

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

---

**THÈSE**

POUR LE

**DOCTORAT EN MÉDECINE**

Diplôme d'Etat

PAR

**MIELCZARSKA - SEMBLAT Anna**

**née le 26 mai 1974 à Wrocław (Pologne)**

---

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 2010

---

**PRÉVALENCE DE LA CARENCE EN VITAMINE D  
DANS LA POPULATION DE LA RÉGION DE MEAUX**

Président : Professeur Christian ROUX

Directeur : Docteur Sandra GUIGNARD

**DES de Médecine Générale**

## REMERCIEMENTS

*Je souhaiterais présenter mes sincères remerciements*

*à*

*Monsieur le Président du Jury Professeur Christian Roux  
et aux Membres du Jury  
Monsieur le Professeur Xavier Chevalier,  
Madame le Docteur Sophie Grabar, Maître de Conférences,  
Madame le Docteur Muriel Laromiguière, Maître de Conférences,  
de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail*

*au*

*Directeur de Thèse Madame le Docteur Sandra Guignard  
de la proposition du sujet de cette Thèse qui m'a tout de suite attirée,  
en particulier par ses aspects biochimiques  
ainsi que de sa disponibilité, son efficacité et sa gentillesse*

*à*

*Madame le Docteur Elisabeth Plouvier, Biologiste  
au Laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier de Meaux  
qui a assuré le bon déroulement des dosages*

*à*

*Monsieur le Docteur Jean – François Dunand, Chef du Service  
de Médecine Interne – Rhumatologie du Centre Hospitalier de Meaux  
de son accord à effectuer cette étude  
ainsi qu'à Monsieur le Docteur Didier Noël,  
de leur bienveillance lors de mon stage dans le Service*

*Je remercie de tout cœur*

*mes Parents qui m'ont toujours encouragée et incitée à satisfaire mes ambitions,  
per aspera ad astra*

*et*

*mon Époux Joël qui m'a soutenue dans mes projets,  
de son support logistique très efficace*

## TABLE DES MATIÈRES

|  |    |
|--|----|
| INTRODUCTION .....   | 6  |
| 1. Généralités .....   | 6  |
| 2. Conséquences de la carence en vitamine D .....  | 6  |
| 3. Fractures.....  | 7  |
| 3.1. Epidémiologie et séquelles .....  | 7  |
| 3.2. Coût.....   | 8  |
| 4. Intérêt d'une étude dans la population en France .....  | 8  |
| VITAMINE D : GÉNÉRALITES.....  | 9  |
| 1. Esquisse historique.....  | 9  |
| 2. Biosynthèse.....  | 9  |
| 3. Concentration recommandée .....   | 11 |
| 4. Mesures de laboratoire.....   | 12 |
| 5. Unités utilisées .....  | 12 |
| 6. Fonctions.....  | 12 |
| 7. Déficit .....   | 14 |
| 8. Principales causes du déficit .....   | 15 |
| 8.1. Facteurs principaux .....   | 15 |
| 8.2. Facteurs augmentant le risque du déficit .....  | 15 |
| 8.3. Personnes à risque accru d'insuffisance en vitamine D.....  | 16 |
| 9. Sources alimentaires .....  | 16 |
| 10. Supplémentation médicamenteuse.....  | 17 |
| 11. Doses recommandées.....  | 18 |
| 12. Exposition solaire.....  | 18 |
| 13. Toxicité .....   | 18 |
| MÉTHODE.....   | 21 |
| PRÉSENTATION DU SERVICE .....  | 23 |
| RÉSULTATS .....  | 24 |
| 1. Constitution de l'échantillon étudié .....  | 24 |
| 2. Données épidémiologiques .....  | 24 |
| 3. Données biologiques.....  | 25 |
| 4. Données concernant la vitamine D en fonction des caractéristiques<br>épidémiologiques des patients..... | 26 |
| DISCUSSION .....   | 31 |
| 1. Prévalence de la carence .....  | 31 |
| 1.1. Données bibliographiques.....   | 31 |
| 1.2. Résultats de cette étude et leurs comparaisons avec des données<br>bibliographiques.....              | 34 |
| 1.3. Interprétation des autres résultats de cette étude.....   | 36 |
| 2. Conditions de l'étude .....   | 37 |
| 2.1. Situation géographique et période de l'année de réalisation<br>du recueil des données .....           | 37 |

|  |    |
|--|----|
| 2.2. Population étudiée.....   | 39 |
| 2.2.1. Représentativité de l'échantillon étudié pour la « population de la région de Meaux » et climat.....            | 39 |
| 2.2.2. Représentativité de l'échantillon étudié pour une population de patients consultant un médecin généraliste..... | 39 |
| 3. Importance du dépistage et du traitement de l'insuffisance vitaminique D.....                                       | 40 |
| 3.1. Dépistage.....  | 40 |
| 3.2. Traitements envisageables.....  | 41 |
| 3.2.1. Exposition au soleil.....   | 41 |
| 3.2.2. Supplémentation orale.....  | 41 |
| 3.2.3. Bénéfices de la supplémentation en vitamine D.....  | 43 |
| 3.2.3.1. Bénéfices escomptés.....  | 43 |
| 3.2.3.2. Données bibliographiques.....   | 43 |
| 3.2.3.2.1. Bénéfices sur l'incidence des fractures.....  | 43 |
| 3.2.3.2.2. Bénéfices sur l'incidence des chutes.....   | 44 |
| 3.2.3.2.3 Autres bénéfices.....  | 45 |
| 4. Rôle du médecin généraliste.....  | 45 |
| 5. Implications pour la santé publique.....  | 46 |
| 6. Implications pour les recherches à venir.....   | 47 |
| 7. Evaluation de cette étude.....  | 48 |
| 7.1. Points forts.....   | 48 |
| 7.2. Points faibles.....   | 48 |
| CONCLUSION.....  | 50 |
| BIBLIOGRAPHIE.....   | 51 |
| ANNEXE.....  | 57 |

## **INTRODUCTION**

### **1. Généralités**

De nombreuses recherches évaluant la prévalence de la carence en vitamine D ont été menées dans de multiples régions du monde. Elles ont montré que c'est un phénomène largement répandu (1). Or la vitamine D joue un rôle essentiel dans l'organisme, en particulier dans le métabolisme osseux mais aussi dans le bon fonctionnement des muscles ou du système immunitaire.

### **2. Conséquences de la carence en vitamine D**

L'une des conséquences du déficit en vitamine D chez les adultes est la minéralisation osseuse insuffisante ou ostéomalacie, qui reste cependant relativement rare (40). Parallèlement, par l'intermédiaire de l'hyperparathormonémie qu'elle provoque, l'insuffisance vitaminique D concourt à l'augmentation du remodelage osseux, celui-ci étant le facteur principal de la fragilité de l'os dans l'ostéoporose (30). Ainsi, le déficit en vitamine D aggrave l'ostéoporose (33) qui est le facteur majeur favorisant la survenue des fractures. Les localisations typiques des fractures ostéoporotiques sont : la hanche, les vertèbres, le poignet et l'avant-bras (18).

Outre son rôle dans la pathogénèse des fractures où elle a un effet direct sur l'os, l'insuffisance vitaminique D y joue aussi un rôle indirect par son action sur la force musculaire et l'équilibre (14). Il existe des études qui approfondissent ce sujet et constatent que la vitesse de marche est un facteur associé à la séquence chute - fracture de la hanche

et que l'impossibilité de se lever de la position assise fait doubler le risque de la fracture de la hanche (12).

### **3. Fractures**

#### **3.1. Epidémiologie et séquelles**

Les fractures dans les sites typiquement ostéoporotiques sont fréquentes. En France on note chaque année au moins 50 000 cas de fractures de la hanche, autant de fractures vertébrales et 35 000 fractures du poignet.

A 50 ans, le risque d'avoir une fracture de la hanche, du poignet ou d'une vertèbre au cours du restant de la vie est de 50 % pour les femmes et de 20 % pour les hommes (18). A 60 ans, le risque d'avoir une fracture au cours du restant de la vie est déjà de 44 à 65 % pour les femmes et de 25 à 42 % pour les hommes (10). Après l'âge de 75 ans les fractures de la hanche sont les plus fréquentes, leur nombre croît de façon exponentielle et on estime que jusqu'à l'âge de 90 ans elles toucheront une femme sur trois et un homme sur six. L'allongement de la durée de vie permet de prévoir une tendance à l'augmentation d'incidence de ces fractures. Ainsi, en Suisse, la hausse a été estimée à 33 % entre 2000 et 2020 (10). Ces fractures sont souvent la cause de séquelles fonctionnelles et de décès. Elles sont associées à un handicap permanent chez presque une personne sur deux. 15 à 25 % des personnes ayant eu une fracture de la hanche nécessitent des soins de longue durée et une personne sur dix voire sur cinq décède dans l'année qui suit la fracture (10, 14). Seulement un patient sur trois retrouve totalement son autonomie physique après une fracture de la hanche. Chez les nonagénaires, le bilan est encore plus désastreux : à un an, seulement 45 % peuvent se déplacer sans aide (46).

### **3.2. Coût**

Outre la souffrance physique et morale qu'elles provoquent, les fractures ont aussi un coût considérable. Aux Etats-Unis, il s'élevait en 1990 à 7,2 milliards de dollars avec une prévision de 16 milliards de dollars à dépenser en 2020 pour les seules fractures de la hanche (14). Dans ce même pays, les 1,5 à 2 millions de cas annuels de toutes les fractures ostéoporotiques coûtent 13,7 à 20,3 milliards de dollars (20). Au Royaume-Uni, les dépenses publiques attribuées au traitement des fractures ostéoporotiques (données de 2005) affichaient 1,7 milliard de livres sterling, dont 80 % étaient consacrées aux fractures de la hanche (18). Considérant l'Europe globalement, les dépenses liées à l'ostéoporose étaient estimées à environ 40 milliards d'euros pour l'année 2010 et devraient presque doubler d'ici 2050 (46).

### **4. Intérêt d'une étude dans la population en France**

Considérant tous les aspects du problème de la carence en vitamine D à l'échelle mondiale, son implication dans la survenue des fractures dont la fréquence et le coût sont élevés, les recherches sur ce sujet concernant les populations en France sont indispensables.

Le but de cette étude était l'estimation de la prévalence de la carence en vitamine D dans la population de la région de la ville de Meaux, située dans la partie est de la région parisienne. Au vu des résultats des recherches de Cormier et Souberbielle (19) et de Simonelli et al. (52) la prévalence de la carence en vitamine D dans cette étude a été supposée très élevée, d'environ 90 %.

Si cette supposition se confirmait, elle serait un argument non négligeable en faveur d'un large programme de prévention et de traitement de la carence en vitamine D.



# VITAMINE D : GÉNÉRALITES

## 1. Esquisse historique

A la fin du 17<sup>e</sup> siècle, les migrations de la population européenne vers les villes industrialisées avaient comme conséquence l'apparition massive d'une grave maladie osseuse infantile, connue sous le nom du rachitisme.

En 1822, un Polonais Jędrzej Śniadecki a supposé que le facteur responsable du rachitisme était lié au manque d'exposition au soleil. La preuve de cette hypothèse a été apportée en 1912 par un autre Polonais, Raczyński, qui a analysé la composition chimique des os des chiots dont un avait été élevé dans l'obscurité et l'autre en plein air (24). Le premier cas de rachitisme provoqué (sur un modèle canin) a été obtenu par Mellanby de Londres en 1918. En 1919, un berlinois Huldschinsky a réussi à traiter le rachitisme chez les enfants par l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) d'une source artificielle. Trois ans plus tard, Hess et Unger ont obtenu le même résultat chez les enfants exposés au soleil sur le toit d'un hôpital new-yorkais. Tous les trois ont prouvé l'efficacité de leurs traitements sur le plan radiologique (33).

