

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

25 OHD : 25 hydroxyvitamine D

1,25 OHD : 1,25 hydroxyvitamine D

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation

DBP : vitamin D Binding Protein ; protéine de transport de la vitamine D

ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé

FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23, facteur de croissance des fibroblastes 23

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

HAS : Haute Autorité de Santé

PNNS : Plan National Nutrition Santé

PTH : Parathormone

RXR : Récepteur X de Rétinoïdes

UI : Unité Internationale

UVB : rayon Ultra Violet de type B

VDR : Récepteur de la Vitamine D

VDRE : Vitamin D Response Element ; élément de réponse à la vitamine D

**PLAN:**

**INTRODUCTION**

**HYPOVITAMINOSE D.**

**LES CAMPAGNES DE SANTE PUBLIQUE**

**ETUDE**

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**TABLE DES MATIERES**

## **INTRODUCTION**

### 1. Historique.

Lors des premiers siècles de notre ère Soranos d'Ephèse, médecin grec, décrit des déformations osseuses évocatrices de rachitisme chez les enfants romains.

Des descriptions anatomiques des lésions de rachitisme sont publiées par Daniel Whistler en 1645 et Francis Glisson en 1650 dans son ouvrage De Rachitide.

Durant 2 siècles et demi de nombreux scientifiques évoqueront l'huile de foie de morue ou l'exposition au soleil comme remède anti rachitique. Mais le manque de consensus de la communauté scientifique, peut être favorisé par la mauvaise qualité de l'huile de foie de morue, ne permet pas d'élaborer de stratégie de santé publique pour lutter contre le rachitisme (1).

En 1782 Dale Perceval, médecin anglais a identifié l'huile de foie de morue comme anti rachitique (2).

En 1822 Jędrzej Sniadecki remarque que le rachitisme est significativement plus présent dans les régions polluées et moins exposées au soleil (autour de Varsovie) et identifie le manque d'ensoleillement comme un facteur étiologique du rachitisme (1).

En 1865 A. Trousseau recommande la prise d'huile de foie de morue et l'exposition au soleil afin de lutter contre le rachitisme (2).

En 1919 Edward Mellanby et Elmer McCollum démontrent les propriétés anti rachitiques de l'huile de foie de morue et identifient un de ces composants comme étant la vitamine D (3).

En 1923 le Dr Martha May Eliot démontre au cours d'une grande étude que l'exposition solaire ou la prise d'huile de foie de morue permettent de prévenir et de guérir le rachitisme. Il s'en suivra une grande campagne de santé publique avec un enrichissement de la nourriture en vitamine D et des recommandations d'exposition solaire qui seront une avancée majeure dans la lutte contre le rachitisme (1).

En 1952 Woodward parvient à réaliser la synthèse de la vitamine D, il obtient le prix Nobel de chimie en 1965.

En 1968 De Luca isole la 25 OH vitamine D, produite par le foie, 2 ans plus tard Kodicek et Fraser découvrent la 1-25 OHD synthétisée par le tubule proximal du rein (3).

En 1975, Howle découvre le récepteur nucléaire de la 1-25 OHD et Hausler découvre la protéine de transport de la vitamine D (3).

## 2. La vitamine D, une hormone stéroïde.

### 1. Métabolisme.

Elle existe sous 2 formes: la vitamine D2 (ergocalciferol) et la vitamine D3 (cholecalciferol) qui diffèrent légèrement dans leur structure moléculaire.

Elles sont apportées en petite quantité par l'alimentation (environ 20%), la vitamine D2 étant d'origine végétale alors que la vitamine D3 est d'origine animale, on la trouve principalement dans les poissons gras, le foie, le jaune d'oeuf, le beurre, le lait ... (4)

La majeure partie de la vitamine D provient d'une voie endogène (environ 80%); sous l'effet des rayons UVB (290-315nm) le 7-dehydrocholesterol est transformé en prévitamine D3 qui est instantanément transformée sous l'effet de la chaleur en vitamine D3 (cholecalciferol).

Une exposition trop intense ou trop prolongée provoque une dégradation de la vitamine D produite ce qui permet une régulation de la production de vitamine D et évite une intoxication en cas d'exposition importante au soleil (5).

