

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011-2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Lucie PICAULT-THEBAULT

Née le 12 Mars 1983 à Tours

Présentée et soutenue publiquement le 14 Juin 2012

TITRE

Etat des lieux de l'hypovitaminose D en Indre et Loire en 2011 à partir des données de trois laboratoires : Analyse des prescriptions et des résultats.

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Thierry CONSTANS

**Membres du jury : Monsieur le Professeur Alain CHANTEPIE
Monsieur le Professeur Gérard LORETTE
Monsieur le Docteur Jean ROBERT**

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
	PAINAUD 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	Pédopsychiatrie
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

10 Bvd Tonnellé-B.P.3223-37032-TOURS CEDEX 1-Tél.02-47-36-60-04-FAX.02-47-36-60-99/3

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
MM	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	MONIAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romald	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	GOVIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthopédie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

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

Un grand Merci à...

... Monsieur le Professeur Thierry Constans pour l'enseignement de Gériatrie reçu au sein de votre service en tant qu'interne et pour m'avoir donné l'envie de m'intéresser de plus près à la vitamine D. Vous me faites l'honneur de présider et de juger cette thèse, je vous en remercie. J'espère ne pas vous décevoir.

... Monsieur le Professeur Alain Chantepie pour votre enseignement passionnant et passionné de la Pédiatrie et l'intérêt que vous portez à la Médecine Générale. Vous avez accepté de juger cette thèse, je vous en remercie.

... Monsieur le Professeur Gérard Lorette pour l'enseignement de Dermatologie reçu au sein de votre service en tant que D1. J'y repense régulièrement en examinant des naevi : A, B, C, D, E ! Vous avez accepté de juger cette thèse, je vous en remercie.

... Monsieur le Docteur Jean Robert pour votre soutien tout au long de la réalisation de cette thèse. Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et d'avoir consacré tout le temps nécessaire à sa réalisation. Je vous adresse ma plus grande reconnaissance.

... Messieurs Patrick Roger, Jean-Michel Thibault, et Laurent Renard sans qui cette thèse n'aurait pas pu voir le jour. Vous m'avez fait confiance et m'avez permis d'extraire les données de vos laboratoires, je vous en remercie infiniment.

... les différents maîtres de stages et médecins hospitaliers, qui m'ont appris la médecine sur le terrain ainsi qu'aux nombreuses équipes soignantes rencontrées.

Un grand merci à ...

... tout d'abord Mon Papa, pour m'avoir appris la rigueur, et donc l'amour du travail bien fait, la ponctualité, le respect de ses convictions et de ses engagements... bien sûr le temps passé à tes côtés fût trop court, mais tu es tous les jours dans mes pensées et ton soutien éternel est une force, comme tu me l'as manifesté lors de ma P1.

... Ma Maman, pour m'avoir donné la vie, et avoir pris soin de moi, notamment en m'emmenant régulièrement chez le médecin de famille étant petite, ce qui n'a fait que contribuer à ma vocation. Mais aussi pour ton soutien d'hier et d'aujourd'hui encore, lors de la rédaction de cette thèse.

... Baudouin, mon âme-sœur, pour ton amour quotidien depuis 10 ans déjà et aux belles années qui vont se poursuivre. Je te remercie d'avoir passé du temps à relire ce travail avec intérêt et pour tous les à-côtés.

... Gabriel, mon rayon de soleil, te voir grandir chaque jour me donne toujours un plus de joie.

... Aurélie, ma sœur et biostatisticienne préférée, pour le temps passé à la réalisation des statistiques de cette thèse et les précieux conseils que tu m'as donnés. Repose-toi bien, tu l'as bien mérité !

... Alexandre, Augustin, Aliénor, Apolline, Cyprien, Arthur, Audrey, Laurent, Barthélémy, Bérenger, Claire, Olivier, Mamie, et tout le reste de la famille, pour les merveilleux moments que l'on passe ensemble.

... Charlotte, Elise, Camille, Pierre, Agathe, Marco, Charles, Bénédicte, vous qui êtes passés par là ou qui y passeront bientôt. Je vous remercie pour les conseils échangés, les moments passés à « bosser » ensemble, mais aussi pour les bonnes soirées et vacances passées et futures.

... Annaïs, Florence, Blandine, Dorothée, les Caras et les Poulettes pour leur amitié précieuse.
... à tous ceux que j'oublie, j'espère qu'ils ne m'en voudront pas.

Table des matières

Liste des Abréviations	p 10
Introduction	p 11
Prérequis	p 13
1/ Métabolisme de la vitamine D	p 13
2/ Fonctions de la vitamine D	p 14
2.A Effets osseux et musculaire de la vitamine D	p 14
2.A.a Effets osseux	p 14
2.A.b Fonction musculaire	p 14
2.B Autres fonctions de la vitamine D	p 15
2.B.a Vitamine D et cancer	p 15
2.B.b Vitamine D et système immunitaire	p 16
Sclérose en plaques	p 16
Polyarthrite rhumatoïde	p 16
Lupus érythémateux disséminé	p 17
Psoriasis	p 17
Diabète	p 17
2.B.c Vitamine D et système cardiovasculaire	p 18
2.B.d Vitamine D et mortalité	p 18
2.B.e Vitamine D et démence	p 18
3/ Indications du dosage de la 25OH-vitamine D	p 19
4/ Définition du seuil d'hypovitaminose D	p 19
Matériels et Méthodes	p 21
1/ Recueil des données	p 21
1.A Laboratoire n°1	p 21
1.B Laboratoire	p 22
1.C Laboratoire n°3	p 24
2/ Outils statistiques	p 25
3/ Critères d'inclusion et d'exclusion	p 25
4/ Regroupement de données	p 26
Résultats	p 27
1/ Caractéristiques de la population	p 27

2/ Caractéristiques des prescriptions	p 28
3/Prévalence	p 32
4/ Analyse en sous-groupe du taux de 25OH-vitD	p 33
4.A Sexe	p 33
4. B Age	p 34
4. C Saison	p 35
4. D Technique de dosage	p 36
Discussion	p 37
1/ Caractéristiques des dosages recueillis	p 37
1.A Prescripteurs	p 37
1.B Population	p 38
1.C Saison	p 38
2/ Analyse des résultats du dosage 25OH-vitD	p 39
2.A Prévalence	p 39
2.B Pas de différence entre les sexes	p 41
2.C Les plus âgés sont les plus carencés	p 41
2.D Plus de carence en hiver	p 42
2.E Différence en fonction de la technique de dosage	p 42
Conclusion	p 44
Bibliographie	p 45
Annexe	p 49
Serment d’Hippocrate	p 51

Liste des Abréviations

25OH-vitD : 25-Hydroxyvitamine D

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, remplacée depuis peu par Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé

FCV : Frottis Cervico-Vaginal

GRIIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

ORL : Otho-Rhino-Laryngologiste

PA : Pression Artérielle

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

PTH : Parathormone

RXR : Récepteur à l'acide rétinoïque

SEP : Sclérose En Plaques

USA : United States of America

VDBP : Vitamine D Binding Protein

VDR : Récepteur de la Vitamine D

WHI : Women Health Initiative

Introduction

Les demandes de dosage de vitamine D se sont fortement accrues ces cinq dernières années et ce phénomène s'observe au niveau mondial, alors que les indications ne sont pas si nombreuses, en tout cas telles quelles sont recommandées par les autorités sanitaires françaises.

Pour ce qui est des résultats, ils sont alarmants concernant le statut vitaminique de la population Française, qui est un pays de l'hémisphère Nord, donc peu ensoleillé. Mais contre toute attente, nous observons les mêmes résultats dans les pays plus proche de l'équateur ; ce qui peut s'expliquer par une peau plus foncée synthétisant moins bien la vitamine D, le port de vêtement couvrant et l'absence d'exposition solaire prolongée.

Déjà en 1997, Chapuy (1) repérait l'hypovitaminose D, avec 14% de sujets ayant un taux de vitamine D < 12 ng/ml (seuil de détection de l'époque) dans une population issue de vingt villes françaises en hiver (entre novembre et avril).

Dans une cohorte de 95 patients hospitalisés au CHU de Meaux en février 2010 (2), 95% des patients des services de rhumatologie et médecine interne avaient un taux de vitamine D < 30 ng/ml, dont 31 % < 7 ng/ml (seuil de détection); 100% des hommes étaient carencés (bien que certains recevaient une supplémentation) contre 92% des femmes dont 3 sur 5 non carencées recevaient une supplémentation.

Une étude (3) menée sur 22 mois entre 2010 et 2011 dans un cabinet de médecine générale du Finistère, chez des sujets volontaires sains ou non, retrouvait 84% de patient avec un taux inférieur à 30 ng/ml et 30% inférieur à 10 ng/ml.

Dans le reste du monde, on retrouve des résultats similaires, à Kuala Lumpur, 87% des femmes ont un taux < 20 ng/ml contre 41% des hommes (4), et 51% des surfeurs hawaïens ont une insuffisance en vitamine D (< 30 ng/ml) (5).

Il paraît légitime de se poser la question de l'existence de facteurs de risques d'hypovitaminose D afin de cibler d'une part l'indication d'un dosage mais également la possibilité de supplémentation à l'aveugle donc sans dosage préalable des populations à risque.

Les facteurs de risques d'hypovitaminose D ne sont pas solidement établis. Les plus fréquemment cités dans la littérature sont : l'âge supérieur à 65 ans (6), la faible exposition

solaire (7) (du fait d'une allergie ou d'une contre-indication, d'un lupus, du port de vêtements couvrants, d'une vie en institution ou d'un appartement sans balcon, de l'absence d'activité extérieur), le phototype foncé, le diabète et l'obésité (8), et enfin les patients souffrants de maladie chronique.