## 2. Biosynthèse

Le terme « vitamine D » correspond à deux molécules : la vitamine D<sub>2</sub> nommée ergocalciférol (Figure 1) et la vitamine D<sub>3</sub> appelée cholécalciférol (Figure 2).

La synthèse des ces deux molécules est une réaction en chaîne.

La vitamine D<sub>2</sub> est synthétisée par les plantes et les levures. Son précurseur, la provitamine D<sub>2</sub> ou ergostérol, est un dérivé du cholestérol, non absorbé dans le tractus digestif de l'homme. Sous l'action des UV, le cycle B de l'ergostérol s'ouvre et ensuite, sous l'effet de la température, survient une isomérisation : une double liaison se déplace donnant l'ergocalciférol.

La vitamine D<sub>3</sub> est d'origine animale. Elle aussi est le produit d'une réaction en chaîne dont le premier substrat est le 7-déhydrocholestérol (7-DHC) appelé aussi provitamine D<sub>3</sub>.

La première étape de la synthèse de la vitamine D<sub>3</sub> s'effectue dans l'épiderme grâce à l'énergie des photons du spectre ultraviolet B de longueur de 290 à 315 nm (53) essentiellement qui, agissant sur le 7-DHC, le convertit en pré-vitamine D<sub>3</sub> en ouvrant le cycle B. S'ensuit l'isomérisation d'une double liaison donnant le cholécalciférol.

L'ergocalciférol et le cholécalciférol sont des molécules « sœurs » différenciées par la présence d'un groupe méthyl et d'une double liaison.

La vitamine D (cholécalciférol et ergocalciférol ensemble) endogène ou exogène est transportée dans le foie où elle est hydroxylée par la 25-hydroxylase. Ainsi est obtenu le calcidiol ou la 25-hydroxyvitamine D ou la 25(OH)D (41). Le transport plasmatique de la vitamine D s'effectue majoritairement sous forme liée à la DBP (Vitamine D - Binding Protein) et à un moindre degré aux lipoprotéines et à l'albumine (48).

La transformation suivante a lieu dans les reins où, sous l'action de la 1 $\alpha$ -hydroxylase, le calcidiol devient le calcitriol ou la 1,25-dihydroxyvitamine D (43). La 1,25-dihydroxyvitamine D ou la 1,25(OH)<sub>2</sub>D est le métabolite actif de la vitamine D, 500 fois plus actif que la 25(OH)D. Sa demi-vie est très brève : 4 à 5 heures.

Les concentrations des formes monohydroxylées des vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> sont 1000 fois supérieures à la concentration des formes dihydroxylées (en position 1 et 25)

et leur demi-vie est de 2 à 3 semaines (19). Ce sont donc les 25(OH)D<sub>2</sub> et 25(OH)D<sub>3</sub> qui sont utilisées pour mesurer la concentration globale de la vitamine D.

### **3. Concentration recommandée**

Il n'existe pas de consensus universel concernant la concentration idéale de la 25(OH)D (61). Cette situation a pour causes, entre autres, l'hétérogénéité des populations et de leur consommation de calcium ainsi que le manque de standardisation des méthodes analytiques.

Certains scientifiques proposent alors de définir l'insuffisance vitaminique D comme la concentration au-dessous de laquelle la PTH commence à s'élever. En effet, il existe une relation inverse entre la concentration de vitamine D et la concentration de PTH (54,55). Cependant, la concentration de PTH varie aussi selon les populations (1). D'autres chercheurs se fondent sur l'absence de signes cliniques de déficit en vitamine D dans toute la population en bonne santé et sur la croissance osseuse harmonieuse chez les enfants. Le quatrième critère est le taux d'absorption intestinale du calcium dans la population étudiée.

La concentration optimale de 25(OH)D retenue dans le consensus récent (1,19) a finalement été définie comme étant supérieure à 75 nmol/l soit 30 ng/ml.

L'insuffisance correspondrait à une concentration inférieure à 50 nmol/l (20 ng/ml) ou à 75 nmol/l selon les équipes (23, 48, 58).

La déficience modérée apparaîtrait au-dessous de 25 nmol/l (10 ng/ml) et la déficience sévère associée au rachitisme et à l'ostéomalacie au-dessous de 20 nmol/l (8 ng/ml) ou 12.5 nmol/l (5 ng/ml) (30,40).

Les autres propositions pour définir la concentration minimale souhaitée rencontrées dans la bibliographie étaient : 20 nmol/l, 25 nmol/l, 50 nmol/l, 80 nmol/l (32 ng/ml),

100 nmol/l (40 ng/ml), 110 nmol/l (44 ng/ml). La concentration citée le plus souvent était de 80 nmol/l donc très proche de celle mentionnée ci-dessus. Les valeurs basses sont plutôt anciennes. Les plus élevées sont plus récentes et elles ont été choisies pour les effets extra-osseux de la vitamine D.

#### **4. Mesures de laboratoire**

En France, six dispositifs de dosage quantitatif de la vitamine D sérique sont utilisés (2). Ils mesurent les formes mono- et dihydroxylées des vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> avec une spécificité variable. Ceci est à prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

#### **5. Unités utilisées**

La concentration sérique de vitamine D peut être exprimée soit en ng/ml (ou µg/l) soit en nmol/l. L'équation d'équivalence est la suivante :

$$a \text{ [ng/ml ou } \mu\text{g/l]} \times 2,496 = b \text{ [nmol/l]} \text{ (54).}$$

La teneur en vitamine D présente dans les préparations pharmaceutiques ou dans les aliments peut être exprimée en UI ou en µg, où 1 UI = 0,025 µg soit 1 µg = 40 UI.

#### **6. Fonctions**

Le cholécalférol est appelé vitamine mais plusieurs aspects le rapprochent des hormones stéroïdes : sa structure chimique dérivée du cholestérol, sa synthèse dans les

cellules de l'organisme humain et son mécanisme d'action correspondant à l'activation de récepteurs nucléaires (en plus des récepteurs cytosoliques) (43).

La vitamine D et en particulier le calcitriol, active l'absorption intestinale du calcium en contrôlant la voie transcellulaire, ainsi que celle du phosphore. Elle augmente aussi la mobilisation du calcium des os. Cela a pour résultat l'élévation de la concentration du calcium ionisé extracellulaire.

Le rôle principal de la vitamine D est de maintenir, directement et par l'intermédiaire de la PTH, une bonne homéostasie du métabolisme osseux tout au long de la vie. Elle est ainsi responsable du développement osseux des enfants et ralentit la perte osseuse dans la population âgée. Au niveau microscopique, les mécanismes principaux impliqués sont : la protection des ostéoblastes de l'apoptose (50) et la promotion de la minéralisation du collagène extra-cellulaire.

L'autre fonction de la vitamine D est le maintien d'une fonction neuro-musculaire satisfaisante qui se traduit par une force musculaire correcte, une bonne marche et un bon équilibre, tout cela réduisant le risque de chutes. Sur le plan physiologique, ce phénomène s'explique, au moins en partie, par la liaison de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D aux récepteurs nucléaires spécifiques dans le tissu musculaire déclenchant une synthèse protéique *de novo* dont le résultat est l'augmentation de la taille et du nombre des fibres musculaires de type II (13).

En plus, des études récentes mettent en évidence l'influence de la vitamine D sur la croissance et la différenciation cellulaires. Ainsi, la vitamine D est supposée avoir un effet bénéfique dans la prévention des cancers (côlon, prostate, sein et autres), sur les maladies comme la sclérose en plaques (47), l'insulino-résistance (43), l'ostéoarthrite (53), l'hypertension artérielle (28), les maladies parodontales et les allergies. Son action sur le système immunitaire (9) se traduit entre autres par sa fonction bactéricide contre *Mycobacterium tuberculosis* (23).

D'autres études ont montré que le statut vitaminique D des femmes enceintes joue un rôle important dans le développement de leurs enfants. Le statut vitaminique D suboptimal pendant la grossesse est lié ( $p < 0,01$ ) avec un contenu minéral bas du squelette chez l'enfant à l'âge de 9 ans. L'élévation de la concentration de 25(OH)D maternelle améliore l'homéostasie calcique du nouveau-né et sa taille de naissance (18).

Ainsi, un niveau suffisant de la vitamine D assure une « bonne santé du squelette en particulier, et de l'individu en général » (23).

## **7. Déficit**

La baisse de la concentration sérique de la vitamine D provoque une baisse de la phosphorémie et de la calcémie. En réponse, la sécrétion de la parathormone augmente. Cependant la concentration de 1,25(OH)<sub>2</sub>D reste longtemps normale ou subnormale grâce à l'action de la PTH qui stimule sa production dans les reins (43). Le bilan sanguin montre souvent : calcium et phosphore normaux ou normaux bas, PTH élevée, 25(OH)D basse et 1,25(OH)<sub>2</sub>D normale (7).

Au plan histologique, le déficit profond en vitamine D provoque le retard de la minéralisation du tissu osseux et l'accumulation de l'ostéoïde non minéralisé, l'augmentation de la surface des ostéoclastes (59) et des lacunes périostéocytaires. Il apparaît des fissures symétriques connues en radiologie sous le nom de stries de Looser-Milkman. Ces modifications de la structure de l'os correspondent chez les adultes à l'ostéomalacie. Une douleur périostale généralisée (surtout de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs) est typique. Elle est provoquée probablement par l'activation des terminaisons nociceptives insuffisamment supportées par l'ostéoïde non minéralisé. L'ostéomalacie peut ainsi être confondue avec une fibromyalgie ou une myosite.

La réponse à la baisse de la concentration de vitamine D est l'hyperparathormonémie qui stimule l'ostéoclastogénèse. Les ostéoclastes sécrètent des collagénases et de l'acide chlorhydrique qui détruisent le tissu osseux et libèrent du calcium de l'os (33). Ils sont ainsi responsables de l'hypermétabolisme osseux et de la perte du tissu osseux (22), les processus fragilisant l'os, exacerbant l'ostéoporose et favorisant la survenue des fractures.

Ainsi, le déficit en vitamine D est responsable directement et indirectement du risque fracturaire élevé, ceci surtout en cas d'ostéoporose.

## **8. Principales causes du déficit**

### **8.1. Facteurs principaux**

1. Régime pauvre en vitamine D
2. Exposition solaire insuffisante

### **8.2. Facteurs augmentant le risque du déficit**

1. L'obésité, par la séquestration excessive de la vitamine D dans le tissu adipeux.
2. La diminution de la synthèse cutanée de la vitamine D liée à l'âge.
3. Le tabagisme (bien que dans ce cas le facteur de malnutrition pourrait être associé).
4. La période hivernale, surtout au-delà du 35<sup>e</sup> parallèle.
5. Le mode de vie : en institutions ou personnes confinées au domicile.
6. La mobilité réduite.

7. La longue maladie (49).
8. Le régime végétarien.
9. L'insuffisance rénale sévère (53).
10. La diminution de l'hydroxylation rénale liée à l'âge.
11. La malabsorption : maladies intestinales, pancréatite chronique, mucoviscidose, obstruction biliaire
12. Les maladies hépatiques chroniques : hépatite, cirrhose.
13. Certains traitements : rifampicine, anticonvulsivants, corticothérapie au long cours.
14. L'appartenance à une classe sociale défavorisée (31).

