous, « je la dose car les patients dénutris sont carencés ».
- Justifications des praticiens ayant répondu NON :
 - o pour 2, « je la dose systématiquement »,
 - o pour 1, « je la dose seulement chez les femmes ménopausées »,
 - o pour 1, « je la dose seulement chez les personnes en fin de vie en EHPAD »,
 - o pour 1, « je ne la dose pas car elle est stockée dans les graisses ».

A la question, « **La prescription d'un dosage de la 25(OH) vitamine D est-elle influencée par l'institutionnalisation de vos patients ?** »

- 103 réponses exploitables,
- 29,1% ont répondu OUI, 64,1% ont répondu NON et 6,8% ne savent pas.
- Justifications de 14 des 29 médecins ayant répondu OUI :

- pour 8, « je la dose car les patients en institution sont peu exposés au soleil »,
- pour 4, « je la dose car cette population est à risque de carence »,
- pour 2, « je la dose systématiquement à l'entrée en institution ».
- Justifications de 11 des 66 médecins ayant répondu NON :
 - pour 5, « je ne la dose pas car l'institutionnalisation n'est pas un facteur de risque de carence »,
 - pour 3, « je la dose systématiquement »,
 - pour 1, « le dosage ne sert à rien »
 - pour 1, « la carence est très souvent présente »
 - pour 1, « je ne le fais qu'à la demande du spécialiste ».

A la question, « **La prescription d'un dosage de la 25(OH) vitamine D est-elle influencée par les troubles cognitifs de vos patients ?** »

- 103 réponses exploitables,
- 76,7% ont répondu NON, 17,5% ont répondu OUI et 5,8% ne savent pas.

Pour ceux ayant répondu à la question concernant le score MMS, seulement 3 effectuent le dosage :

- 1 dans le but d'améliorer la déambulation,
- 1 car l'alimentation est difficile,
- 1 car il pense que la supplémentation peut améliorer les chiffres de MMS.

Un ayant répondu NON pense que la vitamine D n'a pas d'influence sur le score MMS.

A la question, « **La prescription d'un dosage de la 25(OH) vitamine D est-elle influencée par l'autonomie du patient ?** »

- 102 réponses exploitables,
- 69,6% ont répondu OUI, 9,6% ont répondu NON et 10,8% ne savent pas.

Concernant le GIR des patients, seuls 10 médecins sur les 20 ayant répondu OUI à la question précédente ont répondu, et leur réponse allait du GIR1 au GIR4.

A la question, « **La prescription d'un dosage de la 25(OH) vitamine D est-elle influencée par un défaut d'observance du traitement antérieur ?** »

- 96 réponses exploitables,
- 62,5% ont répondu NON, 30,2% ont répondu OUI et 7,3% ne savent pas.

A la question, « **La prescription d'un dosage de la 25(OH) vitamine D est-elle influencée par la co-prescription de traitements anti-ostéoporotiques ?** »

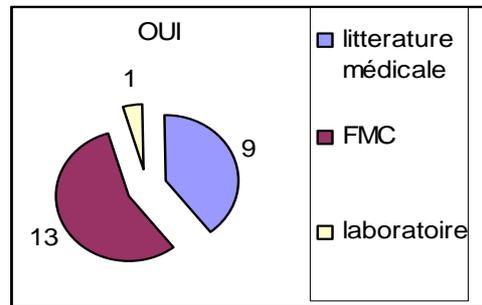
- 100 réponses exploitables,
- 60% ont répondu OUI, 32% ont répondu NON et 8% ne savent pas.
- Justifications principales apportées parmi les 60 médecins ayant répondu OUI sont :
 - o pour 10, « je la dose en cas d'association aux bisphosphonates »,
 - o pour 10, « je la dose en cas d'association aux bisphosphonates et calcium »,
 - o pour 6, « je la dose en cas d'association au calcium »,
 - o pour 6, « je la dose quelle que soit l'association ».

Ceux ayant répondu NON justifient leur réponse par le fait que, même en cas de dosage, les sujets étaient encore carencés. Pour l'un d'entre eux la supplémentation est systématique et un autre prescrit la vitamine D avant toute autre thérapie anti-ostéoporotique.

3.2. Formation personnelle

A la question, « **Avez-vous reçu une information ou formation sur la nécessité de ce dosage ?** »

- 112 réponses exploitables,
- 26,8% ont répondu OUI, 70,6% ont répondu NON et 2,6% ne savent pas.
- Justifications de 23 des 30 médecins ayant répondu OUI :



Origine de l'information concernant la vitamine D

Ceux ayant répondu NON n'ont pas apporté de justifications.

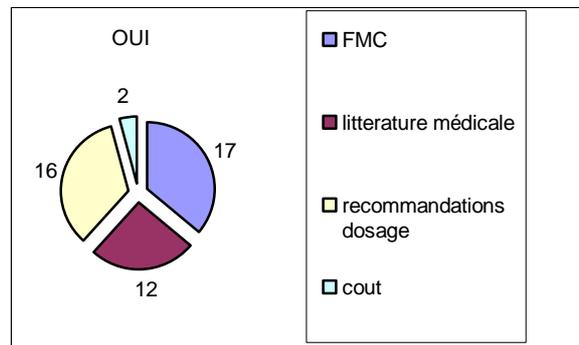
A la question, « **Selon vous, le dosage de la 25(OH) vitamine D est-il inutile avant toute supplémentation ?** »

- 112 réponses exploitables,
- 32,5% ont répondu OUI, 54,4% ont répondu NON et 13,1% ne savent pas.
- Justifications de ceux ayant répondu OUI :
 - o 4 supplémentent de façon systématique,
 - o 5 pensent que les patients sont toujours carencés et que le dosage ne sert à rien,
 - o 5 pensent que le dosage n'influence pas le traitement .
- Justifications de ceux ayant répondu NON :
 - o 14 réalisent un dosage pré-thérapeutique afin d'adapter le traitement et d'avoir un taux de référence pour la surveillance.

A la question, « **Aimeriez vous recevoir une information ou formation claire concernant la 25(OH) vitamine D ?** »

- 112 réponses exploitables,
- 78,6% ont répondu OUI, 15,5% ont répondu NON et 5,9% ne savent pas.

- Justifications de 47 des 88 médecins ayant répondu OUI :



Modalités de diffusion de l'information souhaitées par les médecins généralistes

D'autres demandes concernaient pour 1 sur les modalités de facturation du dosage. 1 souhaitait connaître le lien entre la carence en vitamine D et la localisation géographique. 1 souhait connaître la qualité de l'information apportée par les visiteurs médicaux.

Ceux ayant répondu NON n'ont pas apporté de justifications.