Les récentes découvertes sur les effets bénéfiques de la vitamine D, considérée comme une «pro-hormone» par certains auteurs, nous poussent à vouloir corriger les carences de nos patients.

Devant cette forte augmentation de prescription de dosage de 25OH-vitD, on peut se demander quelle est la situation en Indre et Loire en 2011 : qui prescrit ce dosage : médecins généralistes, spécialistes ? et dans quelle population : femmes, hommes, enfants, personnes âgées ? en quelle saison principalement ?

Et par ailleurs qu'en est-il des résultats ? Quelle est la prévalence de l'insuffisance en vitamine D ?

Ce travail de thèse souhaite faire un état des lieux du statut en vitamine D d'un échantillon de la population d'Indre et Loire en 2011.

Prérequis

1/ Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble, elle existe sous 2 formes :

- Vitamine D2 (ergocalciférol) qui est la vitamine D d'origine végétale
- Vitamine D3 (cholécalfiérol) qui a 2 origines :

Origine endogène :

Elle est synthétisée par la peau (couche profonde de l'épiderme) sous l'effet des rayonnements UVB de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm.

Origine exogène :

Elle est retrouvée dans les rares sources alimentaires animales telles que les poissons gras (hareng, saumon, sardine, anchois) et les œufs essentiellement.

Parmi les spécialités médicamenteuses, on trouve de la vitamine D2 ou de la D3 (annexe 1).

La voie endogène est la voie majeure (90%) d'apport de vitamine D pour le mode de vie occidental.

Qu'elle que soit son origine, la vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la Vitamine D Binding Protein (VDBP) jusqu'au foie. Elle est alors hydroxylée en C25 pour donner la forme inactive : la 25-hydroxyvitamine D ou 25OH-vitD ou calcifédiol.

La 25OH-vitD circule alors dans le sang avec une demi-vie de 3 à 4 semaines (9) pour être hydroxylée une deuxième fois en C1 par la 1 α -hydroxylase dans les cellules du tubule proximal rénal et donner ainsi le métabolite actif de la vitamine D : la 1,25-dihydroxyvitamine D ou 1,25OH²-vitD ou calcitriol. Sa demi-vie dans le sérum est de 4 heures. A noter que cette hydroxylation rénale est stimulée principalement par la parathormone (PTH), l'hypophosphorémie et le faible apport en calcium.

La 1,25OH²-vitD agit via un récepteur cytosolique, le Récepteur à la Vitamine D (VDR), présent dans de nombreux tissus (8).

Une fois dans la cellule, la 1,25OH²-vitD se lie au VDR et le complexe VDR-1,25OH²-vitD est dirigé vers le noyau où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le complexe RXR-VDR-1,25OH²-vitD se lie à l'ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la vitamine D », proches de gènes dont l'expression est ainsi, soit activée, soit réprimée.

2/ Fonctions de la vitamine D

2.A Effets osseux et musculaire de la vitamine D

2.A.a Effets osseux

Les effets les mieux connus de la vitamine D sont le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et de la minéralisation optimale des os et des dents.

- Au niveau intestinal : elle entraîne une augmentation de l'absorption du calcium et du phosphore.
- Au niveau osseux : elle entraîne une minéralisation osseuse de façon indirecte : elle augmente l'expression du ligand RANKL, présent au niveau de la membrane cellulaire des ostéoblastes, qui induit, par fixation sur son récepteur, l'activation des ostéoclastes. Ces derniers permettent une élévation de la calcémie et donc une minéralisation du tissu osseux.
- Au niveau rénal : elle entraîne une réabsorption du phosphore et du calcium filtrés.
- Au niveau musculaire : elle a une action sur la différenciation des myocytes et agit sur le transport du phosphate dans le muscle.
- Enfin, elle inhibe la synthèse et la sécrétion de PTH.

Ces voies favorisent un environnement minéral optimal pour le tissu osseux et permettent sa minéralisation. C'est pourquoi un déficit sévère en vitamine D peut avoir pour conséquence un défaut de minéralisation osseuse : rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte.

Lorsque le déficit est moins profond, il n'y a pas de trouble de la minéralisation mais la tendance hypocalcémique entraîne une hyperparathyroïdie secondaire qui stimule le remodelage osseux et qui à long terme contribue à l'ostéoporose notamment chez le sujet âgé.

2.A.b Fonction musculaire

Il est bien établi que le rachitisme et l'ostéomalacie s'accompagnent de douleurs et faiblesse musculaire. Plusieurs études interventionnelles ont montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorait les performances musculaires des sujets âgés carencés et réduisait le risque de chutes (10).

2.B Autres fonctions de la vitamine D

La découverte de la présence du récepteur la 1,25OH²-vitD, soit le VDR et de l'enzyme 1 α -hydroxylase dans de nombreux tissus de l'organisme, laisse penser que la vitamine D est impliquée dans des pathologies non musculo-squelettiques.

2.B.a Vitamine D et cancer

De nombreuses études épidémiologiques suggèrent une association entre concentrations élevées de 25OH-vitD et réduction de l'incidence des néoplasies et de la mortalité liée au cancer. Des études épidémiologiques et observationnelles objectivent de fait un lien entre des concentrations élevées de 25OH-vitD et une réduction du risque de cancer (prostate, cancer colo-rectal, sein).

Le suivi pendant 8 ans d'une cohorte de 25 620 volontaires a montré qu'un taux de vitamine D dépassant 20 ng/ml est associé à une diminution du risque de cancer colorectal (11). Dans une méta-analyse récente, la baisse du risque de cancer colorectal et du sein atteint 50% pour des concentrations de 25OH-vitD respectivement supérieures à 33 ng/ml (4) et 52 ng/ml (12). Une autre étude révèle que le risque de mortalité est réduit chez les patientes atteintes d'un cancer colorectal dont le taux moyen de 25OH-vitD dépasse 40 ng/ml (13).

Un essai randomisé en double aveugle (14) d'une durée de 4 ans, conduit chez 1 179 femmes ménopausées âgées en moyenne de 67 ans, conclut que la prise de calcium seul (1400 à 1500 mg /jour) ou en association à la vitamine D (1100 UI /jour) est liée à une réduction significative du risque de cancer (sein, rectum, ovaire, vessie, oesophage, rein, poumon, pancréas, myélomes et lymphomes) de 60% par rapport au placebo ; dans cette étude, les concentrations de 25OH-vitD varient de 29 à 38 ng/ml en 4 ans. Cependant cette étude n'était initialement pas prévue pour évaluer le risque néoplasique, étant donné le faible effectif de cancer : 50 femmes développent un cancer la 1ère année et 37 durant la 2ème année ; soit 6,9% dans le bras placebo et 2,9% dans le bras calcium + vitamine D.

Cependant on n'observe pas les mêmes résultats avec des doses plus faibles. Une analyse (15) réalisée à partir de la population WHI (Women Health Initiative Study) d'une durée de 7 ans montre que la prise de calcium (1000 mg) et de vitamine D (400 UI ; n = 18 176) ne diminue pas le risque de cancer colorectal par rapport au placebo (n = 18 106).

Ainsi, bien qu'il existe des données expérimentales et épidémiologiques montrant un lien entre les taux de vitamine D et le risque de cancer, l'intérêt de donner de la vitamine D pour

prévenir le risque néoplasique n'est toutefois pas solidement démontré et d'autres études cliniques sont nécessaires.

2.B.b Vitamine D et système immunitaire

Des études expérimentales montrent que la vitamine D est un puissant immuno-modulateur, ce qui suppose de possibles conséquences sur le contrôle du système immunitaire. Le VDR est présent dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène (16).

La vitamine D agit sur les lymphocytes T et B. La 1,25OH²-vitD inhibe la prolifération des lymphocytes T et oriente la réponse lymphocytaire vers la voie Th2. Elle diminue également la sécrétion des anticorps par les lymphocytes B.

Elle favorise la différenciation des macrophages, module leur réponse et diminue leur production de certaines cytokines. Par ailleurs, elle bloque la différenciation des cellules dendritiques impliquées dans la présentation antigénique.

Sclérose en plaques (SEP)

Au terme d'une étude cas-témoins (17) réalisée à partir du suivi de 7 millions de sujets appartenant au personnel militaire américain, il s'avère qu'une valeur de 25OH-vitD chiffrée à 39,6 ng/ml ou plus est associée à une réduction significative du risque de SEP.

L'analyse des données de suivi de femmes issues de 2 cohortes (Nurses' Health Study I : 92 253 femmes suivies de 1980 à 2000 ; Nurses' Health Study II : 95 310 femmes suivies de 1991 à 2001) révèle qu'un apport d'au moins 400 UI de vitamine D par jour (évalué par une enquête diététique) est lié à une diminution de 41% du risque de développer une SEP (18).

Il semble bien exister un lien entre une supplémentation en vitamine D et une limitation des poussées de SEP (19).

Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

Une étude transversale (20) objective une liaison entre une carence d'apport en vitamine D et augmentation du risque de poussée au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) .

En revanche, le suivi de femmes issues des 2 cohortes précédentes (Nurses' Health Study I et Nurses' Health Study II, n = 186 389) ne montre pas de relation entre apports élevés en

vitamine D (établi par un questionnaire alimentaire) et diminution du risque d'être atteint d'une PR ou d'un lupus systémique (21).

Un essai randomisé en Inde en 2011 rapporte une amélioration significative des douleurs chez des patients atteints de PR qui prennent 500UI /j de vitamine D associé à du calcium à l'inverse de ceux prenant du calcium seul (22), mais l'insuffisance en vitamine D est retrouvée chez 68% des patients, ce qui correspond à la prévalence dans la population indienne. Il ne démontre pas de lien entre le taux de vitamine D et l'activité de la PR.

Lupus Erythémateux Disséminé (LED)

Une étude cas-témoins portugaise (n=142) retrouve un taux plus faible de vitamine D chez les patients atteints de LED soit 29,4 ng/ml contre 33,1 ng/ml pour les témoins (23).