### **8.3. Personnes à risque accru d'insuffisance en vitamine D (autres que citées ci-dessus)**

1. Personnes âgées nécessitant une hospitalisation.
2. Personnes avec une fracture de la hanche.
3. Femmes à la peau très foncée, surtout portant un vêtement couvrant.
4. Mères des enfants souffrant de rachitisme (59).

## **9. Sources alimentaires**

Les aliments courants sont peu riches en vitamine D. On la retrouve dans certains poissons (poissons « gras » (43) : thon, sardine, saumon sauvage (surtout de la Mer du Nord), maquereau, hareng, truite) et dans le jaune d'œuf (17). Cependant, la quantité de la vitamine D contenue dans ces produits ne suffit que très rarement à couvrir les besoins



nutritionnels recommandés. Par exemple, un jeune adulte nécessitant un apport journalier de 200 UI de vitamine D devrait consommer 8 œufs ou 3 boîtes de sardines d'Atlantique tous les jours.

Une autre source de la vitamine D, très riche, est l'huile de foie de morue, jadis utilisée dans le traitement du rachitisme.

Certains aliments sont enrichis en vitamine D. En France, ce sont des laits et des produits laitiers ; un avis favorable dans ce domaine a été donné en 1998 par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique (42), ainsi que des huiles végétales. Dans d'autres pays, en plus du lait enrichi en vitamine D (cela depuis les années 1930 aux Etats-Unis), ce sont aussi des céréales, du pain (Etats-Unis) (34, 43) et des jus (Canada, Etats-Unis).

## **10. Supplémentation médicamenteuse**

Les vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> sont utilisées comme traitement avec une fréquence variable dans les différents pays (58). A titre d'exemple : aux Etats-Unis la vitamine D<sub>3</sub> n'est pas commercialisée dans des doses unitaires supérieures à 2 000 UI et l'ergocalciférol est le seul qui existe en doses élevées (30, 33). En Nouvelle Zélande, le cholécalciférol existe sous forme de 50 000 UI (59). En France, la vitamine D<sub>3</sub> est prépondérante : elle est le composant actif (unique ou non) des 48 spécialités (données du 30/04/2009) en dosages très variés contre 9 spécialités contenant la vitamine D<sub>2</sub> (2).

Il a été longtemps admis que l'efficacité des vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> en tant que supplémentation est la même. Cependant l'étude de Trang (56) et al. a montré que la vitamine D<sub>3</sub> est plus efficace pour augmenter la concentration de 25(OH)D. Ceci est dû, entre autres, à son métabolisme plus long. Ce débat n'est pas encore terminé.

## **11. Doses recommandées**

Il n'y a pas de consensus définitif concernant les doses recommandées de vitamine D : 200 UI par jour jusqu'à l'âge de 50 ans, 400 UI pour les 51 à 70 ans et 600 UI après 70 ans sont d'actualité depuis 1997 (59). Plus récemment, l'américaine National Osteoporosis Foundation recommande des doses plus élevées : 400 à 800 UI chez les adultes avant 50 ans et 800 à 1000 UI de vitamine D par jour ensuite (10). En Suisse, 800 UI sont conseillées pour aider à prévenir les fractures ostéoporotiques chez les personnes âgées sortant peu. Cependant certains chercheurs supposent que la dose d'au moins 1 000 UI par jour à partir de l'âge de 20 ans serait optimale (10) dans tous les groupes ethniques (11) et surtout en l'absence d'exposition solaire.

## **12. Exposition solaire**

L'exposition solaire recommandée est d'environ 5 à 10 minutes 2 à 3 fois par semaine (31) sur 5 % à 15 % (visage, bras, mains) de la surface corporelle. Ceci équivaut à au moins 430 UI (47) de vitamine D par jour. La durée de l'exposition nécessaire chez les personnes à peau pigmentée est 3 à 4 fois plus longue.

## **13. Toxicité**

Le premier signe de la toxicité de la vitamine D est l'hypercalcémie (20) avec ses manifestations cliniques fréquentes telles que nausée, constipation, anorexie, céphalée (59).

Ensuite, l'augmentation de la calciurie peut potentiellement, mais très rarement, provoquer une lithiase urinaire ou une néphrocalcinose (19).

La seuil sérique de toxicité ne fait pas l'objet de consensus. Il est estimé entre 220 (11) et 375 nmol/l (88 et 150 ng/ml) de 25(OH)D (33). Pareillement, la dose minimale ingérée toxique n'est pas sûre et elle est probablement égale à 4 000 à 10 000 UI par jour (27) pendant plusieurs mois.

Il est à noter, qu'une trop longue exposition au soleil ne provoque pas d'intoxication par la vitamine D et « l'hypercalciurie n'apparaît pas après un été passé au soleil » (53). La photosynthèse cutanée est régulée de façon à ce qu'un excès d'UVB favorise la production des métabolites inactifs.

Figure 1 : Vitamine D<sub>2</sub>

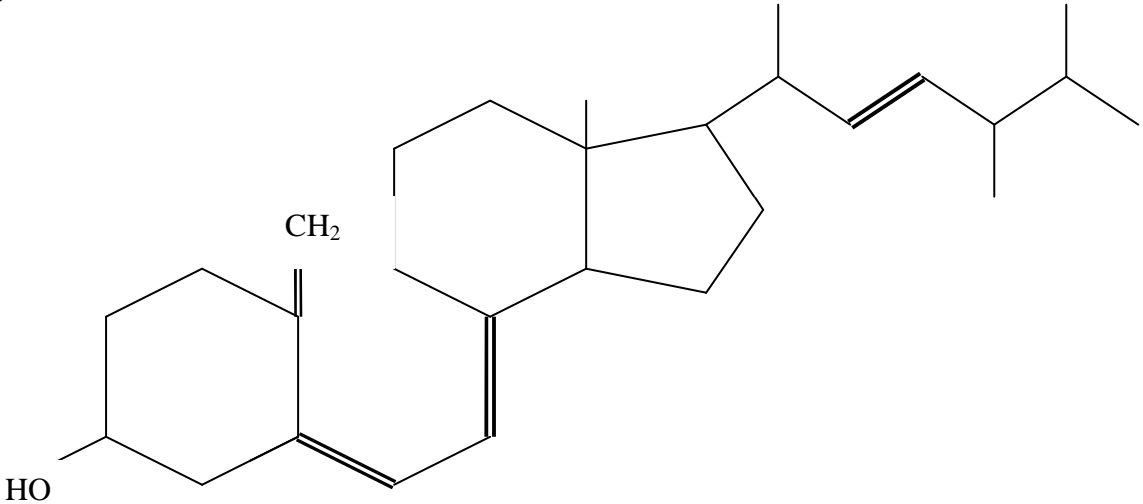
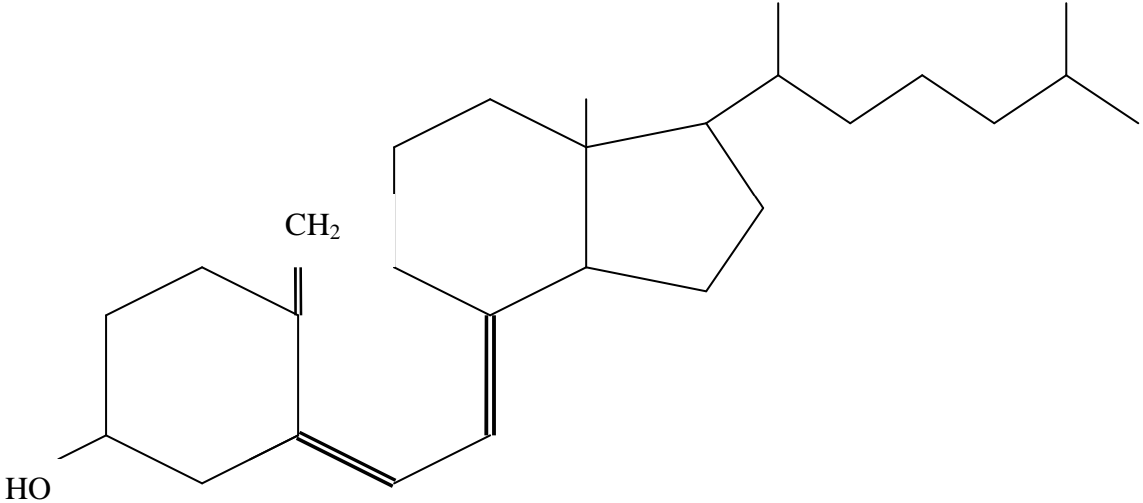


Figure 2 : Vitamine D<sub>3</sub>



## MÉTHODE

Cette étude épidémiologique descriptive a été menée de façon prospective. Les données ont été recueillies chez tous les patients hospitalisés dans le Service de Médecine Interne – Rhumatologie du Centre Hospitalier de Meaux entre le 27.01.2009 et le 26.02.2009 inclus.

Les admissions dans le Service étaient principalement imprévues (en provenance du Service d'Accueil des Urgences ou des autres services) ou planifiées. Les deux modes d'entrée étant totalement indépendants de l'étude.

La condition *sine qua non* d'inclusion dans l'étude était le prélèvement du bilan sanguin à l'entrée dans le Service.

Ce bilan comprenait : calcium, phosphore, vitamine D (25(OH)D), parathormone (PTH), albumine, créatinine, transaminases.

La calcémie corrigée était calculée selon la formule :

$\text{Ca corrigée [mmol/l]} = \text{Ca mesurée [mmol/l]} + 0,025 (40 - \text{albumine [g/l]})$ , où l'albuminémie était arrondie à l'unité.

En l'absence d'albuminémie, la calcémie corrigée a été calculée selon la formule :

$\text{Ca corrigée [mmol/l]} = \text{Ca mesurée [mmol/l]} / (0,55 + \text{protides [g/l]} / 160)$ .

La calciurie de 24 heures n'était pas effectuée pour des raisons de logistique et de sa faible fiabilité (comme l'ont déjà signalée Vieth et al. (58)).

La totalité du bilan biologique de chaque patient était analysée au laboratoire du Centre Hospitalier de Meaux le jour même du prélèvement, à l'exception de la mesure de la concentration de PTH qui était pratiquée une fois par semaine et de la concentration de 25(OH)D effectuée au Laboratoire Pasteur Cerba – Cergy Pontoise. Ce Laboratoire effectue

des dosages des vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> sur analyseur Liaison® DIASORIN et la méthode utilisée est la chimiluminescence.

La concentration de vitamine D correspondant à la limite inférieure de la suffisance était fixée dans cette étude à 30,0 ng/ml. Cette décision était fondée sur l'analyse de la bibliographie où cette concentration est fréquemment citée et mentionnée comme faisant objet d'un récent consensus. Il est aussi celui choisi par le Laboratoire Pasteur Cerba qui fixe la valeur souhaitable de 30 µg/l à 80 µg/l, l'insuffisance entre 10 µg/l et 30 µg/l et la déficience au-dessous de 10 µg/l.

Dans cette étude, afin d'éviter les ambiguïtés de la nomenclature, les termes « insuffisance » ou « carence » ont été utilisés pour décrire une concentration de vitamine D inférieure à un seuil donné.