A ce stade la vitamine D (cholecalciferol + ergocalciferol) est inactive, elle doit subir 2 hydroxylations successives pour devenir active:

-La première se situe au niveau du foie par la D-25-hydroxylase donnant la 25hydroxyvitamineD (25OHD), principal métabolite circulant. Sa demi vie est de 3 à 4 semaines.

-La deuxième se situe principalement au niveau du rein (mais également en petite quantité dans d'autres tissus) par la 1-alpha-hydroxylase donnant la 1,25dihydroxyvitamineD (1,25OHD) qui est la forme active. Sa demi vie est de 4 heures (6).

Au niveau du tubule proximal il existe une voie d'inactivation de la vitamine D par hydroxylation du carbone 24 ; la 24-hydroxylase étant activée par le FGF23 et le calcitriol.

La vitamine D est transportée par la circulation sanguine par la DBP (vitamine D Binding Proteine) car elle est lipophile.

Elle agit au niveau de la cellule par un récepteur cytosolique: le VDR présent dans de nombreuses cellules, qui se lie à la vitamine D pour former un complexe qui est dirigé vers le noyau où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) permettant ainsi l'activation ou l'inhibition de certains gènes par l'intermédiaire de sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) (7).

La vitamine D peut être stockée dans les adipocytes, dont elle régule la différenciation.

## 2. Effets stéroïdes

### 2.1. Actions calciotropes:

- Au niveau intestinal : La vitamine D entraîne une augmentation de l'absorption de calcium et de phosphore au niveau de l'intestin (8).
- Au niveau rénal : la vitamine D entraîne une réabsorption du calcium et du phosphore filtrés (9).
- Au niveau osseux : elle active les ostéoblastes et les ostéoclastes favorisant le remodelage osseux et libérant du calcium, indispensable à la minéralisation osseuse (10).
- Au niveau parathyroïdien : elle inhibe la synthèse de la parathormone (PTH).

Son rôle important dans la régulation du métabolisme phospho-calcique a pour but de constituer un environnement favorable à la minéralisation osseuse, et son déficit a pour conséquence une hypocalcémie et une hyperparathyroïdie qui aboutissent à une ostéoporose voire une ostéomalacie (11).

### 2.2. Actions périphériques:

Il a été démontré la présence dans de nombreuses cellules de l'expression du récepteur à la vitamine D (VDR) et de la 1-alpha-hydroxylase ce qui laisse penser à une action intracrine ou paracrine.

- Au niveau du muscle : elle agit sur la différenciation des myocytes et le transport du phosphate dans le muscle. Une étude in –vitro a démontré que la vitamine D augmente la synthèse de fibres musculaires (12).
- Sur la cancérogénèse : des études aux résultats contradictoires ont été menées concernant le lien entre vitamine D et cancérogénèse mais des modèles expérimentaux montrent que le calcitriol facilite la différenciation cellulaire et exerce des activités anti-inflammatoires, anti-angiogéniques, proapoptotiques et anti-proliférantes (4).
- Au niveau du système immunitaire : la vitamine D entraîne une action stimulatrice sur l'activation des macrophages et des cellules dendritiques et une régulation des cellules du système immunitaire adaptatif ; cellules T, B et NK (13).
- Sur le plan cardiovasculaire : la vitamine D agit sur la tension en réduisant l'activation du système rénine angiotensine et la synthèse de la rénine, et diminuerait le risque d'évènement coronaire ou de décès par accident coronaire (6).
- Sur le diabète : la vitamine D contrôle l'activation de gènes qui sont impliqués dans la réponse insulinaire et le transport du glucose (4).
- Sur le plan neurologique : un taux de vitamine D supérieur à 100 nmol/l agit comme facteur protecteur en diminuant la fréquence des poussées de sclérose en plaque (14).

## **HYPOVITAMINOSE D.**

1. Apports journaliers recommandés par l'académie nationale de médecine (29/05/2012) :

Tableau I : Apports journaliers recommandés par l'Académie Nationale de Médecine (29/05/2012)

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

14-18 ans	400	800	800-1000	4000
19-30 ans	400	800	800-1000	4000
31-50 ans	400	800	800-1000	4000
Allaitement				
14-18 ans	400	800	800-1000	4000
19-30 ans	400	800	800-1000	4000
31-50 ans	400	800	800-1000	4000

AJC : Apports Journaliers conseillés proposés par l'APFAPS ; BME : besoins moyens estimés ; AQR : Apports Quotidiens Recommandés par l'Académie ; NS : Niveaux Supérieurs sans dangers (3).