De même, une étude israélienne objective une corrélation négative entre le taux de 25OH-vitD et l'activité de la maladie évaluée par des échelles standardisées (24).

Psoriasis

Le bénéfice apporté par l'application de dérivé de vitamine D en topique est connu et validé depuis longtemps (25).

Diabète

Plusieurs études épidémiologiques aboutissent à la conclusion que la supplémentation en vitamine D dans l'enfance réduit le risque de développer un diabète de type 1.

Selon une étude finlandaise (26), l'administration de vitamine D (2 000 UI/jour) à 10 366 enfants durant la 1ère année de leur vie réduit le risque de diabète de type 1 de 80% (suivi de 30 ans). Cependant, une étude américaine qui a suivi 2 644 enfants de 1993 à 2011, ne montre pas de lien entre le taux de 25OH-vitD à neuf mois et le risque d'apparition d'anticorps (GAD, IA2), ni la prise d'aliments enrichis en vitamine D sur le risque de diabète de type 1 (27). Mais une méta-analyse basée sur des études observationnelles concluent que la supplémentation en vitamine D des enfants est un facteur protecteur du diabète de type 1 (28). L'hypovitaminose D est associée à une augmentation de l'insulino-résistance et à une diminution de la production d'insuline ; les mécanismes impliqués demeurent inconnus (29).

L'administration conjointe de calcium (1200 mg/jour) et de vitamine D (800 UI/jour) diminue le risque d'apparition de diabète de type 2 de 33% par rapport à un traitement quotidien comprenant 600 mg de calcium et moins de 400 UI de vitamine D (30). Mais les avis divergent pour d'autres auteurs : tandis qu'une méta-analyse montre un faible bénéfice sur le métabolisme glucidique d'une supplémentation en vitamine D (31), une autre ne trouve pas de lien significatif (32).

Ces études épidémiologiques et observationnelles nécessitent d'être confirmées pour connaître le seuil au-delà duquel l'effet de la vitamine D est observé et pour évaluer l'éventuel rôle thérapeutique de la vitamine D en pratique clinique.

2.B.c Vitamine D et système cardiovasculaire

Le VDR est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux et des cardiomyocytes.

Plusieurs études observationnelles rapportent une association entre le risque cardio-vasculaire et des concentrations basses de 25OH-vitD (33,34).

Selon une étude cas-témoins (35), un taux de 25OH-vitD ≥ 30 ng/ml diminue le risque d'infarctus du myocarde chez les hommes après ajustement des facteurs confondants.

Cet effet sur le risque cardio-vasculaire peut s'expliquer par un effet théorique sur la pression artérielle (PA). La 1,25OH²-vitD contrôle l'expression du gène de la rénine : les souris dont le gène du VDR est invalidé présentent une hypertension artérielle avec rénine élevée. Malgré cela les études sont ambivalentes, et dans les méta-analyses (33,36) l'effet de la vitamine D démontré reste modéré sur la PA systolique.

2.B.d Vitamine D et mortalité

Une méta-analyse de 18 essais contrôlés randomisés a étudié la supplémentation en vitamine D et la mortalité par maladie cardiovasculaire, cancer et diabète (représentant 60 à 70% de la mortalité totale dans les pays industrialisés), il apparaît qu'une supplémentation en vitamine D est associée à une baisse de la mortalité (37).

2.B.e Vitamine D et démence

Elle aurait un effet théorique neuroprotecteur du fait de la présence du VDR et de la 1 α -hydroxylase dans le tissu de soutien cérébral (38). Selon plusieurs études transversales, les

sujets les plus carencés en vitamine D ont un score moindre au MMSE, et un risque deux fois supérieur de démence. Dans une étude portant sur 40 sujets âgés atteints de maladie d'Alzheimer et 40 sujets âgés sans pathologie cognitive, la carence en vitamine D est associée à un score plus faible d'efficacité globale (échelle de Blessed) et à une démence plus sévère (39). Cependant ces résultats ne sont pas suffisants pour établir un lien formel entre un déficit en vitamine D et l'incidence des troubles cognitifs.

3 / Indications du dosage de la 25OH-vitamine D

Il est d'actualité de doser la 25OH-vitD mais sans véritables recommandations hormis dans un bilan d'ostéoporose (40) et de chutes répétées chez un patient de plus de 65 ans (41).

Certains experts élargissent les indications du dosage, notamment aux situations d'immunosuppression tel que : maladie rénale chronique, corticothérapie de plus de trois mois, malade transplanté, femmes enceintes, contexte de maladie auto-immune, patients sous chimiothérapie (42) mais aussi dans les cas de faible exposition solaire (femmes voilées), de maladies et traitement favorisant l'ostéoporose : polyarthrite rhumatoïde, Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), Cushing, conduites addictives, anticonvulsivants, héparines, etc (7).

Cet élargissement des indications est la conséquence logique des découvertes récentes sur les bénéfices apportés par la vitamine D (cf paragraphe 2B).

4/ Définition du seuil d'hypovitaminose D

Le seuil d'hypovitaminose n'est pas consensuel et il est difficile de définir la limite pour laquelle le patient entre dans une situation d'insuffisance en vitamine D impactant sur sa santé à moyen ou long terme.

On sait que la PTH s'élève (hyperparathyroïdisme), et que l'absorption intestinale de calcium diminue quand la 25OH-vitD passe en dessous de 30ng/ml (75nmol/l) (43), qui est le seuil admis par le plus grand nombre d'auteurs.

Le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) propose les sous catégories suivantes (7):

Le niveau suffisant est entre 30 et 100 ng/ml (75-250 nmol/l)

L'insuffisance en dessous de 30 ng/ml.

La carence en dessous de 10 ng/ml (25nmol/l), seuil correspondant à l'apparition de signes cliniques d'ostéomalacie et de rachistisme (38).

La Société Américaine d'Endocrinologie définit le déficit comme inférieur à 20 ng/ml (9), mais nous utiliserons les seuils du GRIO car il s'agit également des seuils utilisés par les laboratoires inclus dans notre étude.

Quant à la toxicité, elle pourrait être définie par un seuil supérieur à 150ng/ml (375 nmol/l). Elle est cependant rarement décrite.

Quelques case-reports font état de véritable intoxication clinique et biologique avec nausées, vertiges, colique néphrétique, insuffisance rénale transitoire ; apparaissant pour des taux bien supérieurs à ce seuil. Ainsi un résultat à 439 ng/ml a été constaté pour une prise de 600 000 UI de cholécalciférol par jour pendant 1 mois, spécialité en vente libre en Equateur (44) ; de même aux USA, deux cas sont rapportés pour un surdosage à 1 000 fois la dose recommandée par la consommation de compléments alimentaires mal étiquetés (45).

En pratique les intoxications restent infra-cliniques et ce même avec de fortes prises de vitamine D comme 50 000UI/j pendant 2 mois (46).

Une deuxième variable complexifie l'analyse de la littérature. Il existe en effet deux unités de mesure : nanomoles par litre et milligrammes par millilitre. Cependant une équation simple permet de réaliser la conversion :

$$\text{ng/ml} \times 2,5 = \text{nmol/l} \quad \text{ou} \quad \text{nmol/l} \times 0,4 = \text{ng/ml}$$

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive effectuée à partir des résultats du dosage de la vitamine D de trois laboratoires d'Indre-et-Loire, en août et décembre 2011.

1/ Recueil des données

Après avoir contacté par téléphone tous les laboratoires d'analyses de biologie médicale du département en mars 2011, il a été constaté que seul trois effectuaient eux-mêmes ce dosage. Les autres laboratoires transféraient ce dosage à Paris (Biomnis), ou à l'un des trois laboratoires sus-cités.

Etant donné que deux laboratoires sur les trois ont changé leur technique de dosage au cours de l'année 2011, il a fallu patienter jusqu'au deuxième semestre 2011 pour recueillir des dosages comparables sur deux saisons différentes, avec la même technique.

Chaque laboratoire ayant sa propre technique de dosage, nous allons en détailler les caractéristiques :

1. A Laboratoire n°1

Leur analyseur est un appareil Liaison[®] de Diasorin, utilisant une technique par dosage immunologique direct de compétition par chimioluminescence qui permet la détermination quantitative de la 25OH-vitD totale (D2 + D3) dans le sérum et le plasma humains.

Pendant la première incubation, la 25OH-vitD est dissociée de sa protéine de liaison et se lie à l'anticorps spécifique en phase solide. Ensuite le traceur, vitamine D liée à un dérivé d'isoluminol, est ajouté. Puis la matière non liée est éliminée par un cycle de lavage. Les inducteurs sont ensuite ajoutés et une réaction instantanée de chimioluminescence est amorcée. Le signal lumineux est mesuré en unités de lumière relative par un tube photomultiplicateur et il est inversement proportionnel à la concentration de 25OH-vitD dans les étalons, les contrôles ou les échantillons.

Les seuils de détections sont entre 4 et 150 ng/ml et les taux d'interprétation sont répartis ainsi :

- carence <10 ng/ml
- insuffisance entre 10 et 30 ng/ml
- suffisance entre 30 et 100 ng/ml
- toxicité > 100 ng/ml

Les limites sont l'hémolyse (jusqu'à 2g/l d'hémoglobine (Hb)), la lipémie (jusqu'à 5,49 g/l de triglycérides), la bilirubinémie (jusqu'à 0,20g/l de bilirubine), et la cholestérolémie (jusqu'à 2,59 g/l de cholestérol).