Le recueil des données cliniques (Cf Annexe) était effectué d'une part à l'aide des questionnaires remplis par des internes du Service, supervisés dans cette tâche par l'auteur de cette thèse et d'autre part à l'aide des comptes rendus d'hospitalisation dans le cas des patients pour lesquels le questionnaire n'avait pas été effectué ou était incomplet. Ce questionnaire comportait : la date de naissance, le sexe, le motif d'hospitalisation, le mode d'hébergement (en institution ou non), la prise des suppléments de calcium et de vitamine D, la prise d'un traitement contre l'ostéoporose et le nombre des médicaments habituels avant l'hospitalisation.

## PRÉSENTATION DU SERVICE

Le Service de Médecine Interne – Rhumatologie du Centre Hospitalier de Meaux présente une activité annuelle moyenne d'environ 1700 hospitalisations (1635 en 2008) dont 37,6 % de type « hôpital de jour ».

L'âge moyen des patients de sexe féminin est de 61,5 ans et de sexe masculin de 58 ans. La moitié des hospitalisations concernent des patients de moins de 60 ans et un tiers des patients entre 60 et 80 ans. Enfin, 16 % sont des patients de plus de 80 ans.

Les femmes sont majoritaires et elles représentent près de 6 hospitalisations sur 10.

Environ 9 patients sur 10 sont originaires du département de Seine-et-Marne (77), dont un tiers de Meaux même. Les autres patients viennent (dans l'ordre décroissant) : de l'Oise (60), des autres départements d'Ile-de-France, de l'Aisne (02) ou d'ailleurs.

Les patients hospitalisés arrivent principalement de leur domicile (dans 56,5 % des cas) et du Service d'Accueil des Urgences (dans 35,7 % des cas). Les modes de sortie sont les suivants : le domicile dans 83,7 % des cas, changement de service ou d'établissement dans 13,9 % des cas et décès dans 2,3 % des cas.

Les séjours de moins de 2 jours correspondent à 46,2 % des hospitalisations.

Le Service prend en charge prioritairement les malades souffrant d'affections de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif mais aussi des malades présentant des pathologies pneumologiques, gastro-intestinales, neurologiques, cardiologiques ou autres.

Le Service possède aussi une activité de consultations externes dont le nombre a dépassé 4000 par an (4081 en 2008) pour plus de 2000 patients (2109 en 2008).

## RÉSULTATS

### 1. Constitution de l'échantillon étudié (Figure 3)

Entre le 27.01.2009 et le 26.02.2009 inclus, il a été noté 137 entrées dont 11 représentaient une deuxième ou troisième hospitalisation du même patient, ce qui correspondait à 126 patients différents. Parmi ces 126 patients, 20 ont dû être écartés : chez 3 d'entre eux le bilan biologique n'a pu être effectué pour des raisons liées à leur mode d'arrivée. Chez 16 autres patients le bilan sanguin n'a pas été réalisé pour des raisons intrinsèques à l'organisation du travail du Service et de l'Hôpital (par exemple 7 d'entre eux concernaient les patients admis pendant le week-end ; le stockage des tubes prélevés jusqu'au lundi était impossible dans les conditions du Service) et chez un dernier patient le bilan n'a pu être complété. Sur les 106 patients restants, 5 ont dû être exclus pour recueil de données cliniques incomplet et 6 pour résultats biologiques manquants (PTH ou phosphore). Finalement, 95 patients ont été inclus dans l'étude.

### 2. Données épidémiologiques (tableau I)

Parmi les 95 patients il y avait 31 hommes (33 %) et 64 femmes (67 %). L'âge moyen était de  $61,22 \pm 19,54$  ans [22-95]. 30 personnes (32 %) avaient moins de 50 ans, 31 (33 %) entre 50 et 70 ans et 34 personnes (36 %) plus de 70 ans. Au total, 61 patients étaient hospitalisés pour une pathologie rhumatologique mécanique ou inflammatoire, soit respectivement 29 (31 %) et 32 (34 %) personnes. Pour 34 patients (36 %) le motif d'admission était une pathologie ne relevant pas de la rhumatologie. 8 personnes (8 %)



vivaient en institution. 18 patients (19 %) étaient supplémentés en vitamine D et 17 (18 %) recevaient le traitement de l'ostéoporose. Considérant d'autres médicaments habituels, 56 personnes (59 %) en prenaient au maximum 4 et 39 personnes (41 %) en prenaient 5 ou plus.

### **3. Données biologiques (tableau II)**

La concentration moyenne de la 25(OH)D était de  $13,13 \pm 7,50$  ng/ml, [extrêmes < 7,0 – 37,5], (suffisance  $\geq 30,0$  ng/ml). Elle était en moyenne de  $12,07 \pm 6,11$  ng/ml [ $< 7,0 - 27,9$ ] dans le groupe des patients carencés en vitamine D contre  $32,24 \pm 3,05$  ng/ml, [30,3 – 37,5] chez les patients non carencés.

La concentration moyenne de la PTH était de  $63,94 \pm 55,01$  pg/ml, [13,7 – 448,7], (normale : 11 – 54 pg/ml). Elle était en moyenne de  $65,34 \pm 56,14$  pg/ml dans le groupe des patients carencés en vitamine D contre  $38,78 \pm 12,88$  pg/ml chez les patients non carencés.

La calcémie corrigée moyenne était de  $2,39 \pm 0,14$  mmol/l, [1,51 – 2,71], (normale : 2,23 – 2,58 mmol/l). Elle était en moyenne de  $2,39$  mmol/l  $\pm 0,14$  mmol/l dans le groupe des patients carencés en vitamine D contre  $2,44 \pm 0,10$  mmol/l chez les patients non carencés.

La phosphorémie moyenne était de  $1,09 \pm 0,23$  mmol/l, [0,3 – 1,96], (normale : 0,78 – 1,53 mmol/l). Elle était en moyenne de  $1,10 \pm 0,22$  mmol/l dans le groupe des patients carencés en vitamine D contre  $0,91 \pm 0,36$  mmol/l chez les patients non carencés.

#### **4. Données concernant la vitamine D en fonction des caractéristiques épidémiologiques des patients (tableau I)**

1. 90 patients (95 %) étaient carencés en vitamine D au seuil de 30 ng/ml, soit une prévalence de la carence de 95 %. Il s'agissait de 31 hommes (prévalence de la carence : 100 %) et de 59 femmes (prévalence de la carence : 92 %).
2. Chez 29 personnes (31 %), hommes et femmes dans tous les groupes d'âge (âges extrêmes : 29 et 95 ans) la concentration de 25(OH)D était inférieure au seuil de détection de 7 ng/ml.
3. La prévalence de la carence augmentait de 90 à 97 % après l'âge de 50 ans.
4. Les patients dont le motif d'admission ne relevait pas de la rhumatologie étaient plus souvent carencés (97 %) que ceux hospitalisés pour une pathologie rhumatologique mécanique (93 %) ou inflammatoire (94 %).
5. Les 8 personnes, hommes et femmes, vivant en institution étaient carencées. La concentration moyenne dans ce groupe était de  $7,69 \pm 1,41$  ng/ml et la valeur maximale de 10,9 ng/ml. Parmi ces personnes, 6 (75 %) avaient une concentration de 25(OH)D inférieure à 7 ng/ml.
6. Parmi ces 8 personnes vivant en institution, l'une d'entre elles recevait une supplémentation en vitamine D.
7. Dans le groupe de 90 personnes déficitaires en vitamine D, 15 (17 %) recevaient la supplémentation.
8. Parmi les personnes supplémentées, les 3 hommes et 80 % des femmes, soit au total 83 % des personnes recevant du cholécalciférol restaient tout de même carencées.
9. Les personnes recevant un traitement de l'ostéoporose étaient déficitaires en vitamine D dans 94 % des cas.

10. La prévalence de la carence vitaminique D parmi les personnes recevant au maximum 4 médicaments (hormis la supplémentation en vitamine D et le traitement de l'ostéoporose) était de 95 % et était égale à la prévalence dans le groupe recevant 5 médicaments ou plus. Les patients carencés recevaient en moyenne 4,0 médicaments et les non carencés : 3,6.

11. Dans l'échantillon étudié il y avait 5 personnes (5 %) qui présentaient une concentration de 25(OH)D supérieure à 30,0 ng/ml. Il s'agissait de personnes de sexe féminin, leur âge moyen était de 52,8 ans (contre 61,7 ans dans le groupe « carencés »). Elles étaient hospitalisées pour une pathologie rhumatologique dans 4 cas sur 5 (contre 2 cas sur 3 dans le groupe des patients carencés). Parmi elles, 3 recevaient une supplémentation en vitamine D. Les 2 femmes qui présentaient un statut vitaminique D adéquat sans être supplémentées étaient les plus jeunes dans ce groupe : elles avaient 31 et 47 ans.

Figure 3 : Constitution de l'échantillon étudié.

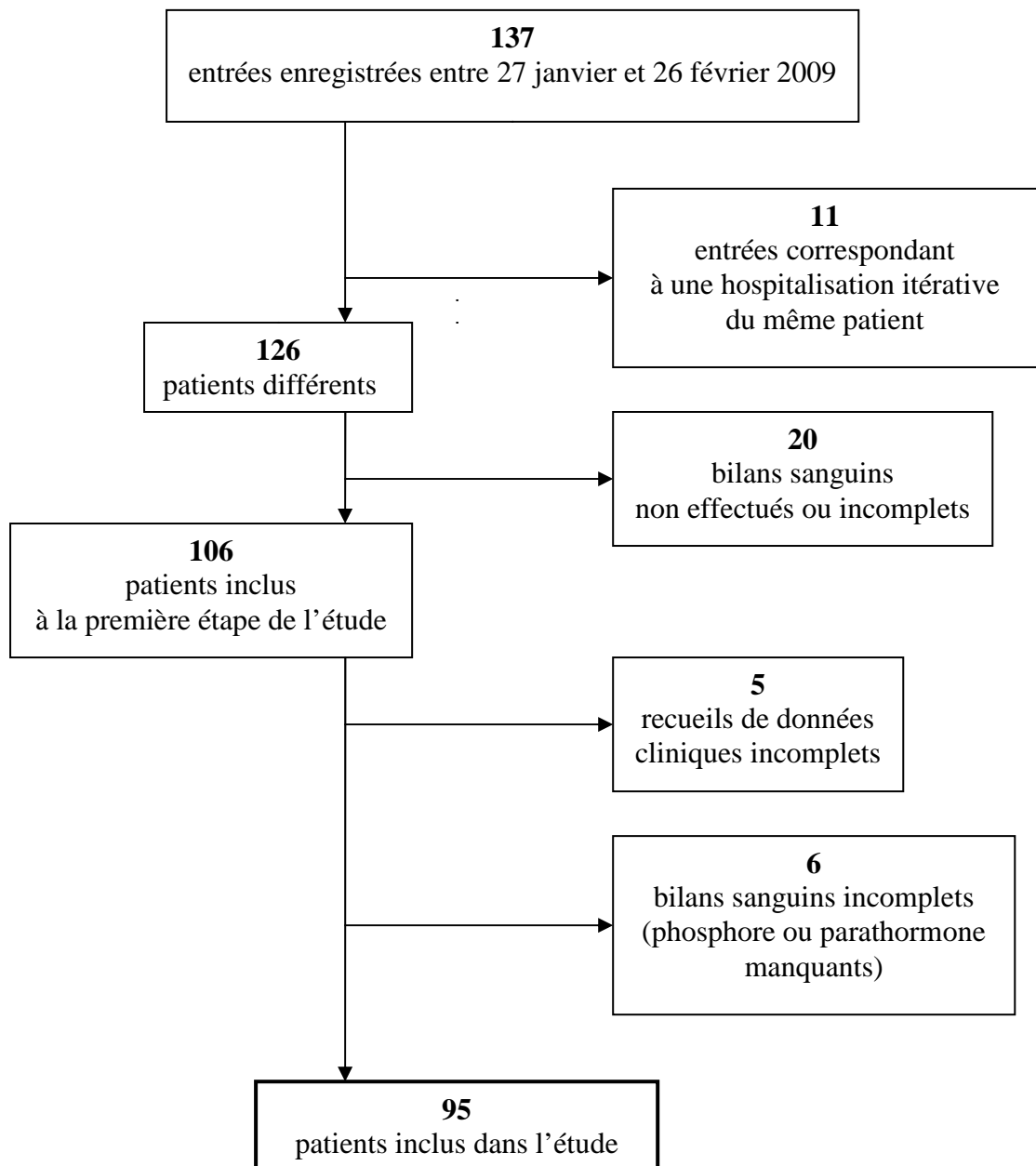


Tableau I : Données cliniques comparant tous les patients, les patients carencés et non carencés. Prévalence de la carence en vitamine D dans chaque sous-groupe.