## 2. Hypovitaminose : définitions.

Afin de définir les valeurs normales d'un paramètre biologique on réalise souvent la moyenne des valeurs trouvées dans un échantillon sain de la population générale mais cette méthode semble difficile à appliquer pour déterminer les valeurs normales de la vitamine D car elle varie trop en fonction de certains facteurs extérieurs tels que l'ensoleillement, les habitudes de vie, la saison, l'âge, etc... Il a donc été retenu de définir le taux normal minimal de vitamine D comme étant celui au dessus duquel il ne survient pas d'effets nocifs pour la santé, et le taux maximal de vitamine D comme étant celui en dessous duquel on n'observe pas de toxicité.

Plusieurs critères peuvent être retenus :

-L'hyperparathyroïdie secondaire : elle survient pour des taux inférieurs à 75 nmol/l

-l'absorption intestinale de calcium : elle augmente pour des valeurs comprises entre 30 et 80 nmol/l et n'augmente plus pour des valeurs supérieures à 80 nmol/l.

-Le rachitisme et l'ostéomalacie apparaîtraient pour des valeurs inférieures à 25 nmol/l (10).

On peut ainsi définir plusieurs seuils :

La carence (<25 nmol/L) : seuil en deça duquel on constate l'apparition d'une maladie (rachitisme et ostéomalacie)

L'insuffisance (de 25 à 75nmol/l) : seuil en deça duquel on constate des perturbations biologiques (augmentation de la PTH)

Le taux recommandé (>75nmol/l) : seuil au dessus duquel on ne retrouve pas de bénéfice supplémentaire (11).

Tableau II : Valeurs seuils de la vitamine D plasmatique et leurs méthodes de détermination. (HAS)

Définitions	ANZBMS, ESA, OA <sup>4</sup> (2005) (34)	ENNS <sup>5</sup> (2006) (35)	Conseil supérieur de la santé (Belgique) (2009) (17)	IOF <sup>3</sup> (2010) (36)	Canadian médical association Osteoporosis Canada (2010) (18)	IOM <sup>1</sup> (2011) (1)	GRIO <sup>2</sup> (2011) (13)	US Endocrine society (2011) (37)	Académie nationale de médecine (2012) (8)
Carence	< 12,5 <sup>†</sup>	< 12,5 <sup>†</sup>	NR	NR	< 25	NR	< 25	< 50	< 30
Insuffisance	12,5 – 25 <sup>‡</sup>	12,5 – 25 <sup>‡</sup>	< 30	NR	25 - 75	NR	25 - 75	52,5-72.5	
	25 - 50 <sup>§</sup>	25 – 50 <sup>§</sup>		NR		NR			
Taux reco.	> 50	NR	> 50	> 75 <sup>¶</sup>	> 75	> 50	75 -175	75 - 250	≈ 50** 75 - 80 <sup>††</sup>
Toxicité	NR	NR	NR	NR	> 250	125*	> 375	> 250	> 250

PTH Iliaire	x			x	x		x	x	x
Absorption Ca					x		x	x	
Chutes					x	x <sup>†</sup>	x		x
Fractures	x			x	x		x	x	
DMO	x				x				
Rachitisme Ostéomalacie	x				x				
Avis d'expert(s)		x <sup>†</sup>	x <sup>‡</sup>	x			x		
Autres						x <sup>†</sup>			

1 : Institute of medicine; 2 : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses; 3 :International osteoporosis foundation ; 4 : Australian New Zealand bone and mineral society, Endocrine society of Australia ostéoporosis Australia; 5 : Etude nationale nutrition santé (15).

### 3. Evaluation de la prévalence de l'hypovitaminose chez la personne âgée



En 2006 une étude nationale nutrition santé (ENNS) a été chargée d'évaluer l'impact du Plan National Nutrition et Santé (PNNS) dont le volet consacré à la vitamine D a donné les résultats suivants :