Par ailleurs, la spécificité du test a été testée pour les substances suivantes :

Substance	Réactivité croisée
25 OH vitamine D ₂	104 %
25 OH vitamine D ₃	100 %
Vitamine D ₂	<1 %
Vitamine D ₃	<1 %
1,25-(OH) ₂ vitamine D ₂	40 %
1,25-(OH) ₂ vitamine D ₃	17 %
3-epi-25 OH vitamine D ₃	<1 %

Tableau 1 : Spécificité de la technique du dosage de 25OH-vitD de Liaison® Diasorin

1.B Laboratoire n°2 :

L'analyseur utilisé est un Cobas® e 601 de Roche, utilisant une technique d'électrochimiluminescence, avec comme outil principal une VDBP recombinante. Il dose à la fois la 25OH-vitD2 et la 25OH-vitD3.

Dans un premier temps, l'échantillon est incubé avec un réactif de prétraitement. À ce stade, la VDBP naturelle de l'échantillon est dénaturée pour libérer la 25OH-vitD liée. Dans un deuxième temps, l'échantillon est incubé avec de la VDBP recombinante marquée au ruthénium, ce qui conduit à la formation de complexes de 25OH-vitD avec la VDBP

ruthénylée. Dans une troisième étape, l'ajout de 25OH-vitD biotinylée permet d'occuper les sites de liaison encore libres de la VDBP. Les complexes ainsi obtenus de VDBP marquée au ruthénium et de 25OH-vitD biotinylée se lient à la phase solide (interaction entre la biotine et les microparticules couvertes de streptavidine qui sont fixées à la surface de l'électrode). Les substances non liées sont éliminées. L'application d'une tension électrique à l'électrode lance la réaction de chimiluminescence, laquelle est mesurée au moyen d'un photomultiplicateur. Les résultats sont déterminés à l'aide d'une courbe de calibrage spécifique à l'appareil, calculée à partir d'un calibrage de deux points et d'une courbe maîtresse grâce au code-barres du réactif.

Les seuils de détection annoncés sur la fiche technique sont compris entre 3 et 70 ng/ml, les seuils d'interprétation sont les suivants :

- carence ≤ 20 ng/ml
- insuffisance entre 21 et 29 ng/ml
- suffisant ≥ 30 ng/ml

Les limites sont l'hémolyse, et un taux d'Hb > 2g/l qui risque de majorer le résultat.

La spécificité du test nous est proposée comme telle :

Substance	Réactivité croisée
25- hydroxyvitamine D3	98%
25-hydroxyvitamine D2	82%
24,25-dihydroxyvitamine D3	121%
1,25-dihydroxyvitamine D3	5%
1,25-dihydroxyvitamine D2	6%
Vitamine D3	5%
Vitamine D2	6%
Epimère C3 de 25-hydroxyvitamine D3	93%

Tableau 2 : Spécificité de la technique du dosage de 25OH-vitD de Cobas® e 601

1.C Laboratoire n°3 :

L'analyseur de la 25OH-vitD utilisé est un IDS-ISYS®, ayant pour technique de dosage la chimiluminescence, avec utilisation d'anticorps anti-25OH-vitD.

Les échantillons sont soumis à une étape de prétraitement pour dénaturer la VDBP. Les échantillons traités sont ensuite neutralisés dans un tampon de dosage et un anticorps anti-25OH-vitD spécifique marqué à l'acridinium est ajouté. Après une étape d'incubation, des particules magnétiques liées à la 25OH-vitD sont ajoutées. Après une étape d'incubation supplémentaire, les particules magnétiques sont capturées avec un aimant. Après une étape de rinçage et l'ajout de réactifs d'activation, la lumière émise par le traceur d'acridine est inversement proportionnelle à la concentration de 25OH-vitD de l'échantillon original.

Il dose également la 25OH-vitD2 et la 25OH-vitD3.

Le seuil de détection est compris entre 5 et 140 ng/ml, les taux d'interprétation sont définis comme tel :

- carence <10 ng/ml
- insuffisance entre 10 et 29 ng/ml
- suffisant entre 30 et 100 ng/ml
- toxique > 100 ng/ml

Les mêmes limites s'observent avec une perturbation des résultats en cas d'hémolyse et une minoration en cas d'Hb > 0,25g/l .

Par ailleurs, la spécificité est évaluée ainsi :

Substance	Réactivité croisée
25-hydroxyvitamine D3	100%
25-hydroxyvitamine D2	100%
24,25-dihydroxyvitamine D3	≥100%
Cholécalciférol (D3)	2,7%
Ergocalciférol (D2)	2,7%

Tableau 3 : Spécificité de la technique du dosage de 25OH-vitD d'IDS-ISYS®

2/ Outils statistiques

Les résultats ont été récupérés en janvier 2012, retranscrits sous format Excel pour analyse statistique. Les statistiques ont été effectuées par Mme Chaperon Aurélie, biostatisticienne, avec le logiciel SAS[®] version 9.1.3 pour Windows.

3/ Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- dosage de 25OH-vitD effectué entre le 1^{er} et le 31 août 2011 ou entre le 1^{er} et le 31 décembre 2011
- dans l'un des 3 laboratoires : Biolys à Chambray les Tours, Laboratoire de Fondettes, Laboratoire Arnaud-Origet de l'agglomération Tourangelle (multi-sites)
- sur prescription médicale libérale ou hospitalière
- patient ambulatoire, de tout âge et sexe

Les critères d'exclusion étaient :

- dosage hors du département d'Indre et Loire (un laboratoire récupérait des dosages de Vendôme dans le Loir et Cher)
- dosage effectué sur des patients hospitalisés (deux laboratoires récupéraient des dosages d'hôpitaux locaux ou de cliniques)

Le manque d'information n'a pas été un critère d'exclusion. Un laboratoire ne pouvait pas fournir la spécialité du prescripteur, et parfois nous ne disposions pas du sexe ou de l'âge du patient. Toutes les données de taux de 25OH-vitD ont été traitées.

4/ Regroupement de données

Pour une meilleure lisibilité des résultats, les prescripteurs ont dû être regroupés par catégorie :

1 : Médecin Généraliste

2 : Gynécologue

3 : Médecin à exercice particulier : homéopathe, ostéopathe, mésothérapeute, médecin du sport

4 : Rhumatologue

5 : Neurologue

6 : Chirurgien : viscéral, orthopédique, ophtalmologue, ORL

7 : Gériatre

8 : Pédiatre

9 : Spécialités médicales diverses : gastroentérologue, pneumologue, néphrologue, cardiologue, oncologue, infectiologue, psychiatre, médecine du travail, centre anti-douleur

10: Endocrinologue

11: Dermatologue

De même, l'âge des patients a été exposé par classe :

- ≤ 15 ans
-]15- 40] ans
-]40- 65] ans
- > 65 ans

Pour la recherche bibliographique, nous avons utilisé la base de données Pubmed.

Résultats

Au total, nous avons inclus 4017 dosages de 25OH-vitD.

1/ Caractéristiques de la population

Dans un premier temps, nous avons étudié la répartition des dosages en fonction du sexe, comme le montre le diagramme ci-dessous :

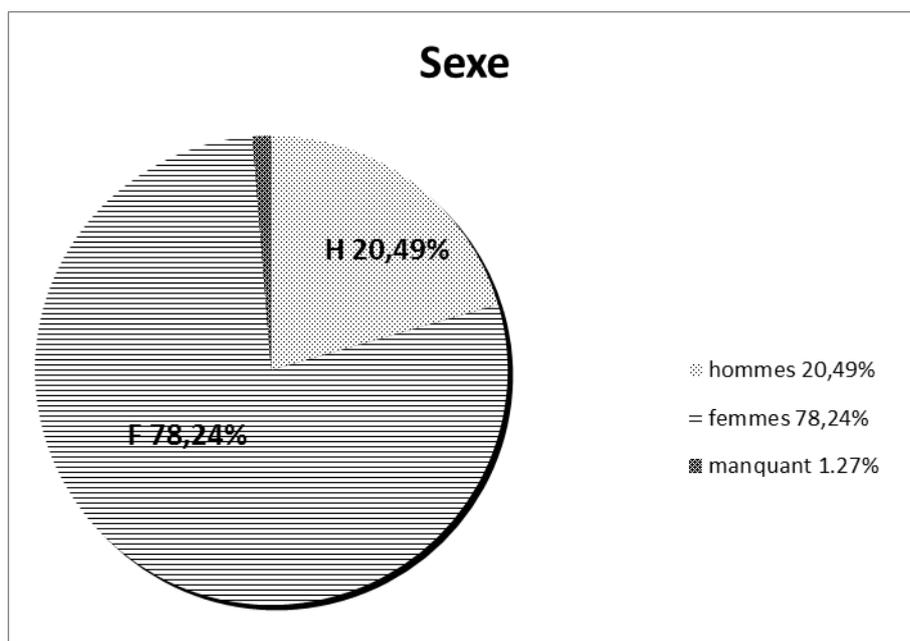


Figure 1 : Répartition par sexe des dosages de 25OH-vitD en pourcentage (n= 4017)

Puis c'est la répartition par tranche d'âge qui a été étudiée comme suit :

AGE	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif Cumulé	Pourcentage Cumulé (%)
≤15 ans	44	1.10	44	1.10
]15;40] ans	454	11.30	498	12.40
]40;65] ans	1643	40.90	2141	53.30
>65 ans	1865	46.43	4006	99.73
Manquant	11	0.27	4017	100.00

Tableau 4 : Répartition par classes d'âge des dosages de 25OH-vitD (n=4017)

2/ Caractéristiques des prescriptions

La répartition en fonction des saisons était la suivante :