| Données cliniques                         |                   | Sous-groupes           |                     | Totalité des patients inclus | Patients carencés (% = <b>prévalence de la carence en vitamine D</b> ) | Patients non carencés (%) |
|---|-------------------|------------------------|---------------------|------------------------------|--|---------------------------|
|   |                   |                        |                     |                              |  |                           |
| Données générales                         |                   | Nombre                 |                     | 95                           | 90 (95)  | 5 (5)                     |
|   |                   | Age (années)           | Moyen (±écart-type) | 61,2 (±19,54)                | 61,7 (±19,64)  | 52,8 (±17,04)             |
|   |                   |                        | Valeurs extrêmes    | 22 ; 95                      | 22 ; 95  | 31 ; 77                   |
| Sexe                                      |                   | Hommes                 |                     | 31                           | 31 (100)   | 0 (0)                     |
|   |                   | Femmes                 |                     | 64                           | 59 (92)  | 5 (8)                     |
| Age                                       | tous les patients | < 50 ans               |                     | 30                           | 27 (90)  | 3 (10)                    |
|   |                   | 50 à 70 ans            |                     | 31                           | 30 (97)  | 1 (3)                     |
|   |                   | > 70 ans               |                     | 34                           | 33 (97)  | 1 (3)                     |
|   | hommes            | < 50 ans               |                     | 11                           | 11 (100)   | 0 (0)                     |
|   |                   | 50 à 70 ans            |                     | 13                           | 13 (100)   | 0 (0)                     |
|   |                   | > 70 ans               |                     | 7                            | 7 (100)  | 0 (0)                     |
|   | femmes            | < 50 ans               |                     | 19                           | 16 (84)  | 3 (16)                    |
|   |                   | 50 à 70 ans            |                     | 18                           | 17 (94)  | 1 (6)                     |
|   |                   | > 70 ans               |                     | 27                           | 26 (96)  | 1 (4)                     |
| Motif d'hospitalisation                   |                   | Mécanique              |                     | 29                           | 27 (93)  | 2 (7)                     |
|   |                   | Inflammatoire          |                     | 32                           | 30 (94)  | 2 (6)                     |
|   |                   | Autre                  |                     | 34                           | 33 (97)  | 1 (3)                     |
| Type d'hébergement                        |                   | Institutionnalisés     |                     | 8                            | 8 (100)  | 0 (0)                     |
|   |                   | Non-institutionnalisés |                     | 87                           | 82 (94)  | 5 (6)                     |
| Supplémentation en vitamine D +/- calcium |                   |                        |                     | 18                           | 15 (83)  | 3 (17)                    |
| Traitement de l'ostéoporose               |                   |                        |                     | 17                           | 16 (94)  | 1 (6)                     |
| Autres traitements                        |                   | ≤ 4 médicaments        |                     | 56                           | 53 (95)  | 3 (5)                     |
|   |                   | > 4 médicaments        |                     | 39                           | 37 (95)  | 2 (5)                     |

Tableau II : Résultats des examens biologiques concernant tous les patients de l'étude et permettant de comparer les patients carencés et non carencés.

| Sous-groupes            |  | Totalité des patients inclus n=95 | Patients carencés n=90 | Patients non carencés n=5 |
|-------------------------|--|-----------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Données biologiques*    |  |                                   |                        |                           |
| Vitaminémie D 25(OH)D** | Moyenne [ng/ml] ( $\pm$ écart-type)        | 13,13 ( $\pm 7,50$ )              | 12,07 ( $\pm 6,11$ )   | 32,24 ( $\pm 3,05$ )      |
|                         | Valeurs extrêmes                           | < 7,0 ; 37,5                      | < 7,0 ; 27,9           | 30,3 ; 37,5               |
| Parathormonémie (PTH)   | Moyenne [pg/ml] ( $\pm$ écart-type)        | 63,94 ( $\pm 55,01$ )             | 65,34 ( $\pm 56,14$ )  | 38,78 ( $\pm 12,88$ )     |
|                         | Valeurs extrêmes                           | 13,7 ; 448,7                      | 13,7 ; 448,7           | 22,3 ; 56,3               |
| Calcémie corrigée (Ca)  | Moyenne [mmol/l] ( $\pm$ écart-type)       | 2,39 ( $\pm 0,14$ )               | 2,39 ( $\pm 0,14$ )    | 2,44 ( $\pm 0,10$ )       |
|                         | Valeurs extrêmes                           | 1,51 ; 2,71                       | 1,51 ; 2,71            | 2,34 ; 2,59               |
| Phosphorémie (P)        | Moyenne [mmol/l] ( $\pm$ écart-type)       | 1,09 ( $\pm 0,23$ )               | 1,10 ( $\pm 0,22$ )    | 0,91 ( $\pm 0,36$ )       |
|                         | Valeurs extrêmes                           | 0,30 ; 1,96                       | 0,44 ; 1,96            | 0,30 ; 1,21               |
| Créatininémie           | Moyenne [ $\mu$ mol/l] ( $\pm$ écart-type) | 88,74 ( $\pm 83,42$ )             | 89,84 ( $\pm 85,57$ )  | 68,80 ( $\pm 7,79$ )      |
|                         | Valeurs extrêmes                           | 46 ; 827                          | 46 ; 827               | 56 ; 77                   |

\* Valeurs normales : 25(OH)D  $\geq$  30 ng/ml (suffisance)

PTH : 11 – 54 pg/ml

Ca : 2,23 – 2,58 mmol/l

P : 0,78 – 1,53 mmol/l

Créatinine : 62 – 106  $\mu$ mol/l

\*\* pour les valeurs inférieures au seuil de détection 7 ng/ml, la valeur 7 ng/ml a été utilisée dans les calculs

## DISCUSSION

### 1. Prévalence de la carence

#### 1.1. Données bibliographiques

Plusieurs études menées sur différents continents et dans de multiples pays ont constaté une forte prévalence de l'insuffisance vitaminique D (32).

Une recherche anglaise concernant des personnes de 65 ans et plus a mis en évidence, au seuil de 75 nmol/l (soit 30 ng/ml, le même que celui de cette présente étude), une carence chez les hommes et les femmes institutionnalisés de 97,9 % et 93,9 % respectivement et chez les non-institutionnalisés de 79,5 % et 86,6 % (31).

Une autre étude britannique menée auprès de sexagénaires pris en charge dans trois établissements spécialisés dans les maladies de l'os pose le diagnostic de l'insuffisance vitaminique D avec comme seuil 80 nmol/l (32 ng/ml) chez 79,2 à 88,9 % des patients et même chez 83,7 à 96,4 % de ceux qui ont un antécédent de fracture de fragilité (22).

En Europe continentale, en Suisse, Bischoff-Ferrari et al. (10) retrouvent, parmi les personnes ayant une fracture de la hanche, 96 % des patients présentant une insuffisance en vitamine D en choisissant comme seuil 75 nmol/l (30 ng/ml) et 59 % des patients si l'on admet le seuil de 30 nmol/l (12 ng/ml). Ce résultat est proche de celui obtenu par Beringer et al. dans leur étude à Glasgow et à Belfast (8), où 88,4 % des personnes avaient la concentration de 25(OH)D inférieure ou égale à 70 nmol/l (28 ng/ml) et 51,2 % inférieure ou égale à 30 nmol/l (12 ng/ml).

Analysant un groupe présentant un autre facteur de risque, la ménopause, on découvre que presque 2 femmes sur 5 vivant en Europe centrale ou méridionale ont une

concentration de vitamine D inférieure à 20 ng/ml. De la même manière, une recherche danoise constate une prévalence de la carence en vitamine D de 32,8 % définie au seuil de 10 ng/ml dans une population de femmes ménopausées de 45 à 48 ans (26).

Les preuves de forte prévalence de la carence en vitamine D ne manquent pas également en France. Ainsi, l'étude Su.Vi.Max concernant 1579 femmes et hommes de 35 à 60 ans retrouve une concentration inférieure à 75 nmol/l (30 ng/ml) chez 78 % des personnes examinées (23).

Le même seuil utilisé dans l'étude de la population des femmes de la région lyonnaise, de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, a mis en évidence une prévalence hivernale de l'insuffisance vitaminique D de 99 % (6).

Contrairement aux opinions courantes, les pays du sud de l'Europe sont aussi touchés par la carence en cholécalciférol : 76 % des italiennes de 60 à 80 ans ont une concentration de 25(OH)D inférieure à 12 ng/ml (16). De plus, on constate que la carence est plus fréquente en Italie et en Espagne qu'en Norvège ou en Suède (53). L'explication possible de cette situation est le régime traditionnellement riche en poissons gras dans les pays nordiques.

Dans d'autres régions, situées à plus basse latitude, la situation n'est pas meilleure.

A Denver dans le Colorado, jouissant de 300 jours d'ensoleillement par an, la grande majorité soit 81 % de la population âgée (âge moyen 77,8 ans) non institutionnalisée présente une concentration de vitamine D inadéquate définie comme inférieure à 32 ng/ml (39). Encore plus au sud, dans les pays du Moyen Orient, 82 % des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose ont une insuffisance vitaminique D définie au seuil de 75 nmol/l (30 ng/ml) (23). En Floride qui est proche du Tropique du Cancer, près de 40 % des hommes et femmes ont une concentration de 25(OH)D au-dessous de 20 ng/ml (38). L'éviction du soleil dans les pays ensoleillés est une explication de ce phénomène (7).



Evidemment, dans les pays de l'hémisphère sud on rencontre la même situation, la synthèse cutanée de la vitamine D étant dépendante de l'énergie du rayonnement solaire. A Auckland, en Nouvelle Zélande, située à la latitude 37°S (ce qui correspond au sud de l'Espagne dans notre hémisphère), les mesures consécutives de la 25(OH)D durant une année ont révélé que 23 à 74 % des femmes et jusqu'à 26 % des hommes présentaient la carence au seuil de 50 nmol/l (20 ng/ml). Accessoirement, l'observation des variations annuelles de la concentration de 25(OH)D a permis d'évaluer la durée de cette carence à 250 et à 165 jours par an respectivement pour les femmes et les hommes (15).

Il existe peu d'études qui vérifient le statut vitaminique D chez les hommes (14). Une étude belge retrouve seulement 0,7 % de patients masculins âgés de 65 ans ou plus qui sont épargnés par la carence (16).

Une attention particulière doit être portée à la vitamine D chez les personnes à peau pigmentée.