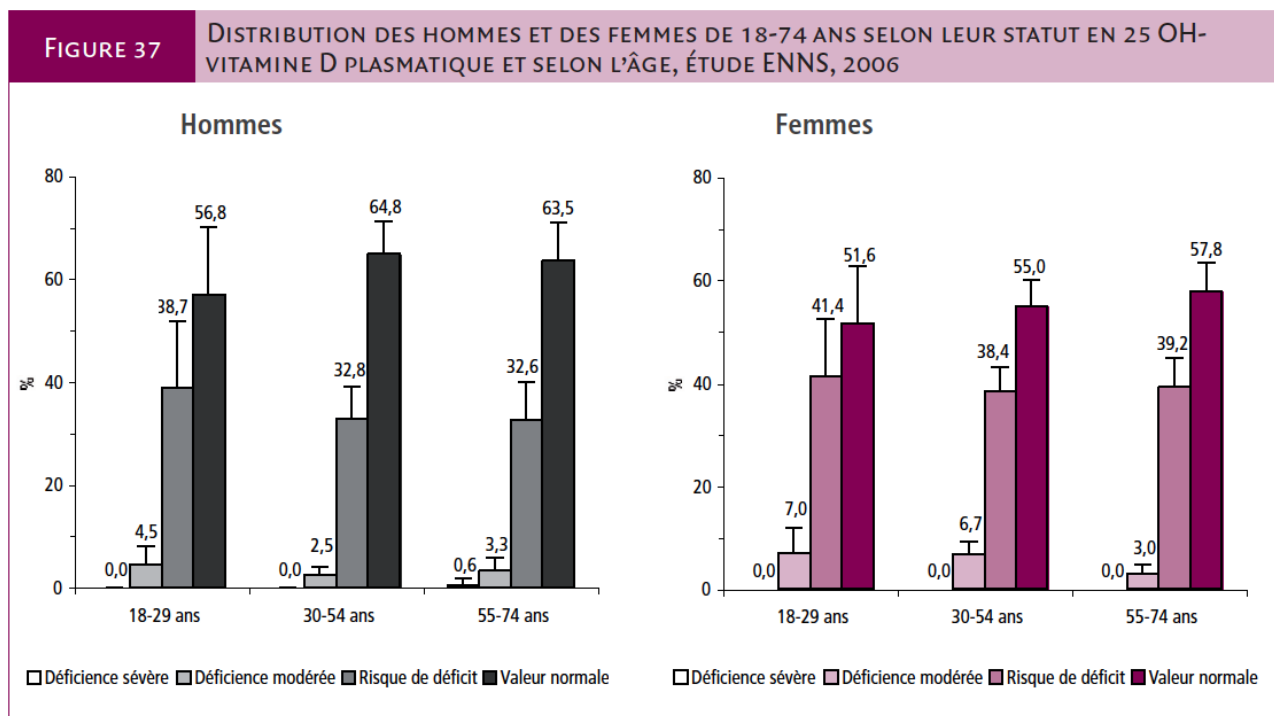


Figure 1 : Distribution des hommes et des femmes de 18-74 ans selon leur statut en 25OHD plasmatique et selon l'âge, étude ENNS, 2006

Déficiences sévères : < 5 ng/ml

Déficiences modérées : de 5 à 10 ng/ml

Risque de déficit : de 10 à 20 ng/ml

Valeur normale : > 20 ng/ml

Ainsi on remarque que plus de la moitié de la population présente un taux supérieur à la normale mais en modifiant le seuil de valeur normale de 20 à 30 ng/ml (soit 75 nmol/L) comme beaucoup d'études récentes le recommandent c'est 80,1 % de la population qui se retrouve en dessous de ce seuil et donc en situation d'hypovitaminose D (16).

#### 4. Les manifestations cliniques et complications de l'hypovitaminose D

##### Ostéoporose/ostéomalacie/rachitisme

Chez l'enfant le déficit en vitamine D est la cause d'un défaut de minéralisation osseuse qui aboutit à des déformations des os longs et une petite taille ; c'est le rachitisme. Chez l'adulte l'hyperparathyroïdisme engendré par le déficit en vitamine D provoque une augmentation de

l'activité ostéoclastique et donc un remaniement osseux qui diminue la densité osseuse, aboutissant à une ostéoporose qui fragilise les os. De même l'activité ostéoblastique est perturbée avec un défaut de minéralisation du tissu ostéoïde ; le tissu osseux ainsi formé est insuffisamment calcifié, il en résulte une fragilité et une déformation osseuse pouvant s'accompagner de douleurs ; c'est l'ostéomalacie (4, 6, 17).