3.3. Croisement de données

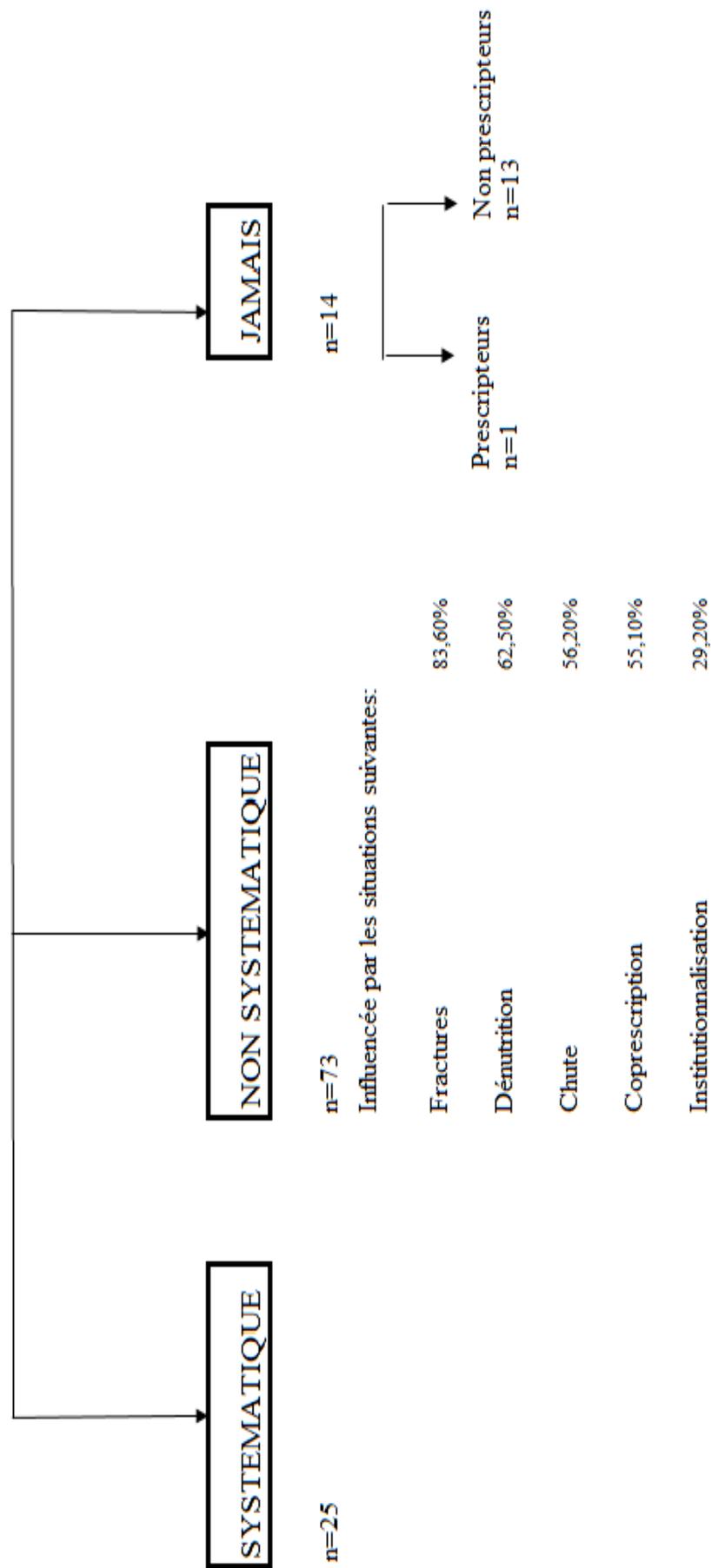
➤ En isolant la population des médecins doseurs non systématiques (n=73) et en étudiant les habitudes de prescription d'un dosage de la 25(OH)D dans cette population, il en est ressorti que la pratique du dosage est influencée par:

- les antécédents de leurs patients dans 69,9% des cas,
- les antécédents de fractures dans 83,6% des cas,
- la dénutrition dans 62,5% des cas,
- les antécédents de chute dans 56,2% des cas,
- la co-prescription des traitements dans 55,1% des cas,
- l'institutionnalisation dans 29,2% des cas,
- la perte d'autonomie dans 18,1% des cas,
- le risque de non observance au traitement dans 18,1% des cas.

- En croisant les données de la question portant sur le dosage de la 25(OH)D avec les questions portant sur la formation personnelle, il en est ressorti que:
- 100% des médecins n'ayant jamais dosé la vitamine D n'ont reçu aucune information sur la vitamine D.
 - seulement 47,7% des médecins ayant déjà dosé la vitamine D ont reçu une information la concernant.
 - 100% des médecins n'ayant jamais dosé la vitamine D ne souhaitent pas recevoir d'information sur la vitamine D.
 - 10,2% des médecins dosant la vitamine D ne souhaitent pas recevoir d'informations complémentaires concernant la vitamine D.

SYNTHESE DES RESULTATS:

ATTITUDE DES 112 MEDECINS CONCERNANT LA REALISATION D'UN DOSAGE DE 25(OH)D CHEZ LES PATIENTS AGES DE PLUS DE 65ANS.



4. Discussion

4.1. Pratique du dosage de la 25(OH)D par les médecins généralistes et recommandations.

4.1.1. Introduction

L'objectif de ce travail était d'observer les pratiques du dosage de la 25(OH)D par les médecins généralistes du département de l'Indre au cours du premier semestre 2011.

Ce travail, avec un taux de réponse de 65,4%, montre l'intérêt porté par les médecins généralistes sur ce sujet.

A l'issue de l'étude, les 112 médecins répondants peuvent être répartis en 4 groupes :

- les Non Doseurs Non Prescripteurs de la 25(OH)D, qui représentent 12,5% de l'effectif.
- les Non Doseurs Prescripteurs qui représentent 0,09% de l'effectif.
- les Doseurs Systématiques qui représentent 22,3% de l'effectif.
- les Doseurs Non Systématiques qui représentent 65,11% de l'effectif.

Nous allons analyser ces pratiques et observer dans quelles mesures elles sont conformes aux recommandations actuelles françaises (4) (10) mais également nord américaines (97) (108) (109).

4.1.2. Pratique médicale des médecins généralistes de l'Indre et recommandations

4.1.2.1. Les doseurs systématiques

22,3% des médecins dosent systématiquement la 25(OH)D chez tous leurs patients de plus de 65ans.

Le dosage systématique assure aux médecins à la fois le dépistage et la quantification du déficit permettant d'adapter la supplémentation.