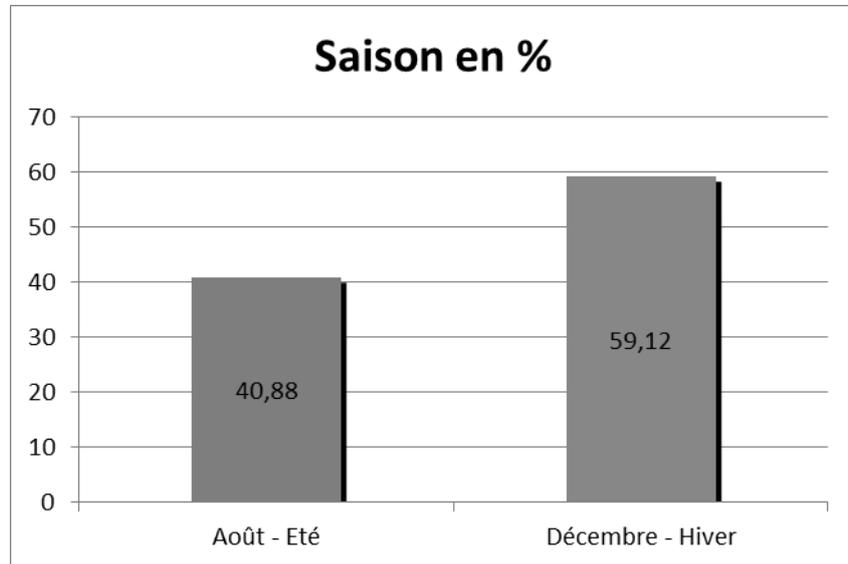


Figure 2 : Répartition des dosages en fonction de la saison (n=4017)

Pour deux des trois laboratoires, soit 2359 dosages, la spécialité du prescripteur était connue et présentée dans le tableau suivant:

PRESCRIPTEUR	Effectif	Pourcentage (%)
1/Généraliste	1812	76.81
2/Gynécologue	117	4.96
3/Ostéo, Méso, Homéo	62	2.63
4/Rhumatologue	103	4.37
5/Neurologue	124	5.26
6/Chirurgien	15	0.64
7Gériatre	8	0.34
8/Pédiatre	4	0,17
9/Gastro, Pneumo, Cardio, et autres spécialités...	75	3.18
10/Endocrinologue	25	1.06
11/Dermatologue	14	0.59

Tableau 5 : Répartition des dosages de 25OH-vitD par prescripteurs (n=2359)

On a remarqué que 79,44% des prescriptions étaient faites par des médecins généralistes.

Nous avons voulu connaître en détail, chez qui certains spécialistes prescrivait.

Généralistes	SEXE	AGE par classes				Manquant	Total
		≤15 ans]15;40] ans]40;65] ans	>65 ans		
Effectif	Homme	5	32	103	172	1	313
% total		0.28	1.77	5.68	9.49	0.06	17.27
% ligne		1.60	10.22	<u>32.91</u>	<u>54.95</u>	0.32	
% colonne		38.46	18.82	15.26	18.12	20.00	
Effectif	Femme	6	121	565	772	4	1468
% total		0.33	6.68	31.18	42.60	0.22	<u>81.02</u>
% ligne		0.41	8.24	<u>38.49</u>	<u>52.59</u>	0.27	
% colonne		46.15	71.18	83.70	81.35	80.00	
Effectif	Manquant	2	17	7	5	0	31
% total		0.11	0.94	0.39	0.28	0.00	1.71
% ligne		6.45	54.84	22.58	16.13	0.00	
% colonne		15.38	10.00	1.04	0.53	0.00	
	Total	13	170	675	949	5	1812
		0.72	9.38	37.25	<u>52.37</u>	0.28	100.00

Tableau 6 : Répartition par sexe et classe d'âge des prescriptions faites par les généralistes (n=1812)

Gynécologues	SEXE	AGE par classes			Total
]15;40] ans]40;65] ans	>65 ans	
Effectif	Femme	26	79	10	115
% total		22.22	67.52	8.55	98.29
% ligne		22.61	<u>68.70</u>	<u>8.70</u>	
% colonne		92.86	100.00	100.00	
Effectif	Manquant	2	0	0	2
% total		1.71	0.00	0.00	1.71
% ligne		100.00	0.00	0.00	
% colonne		7.14	0.00	0.00	
	Total	28	79	10	117
		23.93	67.52	8.55	100.00

Tableau 7 : Répartition par sexe et classe d'âge des prescriptions faites par les gynécologues (n=117)

Rhumatologues	SEXE	AGE par classes				Total
		≤15 ans]15;40] ans]40;65] ans	>65 ans	
Effectif	Homme	0	2	6	9	17
% total		0.00	1.94	5.83	8.74	16.50
% ligne		0.00	11.76	35.29	52.94	
% colonne		0.00	22.22	13.04	19.15	
Effectif	Femme	0	5	40	37	82
% total		0.00	4.85	38.83	35.92	<u>79.61</u>
% ligne		0.00	6.10	<u>48.78</u>	<u>45.12</u>	
% colonne		0.00	55.56	86.96	78.72	
Effectif	Manquant	1	2	0	1	4
% total		0.97	1.94	0.00	0.97	3.88
% ligne		25.00	50.00	0.00	25.00	
% colonne		100.00	22.22	0.00	2.13	
	Total	1 0.97	9 8.74	46 44.66	47 45.63	103 100.00

Tableau 8 : Répartition par sexe et classe d'âge des prescriptions faites par les rhumatologues (n=103)

Neurologues	SEXE	AGE par classes			Total
]15;40] ans]40;65] ans	>65 ans	
Effectif	Homme	15	25	35	75
% total		12.10	20.16	28.23	<u>60.48</u>
% ligne		20.00	33.33	<u>46.67</u>	
% colonne		60.00	69.44	55.56	
Effectif	Femme	7	9	28	44
% total		5.65	7.26	22.58	35.48
% ligne		15.91	20.45	<u>63.64</u>	
% colonne		28.00	25.00	44.44	
Effectif	Manquant	3	2	0	5
% total		2.42	1.61	0.00	4.03
% ligne		60.00	40.00	0.00	
% colonne		12.00	5.56	0.00	
	Total	25 20.16	36 29.03	63 50.81	124 100.00

Tableau 9 : Répartition par sexe et classe d'âge des prescriptions faites par les neurologues (n=124)

Les prescriptions entre les 3 laboratoires se sont réparties ainsi :

LABORATOIRE	Effectif	Pourcentage (%)
1	848	21.11
2	1581	39.36
3	1588	39.53

Tableau 10 : Répartition des dosages par laboratoire (n=4017)

3/ Prévalence

Comme le montre le tableau ci-dessous, 65% de la population étudiée présentait un statut vitaminique insuffisant ou carencé.

TAUX	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif Cumulé	Pourcentage Cumulé
<10 ng/ml	452	11.25	452	11.25
[10;30[ng/ml	2161	53.80	2613	65.05
[30;100[ng/ml	1398	34.80	4011	99.85
≥100 ng/ml	6	0.15	4017	100.00

Tableau 11 : Prévalence de l'insuffisance en 25OH-vitD selon les différents seuils (n=4017)

Les résultats supérieurs à 100 ng/ml se répartissaient ainsi : deux dosages > 150 ng/ml, sans connaître la valeur exacte (du fait de seuil de détection) et quatre dosages entre 106 et 115 ng/ml.

Les résultats des dosages de notre étude s'inscrivaient dans une répartition gaussienne (cf. figure 3) avec un taux de 25OH-vitD moyen de 25,84 ng/ml ± 14,29 et une médiane à 24ng/ml.

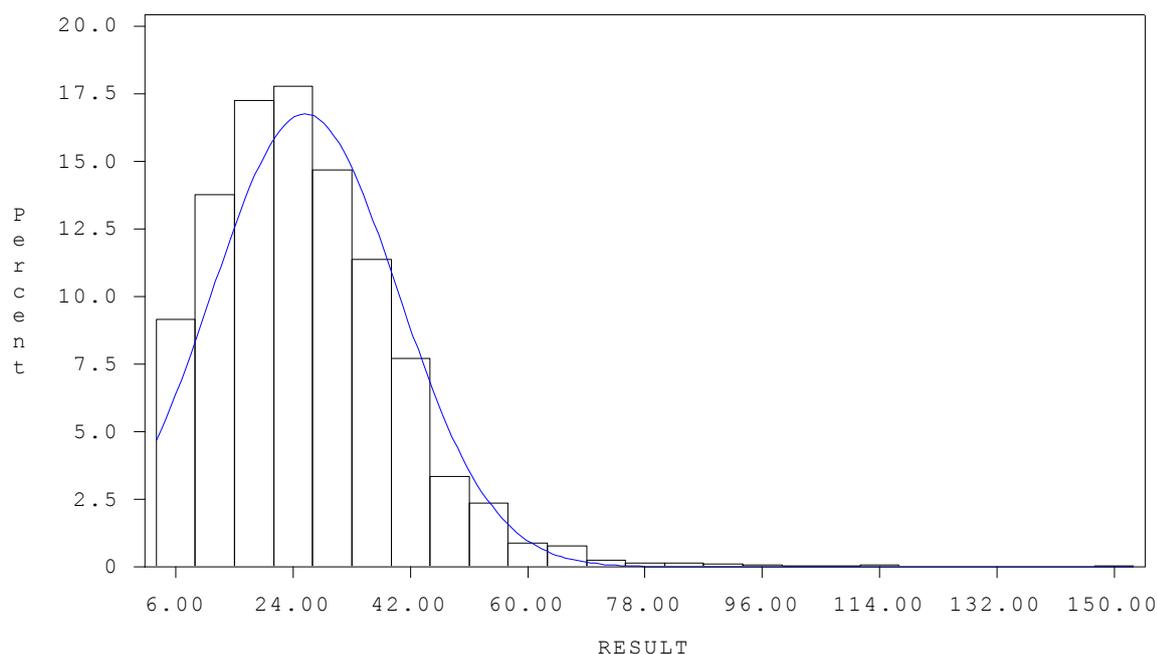


Figure 3 : Répartition en pourcentage des résultats en ng/ml

De plus, les trois-quarts de la population avaient un taux en dessous de 34 ng/ml dont un tiers de ces derniers ont un taux inférieur à 15,6 ng/ml.