### Fractures

Le déficit en vitamine D étant source de fragilisation osseuse il expose également et logiquement à un plus grand risque de fracture. Ce lien est établi par des études démontrant le lien entre un taux bas de vitamine D et la survenue plus fréquente de fractures de hanche ou non vertébrales. Elles démontrent également que ce taux bas de vitamine D s'accompagne d'une hausse du taux de PTH et des marqueurs de résorption osseuse (N-telopeptide) démontrant la voie par laquelle se fait la fragilisation osseuse (18, 19, 20).

### Faiblesse musculaire et chutes.

Dans le muscle la vitamine D joue un rôle important ; outre la mise en évidence du VDR dans les muscles squelettiques il a été démontré que la vitamine D agissait en favorisant la différenciation cellulaire, le transport du calcium intra cellulaire ou la sensibilité de la cellule musculaire à l'insuline. Ainsi un déficit en vitamine D s'accompagne d'une faiblesse musculaire de localisation plutôt proximale, de myalgies et d'une diminution du nombre de fibres de type 2, la présence de graisse infiltrée dans le muscle semblant majorée (12, 21).

En 2004 Bischoff-Ferrari et al ont démontré sur une population de plus de 60 ans une meilleure fonction musculo-squelettique des membres inférieurs pour des taux sériques de vitamine D (25(OH)D) entre 40 et 94 nmol/l que pour des taux inférieurs à 40 nmol/l (22).

Une étude néerlandaise de 2006, réalisée sur une population âgée de plus de 65 ans, a démontré que le risque de chute était également majoré par un taux de vitamine D <10 ng/ml (23).

En 2001, Pfeifer et al. ont étudié une population de 237 femmes ménopausées en relevant le statut vitaminique D, en évaluant la force musculaire du tronc, en évaluant le balancement du tronc et en relevant les épisodes de chute. Il en ressort que l'hypovitaminose D favorise l'instabilité du tronc, les chutes et les fractures qu'en découlent (24).

### Fonction cognitive

La présence du VDR a également été authentifiée dans le cerveau à de nombreux endroits, notamment ceux impliqués dans les maladies comme la maladie d'Alzheimer qui provoquent un déclin cognitif. Une méta analyse réalisée en 2012 par Etgen et al tend à démontrer qu'un niveau bas de vitamine D s'accompagne d'un risque accru de développer un déclin cognitif. L'une de ces études menée par Llewellyn et al montre une augmentation de 230 % du risque de développer un déclin cognitif pour un taux de vitamine D <20 ng/ml. Enfin, une méta analyse réalisée par Balion et al a comparé le résultats de MMSE de patients âgés et démontre qu'un taux de vitamine D supérieur à 50 nmol/l permet d'obtenir une meilleure moyenne au test que pour un taux inférieur à 50 nmol/l (25, 26, 27, 28).

### Troubles de l'humeur

La vitamine D peut donc influencer le fonctionnement cérébral, vraisemblablement par le biais des nombreux récepteurs présents dans le cerveau et le déficit en vitamine D expose à un plus grand risque de déclin cognitif mais également à un risque accru de dépression. Une étude néerlandaise portant sur 1282 personnes de 65 à 95 ans, parue en 2008, démontre que les personnes présentant une dépression modérée à sévère ont des taux de vitamine D 14% inférieurs aux personnes saines. De même, les taux de PTH sont 5% supérieurs chez les sujets à dépression modérée et 33% chez les sujets à dépression majeure (29).

Une étude koréenne portant sur la population âgée de plus de 20 ans établit que les sujets avec un syndrome dépressif ont un taux plus bas de vitamine D, et que les personnes avec un taux de vitamine D normal présentent moins de signes de dépression (30).

## 5. Intérêt de la supplémentation en vitamine D.

### Diminution de la mortalité

En 2007 une méta analyse menée par le Dr Autier Philippe a rassemblé les résultats de 18 études portant sur 57311 participants afin de déterminer l'impact de la supplémentation en vitamine D sur la mortalité toutes causes. La durée moyenne de ces études était de 5,7 années et les doses administrées variaient de 300 à 2000 UI par jour de vitamine D, la dose moyenne étant de 528 UI par jour. L'association avec une supplémentation calcique n'a pas modifié les résultats qui montrent

une diminution du risque de mortalité toutes causes avec une prise de vitamine D de 7% (SRR 0,93 ; 95% CI ; 0,87-0,99). (31)

Une autre grande méta analyse a été menée en 2011, mise à jour en 2014, par le Dr Bjelakovic G. a démontré une baisse de la mortalité chez les sujets bénéficiant d'une supplémentation en vitamine D3 alors que la supplémentation en vitamine D2 ne montrait pas d'amélioration sur la mortalité (32).