Cette pratique suit en partie les recommandations actuelles qui préconisent la réalisation d'un dosage de la 25(OH)D chez les patients de plus de 65ans ayant des facteurs de risques d'hypovitaminose D (4). Pour autant la recherche systématique d'une hypovitaminose D n'est pas considérée comme souhaitable en l'absence de facteurs de risque. La balance bénéfice risque d'une supplémentation systématique en l'absence de facteurs de risque est favorable tant sur le plan clinique que d'un point de vue de santé publique. Elle diminue le surcoût engendré par la réalisation d'un dosage systématique de 25(OH)D (4).

4.1.2.2. Les doseurs non systématiques

65,11% des médecins inclus dans ce groupe ont une pratique qui est également en partie conforme aux recommandations actuelles (4) (108) (111).

Ces médecins pratiquent le dosage au cours de certaines situations cliniques pouvant faire suspecter une hypovitaminose D.

Ces praticiens semblent sensibilisés aux situations cliniques pouvant justifier la réalisation d'un dosage de la 25(OH)D. Par ailleurs, nous ne savons pas si ces médecins supplémentent quand même en l'absence de dosage. Ce manque d'informations est lié à une faiblesse du questionnaire. En cas de non supplémentation cela aboutirait à un défaut de traitement d'une partie des sujets âgés de plus de 65ans.

Les principales situations cliniques influençant la pratique d'un dosage de la 25(OH)D dans ce groupe de médecins sont-elles en accord avec les recommandations actuelles ?

4.1.2.2.1.fracture

Les antécédents de fractures sont l'une des situations qui déclenchent le plus la réalisation d'un dosage de la 25(OH)D. Ce critère est conforme aux recommandations actuelles (4) (111), ainsi que les études d'intervention faites sur ce sujet (28) (29). Celles-ci tendent à démontrer qu'une prise en charge adaptée des carences en vitamine D est associée à une diminution significative de l'apparition de fractures et d'une diminution de la mortalité (75).

4.1.2.2.2.dénutrition et perte d'autonomie

La dénutrition apparaît plus importante pour les médecins que la perte d'autonomie comme critère de dépistage d'un déficit en vitamine D (62,5% contre 18,1%). Le fait de voir un patient dénutri influence davantage la réalisation d'un dosage que la perte d'autonomie qui peut être difficile à percevoir chez certains patients ou être à tort considérée comme normale du fait de l'âge avancé du patient. L'alimentation n'est pas une source suffisante en 25(OH)D pour couvrir nos besoins journaliers (9). La dénutrition ne devrait pas être prise en considération de prime abord comme paramètre en vue d'un dépistage d'hypovitaminose D.

Un défaut de connaissance sur la production de la vitamine D peut être à l'origine de cette confusion (6) (7). La perte d'autonomie quant à elle n'est pas couramment considérée comme un facteur amenant à la recherche d'une hypovitaminose D.

Nous pouvons également faire le lien entre l'hypovitaminose D et l'obésité. En effet, la 25(OH)D est séquestrée dans le tissu adipeux (53). Il semble nécessaire de prendre en compte l'obésité lors du calcul de l'apport nutritionnel recommandé en vitamine D des sujets âgés (4) (10) (53).

Les études montrent que l'obésité et un statut faible en vitamine D pourraient avoir un effet cumulatif négatif sur le risque de maladie (122).

4.1.2.2.3. chute

Les antécédents de chute sont un facteur impliqué dans la décision de réaliser un dosage de la 25(OH)D dans 56,2% des cas.

Cet aspect de dépistage n'est pas suffisamment exploité. Nous savons grâce à la littérature qu'une femme sur trois chute à partir de l'âge de 70ans. Il semble nécessaire de favoriser le dépistage dans cette population. Une supplémentation adaptée permet une diminution du risque de chute allant jusqu'à 40% au bout de 2 ans de traitement (41). La chute isolée est souvent banalisée : « il est âgé ». Il n'en reste pas moins que la chute doit être considérée comme un signal d'alarme, et amener le médecin à débiter la recherche d'un éventuel déficit en 25(OH)D pouvant être à l'origine ou associé à d'autres facteurs de chute. Les recommandations actuelles tendent à vouloir dépister ces patients considérés comme à risque (4) (10).

4.1.2.2.4. coprescription d'anti-ostéoporotique

Concernant la co-prescription d'anti-ostéoporotique, les médecins ne prennent en compte la recherche d'un déficit en 25(OH)D que dans 55,1% des cas avant de débiter un traitement anti-ostéoporotique.

Les modalités d'associations (vitamino-calcique, vitamino-biphosphonate...) utilisées par les médecins sont hétérogènes et la réalisation du dosage de la 25(OH)D préalable à toute thérapeutique est médecin dépendant et non conforme aux recommandations (4). Le dosage n'est pas influencé par la connaissance des propriétés physiologiques peu connu de cette vitamine contrairement à ce qui serait nécessaire dans la mesure où les bisphosphonates

ont une action dépendante du taux sérique de 25(OH)D (123) (124). La correction d'une hypocalcémie ou l'utilisation des bisphosphonates non associées à une recharge en 25(OH)D est inefficace. Seul un taux de 25(OH)D > 30 ng/ml permet une absorption intestinale puis une fixation suffisante du calcium au niveau osseux (125).

Les médecins connaissent les traitements à utiliser en cas d'ostéoporose mais ne connaissent pas tous l'ordre dans lesquels les utiliser et lesquels associer : en particulier la place des bisphosphonates et de la 25(OH)D dans l'escalade thérapeutique.

Les recommandations actuelles tendent quant à elles vers le dépistage des hypovitaminoses D chez les patients suspects d'ostéoporose en vue de pouvoir connaître et adapter au mieux la supplémentation en 25(OH)D (4).

4.1.2.2.5. institutionnalisation

L'institutionnalisation des patients est un facteur qui n'influence la pratique du dosage de la 25(OH)D que dans 29,2% des cas. Nous savons que les patients en institution sont des patients à haut risque de déficit par le biais de plusieurs mécanismes (non exposition solaire, médicaments inducteurs d'ostéoporose...) (88).

Il semble nécessaire de réaliser un dosage dans cette population afin de diminuer le risque de complications secondaires lié à un tel déficit et d'adapter au mieux le traitement. Les recommandations établies par le GRIO en 2011 vont dans ce sens en favorisant le dépistage des patients à haut risque afin d'adapter au mieux la supplémentation (4). Le manque de dépistage par les médecins généralistes peut être lié au fait qu'ils sont moins impliqués dans la prise en charge des patients en institution. Les médecins généralistes expliquent que ces structures de soins sont généralement gérées par des médecins gériatres. Ils s'appuient sur les gériatres afin de réaliser ces dosages. Cependant, certaines maisons de

retraites de l'Indre ne sont pas gérées par des médecins gériatres, mais par des médecins généralistes. En conséquence, les patients considérés à haut risque de carence sont sous dépistés. Au vu du pourcentage de 29,2%, il reste à sensibiliser ou à informer une partie des médecins généralistes impliqués dans la prise en charge des patients institutionnalisés afin d'améliorer la prise en charge des hypovitaminoses D en favorisant la réalisation du dosage de la 25(OH)D. Toutes les recommandations vont dans le sens de la mise en œuvre d'un protocole de recharge chez tous les patients à haut risque d'hypovitaminose D (4) (109) (110).