Ainsi, l'étude états-unienne basée sur le NHANES III (44) montre que l'hypovitaminose D, définie comme concentration de 25(OH)D inférieure à 15 ng/ml, est 10 fois plus fréquente parmi les Américaines de 15 à 49 ans d'origine africaine comparativement aux femmes à peau blanche. Il faut cependant prendre en compte des phénomènes intercurrents, comme la masse osseuse et musculaire ainsi que le niveau du remodelage osseux responsables de la moindre probabilité de fracture ostéoporotique chez les personnes d'origine africaine par rapport aux autres populations (4).

Il est à noter, qu'aux Etats-Unis, où la supplémentation des aliments en vitamine D est plus répandue que dans d'autres pays, la prévalence de la carence est relativement basse et concerne, selon l'étude NHANES 2000-2004, 1 à 9 % de la population, au seuil de 27,5 nmol/l (11 ng/ml) (61). Une autre recherche américaine définissant l'insuffisance en vitamine D comme concentration inférieure à 20 ng/ml et incluant des personnes jeunes, de

17 à 35 ans, montre qu'en fin d'été 11 % de cette population présente une insuffisance (55). Cependant dans la population présentant une fracture à basse énergie, le pourcentage des personnes n'atteignant pas 30 ng/ml est de 97,4 % ce qui est très proche des données britanniques citées ci-dessus (8, 22).

## **1.2. Résultats de cette étude et leurs comparaisons avec des données bibliographiques**

Les résultats de cette présente recherche confirment l'hypothèse initiale de la forte prévalence de la carence en vitamine D qui atteint ici 95 %.

La population étudiée est très hétérogène, si l'on considère l'âge, le sexe, le motif d'hospitalisation et les traitements. Par contre, elle est plutôt uniforme quant au mode d'habitation : seulement 8 personnes (8,4 %) vivent en institution. Cependant, quelques soient les données cliniques recueillies, la prévalence de la carence en vitamine D reste élevée dans tous les sous-groupes. Des concentrations de vitamine D effondrées sont ainsi rencontrées chez des patients très jeunes (27 ans) et la prévalence de la carence en vitamine D est de 90 % dans le groupe des personnes de moins de 50 ans, soit plus élevée que dans l'étude Su.Vi.Max. La carence est globalement plus fréquente dans la population de cette étude que dans la population prise en charge dans les établissements britanniques spécialisés dans les maladies de l'os, décrite dans l'étude citée ci-dessus (22), alors que l'âge moyen dans les 2 cas est très proche (61,2 contre 61,8 ans). Dans le groupe de femmes de moins de 50 ans la prévalence de l'insuffisance est cependant moins élevée (84 %) que dans l'étude lyonnaise (6), ce qui est probablement lié au mode vestimentaire différent.

Le résultat le plus frappant est certainement la prévalence de la carence vitaminique D dans la population des hommes. En effet, tous les hommes sont carencés,

même les trentenaires. Or les études portant sur la carence vitaminique D chez les hommes sont très peu nombreuses et concernent surtout des populations âgées (16).

Comme on pouvait le craindre, aucune des personnes institutionnalisées n'atteint la concentration adéquate de la vitamine D et la concentration moyenne de 25(OH)D est alors dramatiquement basse : 7,69 ng/ml.

De plus, on constate que la supplémentation en vitamine D reste encore trop rare parmi les personnes vivant en institution en France et concerne dans cette étude seulement une personne sur 8 alors qu'elles font partie des populations à risque de carence. La rareté de la supplémentation en vitamine D dans ces populations n'est malheureusement pas exceptionnelle : aux Etats-Unis moins de 15 % de femmes ostéoporotiques bénéficient d'un traitement et aux Pays-Bas moins d'un patient sur 5 était traité après une fracture non traumatique (35).

Il est à noter que parmi les personnes recevant la supplémentation en vitamine D, 4 sur 5 (83 %) restent tout de même carencées. Ce phénomène a aussi été observé par Beringer et al. (8) à Belfast : 63,8 % des patients supplémentés ayant une fracture de fragilité présentaient quand même l'insuffisance au seuil de 70 nmol/l (28 ng/ml).

Il existe aussi une forte prévalence de la carence en vitamine D (94 %) dans le groupe des personnes recevant un traitement de l'ostéoporose. C'est un constat alarmant car l'homéostasie phospho-calcique et l'insuffisance en vitamine D devraient être corrigées avant le début de traitement par des bisphosphonates qui ont une action hypocalcémiant donc favorisant la sécrétion de la parathormone, cette dernière aggravant l'ostéoporose. Cette situation a déjà été notée dans une autre étude (52) où 52 % des patients recevant un traitement de l'ostéoporose avaient la concentration de 25(OH)D inférieure à 30 ng/ml.

Concernant les données biologiques, il convient de souligner qu'il n'y pas de stigmates d'ostéomalacie dans le groupe des patients carencés. De plus, les valeurs

moyennes de calcémie et phosphorémie sont normales et très proches dans les deux groupes, que les patients soient carencés ou non. Ceci confirme que le dosage de la vitamine D ne peut pas être remplacé par d'autres dosages (ni de calcium ni de phosphore), ce qui a déjà été souligné dans d'autres études.

Par ailleurs, dans le groupe des patients carencés, la valeur moyenne de la PTH atteint 65,34 pg/ml. Ce taux, bien que nettement plus élevé que dans le groupe des patients non carencés où la PTH moyenne est mesurée à 38,78 pg/ml, ne dépasse que de très peu seulement la normale qui se situe entre 11 et 54 pg/ml.

### **1.3. Interprétation des autres résultats de cette étude**

La prévalence de la carence en vitamine D augmente après l'âge de 50 ans. Cet âge correspond à l'installation de la ménopause qui est la période à risque accru de développer une ostéoporose.

La prévalence de la carence chez les patients présentant une pathologie rhumatologique est moins élevée que chez les sujets hospitalisés pour d'autres motifs : 93,4 % contre 97 %. Le facteur déterminant peut être ici la présence ou non du suivi rhumatologique : tous les hommes (3) et 80 % des femmes parmi ceux qui prennent une supplémentation de cholécalciférol présentent une pathologie rhumatologique.

Le nombre des médicaments autres qu'un éventuel traitement de la carence en vitamine D ou de l'ostéoporose ne change pas la prévalence de cette carence. La présence de plusieurs pathologies chez un même patient ne semble donc pas être un facteur aggravant, contrairement à ce que l'on pourrait supposer.

Parmi les patients non carencés, 3 sur 5 recevaient une supplémentation. Cependant, même dans ce groupe la concentration de vitamine D est à la limite inférieure

de la normale, en moyenne de 32,24 ng/ml pour une normale supérieure ou égale à 30 ng/ml. Ceci montre l'importance de la supplémentation sans laquelle ces 3 patients seraient probablement carencés.

## **2. Conditions de l'étude**

### **2.1. Situation géographique et période de l'année de réalisation du recueil des données**

Cette étude a été menée dans le Centre Hospitalier de Meaux.

Meaux est située dans le région parisienne, à la latitude 48°57' N, soit en position intermédiaire entre Boston, Etats-Unis 42° N (34) et Edmonton, Canada 52° N ou encore Glasgow 55°50' N et Belfast, Royaume-Uni 54°36' N (22).

Il a été prouvé (45) que jusqu'au 35<sup>e</sup> parallèle la synthèse cutanée de vitamine D s'effectue pendant toute l'année. Cependant, au-delà de cette latitude, en hiver l'angle du zénith étant bas, la grande majorité des photons UVB de moins de 315 nm sont absorbés par la couche d'ozone et la production du cholécalciférol est insuffisante. Cette période dure dans l'année 4 mois à Boston et 5 mois à Edmonton, la synthèse de cholécalciférol est la plus basse de novembre à février (34).

On peut donc déduire que les habitants de la région de Meaux, pendant les 4 à 5 mois hivernaux n'ont pas de synthèse cutanée de vitamine D suffisante. Ceci n'est pas négligeable du point de vue du recueil des données qui, consécutivement à ce phénomène, mettra en évidence en fin d'hiver des concentrations les plus basses de toute l'année.

Ainsi, on pourrait supposer que si cette étude avait été effectuée en fin d'été, la prévalence de la carence aurait été moindre et la concentration moyenne de 25(OH)D plus

élevée comme le suggèrent les travaux de van Schoor et al. (50), de Bolland et al. (15), de Steingrimsdottir (54) et de Tangpricha (55). Cependant la période d'été n'est que rarement suffisante pour normaliser la concentration de 25(OH)D et encore moins pour constituer les réserves pour l'hiver suivant (11). Une des raisons de cela est, de façon générale, la stratégie de prévention de la carcinogénèse cutanée, autrement justifiée vu l'allongement de l'espérance de vie (car « la photosynthèse de la vitamine D ne peut pas se produire sans destruction de l'ADN » (27)) et en particulier l'utilisation des crèmes avec un filtre UV. Les filtres UV permettent la transmission de la fraction des photons égale à 1/SPF (sun protection factor) soit 1/15 ou 7 % pour un SPF 15. Ainsi, le temps nécessaire pour assurer une synthèse cutanée de la pré-vitamine D optimale est pour la même personne de 2 à 8 minutes sans protection et 10 à 20 minutes avec un facteur SPF 15-30 (27). La mélanine étant un filtre UV très efficace (47), les personnes à peau pigmentée nécessitent un temps d'exposition 5 à 10 fois plus long en comparaison des sujets à peau blanche (33).

Cela permet la conclusion qu'indépendamment de la saison, la grande majorité de la population étudiée est probablement carencée pendant toute l'année. Ceci est confirmé par l'observation citée par Gilchrest (27) où même les jeunes adultes (âge moyen : 24 ans) en bonne santé, bronzés, prototypes des « beaux surfeurs » vivant à Hawaï présentaient la concentration moyenne de 25(OH)D de 79 nmol/l (31,6 ng/ml) seulement. 51 % d'entre eux n'atteignaient pas le seuil recommandé de 75 nmol/l (30 ng/ml).

## **2.2. Population étudiée**

### **2.2.1. Représentativité de l'échantillon étudié pour la « population de la région de Meaux » et climat**

Presque tous les patients du Service de Médecine Interne – Rhumatologie du Centre Hospitalier de Meaux sont originaires du département de Seine et Marne (77) ou limitrophes. Ainsi, ils représentent la « population de la région de Meaux ». Cette population représente à son tour la population de la partie est de la région parisienne.

C'est une population homogène selon le critère de l'espace de vie habituel, vivant dans le même régime climatique tempéré avec une durée d'ensoleillement entre 1800 et 2000 heures par an. A titre de comparaison : Lyon, citée par Belaid et al. (6) bénéficie de 2000 à 2200 heures par an.

### **2.2.2. Représentativité de l'échantillon étudié pour une population de patients consultant un médecin généraliste**

Dans cette étude, plus d'un tiers des patients hospitalisés présentent une pathologie ne concernant pas la rhumatologie. Ils représentent ainsi la population des patients en général dont des patients de cabinets de médecins généralistes de ville. Cependant, les médecins généralistes ne prennent pas en charge exclusivement ces patients-ci mais aussi ceux souffrant de problèmes concernant plus particulièrement la rhumatologie. Ainsi, une grande partie de ce groupe est représentative d'une « patientèle » typique d'un cabinet de généraliste. De plus, le sujet de cette étude était de vérifier la prévalence de la carence en vitamine D dans la population de la région de Meaux tout en supposant qu'elle serait

élevée. Dans le groupe des malades ne présentant pas de pathologie rhumatologique elle est encore plus élevée que dans d'autres groupes (97 % contre 93 et 94 %). Une éventuelle surestimation de la prévalence dans tout l'échantillon étudié suite à l'inclusion des patients relevant de la rhumatologie est donc exclue. D'autre part, ce résultat souligne encore plus la nécessité d'attirer l'attention des généralistes sur ce sujet. En effet, il semble indiquer qu'alors que les rhumatologues prescrivent une supplémentation en vitamine D à certains de leurs patients, les généralistes le font bien moins.