### Réduction du risque de fracture

De nombreuses études ont essayé d'évaluer l'impact de la prise de vitamine D, avec ou non une prise de calcium associée, sur la survenue de fractures vertébrales, non vertébrales ou fractures du col du fémur. Différentes doses de vitamine D ont été apportées et leur répartition variait d'une délivrance quotidienne à une délivrance annuelle.

En 2005 Bischoff-Ferrari et al ont publié une méta-analyse incluant des études randomisées réalisées en double aveugle démontrant l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D sur la diminution du risque de fracture de hanche (moins 26%) ou non vertébrale (moins 23%), avec ou sans supplémentation calcique, pour des doses de 700 à 800 UI par jour alors que 400 UI par jour n'a pas démontré d'efficacité (33).

En 2002 une méta-analyse menée par Papadimitropoulos et al incluant des essais cliniques randomisés démontrait une diminution du risque de fracture vertébrale de 37 % grâce à la prise de vitamine D standard ou hydroxylée (34).

Plus récemment, un groupe de travail formé par l'HAS a réalisé une synthèse des méta analyses publiées de 2009 à 2012 pour évaluer l'efficacité de la supplémentation en vitamine D sur la réduction du risque de fracture. Huit revues systématiques ont été retenues et les résultats ont démontré que la supplémentation en vitamine D, lorsqu'elle est associée à une prise de calcium, réduit le risque de fracture de hanche ou non vertébrale dans une population âgée, à risque de fracture ou vivant en institution. Un taux de 60 nmol/l minimum semble nécessaire pour obtenir cet effet protecteur (34).

Certaines études ne parviennent pas à faire le lien entre prise de vitamine D et réduction du risque de fracture mais la grande disparité des conditions de réalisation de ces études révèle parfois des biais importants tels que l'observance, la population traitée ou les taux initiaux de 25(OH)D sériques. Il apparaît tout de même que les populations à risque ou carencées bénéficient d'un effet protecteur sur le risque de fracture lorsque l'observance est correcte.

### Amélioration de la performance musculaire et réduction du risque de chute

En 2014 est parue une méta-analyse réalisée par Beudart C et al. qui recense depuis 1966 tous les essais cliniques randomisés ayant pour but d'évaluer l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur la fonction musculaire. 30 essais contrôlés randomisés ont été inclus pour un total de 5615 sujets d'âge moyen 61 ans. Les résultats ont révélé une amélioration significative de la force musculaire grâce à une supplémentation en vitamine D, sans effet significatif sur la masse musculaire. Mais le gain de force musculaire était d'autant plus important que le taux sérique de 25(OH)D de départ était plus bas ( $<30$  nmol/l) et que les sujets étaient âgés (plus de 65 ans). (36)

C'est donc naturellement que le lien entre statut vitaminique D et chutes a été étudié pour savoir si, comme la logique le suppose, la supplémentation en vitamine D pouvait apparaître comme un facteur protecteur contre le risque de chute. En 2009 Bischoff-Ferrari et al ont regroupé dans une méta-analyse les résultats de 8 essais contrôlés randomisés intéressant 2426 personnes âgées. Les résultats ont montré que pour des doses quotidiennes de vitamine D comprises entre 700 et 1000 UI on observe une diminution du risque de chute de 19 % alors que pour des doses quotidiennes inférieures à 700 UI par jour cet effet n'est pas observé. Il a également été mis en évidence qu'un taux sérique de 25(OH)D  $> 60$  nmol/l permettait d'obtenir une réduction significative du risque de chute (37).

#### Amélioration des performances cognitives

Assez peu d'études se sont intéressées spécifiquement aux effets de la supplémentation en vitamine D sur les performances cognitives des sujets âgés ne présentant pas de pathologie démentielle mais des études observationnelles ont démontré qu'un apport quotidien de 800 UI de vitamine D (qu'il provienne de la nourriture, de suppléments vitaminiques ou de l'exposition solaire) permettait de diminuer par 5 le risque de développer une maladie d'Alzheimer après 7 ans de suivi. Cette tendance a été confirmée par des études avant-après qui ont démontré une amélioration cognitive des patients supplémentés, qu'ils proviennent de la population générale âgée saine ou qu'ils présentent des signes de déclin cognitif. Cet effet est attendu après 4 semaines de supplémentation lorsqu'elle permet d'atteindre des taux sériques de 25(OH)D supérieurs à 30 ng/ml (soit 75 nmol/L) (38).