4.1.2.3. Les non doseurs prescripteurs

Seul 1 médecin considère que tous les sujets âgés sont carencés et supplémente tous ses patients âgés de plus de 65ans. Cela est conforme aux recommandations du GRIO (4) mais uniquement dans le cas où les sujets ne sont pas considérés comme à risque de carence. Les sujets à risque de carence seront certes traités mais le traitement ne sera pas toujours optimum ni suivi en vue de vérifier si l'objectif thérapeutique de 30ng/ml a bien été atteint (4).

Il est intéressant d'observer que pour ce médecin le coût du dosage de la 25(OH)D intervient dans la décision de ne pas le réaliser.

Les recommandations nord américaines vont dans ce sens, en incitant à supplémenter tous les patients ayant un risque modéré d'hypovitaminose D dès 50ans (97) (108) (110).

4.1.2.4. Les non doseurs non prescripteurs

12,5% des médecins, ne suivent aucune recommandation (4) (10) (109). Ils ne dosent la 25(OH)D ni ne supplémentent quelque soit le risque d'hypovitaminose D. Une des principales raisons évoquées est le défaut d'information concernant

les implications de cette vitamine. Il est toutefois à souligner que certains médecins n'introduisent jamais de supplémentation mais suivent les prescriptions initiées par des spécialistes (gériatres, rhumatologues).

Aucune recommandation n'interdit l'introduction d'une supplémentation en vitamine D par un médecin généraliste. Bien au contraire, le but est d'élargir les indications de supplémentation en vitamine D sans dosage préalable du fait des bénéfices multiples attendus (4). D'autre part il faut souligner le faible coût de la supplémentation en 25(OH)D (4), et la diminution prévisible des coûts liés aux complications secondaires à un déficit en 25(OH)D (15).

Ce groupe de médecins constitue donc une des cibles principales des mesures d'information et de formation médicale continue qui pourraient être prises pour améliorer la prise en charge de patients déficitaires en 25(OH)D.

4.2. Les biais de l'étude

- Biais de sélection :

- L'étude a été réalisée à partir d'une population issue d'un seul département à prédominance rurale. Cela ne permet pas d'envisager une extrapolation des constatations obtenues concernant la réalisation du dosage de la 25(OH)D pour d'autres départements.
- Les réponses aux questions étaient basées sur le volontariat. Les médecins répondeurs (65.4%) sont des médecins potentiellement intéressés voire déjà sensibilisés au problème ce qui peut surestimer l'implication des médecins dans la prise en charge de l'hypovitaminose D.

- Biais de mesure :

- Certaines questions formulées dans le questionnaire pouvaient induire certaines réponses aux questions ultérieures. Par conséquent, on peut se demander si les réponses aux questions ouvertes auraient été différentes si les questions avaient été formulées sans vocabulaire médical précis.

CONCLUSION

Ce travail a permis de constater qu'un certain nombre de médecins ne jugeaient pas nécessaire de doser la 25(OH)D avant de supplémenter. Cette approche est intéressante pour une population sans co-morbidités et est en effet conforme aux recommandations qui envisagent une supplémentation systématique chez tous les sujets âgés de plus de 65ans. Mais en cas de co-morbidités ou de risque avéré d'hypovitaminose D, il est indispensable de réaliser un dosage avant de supplémenter dans le but d'adapter au mieux le traitement et permettre de suivre l'évolution du taux sérique en 25(OH)D afin de ne pas aggraver l'état clinique des patients déjà précaire.

Ce travail met aussi en évidence un défaut d'information concernant cette vitamine donnant naissance à un sous dépistage des hypovitaminoses D. Une partie des sujets âgés échappe ainsi au dépistage et se retrouve exposée aux risques de complications liés à une hypovitaminose D. En comparant les résultats de cette étude à ceux observés dans une étude rétrospective de médecine générale réalisée en Ile de France en 2011, on constate que la majorité des médecins de ces études souhaite recevoir une information concernant la 25(OH)D (126). Cela indique la volonté des médecins généralistes de se former et d'obtenir une conduite à tenir claire face à des situations cliniques pouvant faire suspecter une hypovitaminose D.

Il semble nécessaire de favoriser la sensibilisation des médecins concernant les implications physiologiques et cliniques de cette vitamine afin d'améliorer le traitement des hypovitaminoses D. Cette prise en charge réduirait ainsi le nombre de complications, diminuerait le coût lié à la prise en charge de ces patients ainsi que la mortalité. L'ANM va en ce sens en prônant une meilleure prise en charge des hypovitaminoses D, en recommandant, à l'image du GRIO la mise en place d'études épidémiologiques en vue d'établir des recommandations adaptées à la population Française.

Bibliographie

1. Holick MF, Vitamin D deficiency, *New Eng J Med*, 2007;357:266-81.
2. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. « Vitamin D Status, Parathyroid Function. Bone Turnover and BMD in Postmenopausal Women With Osteoporosis : Global Perpective ». *J Bone Miner Res* 2008;24:693-701.
3. Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. « Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients ». *Nutrition Journal* 2004;3:8. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.nutritionj.com/content/3/1/8>.
4. *Presse Med.* 2011 ; 40 :673-82.
5. HAS. Programme de travail. [en ligne]. 2012. disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/has_programme_de_travail_2012.pdf.
6. Lips P. « Vitamin D physiology. *Prog Biophys Molecular Biol* 2006; 92:4-8.
7. Holick M.F. « High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health ». *Mayo Clin Proc* 2006; 81:353-373.
8. La vitamine D: le calcitriol. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chambon.ac-versailles.fr/science/bioch/calcium.htm>
9. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. « Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol ». *Am J Clin Nutr* 2003;77:204-10.
10. Académie Nationale de Médecine. « Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations . [en ligne]. 29 mai 2012. Disponiblesur :[http://www.academie-medecine.fr/Upload/\(rapport%20vitamine%20définitif.%20Juin%20docx\).pdf](http://www.academie-medecine.fr/Upload/(rapport%20vitamine%20définitif.%20Juin%20docx).pdf).
11. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. « Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial ». *J Bone Miner res* 2005;20:1327-33.
12. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman JA. Vitamine D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2(8671):1104-5.
13. Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, Cavalier E and Cormier C. « Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status ». *Ann Endocrinol(Paris)* 2008 ;69(6) :501-10.
14. Tissandié E, Guéguen Y, Lobaccaro J-M, Aigueperce J, Saouidi P. « Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées ». 2006. *Medecine/Science* 22 (décembre).