4/ Analyse en sous-groupe du taux de 25OH-vitD

3.A Sexe

Le statut vitaminiq ue était-il différent selon le sexe ?

On a trouvé une moyenne de 25,28 ng/ml \pm 14,32 pour les hommes et de 25,98 ng/ml \pm 14,31 pour les femmes, sans différence statistiquement significative ($p=0,2101$ issu d'un test de Student).

De plus, 12,03% des hommes étaient carencés contre 11,17% des femmes.

54,68 % des hommes avaient un statut insuffisant en vitamine D contre 53,42% des femmes.

Soit en cumulé 66,71% des hommes avaient un manque de vitamine D (< 30 ng/ml), contre 64,59% des femmes.

Il restait 33,29 % des hommes avec un taux \geq 30 ng/ml contre 35,41% des femmes.

3. B Age

Existait-t-il une différence entre les classes d'âge et le statut en vitamine D ?

Les enfants ≤ 15 ans avaient un résultat moyen de 29,08 ng/ml \pm 15,91.

Les jeunes adultes (de 16 à 40 ans) avaient un taux moyen de 24,35 ng/ml \pm 12,73.

Les adultes plus âgés (de 41 à 65 ans) avaient un taux moyen de 26,82 ng/ml \pm 13,55.

Les séniors > 65 ans avaient un résultat moyen de 25,29 ng/ml \pm 15,18.

A l'aide d'une analyse de variance à un facteur, il a été démontré que statistiquement il existait une différence significative au niveau du taux de 25OH-vitD entre ces 4 classes d'âge ($p=0,0005$). Cette analyse a été complétée par des tests de Dunnett permettant de voir ce qui suit :

- entre les enfants et les jeunes adultes, il y avait une différence au niveau du taux de vitamine D, estimée à 4,72 ng/ml, statistiquement significative ($p=0,0361$),
- entre les jeunes adultes et les adultes plus âgés, il y avait une différence, estimée à -2,47 ng/ml, statistiquement significative ($p=0,0011$),
- entre les adultes et les seniors, il y avait une différence, estimée à 1,53 ng/ml, statistiquement significative ($p=0,0016$).

Nous avons regardé par classe d'âge, la prévalence de sujets carencés, insuffisants, suffisants, et à risque d'intoxication :

Taux/Age	≤ 15 ans n=44] 15 ; 40] ans n=454] 40 ; 65] ans n=1643	> 65 ans n=1865	Manquant n=11
< 10 ng/ml	9,09%	8,59%	7,12%	15,55%	18,18%
[10 ; 30[ng/ml	52,27%	63,44%	54,90%	50,46%	63,64%
[30 ; 100[ng/ml	38,64%	27,97%	37,80%	33,83%	18,18%
≥ 100 ng/ml	0%	0%	0,18%	0,16%	0%

Tableau 12 : Répartition par classe d'âge et par taux de 25OH-vitD en pourcentage (n=4017)

Au vu des 15,55% de carence chez les personnes âgées, nous avons voulu savoir s'il y avait une différence entre eux et les plus jeunes au niveau de la carence uniquement :

	TAUX	AGE			Total
		≤ 65 ans	> 65 ans	Manquant	
Effectif	<10 ng/ml	160	290	2	452
% total		3.98	7.22	0.05	11.25
% ligne		35.40	<u>64.16</u>	0.44	
% colonne		7.47	15.55	18.18	
Effectif	≥10 ng/ml	1981	1575	9	3565
% total		49.32	39.21	0.22	88.75
% ligne		55.57	44.18	0.25	
% colonne		92.53	84.45	81.82	
	Total	2141	1865	11	4017
		53.30	46.43	0.27	100.00

Tableau 13 : Répartition par classe d'âge (2) et par seuils (2) du taux de 25OH-vitD en pourcentage (n=4017)

Parmi les patients carencés, 64,16% avaient plus de 65 ans ($p=0,001$ issu d'un test de χ^2).

3. C Saison

Nous avons choisi un échantillon mensuel pour chaque saison. Existait-il une différence sur le taux sérique en période hivernale et estivale ?

Le taux moyen de 25OH-vitD était de 28,18 ng/ml \pm 14,33 en août contre 24,22 ng/ml \pm 14,05 en décembre, soit une différence estimée entre août et décembre de 3,95 ng/ml ($p=0,0001$ issu d'un test de Student).

De plus, la prévalence des sujets carencés, insuffisants, suffisants et à risque d'intoxication variaient comme suit selon la saison :

Taux/Saison	Août n= 1642	Décembre n= 2375
<10 ng/ml	7,43%	13,89%
[10 ;30[ng/ml	51,46%	55,41%
[30 ;100[ng/ml	40,93%	30,57%
≥ 100 ng/ml	0,18%	0,13%

Tableau 14 : Répartition par seuils et par mois en pourcentage (n=4017)

3. D Technique de dosage

L'incidence de la technique de dosage sur le résultat a également été analysée, ce qui a donné un résultat moyen pour le laboratoire 1 avec Liaison[®] de 25,16 ng/ml \pm 14,72, pour le laboratoire 2 avec Cobas e 601[®] de 26,75 ng/ml \pm 14,35, et le laboratoire 3 avec IDS-ISYS[®] de 25,29 ng/ml \pm 13,98. Il existait une différence statistiquement significative entre le laboratoire 2 et les deux autres: estimée à 1,59 ng/ml avec le laboratoire 1 (p=0,0091) et à 1,46 ng/ml avec le laboratoire 3 (p=0,0040).

La répartition dans chaque classe apparaissait ainsi en fonction de la technique :

Taux/Laboratoire	Labo 1 n=848	Labo 2 n=1581	Labo 3 n=1588
<10 ng/ml	10,61%	11,13%	11,71%
[10 ;30[ng/ml	59,55%	49,08%	55,42%
[30 ;100[ng/ml	29,48%	39,60%	32,87%
\geq 100 ng/ml	0,35%	0,19%	0%

Tableau 15 : Répartition par seuils et par laboratoires en pourcentage (n=4017)

Discussion

1/ Caractéristiques des dosages recueillis

1.A Prescripteurs

Les médecins généralistes apparaissent comme les principaux prescripteurs du dosage de la 25OH-vitD. Sur 2359 ordonnances dont le prescripteur est connu, 79,4% sont rédigées par des médecins généralistes, dont les généralistes à exercice particulier (homéopathe, ostéopathe, etc) qui représentent 2,6% des prescripteurs totaux.

Ils se sont donc largement appropriés les indications de ce dosage.

Curieusement les rhumatologues ne représentent que 4% des prescriptions alors que les gynécologues sont à 5%. Il est probable que ces deux spécialités prescrivent principalement à des femmes ménopausées avant de débiter un traitement anti-ostéoporotique ou supplémentent à titre systématique sans dosage.

On remarque que les neurologues prescrivent plus qu'on pouvait s'y attendre (5%), puisqu'aucune recommandation ne semble faire partie de leur spécialité. Cependant ils s'intéressent probablement au statut vitaminique de leurs patients qui chutent régulièrement, notamment les parkinsoniens, mais également dans les SEP (19).

Toutefois, il convient de mentionner qu'on ne retrouve leurs prescriptions dans un seul laboratoire et uniquement en décembre, ce qui ne permet pas d'extrapoler nos hypothèses.

En comparaison les autres spécialités médicales réunies représentent seulement 3% des prescriptions. A l'exception des endocrinologues, qui totalisent 1% à eux seuls.

Les dermatologues (0,6%) dosent la 25OH-vitD presque deux fois plus que les gériatres (0,34%) alors qu'on aurait pensé l'inverse. Ce résultat peut s'expliquer d'une part par le faible effectif de gériatre dit « de ville » sur le département d'Indre et Loire, en dehors des structures type cliniques, maisons de retraite, hôpitaux, etc. D'autre part, qu'ils supplémentent sans dosage préalable les personnes âgées.

Il en est de même concernant les pédiatres (0,15%) qui appliquent une supplémentation systématique.

Nous concluons que toutes les spécialités ont prescrit au moins un dosage de 25OH-vitD en 2011 sur le département et que ça ne semble pas un examen réservé aux spécialistes d'organe. Il ne faut pas omettre que ces résultats ne sont que l'analyse d'un échantillon non reproductible. En effet, les variations sont importantes d'un mois à l'autre et d'un laboratoire à l'autre.

1.B Population

La population évaluée est principalement féminine (78%), de par la préoccupation que suscite l'ostéoporose post-ménopausique. Hypothèse qui semble se vérifier quand on regarde la répartition des âges: 87% des patients ont plus de 40 ans, répartis presque également entre moins (41%) et plus de 65 ans (46%).

En détaillant certains prescripteurs, on s'aperçoit que les médecins généralistes prescrivent essentiellement le dosage à des femmes (81%) et pour la moitié à des plus de 65 ans (52%). Les gynécologues prescrivent bien entendu qu'à des femmes, mais principalement entre 40 et 65 ans (69%), très peu après 65 ans (9%) comme si les gynécologues ne suivaient plus ces patientes une fois les FCV de dépistage terminés ou la ménopause installée.

Les rhumatologues sont relativement proches des prescriptions faites par les généralistes, car on a 80% de femme et une égalité entre les 40-65 ans et les plus âgés. Quant aux neurologues, ils sont atypiques avec 60% de prescription chez des hommes dont 47% chez les séniors. Ce constat remet en cause l'hypothèse de prescription dans le cadre de SEP, mais oriente plus vers l'intérêt que porte les neurologues à la vitamine D dans les pathologies dégénératives type démence ou Parkinson.

Les jeunes adultes et enfants, bien qu'absents dans les recommandations HAS, représentent 12% des dosages.