## **LES CAMPAGNES DE SANTE PUBLIQUE DE 2008 A 2012.**

### **1. Le Programme National Nutrition et Santé (PNNS).**

C'est un plan de santé publique visant à améliorer l'état de santé des français en établissant des recommandations validées scientifiquement et dirigées vers le public et les intervenants responsables de l'alimentation et de la santé. Il a débuté en 2001 par un premier plan de 2001 à 2005, puis un deuxième de 2006 à 2010 et enfin un troisième plan de 2011 à 2015. Les recommandations visent notamment à lutter contre l'obésité et la dénutrition mais nous allons nous intéresser aux recommandations à l'égard des personnes âgées concernant la supplémentation en vitamine D.

Le PNNS 1 (2001-2005) : objectif : réduire de 25 % de la prévalence des déficiences en vitamine D, faire la promotion de la supplémentation en vitamine D, sans préciser sous quelle forme ni quelle posologie (39).

Le PNNS 2 (2006-2010) : il émet à l'intention des professionnels de santé une guide reprenant l'objectif de réduction de 25 % de la prévalence du déficit en vitamine D, en recommandant une supplémentation de 800 UI de vitamine D par jour délivrées soit quotidiennement, mensuellement, trimestriellement ou tous les 6 mois pour les personnes alitées ou ne bénéficiant pas de 15 minutes quotidiennes d'exposition solaire. Un bilan phosphocalcique est recommandé en cas de doute (40).

Le PNNS 3 (2010-2015) : l'accent est mis sur la consommation de calcium mais il n'est pas mentionné de recommandations pour la supplémentation en vitamine D (41).

### **2. Recommandations du GRIO (11 mai 2011).**

Les recommandations incitent à supplémenter tous les sujets de plus de 65 ans sans dosage préalable car ce sont des sujets à risque et le bénéfice/risque est nettement en faveur d'une supplémentation « à l'aveugle », c'est à dire sans dosage préalable. Mais il est recommandé d'effectuer un dosage chez toutes les personnes nécessitant un taux de vitamine D optimal du fait d'une pathologie associée. On dosera la vitamine D dans les cas suivants :

- exposition solaire insuffisante
- chutes à répétition
- ostéoporose
- maladie chronique
- traitement induisant de l'ostéoporose.

Le schéma de supplémentation est le suivant :

- En cas de dosage une dose de charge adaptée à la profondeur de l'insuffisance ou de la carence puis une dose d'entretien (refaire un dosage après la dose de charge pour en vérifier l'impact).
- En cas de traitement à l'aveugle : donner un équivalent de 800 à 1200 UI par jour délivré quotidiennement, chaque semaine, chaque mois ou trimestriellement (1 ampoule de 100000 UI). (42)

### 3. HAS

Durant la période 2008-2012 l'HAS n'a pas émis de recommandations spécifiques concernant la supplémentation en vitamine D mais un certain nombre de recommandations a été émis concernant des pathologies pouvant impliquer un rôle de la vitamine D.

En 2005 l'HAS avait participé avec la Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale à l'élaboration de recommandations pour la prévention des chutes chez les personnes âgées et préconisait une supplémentation en vitamine D sans nécessairement avoir recours à un dosage sanguin (à hauteur de 800 UI par jour ou 100 000 UI tous les 4 mois).(43)

En 2009 la prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées doit comporter un dosage de la vitamine D afin d'initier une supplémentation en vitamine D si nécessaire.(44)

En 2007, le suivi des transplantés rénaux doit comporter un bilan osseux dont un dosage de la vitamine D, la supplémentation est à adapter en fonction du déficit en vitamine D.(45)

En 2009, dans la prise en charge chirurgicale de l'obésité (chirurgie bariatrique) il est recommandé de réaliser un bilan nutritionnel comportant un dosage de la vitamine D.(46)

### 4. AFSSA : saisine n° 2008-SA-0279 du 9 janvier 2009 portant sur l'évaluation des besoins nutritionnels de la personne âgée fragile ou atteinte de pathologies particulières.