15. De Cock C, Bruyere O, Collette J and reginster JY. « Vitamin D inadequacy in french osteoporotic and osteopenic women ». *Joint Bone Spine* 2008;75(5):567-72.
16. Steingrimsdottir L., gunnarsson O., Indradason O. S., Franzson L., Sigursson G. « Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake ». *JAMA* 2005 ; 9 :2336-41.
17. Cummings, Steven R, et L Joseph Melton. 2002. « Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures ». *The Lancet* 359 (9319) (mai 18): 1761-67.
18. Olof J, Kanis J. « Epidemiology of osteoporotic fractures ». *Osteoporosis International*. 2004;16: (S02): S3-S7.
19. Bischoff-ferrari H. A. Dietrich T., Orav E.J., Dawson-hugues B. « Positive association between 25-OHD levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults ». *Am J Med* 2004; 116: 634-39.
20. Jackson RD et al. « for the women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures ». *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
21. Gennari C. « Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly ». *Public Health Nutr* 2001 Apr;4(2B):547-59.
22. Scotti A, Bianchini C, et al. « Absorption of calcium administered alone or in fixed combination with vitamin D to healthy volunteers ». *Arzneimittelforschung* 2001;51(6):493-500
23. Trivedi DP, Doll R and Khaw KT. « Effect of four monthly oral vitamin D3 supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial ». *BMJ* 2003;326:469-75.
24. Bischoff-ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-hugues B. « Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials ». *JAMA* 2005; 293: 2257-64 .
25. Gerdhem P., Ringsberg KAM., Obrant K.J., Akesson K. « Association between 25-hydroxy vitamin D levels, psical activity, uscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of elderly women ». *Osteoporos Int* 2005; 16:1425-31.
26. Avenell, Alison, WJ Gillespie, LD Gillespie, et Dianne O'Connell. 2009. « Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involuntional and post-menopausal osteoporosis ». *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;2:17-21.
27. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Heike A, Bischoff-Ferrari H-A, Dirk Vanderschueren , Haentjens P. « Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin

- D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials ». *J Clin Endocrinol Metab.*2007;92: (4) (avril 1): 1415-23.
28. Tang B, Eslick G, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. « Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis ». *Lancet* 2007;370:657-66
29. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB. « Prevention of non vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency : a meta-analysis of randomized controlled trials ». *Arch Intern Med* 2009 ; 169:551-61.
30. Hideaki N, Mochida Y, Atsawasuwan P, Kaku M, Kondoh T, Yamauchi M. « 1,25(OH)2D3 regulates collagen quality in an osteoblastic cell culture system ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 377.2008; (2) (décembre): 674-78.
31. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JPTM, Burman CJ, Hofman A, Verhaar JAN, Pols HAP. 2009. « Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study ». *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases* 15 (5) (août): 230-37.
32. Chaganti, RKN, Parimi, P, Cawthon, TLD, Nevitt MC, Lane NE. « Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: The osteoporotic fractures in men study ». *Arthritis & Rheumatism.*2010; 62, (2): 511-14.
33. Lips P. « Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)D measurements ». *J Bone Miner Res* 2007 ; 22:1668-71.
34. Costa E.M. , Blau H.M., Feldman D. « 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells ». *Endocrinology* 1986 ; 119 :2214-20.
35. Bischoff-ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J., Hu F.B, Zhang Y., Karlson E.W., et al. « Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > 60years ». *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80 : 752-58.
36. Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, et al. « Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall ». *Age Ageing* 2004 ;33(6) :589-95.
37. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al. « Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes ». *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
38. Briot K, Audran M, Cortet B, et Al. « Vitamin D : skeletal and extra skeletal effects ; recommendations for good practise ». *Presse Med* 2009;38(1):43-54.

39. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. "Effects of vitamin D on falls: a meta-analysis". *JAMA*.2004;291(16):1999-2006.
40. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara, Rissanen H, Montonen J and Reunanen A. "Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes". *Epidemiology* 2008 ;19(5) :666-71.
41. Pfeifer, M, B Begerow, H W Minne, K Suppan, A Fahrleitner-Pammer, et H Dobnig. "Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals ". *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation Between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*.2009; 20, (2) (février): 315-22.
42. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. " Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis." *JAMA* 2006; 296: 2832-38.
43. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. " Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis : results from the Iowa Women's Health Study ". *Arthritis Rheum* 2004;50:72-77.
44. Wang T-T, Dabbas B, Laperriere D et al. Direct and Indirect Induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-Defensin β 2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease [archive], *J Biol Chem*. 2010;285:2227-31.
45. Dietrich T, Nunn M, Dawson-hughes B and Bischoff-ferrari HA. "Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation". *Am J Clin* 2005;82(3):575-80.
46. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF and Giovannucci E. "Epidemic influenza and vitamin D". *Epidemiol Infect* 2006;134(6):1129-40.
47. Gombart AF. "The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection ". *Future Microbiology*.2009 ; 4 (novembre): 1151-65.
48. Sabetta JR., DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. "Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Incidence of Acute Viral Respiratory Tract Infections in Healthy Adults".*PLoS ONE* 2010, 5:e11088.
49. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J and Waterloo K. "Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial". *J Intern Med* 2008;264(6):588-609.

50. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AN, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L. “Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in Older Women and Men”. *J Clin Endocrinol Metab.*2010;95(7):3225-33.
51. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. «Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey ». *International Archives of Medicine.*2010; 3: 29.[en ligne] disponible sur: <http://www.intarchmed.com/content/3/1/29>.
52. Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S and Jorde R. “Serum 1,25dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index”. *Eur J Nutr* 2008; 47(2):87-91.
53. Gilsanz, Vicente, A Kremer, Ashley O. Mo, Tishya A. L. Wren, et R Kremer. « Vitamin D Status and Its Relation to Muscle Mass and Muscle Fat in Young Women ». *J Clin Endocrinol Metab.*2010; 95, (4) (avril): 1595-1601.
54. Hyppönen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin MR, Virtanen SM., Hyppönen E, et al. “Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes : a birth-cohort study ”. *Lancet* 2001;358:1500-03.
55. Pittas G, Dawson-Hugues B, Li T, Van Dam RM et al. “Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women” . *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
56. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J.« Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial ». *The British Journal of Nutrition.*2010; 103, (4) (février): 549-555.
57. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M et al. “Daily consumption of vitamin D-or vitamin D+ calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes : a randomized clinical trial”. *Am j Clin Nutr* 2011; (Fevrier).
58. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Gorham ED. “Serum 25-hydroxy vitamin D and colon cancer: eight-year prospective study ”. *Lancet.* 1989;2 :1176-78.
59. Kawa S, Nikaido T, Aoki Y, Zhai Y, Kumagai T, Furihata K, Fujii S, Kiyosawa K. « Vitamin D analogues up-regulate p21 and p27 during growth inhibition of pancreatic cancer cell lines ». *British Journal of Cancer.*1997; 76 (7): 884-9.
60. Garland C.F., Garland F.C., Gorham E.D., Lipkin M., Newmark H., Mohr S.B., et al. “The role of vitamin D in cancer prevention ”..*Am J Public Health.* 2006 ; 96 : 252-61.
61. Newton-Bishop J.A., Chang Y.M. , Elliott F., Chan M., Leake S., Karpavicius B., Haynes S., Fitzgibbon E., Kukulizch K., Randerson-Moor J., Elder D.E., Bishop D.T., Barrett J.H.

“Relationship between sun exposure and melanoma risk for tumours in different body sites in a large case-control study in a temperate climate”. *Eur J of Cancer*.2011; 47: 732-41.

62. Elstner, E, M Linker-Israeli, T Umiel, J Le, I Grillier, J Said, I P Shintaku, et al. « Combination of a potent 20-epi-vitamin D3 analogue (KH 1060) with 9-cis-retinoic acid irreversibly inhibits clonal growth, decreases bcl-2 expression, and induces apoptosis in HL-60 leukemic cells ». *Cancer Research*.1996; 62 (15) (août): 3570-76.

63. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. «Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels ». *Cancer Causes Control* 2000;11:847-52.

64. Chung I, Han G, Seshadri M, Gillard BM, Yu W, Foster BA, Trump DL, Johnson CS. « Role of vitamin D receptor in the antiproliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo ». *Cancer Research*.2009; 69, (3) (février): 967-75.

65. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW and Giovannucci EL. « Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women ». *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(9):1502-8.

66. Giovannucci EL, Liu Y, Rimm EB, et al. « Prospective study of predictors of vitamin D status and cancers incidence and mortality in men». *J Natl Cancer Inst* 2006;98:451-9.

67. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR and Heaney RP. « Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results a randomized trial ». *Am J Clin Nutr* 2007;85(6):1586-91.

68. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. « Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective ». *Annals of Epidemiology*.2009; 19 (7) (juillet): 468-83.

69. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D., Bischoff-ferrari H.A., Tworoger S.S., Willett WC, et al. « Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension » 2007 ; 49 : 1063-69.

70. Wang TJ., Pencina MJ., Booth SL, Jacques PF., Ingelsson E., Lanier K et al. « Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease ». *Circulation* 2008 ; 117 : 503-11.

71. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, Espe K, Dekker F, Brandenburg V, März W, Ritz E, Wanner C. « associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients ». *Eur Heart J*. 2010 Sep ; 31 (18) : 2253-61.

72. Kristen L. Jablonski ; Michel Chonchol ; Gary L. Pierce et al. “Seals 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in a middle –aged and older adults”. *Hypertension*. 2011 ; 57 :63-69.

73. Buell JS., TM Scott, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, Folstein MF, Tucker KL. « Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services ». *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2009;64A (8): 888-95.
74. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, Ferrucci L, Melzer D. « Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons ». *Arch Intern Med*.2010; 170, (13) (juillet): 1135-41.
75. Autier P, Gandini S. « Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials ». *Arch Intern med* 2007 ; 167: 1730-37.
76. VisserM,Deeg DJH, PutsMte, Seidell JC, Lips P. « Lowserumconcentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission »..*Am J Clin Nutr* 2006; 84:16-22.
77. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI et al. « The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults ». *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1196-9.
78. ChapuyMC, Preziosi P, Maamer M, et al. « Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population ». *Osteoporos Int* 1997 ; 7 : 439-43.
79. Lips P., Hosking D., Lippuner K., Norquist J.M., 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.
80. Simonello C., Weiss T.W., Morancey J., Swanson L., Chen Y.T. “Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population”. *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 : 1069-74.
81. Dawson-Hugues B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. “estimates of optimal vitamin D status”. *Osteoporos Int* 2005;16:713-16.
82. De Cock C, Bruyere O, Collette J and Reginster JY. “Vitamin D inadequacy in French osteoporotic and osteopenic women”. *Joint Bone Spine* 2008;75(5):567-72.
83. Guardia G, Parikh N, Eskridge T, Philips E, Divine G, Rao DS. “Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis a five-year cross-sectional study with public health implications”. *Osteoporos Int* 2008;19:13-19.
84. MacLaughlin J and Holick MF. “Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3”. *J Clin Invest* 1985;76(4):1536-38.
85. Melamed ML, Michos ED, Post W , Astor B. “25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population”. *Arch Intern Med* 2008;168(15):1629-37.

86. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, Johnson MA, Schwartz GG and Kritchevsky SB. "Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(4):440-6.
87. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. "Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults". *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(5):508-12.
88. van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, van Staveren WA. "Serum vitamin D concentration among elderly people in Europe". *Lancet* 1995;346(8969):207-10.
89. Chen TC., Ingersoll D, Lu Z, Mathieu J, Forse A, Holick MF. "Vitamin D content in body fat and the consequences of bariatric surgery on vitamin D status". *J Bone Miner Res.* 2007 ; S196.
90. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. "Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited". *J Intern Med* 2000;247:260-8.
91. Cavalier E, Souberbielle JC. « La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient ». *Med Nuc.*2009; 33:16-17.
92. Khosla S. "Minireview : the OPG/RANKL/RANK system". *Endocrinology* 2001 :142 : 5050-55.
93. van Schoor NM, Visser M, Pluijm SMF et al. "Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures". *Bone* 2008;42:260-6.
94. Dixon T, Mitchell P, Beringer T et al. „An overview of the prevalence of 25-hydroxyvitamin D inadequacy amongst elderly patients with or without fragility fracture in the United Kingdom". *Curr Med Res Opin* 2006;22:405-15.
95. Holick M.F. "High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health". *mayo Clin Proc* 2006 ; 81 : 353-73.
96. Cormier C, Souberbielle J-C. « Nouvelles définitions de l'insuffisance vitaminique D, Retentissement sur les normes de PTH » . *Rev Med Interne* 2006;27:684-9.
97. Bosomworth NJ. « Atténuer la carence épidémique en vitamine D : la tourmente des données scientifiques ». *Can Fam Physician* 2011; 57:1-6.
98. KA.Kennel and al. "Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat". *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85 :752-58.
99. Souberbielle J-C., Body J.-J. Lappe J.M. Plebani M. Shoenfeld Y, Wang TJ et al. "vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer. Recommendations for clinical practice". *Autoim Rev*2010;9:709-15.

100. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, et al. « Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake ». *JAMA* 2005;294(18):2336–41.
101. Roux C, Bischoff-Ferrari HA, Papapoulos SE, et al. “New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management: an expert roundtable discussion”. *Curr Med Res Opin* 2008;24(5):1363-70.
102. Bischoff-Ferrari HA. “How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis”. *Osteoporos Int* 2007;18(4):401-7.
103. Aloia JF, Patel M, DiMaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, Pollack S, Yeh JK. « Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration ». *The American Journal of Clinical Nutrition*.2008; 87, (6) (juin 1): 1952-58.
104. Bischoff Ferrari HA, Dawson Hugues B., Platz A., Orav E., Stahelin H., Willett W., Can U., Egli A., Mueller N., Looser S., Bretscher B., Minder E., Vergopoulos A., Theiler R. « effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture ». *Arch Intern Med* 2010; 170: 813-20.
105. Dawson-Hugues B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhard P, Fuleihan GEH et al. « IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults ». *Osteoporos Int* 2010;21:1151-54.
106. HAS. Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées [en ligne]. avril 2009,p.10. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_recommandations.pdf
107. Les ANC [en ligne]. Disponible sur : <http://www.anses.fr/Documents/ANC-Ft-TableauVitD.pdf>.
108. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, et al. « Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada ». *CMAJ* 2010;182(12):E610-E618.
109. Vieth R., Chan P.C., Gorham E.D. « Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level » . *Am J Clin Nutr*. 2001 Feb; 73(2): 288-94.
110. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. « The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and prevention of vitamin D from the institute of Medicine: what clinicians need to know ». *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.

111. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. « Endocrine Society. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society clinical practice guideline ». *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30
112. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Haltcock J, Giovannucci E, Willett WC. « Benefit risk assessment of vitamin D supplementation ». *Osteoporos Int* 2010;21:1121-32.
113. Supplémentation du déficit en vitamine D: évaluation du protocole Souberbielle.2009. [enligne], disponibles sur : http://sfr.larhumatologie.fr/ModuleEventPublic/viewPresentation.phtml?about=rc%2F2009%2F22esfrhuma%2Fabstract%2F20090903-001251-4524%2F_container.
114. Trang HM, Cole DEC, Rubin LA et al. « Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2 ». *Amer J Clin Nutr* 1998;68:854-8.
115. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, Cavalier E. « Mouvement thérapeutique Vitamine D2 ou vitamine D3 ». *Rev med Interne*. 2008 ; 29 : 815-20.
116. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. « Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxy-vitamin D ». *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):677-81.
117. Boonen S, Rizzoli R, Meunier PJ, et al. « The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report ». *Osteoporos Int* 2004;15(7):511-9.
118. Travedi D.P., Doll R., Khaw K.T.« Effects of four monthly oral vitamin D3 supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial ». *BMJ* 2003; 326:469-75.
119. Holick MF. « The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences ». *J Nutr* 2005; 135:2739S-48S.
120. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S et al. « Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health ». *Am J Clin Nutr* 2008;88:513S-19S.
121. Souberbielle J-C, Friedlander G, Kahan A et al. « Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases ». *Joint Bone Spine* 2006;73:249-53.
122. Forsythe LK. et al. « Effect of adiposity on vitamin D status and the 25-hydroxycholecalciferol response to supplementation in healthy young and older Irish adults ». *British Journal of Nutrition*. 2012; 107(1):126–34.

123. Koster J.C., Hackeng WH, Mulder H. « Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women ». *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51:145-7.
124. Baxter LA, Canty DJ, Bednar GJ, Stern L, Deluca HF, Ginn DL, Flora L, Hassing GS « Effect of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate and vitamin D on bone mineralization ». *Calcif tissue Int* 1979; 28:73-8.
125. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, Minisola S, Rossini M. « Vitamin D status and response to treatment in post menopausal osteoporosis ». *Osteoporos Int* 2009; 20:239-44.
126. Marie Benque. Les médecins généralistes recherchent-ils l'hypovitaminose D chez l'adulte et le sujet âgé la préviennent-ils, la corrigent-ils? Enquête un jour donné. 2011. Faculté de Médecine Paris Descartes. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sftg.net/recherche/Diaposjourneerecherche/HYPOVITAMINOSED.pdf>

Annexes

➤ Annexe 1

Liste des spécialités contenant de la 25(OH)D2 ou 25(OH)D3

Vitamine D2 (ergocalciférol)
- STEROGYL 15 « A » 600 000 UI/1,5 ml, solution buvable en ampoule
- STEROGYL 15 « H » 600 000 UI/1,5 ml, solution injectable IM en ampoule
- STEROGYL 2 000 000 UI/100 ml, solution buvable en gouttes
- UVESTEROL D 1500 UI/ml, solution buvable
- FRUBIOSE VITAMINE D 1000 UI, solution buvable en ampoule
- HYDROSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPPEMENT, solution buvable en gouttes
- UVESTEROL VITAMINE A.D.E.C., solution buvable
- VITALIPIDE ADULTES, émulsion injectable pour perfusion
- VITALIPIDE ENFANTS, émulsion injectable pour perfusion

Vitamine D3 (cholécalférol)
- UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule
- VITAMINE D3 BON 200 000 U.I./1 ml, solution injectable IM en ampoule
- ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes
- ZYMAD 200 000 UI, solution buvable en ampoule
- ZYMAD 20 000 UI, solution buvable en ampoule
- ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents
- ADROVANCE 70 mg/2800 UI, comprimé
- ADROVANCE 70 mg/5600 UI, comprimé
- CALTRATE VITAMINE D3 600 mg/400 UI, comprimé pelliculé
- CERNEVIT, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
- FOSAVANCE 70 mg/2800 UI, comprimé
- FOSAVANCE 72 mg/5600 UI, comprimé
- HYDROL POLYVITAMINE B.O.N., solution injectable
- PROTOVIT ENFANTS, comprimé à croquer
- VIVAMYNE MULTI, comprimé enrobé
- ZYMADUO 150 UI, solution buvable en gouttes