### **3. Importance du dépistage et du traitement de l'insuffisance vitaminique D**

#### **3.1. Dépistage**

En médecine générale, sans oublier des cas presque évidents tels que l'ostéoporose fracturaire, il faut envisager le diagnostic de la carence en vitamine D devant des symptômes comme la douleur musculo-squelettique « banale » ou chronique ou encore l'asthénie avant de les cataloguer comme fibromyalgie (41) voire comme un problème psychosomatique ; cela avant que la qualité de vie des malades ne se dégrade. Des études suisses (6) ont montré que 9 fois sur 10 les médecins avaient diagnostiqué une maladie psychosomatique alors que les patientes présentaient une concentration de vitamine D inférieure à 21 nmol/l (8,4 ng/ml) et ce diagnostic n'a été établi qu'après plus de 2 ans et demi de recherches.

Un des facteurs qui contribue à cette difficulté du diagnostic est la faible spécificité et la faible sensibilité du tableau clinique (6). Une autre explication possible est que la carence en vitamine D étant depuis longtemps associée principalement au rachitisme et



depuis peu à la perte osseuse du sujet âgé, les médecins n'évoquent que rarement cette éventualité devant un sujet ne présentant pas de problème rhumatologique, jeune ou d'âge moyen, surtout de sexe masculin.

### **3.2. Traitements envisageables**

#### **3.2.1. Exposition au soleil**

L'efficace prévention de la carence ou son traitement par exposition au soleil, recommandés il n'y a même pas un siècle (33), n'est plus envisageable actuellement dans la population générale. Les emplois en plein air sont devenus peu nombreux réduisant fortement la synthèse cutanée totale dans la population active. Les recommandations largement répandues d'utiliser les crèmes avec des filtres UV diminuent encore la synthèse cutanée chez les personnes qui peuvent bénéficier de bains de soleil. Les personnes âgées, alitées ou institutionnalisées ne sortent qu'occasionnellement. Leur synthèse cutanée est donc quasiment nulle (7).

#### **3.2.2. Supplémentation orale**

Le seul moyen pour remédier à l'épidémie de carence en vitamine D semble être la supplémentation. Deux possibilités existent. L'une d'elles est l'enrichissement des aliments prôné par certains chercheurs (3) qui, cependant, ne peut pas assurer une dose adéquate et non trop élevée à tous les groupes de population (43, 45). Il s'ajoute la constatation que l'étiquetage des aliments n'est pas toujours très précis (61).

La meilleure solution pour corriger la carence en vitamine D quelqu'en soit le contexte (ostéoporotique ou non) serait donc un apport médicamenteux (32). Ce traitement est simple et sa forme galénique peut être choisie en fonction de l'observance supposée (7, 21) (supplémentation quotidienne à petites doses ou plurimensuelle à doses très élevées), peu coûteux (1 ampoule buvable de 100 000 UI de cholécalciférol coûte en France 1,80 euros), bien toléré (11) et efficace (6).

Benhamou (7) conseille ainsi la supplémentation en vitamine D (associée au calcium) systématique chez les personnes souffrant d'ostéoporose, celles à autonomie réduite ou vivant en institution, voire même chez « tous les sujets de plus de 70 ans ». Cet avis est tempéré par Anderson (5) qui déclare : « Les personnes âgées institutionnalisées ou sortant peu nécessitent probablement une supplémentation en calcium et vitamine D » mais non pas les personnes âgées autonomes. Trivedi et al. (57) renchérissent : « Pour qu'un effet de supplémentation sur les fractures soit visible et significatif à l'échelle de la population un grand nombre de sujets devraient être concernés » et rajoute : « Le traitement par la vitamine D est particulièrement indiqué dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques, contrairement à la prévention secondaire où les rapports bénéfice – risque et coût – risque sont plus favorables aux autres traitements ».

Toutefois, il faut rappeler qu'il n'existe pas de réel consensus mondial concernant les modalités de la supplémentation en vitamine D à titre préventif. Les tendances récentes révisent généralement les doses recommandées à la hausse. Cette situation d'une relative incertitude ne facilite pas la prescription et pourrait être un des facteurs responsables d'une supplémentation en vitamine D trop rare et pas assez efficace mise en évidence dans cette étude.

### **3.2.3. Bénéfices de la supplémentation en vitamine D**

#### **3.2.3.1. Bénéfices escomptés**

Un diagnostic rapide suivi du traitement adéquat permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients, de diminuer leur consommation d'antalgiques (6), d'antidépresseurs et secondairement, pourrait réduire l'absentéisme. Un autre bénéfice notable selon les critères d'un individu et de la politique de santé serait obtenu par une supplémentation des personnes souffrant d'ostéoporose. Tous ces effets ne seraient pas négligeables du point de vue des dépenses globales de santé.

#### **3.2.3.2. Données bibliographiques**

##### **3.2.3.2.1. Bénéfices sur l'incidence des fractures**

Il est important de rappeler l'intérêt du traitement des fractures ostéoporotiques par la vitamine D. Certaines études et méta-analyses soulignent l'inconstance du bénéfice de ce traitement (21, 35, 36, 48, 50) sur l'incidence des fractures, souvent expliquée par la puissance trop basse de ces essais liée à l'insuffisance des doses administrées (de l'ordre de 300 à 400 UI par jour), à une courte durée de l'observation, au petit nombre des fractures (57), ou par d'autres facteurs, comme la thérapie de substitution hormonale concomitante ou encore une compliance médicamenteuse insuffisante. Cependant, d'autres travaux (12, 14, 23, 25, 57) dont des méta-analyses, montrent des résultats concluants. Une étude britannique (57) effectuée auprès des personnes âgées de 65 à 85 ans et testant le cholécalciférol (100 000 UI tous les 4 mois pendant 5 ans) *versus* placebo, a mis en

évidence une réduction de 22 % de l'incidence de toutes les premières fractures et de 33 % des fractures ostéoporotiques (hanche, poignet, avant-bras, vertèbre). Une méta-analyse (14) montre des résultats comparables : 700 à 800 UI par jour de cholécalciférol réduisent le risque de fracture de la hanche de 26 % et des fractures extra-vertébrales de 23 %. Une étude concernant les infirmières nord-américaines (12) dont la consommation journalière de vitamine D a été au moins égale à 500 UI, a montré une réduction du risque de la fracture de la hanche de 37 %. Aux Etats-Unis, la supplémentation par la vitamine D et le calcium a permis une réduction de 58 % de l'incidence des fractures extra-vertébrales chez les personnes âgées non institutionnalisées. En France, le même traitement a provoqué une baisse de 32 % des fractures de même localisation parmi les sujets vivant en institution (12).

#### **3.2.3.2.2. Bénéfices sur l'incidence des chutes**

Il a été prouvé que 700 à 800 UI de vitamine D par jour diminue le risque de chutes de 35 à 65 % (10, 12). Certains auteurs, parfois, nuancent leurs résultats, comme Cranney et al. (20) : « Le bénéfice de la vitamine D sur les chutes était variable, probablement à cause des différences [entre les recherches] dans la méthode de reconnaissance des chutes, dans des doses administrées (...) ». D'autres chercheurs signalent une réduction significative de 22 % de risque de chutes chez les personnes âgées (11). Or les chutes sont des phénomènes fréquents concernant chaque année respectivement 50 et 30 % des personnes de plus de 65 ans institutionnalisées ou non (35). Elles sont étroitement liées à la fonction du membre inférieur. Ainsi, le lever de la position assise « *Sit-to-stand test* » et le test de la marche de 8 pas « *8-foot walk test* » sont effectivement améliorés par l'augmentation de la concentration de 25(OH)D (12).

### **3.2.3.2.3 Autres bénéfiques**

La vitamine D joue aussi un rôle dans le fonctionnement de multiples systèmes, entre autres dans la protection anti-cancérogène. Ainsi, une étude, the Nurses' Health Study (13) montre une réduction significative (RR 0,42) de risque du cancer colo-rectal chez les personnes prenant des doses de vitamine D supérieures à 550 UI par jour pendant au moins 10 ans. L'étude de Trivedi et al. (57) déjà citée plus haut a démontré une baisse de la mortalité toutes causes confondues dans le groupe traité par la vitamine D. Globalement, cette baisse n'était pas statistiquement significative ( $p=0,18$ ) mais elle l'était pour le cancer du côlon ( $p=0,04$ ).

## **4. Rôle du médecin généraliste**

A la lumière des résultats de cette étude et des données bibliographiques, il paraît raisonnable de s'attendre à de réels bénéfices d'une meilleure éducation sur la vitamine D et ses fonctions. Ceci devrait concerner, au mieux, conjointement le corps médical et le grand public. Le rôle du médecin « de premier contact » qui est le médecin traitant, généraliste, est ici inestimable. C'est le praticien qui connaît le mieux les problèmes de santé de ses patients dans leur globalité et c'est lui qu'ils consultent probablement le plus et le plus régulièrement si l'on considère toute la durée de leur vie (pour un contrôle systématique ou un conseil, un renouvellement des médicaments préconisés par d'autres spécialistes, une infection saisonnière et autres). Il peut ainsi, en même temps qu'un bilan sanguin de contrôle « classique », prescrire un dosage de la 25(OH)D, au moins aux patients qu'il estime « à risque ». En plus, il existe des propositions récentes d'inclure ce dosage dans le

bilan périodique et même de « mesurer systématiquement la PTH et la 25(OH)D chez toute femme ménopausée ostéoporotique » (19).

Une autre possibilité serait de supplémenter systématiquement sans dosage initial tous les patients à risque (puisque à la vue des résultats de cette étude presque tous sont carencés) et de contrôler à distance l'efficacité du traitement en réservant le dépistage aux autres personnes.

Par sa place privilégiée, le généraliste est aussi le médecin qui a le plus de possibilités pour suivre l'adhésion au traitement ainsi que son efficacité et son rôle est ici capital. En effet, « (...) la supplémentation [en vitamine D] doit être poursuivie indéfiniment parce que ses effets s'estompent rapidement » (53). Il est important de rappeler que, comme tout traitement préventif, la supplémentation en vitamine D pose de grands problèmes d'observance à long terme, déjà évoqués par d'autres chercheurs, ce qui a une influence néfaste sur la réussite de ce traitement. L'institution de contrôles réguliers, comme c'est le cas par exemple de la surveillance du diabète, pourrait améliorer l'adhésion au traitement par le simple fait de rappeler au malade la présence de cette pathologie silencieuse, cela malgré l'avis de certains auteurs (21) qui suggèrent que le monitoring de la supplémentation en vitamine D n'est pas indispensable, probablement en considérant sa tolérance et non point son efficacité.

## **5. Implications pour la santé publique**

Une large éducation sur la vitamine D (comme actuellement sur les antioxydants ou sur le régime hypocholestérolémiant) y compris sur ses fonctions extra-squelettiques, pourrait, à long terme, réduire considérablement le coût du traitement des fractures et de leurs séquelles et améliorer la santé générale des populations, d'autant plus que les études

épidémiologiques soulignent son implication dans la prévention des maladies considérées de plus en plus souvent comme épidémiques comme le diabète ou le cancer (1, 12, 19).