Ceci met en évidence l'engouement des prescripteurs à évaluer le statut vitaminique de leurs patients au-delà de ces recommandations.

1.C Saison

Cet intérêt apparaît plus fort en hiver avec 59% des dosages en décembre, contre 41% en août. On peut se demander si les prescripteurs pensent que le résultat sera normal en été et donc sans intérêt.

Deux biais importants sont à souligner. Notre étude se base sur la date de réalisation du dosage et non de la date de prescription. Deuxièmement, en août de nombreux médecins sont en congés, pas toujours remplacés ou avec des remplaçants aux pratiques différentes de celles du médecin remplacé.

2/ Analyse des résultats du dosage 25OH-vitD

2.A Prévalence

Dans notre étude, 65% de la population a un statut insuffisant en 25OH-vitD et 11,25% est carencé. La concentration moyenne de 25OH-vitD est de 25,84 ng/ml. Trois-quarts de la population a un taux < 34 ng/ml.

En reprenant la littérature, on trouve récemment publiés les résultats de l'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS) réalisée entre février 2006 et mars 2007 (47) chez 1587 adultes de 18 à 74 ans, habitant en France métropolitaine, ne prenant pas de traitement à base de vitamine D. La concentration moyenne était de 23 ng/ml et 80% des adultes présentaient une insuffisance en vitamine D, et seulement 4,8% une carence.

Ils ont donc plus d'insuffisants que nous, ce qui peut s'expliquer par l'inclusion dans notre recueil de données des consommateurs de vitamine D médicamenteuse. Par ailleurs, notre étude n'a pas uniquement porté sur des sujets sains mais sur une population de patients tout venant (malades ou non).

De plus, ils rapportent moitié moins de carencés que nous, ce qui signifie qu'en Indre et Loire nous avons une population fragilisée qui nécessite de façon consensuelle une correction de cette carence.

Ce deuxième point est probablement dû au fait que dans l'ENNS, les patients de plus de 75 ans sont exclus, alors qu'ils sont les plus carencés de notre étude.

L'étude française plus ancienne SUVIMAX, menée de 1994 à 1995 par Chapuy et al (1), chez 1569 volontaires âgés de 35 à 60 ans, vivants en zone urbaine, retrouvait 14% de la population déficitaire (< 12 ng/ml), ce qui se rapproche de nos résultats et qui met en exergue l'absence d'amélioration notable en quinze ans.

Selon les études menées par des confrères, également pour des travaux thèses, dans une série hospitalière (n=95) de Meaux en février 2010 (2), 95% des patients avaient une insuffisance en vitamine D et 31 % un taux < 7 ng/ml, ce qui peut s'expliquer car la population est ici hospitalisée, ainsi que le démontrent d'autres études. Comme en 2008, où 90% d'une population hospitalisée en médecine interne avaient une insuffisance en vitamine D (48).

En 2011, dans le Finistère, un confrère trouvait 84% de la population avec un statut insuffisant et 30% de carence, le taux moyen était de 19 ng/ml (3). L'étude avait été menée sur 22 mois dans un cabinet de médecine générale de groupe, chez 777 sujets volontaires, sains ou non. Ces résultats sont encore plus alarmants que les nôtres, et sont sûrement majorés par un climat moins ensoleillé. En effet, selon Météo France, dans le Finistère, il y a environ 1200 h/an d'ensoleillement, et 47 jours de fort ensoleillement et 1200 mm de précipitations annuelles, tandis qu'en Indre et Loire, il y a 1800 h/an de soleil, avec 62 jours de fort ensoleillement et 700 mm d'eau/an.

Parmi les pays européens, c'est au Nord que l'on trouve les meilleurs résultats. En effet, en Norvège et en Suède, les concentrations en 25OH-vitD sont plus élevées de l'ordre de 28 ng/ml, probablement en raison d'une consommation plus élevée de poissons gras sauvages (49), mais aussi d'habitude d'exposition solaire différente : dès les premiers rayons, et cela sans protection vestimentaire.

Quant au Sud de l'Europe, en Espagne, Italie, Grèce, les taux de vitamine D sont respectivement de 15, 18 et 12 ng/ml, ce qui semble au premier abord paradoxal mais qui peut se comprendre par des évictions solaires et une peau plus pigmentée.

En Allemagne, 57% des adultes présentent un déficit < 20 ng/ml (50), ce qui se rapproche de nos résultats même si les seuils utilisés sont différents et constituent toujours un biais.

Enfin, dans le reste du monde, selon l'étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) réalisée sur un échantillon national américain (n=4495), la concentration moyenne en 25OH-vitD entre 2005 et 2006 s'élevait à 19,9 ng/ml (51) et 42% des adultes présentaient un taux < 20 ng/ml.

A Kuala Lumpur, situé sur la 3^e latitude Nord, 87% des femmes ont un taux < 20 ng/ml contre 41% des hommes (4), et 51% des surfeurs hawaïens ont une insuffisance, Hawaï étant sur la 20^e Nord(5). En comparaison, Tours se situe sur la 47^e latitude Nord.

Une méta-analyse ne retrouve pas de lien entre la latitude et l'hypovitaminose D (52).

En conclusion, notre travail souligne une fois de plus la pandémie d'insuffisance en vitamine D, même si nous n'avons pas exclus les patients supplémentés de notre recueil de données.

2.B Pas de différence entre les sexes

Dans cette étude, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les hommes et les femmes ($p=0,21$) car ils sont tous autant carencés.

Il existe un éventuel biais : nous disposons que d'un faible effectif masculin ($n=823$) soit 20%.

Dans la littérature, on retrouve quelques études où les hommes sont moins carencés que les femmes, notamment en Arabie Saoudite (53) où 70% des femmes sont carencées contre 40% des hommes, ce qui est favorisé par une activité extérieure plus fréquente chez ces derniers, ainsi qu'une consommation plus importante de produit laitier et surtout le port du vêtement traditionnel pour les femmes. Toutefois, une méta-analyse retrouve la tendance inverse (52).

Le sexe n'apparaît donc pas comme une raison suffisante de supplémenter ou de prescrire un dosage.

2.C Les plus âgés sont les plus carencés

Il apparaît que les enfants de moins de 15 ans sont significativement moins carencés que leurs aînés, ce qui pourrait être le fait de la supplémentation recommandée jusqu'à 6 ans.

Ce sont surtout les plus de 65 ans qui sont les plus carencés. En effet, ils représentent 64% des carencés ($p<0,001$).

Ceci nous pousserait à prescrire une supplémentation à visée préventive sans dosage préalable chez tous les sujets de plus de 65 ans, comme le propose le GRIO(7).

Nous réserverions alors le dosage aux situations où une carence est suspectée malgré la supplémentation (chutes, ostéoporose, hyperparathyroïdisme, insuffisance rénale, etc) afin d'augmenter les apports de vitamine D.

Les modalités pratiques pour corriger une carence (<10 ng/ml) sont : quatre ampoules de 100 000UI de vitamine D3 espacées de 15 jours (7), à prendre au cours d'un repas riche en graisse (54). Pour un taux entre 10 et 20 ng/ml, trois ampoules sont recommandées et pour un taux entre 20 et 30 ng/ml, seulement deux.

Afin de maintenir un taux suffisant, une supplémentation préventive est conseillée soit sous forme quotidienne à une dose recommandée de 800 à 1200 UI (7), soit sous forme espacées en privilégiant alors la vitamine D3 (demi-vie plus longue) de 100 000 UI tous les trois mois.

2.D Plus de carence en hiver

Comme on le retrouve dans la littérature, il existe une carence deux fois plus fréquente en hiver (14%) qu'en été (7% ; $p < 0,001$).

Même si dans notre étude, la différence est sûrement minimisée car décembre n'est pas entièrement hivernal, un peu précoce dans l'hiver.

Il est important de souligner que même sous nos latitudes, l'influence de la luminosité est un facteur primordial.

Ceci justifierait la prescription d'une supplémentation hivernale à l'ensemble de la population, d'une à deux ampoules de vitamine D3 (100 000 UI) entre novembre et avril ; et de promouvoir une exposition solaire raisonnée de 15 à 30 minutes par jour des bras, des jambes et du visage de mai à septembre, par notamment une activité physique extérieure (47,55).

2.E Différence en fonction de la technique de dosage

Nous avons déjà évoqué l'importance de la technique de dosage de 25OH-vit D pour avoir un résultat fiable, une thérapeutique adéquate et des recommandations solides (56). On remarque que même les méta-analyses comparent des taux de 25OH-vitD ayant des techniques de dosage différentes, introduisant un biais.

Ici, l'analyse statistique trouve que l'appareil Cobas[®] e 601 de Roche sort des résultats plus élevés comparativement à l'appareil Liaison Diasorin[®] ou l'IDS-ISYS[®] ($p < 0,005$). Ce qui donne 60% d'insuffisants avec Cobas[®], contre respectivement 70% et 67% pour Liaison[®] et IDS-ISYS[®]. Cependant la prévalence de sujets carencés est quasiment identique (~ 11%).

Cobas[®] a un seuil de détection compris entre 3 et 70 ng/ml, or nous avons dix valeurs entre 76 et 114 ng/ml, ceci restant inexpliqué. De plus, la réactivité croisée de cette technique par rapport aux autres montre une plus faible affinité pour la 25OH-vitD2, mais une plus forte pour l'épimère C3 et la 24,25 OH vit-D2. La différence majeure dans la technique est l'utilisation d'une tension électrique pour démarrer la réaction de chimiluminescence.

Une étude américaine (56) a démontré que les taux sont plus bas sur Liaison Diasorin[®] que sur IDS-RIA[®], comparant ainsi une technique de chimiluminescence et une de radioimmunologie avec une différence de 5 ng/ml ($p < 0,001$). Ainsi avec un seuil de 30ng/ml, 79% des patients avec Liason[®] nécessitent une correction contre 64% avec IDS-RIA[®].