- ZYMADUO 300 UI, solution buvable en gouttes
- CACIT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI, granulés effervescents pour solution buvable en sachet
- CACIT VITAMINE D3 500 mg/440 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- CALCIDOSE VITAMINE D, poudre orale en sachet dose
- CALCIFORTE VITAMINE D3, comprimé à croquer, à sucer ou dispersible
- CALCIPRAT VITAMINE D3 1000 mg/800 UI, comprimé à sucer
- CALCIPRAT VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer
- CALCIUM – VITAMINE D3 GNR 500 mg/400 U.I., comprimé à croquer ou à sucer
- CALCIUM VITAMINE D3 RANBAXY 500 mg/400 U.I., comprimé à croquer ou à sucer
- CALCIUM VITAMINE D3 BIOGARAN 500 mg/400 UI, comprimé à sucer
- CALCIUM VITAMINE D3 EG 500 mg/400 UI, comprimé à croquer ou à sucer
- CALCIUM VITAMINE D3 MYLAN 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- CALCIUM VITAMINE D3 SANDOZ 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- CALCIUM VITAMINE D3 TEVA 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- CALCOS VITAMINE D3, comprimé à sucer ou à croquer
- CALPEROS D3, comprimé à sucer
- CALTRATE VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer
- DENSICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- ELEVIT VITAMINE B9, comprimé pelliculé
- EPTAVIT 1000 mg/880 U.I., comprimé effervescent
- FIXICAL VITAMINE D3 1000 mg/800 U.I., comprimé à sucer
- FIXICAL VITAMINE D3 500 mg/400 UI, comprimé à croquer ou à sucer
- FLUOSTEROL 0,25 mg/800 U.I./dose, solution buvable
- FORCICAL VITAMINE D3, comprimé à croquer, à sucer ou dispersible
- IDEOS 500 mg/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- METOCALCIUM 600 mg/400 UI, comprimé à croquer
- OROCAL VITAMINE D3 1200 mg/800 U.I., poudre pour suspension buvable en sachet-dose
- OROCAL VITAMINE D3 500 mg/200 U.I., comprimé à sucer
- OROCAL VITAMINE D3 500 mg/400 U.I., comprimé à sucer
- OSSEANS VITAMINE D3 500 MG/400 UI, comprimé à sucer ou à croquer
- OSTEOCAL D3 500 mg/400 UI, comprimé à sucer

QUESTIONNAIRE

Votre date de naissance : /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/

Votre sexe : F M

Votre lieu d'exercice : ville campagne semi rural

A) Selon votre pratique professionnelle : (cochez votre réponse)

1) Avez-vous déjà dosé la 25OH vitamine D ?

Oui Non

2) Effectuez-vous un dosage systématique de la 25OH vitamine D chez les patients de plus de 65 ans ?

Oui Non NSP

Pourquoi ?

.....
.....

3) Effectuez-vous le dosage de la 25OH vitamine D au cours de bilans systématiques (ex : bilan annuel, bilan de carence, de chute) ?

Oui Non NSP

Si oui, lesquels ?

.....
.....

4) La prescription d'un dosage de la 25OH vitamine D est-elle influencée par :

a) Les antécédents généraux de vos patients ?

Oui Non NSP

b) Les antécédents de chute de vos patients ?

Oui Non NSP

Pourquoi ?

.....
.....

c) Les antécédents de fractures de vos patients ?

Oui Non NSP

Pourquoi ?

.....
.....

d) La dénutrition de vos patients ?

Oui Non NSP

Pourquoi ?

.....
.....

e) L'institutionnalisation de vos patients ?

Oui Non NSP

Pourquoi ?

.....
.....

f) Les troubles cognitifs de vos patients ?

- Oui Non NSP

Si oui, le score MMS (mini mental test) influence-t-il la réalisation du dosage ?

- Oui Non NSP

Pourquoi ?

.....
.....

g) L'autonomie du patient ?

- Oui Non NSP

Si oui, score de la grille GIR =

h) Un défaut d'observance du traitement antérieur ?

- Oui Non NSP

i) Par la co-prescription de traitements anti-ostéoporotiques ?

- Oui Non NSP

Si oui, lesquels ?

.....
.....

B) Concernant votre formation personnelle : (cochez votre réponse)

1) Avez-vous reçu une information ou formation sur la nécessité de ce dosage ?

- Oui Non NSP

Si oui, précisez ?

.....
.....

2) Selon vous, le dosage de la 25OH vitamine D est-il inutile avant toute supplémentation ?

- Oui Non NSP

Pourquoi ?

.....
.....

3) Aimeriez vous recevoir une information ou formation claire concernant la 25OH vitamine D ?

- Oui Non NSP

Si oui, de quel type ?

.....
.....

**Avis favorable de la Commissions des thèses
du Département de Médecine Générale
en date du 17 février 2011**

Vu le Directeur de Thèse

**Vu le Doyen
de la Faculté de Médecine de Tours**

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

MARCHAL Christophe

Thèse n°

96 pages – 3 tableaux – 4 illustrations – 2 figures – 2 graphiques.

Résumé :

Depuis ces vingt dernières années, les articles concernant la 25-OH vitamine D se sont multipliés. La vitamine D est impliquée dans un certain nombre de pathologies, en particulier chez les patients âgés de plus de 65 ans.

A ce jour, la prise en charge des hypovitaminoses D par les médecins généralistes reste inconnue.

Le but de ce travail est d'observer les pratiques du dosage de la 25-OH vitamine D par les médecins généralistes du département de l'Indre, chez leurs patients de plus de 65 ans, au cours du premier semestre 2011.

Cette enquête a été réalisée de façon descriptive prospective par envoi d'un questionnaire anonymisé. Le taux de réponse de l'étude est de 65,4% soit 112 médecins répondants sur 182 interrogés. Cela montre l'implication et l'intérêt porté par les médecins généralistes pour ce sujet d'actualité.

Seuls 12,5% des médecins consultés ne prescrivent jamais de dosage de la 25-OH vitamine D.

87,5% quant à eux prescrivent ce dosage mais sans se conformer de manière absolue aux recommandations actuelles, notamment concernant les indications d'un dosage préalable à une supplémentation.

64% des médecins dosent la 25-OH vitamine D en fonction de certains antécédents de leurs patients et non de façon systématique.

Dans la perspective d'une amélioration des pratiques il est intéressant de noter que 68,4% des médecins n'ont jamais reçu d'information concernant la 25-OH vitamine D mais 78,6% d'entre eux souhaitent obtenir une information claire la concernant.

Mots clés : 25-hydroxyvitamine D, sujet âgé, hypovitaminose D, dosage, pratique professionnelle, amélioration des pratiques.

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry CONSTANS

Membres : Madame le Professeur Caroline HOMMET

Monsieur le Professeur Philippe GOUPILLE

Monsieur le Docteur Marc LAGIER

Date de la soutenance : le 26 Octobre 2012