## **6. Implications pour les recherches à venir**

Cette étude a confirmé la très forte prévalence de la carence en vitamine D dans la population d'une région française. Elle pourrait encourager d'autres chercheurs à effectuer les mêmes évaluations dans d'autres régions : en France, en Europe ou dans le monde, sur d'autres types de populations puisqu'il existe très peu de données concernant les hommes, les sujets jeunes, voire les adolescents (47). Ces dernières populations ne sont que rarement supplémentées et en même temps n'ont probablement pas d'exposition au soleil suffisante, surtout en hiver mais aussi au printemps et en automne, conséquence entre autres de la durée de leur travail dans des espaces fermés ou de leur scolarité. Les résultats pourraient être très intéressants car la toute primaire prévention de la perte osseuse est la constitution d'un « capital osseux » satisfaisant durant les périodes de l'adolescence et de la jeunesse.

## **7. Evaluation de cette étude**

### **7.1. Points forts**

Les points forts de cette étude sont les suivants :

1. La pertinence de l'étude et son utilité dans la pratique du médecin généraliste ainsi que les répercussions potentielles concernant les thérapeutiques curatives, mais surtout préventives, du déficit en vitamine D.
2. La même méthode analytique de mesure de la concentration de 25(OH)D utilisée pour tous les patients dans le même laboratoire.
3. L'intégralité du bilan sanguin qui comprend les concentrations de 25(OH)D, de PTH, de calcium corrigé et de phosphore.
4. L'hétérogénéité de l'échantillon étudié par rapport à l'âge, le sexe, le lieu d'habitation (ville/campagne) qui permet de donner une représentation globale de la prévalence de la carence en vitamine D dans la population générale.
5. L'homogénéité des résultats obtenus dans tous les groupes confirmant l'hypothèse initiale.

### **7.2. Points faibles**

Les points faibles de cette étude sont les suivants :

1. Le manque de calcémie ionisée. Cependant, le calcul de la calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie est considéré comme adéquat en dehors des états gravissimes nécessitant une réanimation.



2. L'inclusion dans la première étape de l'étude, non pas des 126 patients effectivement admis pendant la période donnée mais de 106 (84 %). Dans tous les cas, cette situation a été indépendante de la volonté de l'auteur de la présente thèse et liée uniquement aux conditions de travail quotidien du Service et du l'Hôpital. Ainsi, l'exclusion de ces 20 patients était totalement aléatoire et ne présentait aucun biais.

3. Le recueil des données en hiver correspondant au nadir des valeurs annuelles de la concentration de vitamine D. (Un large commentaire sur ce sujet a été effectué dans le chapitre « Discussion 2.1. »)

4. Un biais probable dans les analyses statistiques du groupe « non carencés » dû au petit nombre de malades.

## CONCLUSION

Beaucoup de recherches ont été menées ces dernières années sur la vitamine D. Elles ont permis des avancées dans les connaissances de ses fonctions et ont confirmé la forte prévalence de sa carence dans les populations du monde.

Cette étude prospective présente la même tendance et retrouve dans la population de la région de Meaux une prévalence de la carence en vitamine D de 95 %. Dans certains sous-groupes, elle était encore plus prononcée que supposé, en particulier chez les hommes dans toutes les tranches d'âge (100 %), chez les personnes recevant un traitement de l'ostéoporose et qui auraient dû être suffisamment supplémentées en vitamine D (94 %) et parmi celles déjà supplémentées (83 %).

Le bénéfice de la prise en charge plus adéquate des personnes concernées pourrait être considérable.

Ainsi, le diagnostic de la carence en vitamine D devrait être évoqué plus facilement par le corps médical, en particulier par les médecins généralistes qui sont en première ligne auprès des patients, ceci d'autant plus que la confirmation du diagnostic est aisée et que la supplémentation est simple, peu coûteuse et bien tolérée. Une attention particulière des médecins serait nécessaire afin qu'ils s'assurent de l'efficacité de la supplémentation qu'ils prescrivent et de sa pérennité.

Cette thèse pourrait être un encouragement pour des chercheurs afin que d'autres études soient entreprises dans le but de traiter efficacement toutes les populations concernées par la carence en vitamine D.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Adami S, Viapiana O, Gatti D et al. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamine D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone* 2008;42:267-70.
2. Affsaps [en ligne]. Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D. Juillet 2009 [consulté le 12.01.2010] Disponible sur [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr).
3. Albertazzi P, Steel SA, Purdie DW et al. Hyperparathyroidism in elderly osteopenic women. *Maturitas* 2002;43:245-9.
4. Aloia JF. African Americans, 25-hydroxyvitamin D, and osteoporosis: a paradox. *Am J Clin Nutr* 2008;88:545S-50S.
5. Anderson F. Vitamin D for older people: how much, for whom and-above all-why? *Age Ageing* 2005;34:425-6.
6. Belaid S, Martin A, Schott A-M et al. La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale. *Presse Med* 2008;37:201-6.
7. Benhamou CL. Les carences et insuffisances en vitamine D : une situation largement répandue, des mesures préventives à mettre en place. *Presse Med* 2008;37:187-90.
8. Beringer T, Heyburn G, Finch M et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in Belfast following fragility fractures. *Curr Res Med Opin* 2006;22:101-5.
9. Bikle D. Nonclassic actions of vitamine D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34 (résumé)
10. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone* 2008;42:597-602.

11. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of Vitamin D on Falls: A Meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752-8.
13. 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.
14. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
15. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2007;86:959-64.
16. Bouüaert C, Vanmeerbeek M, Burette P et al. Déficit en vitamine D chez l'homme âgé vivant à domicile ou en institution en milieu urbain. *Presse Med* 2008;37:191-200.
17. British Columbia-HealthLinkBC [en ligne]. Food Sources of Calcium and Vitamin D. Juin 2007 [consulté le 11.01.2010]. Disponible sur [www.HealthLinkBC.ca](http://www.HealthLinkBC.ca).
18. Cooper C, Javaid K, Westlake S et al. Developmental Origins of Osteoporotic Fracture: the Role of Maternal Vitamin D Insufficiency. *J Nutr* 2005;135:2728S-34S.
19. 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.
20. 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-9S.

21. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-26.
22. Dixon T, Mitchell P, Beringer T et al. An overview of the prevalence of 25-hydroxy-vitamin D inadequacy amongst elderly patients with or without fragility fracture in the United Kingdom. *Curr Med Res Opin* 2006;22:405-15.
23. Ferrari S. Vitamine D dans la prise en charge des patients avec ostéoporose : suffisante ou nécessaire ? [en ligne] *Revue Médicale Suisse*, 13.06.2007, No 115 [consulté le 07.03.2008] Disponible sur [www.medhyg.ch](http://www.medhyg.ch).
24. Filipowicz B, Więckowski W. *Biochemia*. Tome 1. Wprowadzające wiadomości z chemii ogólnej. Składniki chemiczne ustrojów. *Metabolizm (Enzymy)*. Tome 2. *Metabolizm*. Państwowe Wydawnictwo Naukowe. Warszawa - Łódź 1983 (tome 1), 1986 (tome 2). 482 p. (tome 1), 619 p. (tome 2).
25. Finkelstein JS. Calcium plus Vitamin D for Postmenopausal Women – Bone Appétit? *N Engl J Med* 2006; 354:750-2.
26. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S et al. Vitamin D inadequacy among postmenopausal women: a systematic review. *QJM* 2005;98:667-76.
27. Gilchrest BA. Sun exposure and vitamine D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2008;88:570S-7S.
28. Grant WB. Lower Vitamin D Status May Explain the Higher Prevalence of Peripheral Arterial Disease Among African Americans. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1432.
29. Grote J. Vitamine D Deficiency. *JAMA* 2006;295:1002.
30. Heaney RP. Fonctional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1706S-9S.
31. Hirani V, Primatesta P. Vitamine D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. *Age Ageing* 2005;34:485-91.

32. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:1980-2 (The author replies).
33. Holick MF The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. *J Nutr* 2005; 135:2739S-48S.
34. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
35. Jackson C, Gaugris S, Sen SS et al. The effect of cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM* 2007;100:185-192.
36. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
37. Khosla S, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007;356:2293-300.
38. Levis S, Gomez A, Jimenez C et al. Vitamin D Deficiency and Seasonal Variation in an Adult South Florida Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1557-62.
39. Linnebur SA, Vondracek SF, Vande Griend JP et al. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Elderly Ambulatory Outpatients in Denver, Colorado. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:1-8.
40. Lips P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:611-4.
41. Lyman D. Undiagnosed Vitamin D Deficiency in the Hospitalized Patient. *Am Fam Physician* 2005;71:299-304.
42. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Haut Comité de la santé publique [en ligne]. Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France. Juin 2000 [consulté le 8.01.2010] Disponible sur [www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr).
43. Mosekilde L. Vitamine D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62:265-81.

44. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76:187-92.
45. O'Donnell S, Cranney A, Horsley T et al. Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1528-34.
46. Retornaz F, Duque G. Ostéoporose chez le sujet âgé. *Presse Med* 2006;35:1547-56.
47. Robinson JK. Sun Exposure, Sun Protection, and Vitamin D. *JAMA* 2005;294:1541-3.
48. Sahota O. Osteoporosis and the role of vitamin D and calcium–vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency and vitamin D sufficiency. *Age Ageing* 2000;29:301-4.
49. Sato Y, Oizumi K, Kuno H et al. Effect of Immobilization Upon Renal Synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D in Disabled Elderly Stroke Patients. *Bone* 1999;24:271-5.
50. van Schoor NM, Visser M, Pluijm SMF et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 2008;42:260-6.
51. Shane E, Mancini D, Aaronson K et al. Bone Mass, Vitamin D Deficiency, and Hyperparathyroidism in Congestive Heart Failure. *Am J Med* 1997;103:197-207.
52. Simonelli C, Weiss TW, Morancey J et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1069-74 .
53. 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.

54. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS et al. Relationship Between Serum Parathyroid Hormone Levels, Vitamin D Sufficiency, and Calcium Intake. *JAMA* 2005;294: 2336-41.
55. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC et al. Vitamin D Insufficiency among Free-Living Healthy Young Adults. *Am J Med* 2002;112:659-62.
56. Trang HM, Cole DEC, Rubin LA et al. Evidence that vitamin D<sub>3</sub> increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D<sub>2</sub>. *Amer J Clin Nutr* 1998;68:854-8.
57. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469.
58. Vieth R, Chan P-CR, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D<sub>3</sub> intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001;73:288-94.
59. Working Group of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2005;182:281-5.
60. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3.
61. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008;88:558S-64S.



## ANNEXE

### Questionnaire – recueil des données cliniques des patients

#### QUESTIONNAIRE THESE

**Date de recueil : 27.01.2009 au 26.02.2009**

**Recueil : environ 100 malades (toutes les entrées systématiquement)**

Entourer la bonne réponse

**Etiquette :**

**Sexe :** M / F

**Motif d'hospitalisation :**

Rhumatisme inflammatoire

Pathologie mécanique

Autre (infection, problème cardiaque...)

**Mode d'hébergement :**

Institutionnalisé ou non

**Traitement :**

Supplémentation vitamino-calcique en cours : oui / non

Laquelle et dose ?

Traitement de fond de l'ostéoporose : oui / non

Lequel ?

Autres traitements :