Une étude plus ancienne comparant Elecsys[®] de Roche contre Liaison Diasorin[®] (57), retrouvait une bonne concordance des résultats mais Elecsys[®] ne dosait que la 25OH-vitD3. Ce qui pouvait occasionner des intoxications à la vitamine D2 puisque les prescriptions de cette dernière s'additionnaient dans l'espoir de faire remonter le taux. D'où l'intérêt des recommandations AFFSAPS de 2009 sur les méthodes de dosage (58) qui recommandent aux biologistes de vérifier la pertinence des résultats au regard des traitements prescrits et du dispositif de diagnostic in vitro utilisé. Cependant il n'y a toujours pas de technique universellement adoptée même s'il est recommandé à l'heure actuelle d'utiliser une méthode qui dose la vitamine D totale (D2+D3), avec une préférence pour une technique de chimiluminescence.

L'utilisation d'une technique par rapport à une autre a un impact significatif sur l'interprétation des résultats et la thérapeutique qui en découle. On ne peut que conseiller aux patients de réaliser leur dosage dans le même laboratoire, en tous cas lors d'un contrôle, mais il faut tenir compte que les laboratoires changent parfois de technique, en vue d'une amélioration de celle-ci.

Conclusion

Le dosage de 25OH-vitamine D apparait comme une pratique répandue en Médecine Générale. Cependant il serait à réserver à des indications précises, notamment pour une question budgétaire (coût du dosage B80 : 21,60€, contre 2,02€ une ampoule d'Uvedose[®] 100 000UI). Des études complémentaires sur les facteurs de risque et les conséquences multiples de cette carence permettraient d'avoir des recommandations mieux établies.

Notre étude confirme l'étendue de la carence en vitamine D surtout en hiver et chez les plus de 65 ans, ce qui après comparaison des résultats à ceux de la littérature, permet de proposer sans danger une supplémentation de 800 à 1000UI/jour (ou 100 000UI/3mois) de vitamine D₃ aux patients de plus de 65 ans, ainsi qu'une supplémentation hivernale de l'ensemble de la population sous forme d'une à deux ampoules de 100 000UI, associer à une exposition solaire quotidienne raisonnée le reste de l'année.

Bibliographie

1. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997; 7(5):439-443.
2. Meilczarska Semblat A. Prévalence de la carence en vitamine D dans la population de la région de Meaux (Thèse Med. Paris 7, 2010 N° 42)
3. Peres F. Le déficit en vitamine D, une réalité méconnue en médecine générale : enquête de prévalence de l'insuffisance et de la carence en vitamine D dans une population adulte d'un groupe médical du Finistère - Revue de la littérature - Recommandations de bonnes pratiques (Thèse Med Brest, 2011 N°27)
4. Moy F-M, Bulgiba A. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with obesity and metabolic syndrome among Malay adults in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health.* 2011; 11:735.
5. Gilcrest BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2):570S - 577S.
6. Berrut G. Effet de la vitamine D sur la survenue de chutes chez la personne âgée : une revue de la littérature. *Ann Gerontol* 2008; 1:27-37
7. Benhamou C-L, et al. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO, *Presse Med* 2011.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N England J Med* 2007; 357:266-81
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
10. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama.* 2004; 291(16):1999-2006.
11. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 ; 13 : 1502-8.
12. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007 ; 103 : 708-11.
13. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2984-91.
14. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk : results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 85 : 1586-91.

15. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 684-96.
16. Aronson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity : new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 1137-42.
17. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006 ; 296 : 2832-8.
18. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*.2004,62: 60-65.
19. Neau, JP, Artaud-Uriot MS, Lhomme V, et al. Vitamine D et sclérose en plaques. Étude prospective d'une cohorte de patients de la région Poitou-Charentes. *Rev Neurol (Paris)*. 2012,167 (4): 317-323.
20. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 72–7.
21. Costabender KH, Feskanich D, Holmes M, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 530-5.
22. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25 Dihydroxy Vitamin D3 in Patients with Treatment Naive Early Rheumatoid Arthritis: a Randomised Controlled Trial. *Int J Rheum Dis*. 2011, 14(4): 332-339.
23. Fragoso TS, Dantas AT, Marques CD, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 levels in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical parameters and laboratory tests. *Rev Bras Reumatol*. 2012, 52: 60-65.
24. Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010, 69(6): 1155-1157.
25. Lorette G, Fontès V. Prescribe topical treatments for psoriasis. *Rev Prat*. 2004; 54(1):40-2.
26. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358 : 1500-3.
27. Simpson M, Brady H, Yin X, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia*. 2011, 54(11): 2779-2788.
28. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008, 93 (6): 512-517.

29. Chiu KC, Chu A, Go VLW, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79 : 820-5.
30. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 650-6.
31. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92, (6): 2017-2029.
32. Pittas, AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010, 152 (5): 307-314.
33. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009, 27 (10): 1948-1954.
34. Pilz S, März W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93 (10): 3927-3935.
35. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008, 168 (11): 1174-1180.
36. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J.* 2010, 103 (8): 729-737.
37. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007 ;167(16):1730-7.
38. Constans T, Mondon K, Annweiler C, et al. Vitamine D et cognition chez le sujet âgé. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil.* 2010 ; 8 (4) : 255-62
- 39 Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, et al. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 ; 14: 1032-40.
40. http://www.has-sante.fr/portail/unload/docs/application/pdf/prevenir_fractures_osteoporose.pdf (consulté le 24.03.2011)
41. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_personnes_agees_synthese.pdf (consulté le 24.03.2011)
42. Souberbielle J.C, Body J.J, Lappe J.M et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010; 9:709-715
43. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-6S.

44. Granado-Lorencio, F., E. Rubio, I. Blanco-Navarro, et al. Hypercalcemia, hypervitaminosis A and 3-epi-25-OH-D3 levels after consumption of an “over the counter” vitamin D remedy. A case report. *Food Chem Toxicol.* 2012. 50(6): 2106-2108.
45. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (12): 3603-3608.
46. Briot K, Audran M, Cortet B, et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Med.* 2009 ; 38 : 43-54
47. Vernay M et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007) *BEH.* 2012 ;16-17 : 189-194
48. Grauss P. Prévalence de la carence en vitamine D au sein d'une population hospitalisée dans le service de médecine interne de l'hôpital de Colmar. (Thèse Med. Strasbourg. 2011 N°23)
49. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671-80.
50. Hintzpetter B, Mensink GB, Thierfelder W, et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(9):1079-89.
51. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011;31(1):48-54.
52. Hagenau T, Vest R, Gissel TN et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int.* 2009, 20: 133-140.
53. Elshafie DE, Al-Khashan HI, Mishriky AM. Comparison of vitamin D deficiency in Saudi married couples. *Eur J Clin Nutr.* 2012. 10 :1038.
54. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 649-50.
55. Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris: Lavoisier (coll. Tec et Doc); 2001, 3e Édition. 605 p.
56. Barake M, Daher RT, Salti I, et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(3):835-43.
57. Szymanowicz A., Devaux C., Neyron M.-J. Comparative study of the serum measurement of 25-OH vitamin D3 on the Roche Elecsys ® versus the DiaSorin Liaison ® immunoassay analyzer. *Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée.* 2009; 24 (3): 160-165.
58. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b8d261e1e6faae42c5423a93bc104224.pdf (consulté le 12.05.2011)

Annexe 1

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

Vitamine D2 (ergocalciférol)

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

Vitamine D3 (cholécalficérol)

- 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

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.

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

PICAULT-THEBAULT Lucie

Thèse n°

52 pages – 15 tableaux – 3 figures – 1 annexe

Résumé :

Introduction : Les prescriptions du dosage de 25OH-vitamine D augmentent fortement et selon les séries jusqu'à 95% d'hypovitaminose D est ainsi constatée. Alors que de nombreuses publications décrivent les vertus de cette « pro-hormone », nous avons souhaité évaluer cette pratique en Indre et Loire : qui prescrit ce dosage, dans quel contexte et quels en sont les résultats ?

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive effectuée à partir des résultats de dosage de 25OH-vitamine D en Indre et Loire en août et décembre 2011, obtenus par extraction de données de trois laboratoires utilisant des appareils différents : Liaison Diasorin[®], Cobas e 601[®], IDS-ISYS[®], mais une technique commune de chimiluminescence.

Résultats : 4017 dosages ont été inclus. 79% des prescriptions sont faites par des médecins généralistes, chez des femmes dans plus de trois-quarts des cas (78%) et dans 81% des cas chez des plus de 40 ans. Il apparaît que 65% de la population étudiée a un taux < 30 ng/ml et 11,25% < 10ng/ml. Le taux moyen est de 25,84 ng/ml. Il n'y a pas de différence significative entre les sexes; les plus de 65 ans sont les plus carencés (15,55%) ; une différence de 3,95 ng/ml (p<0,001) apparaît entre août et décembre. Un appareil de dosage (Cobas e 601[®]) rend des résultats plus élevés que les 2 autres (p=0,0049)

Discussion : Le dosage de 25OH-vitamine D n'apparaît pas comme l'apanage des spécialistes d'organe. Les médecins généralistes semblent soucieux, en hiver, du statut des femmes ménopausées. Après comparaison des résultats à ceux de la littérature, on peut proposer sans danger une supplémentation de 800 à 1000UI/jour (ou 100 000UI/3mois) de vitamine D₃ aux patients de plus de 65 ans, ainsi qu'une supplémentation hivernale de l'ensemble de la population sous forme d'une à deux ampoules de 100 000UI, associée à une exposition solaire raisonnée. Enfin le dosage est à réserver à des indications précises.

Mots-clefs : vitamine D ; dosage ; insuffisance ; carence ; médecine générale