Le travail porte sur l'efficacité d'une supplémentation en calcium et vitamine D sur le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. La plupart des études rapportent que chez le sujet âgé sain cette supplémentation diminue significativement le risque de fracture mais la saisine cite également certaines études qui ne mettent pas en évidence ce lien, surtout pour des doses inférieures aux recommandations habituelles (pour des doses quotidiennes de vitamine D de 400 UI/j). Ainsi au-delà de 500 mg/j de calcium et 600 UI/j de vitamine D il semble y avoir un consensus pour affirmer une diminution du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Les doses recommandées pour un effet protecteur maximal sont 15 ug/j de vitamine D et 1,2 g/j de calcium. En revanche l'effet semble moins évident chez les sujets ayant déjà eu une fracture du fémur ou les

sujets à fort risque de fracture et la supplémentation d'une personne fracturée n'améliore pas le pronostic fonctionnel (47).

## 5. La société américaine d'endocrinologie.

Cette association médicale américaine a émis en 2011 des recommandations concernant la prise en charge des déficits en vitamine D. Les sujets de plus de 70 ans nécessitent au moins 800 UI par jour, la supplémentation est à évaluer en fonction de l'âge et du contexte clinique, les sujets à risques de déficit en vitamine D doivent subir un contrôle sanguin pour affirmer le déficit et adopter un schéma de supplémentation mais il n'y a pas de recommandation qui vise à supplémenter à l'aveugle un certain type de patient (48).

# **6. ETUDE**

## **1. Projet d'étude**

Depuis 2008 on assiste à une véritable explosion du nombre de publications autour de la vitamine D ; une simple recherche du terme « vitamin d » sur un serveur de recherche de publications tel que pubmed nous annonce les résultats suivants :

- De 2000 à 2003 : 5483 articles
- De 2004 à 2007 : 7300 articles
- De 2008 à 2012 : 3 498 526 articles
- De 2010 à septembre 2014 : plus de 4 millions d'articles.

On peut alors s'interroger sur ce regain d'intérêt de la communauté scientifique envers la vitamine D et sur les conséquences que cela peut avoir sur les habitudes de prescription des médecins qui sont d'ailleurs assez mal connues.

L'hypothèse que nous avons formulée est que la prescription de vitamine D par les médecins généralistes a pu être profondément et durablement modifiée par ce flot d'information en majorant le recours à la prescription.

Nous avons donc décidé de mener une étude qui décrit la situation de la prescription de la vitamine D en 2008, en fonction de critères cliniques et des antécédents reconnus comme étant des étiologies



du déficit en vitamine D ou des conséquences de ce déficit. Les critères choisis mélangeront des indications bien connues comme les antécédents de fracture à des critères moins connus ou mis en avant beaucoup plus récemment comme les troubles cognitifs afin d'évaluer l'accueil de ces « nouvelles » indications par les prescripteurs.

Enfin, en pratiquant le même recueil de données en 2012 nous pourrons comparer les 2 périodes et observer l'évolution de cette prescription sur cette période de 4 ans marquée par un foisonnement de publications autour de la vitamine D.

Notre objectif a été de caractériser l'évolution entre 2008 et 2012 de la prescription de vitamine D en termes de prévalence et de motifs de recours, afin d'estimer l'impact des campagnes de santé publique.

## **2. Méthode.**

### **2.1 Population**

Les données proviennent de l'étude EVATELEQ (évaluation des ateliers équilibre) qui est une étude observationnelle prospective de la santé de la population âgée communautaire dont le but est de prévenir les chutes. Les assurés sociaux de plus de 65 ans, vivant à domicile, du département du Rhône ont été contactés par le CES (centre d'examen de santé) pour pratiquer un examen de santé systématique gratuit proposé par la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM).

Ont été inclus dans l'étude les sujets ayant plus de 65 ans, vivant à domicile et se présentant à l'examen de santé.

### **2.2 Déroulement de l'étude**

Les sujets inclus se sont vus proposer un interrogatoire comportant des données cliniques et des antécédents, une analyse biologique du sang et des tests physiques. Cette collecte d'information avait pour but d'explorer :

- Les causes d'hypovitaminose D : le grand âge, le sexe masculin, l'insuffisance rénale, la dénutrition et la polymorbidité.
- Les conséquences de l'hypovitaminose D : les fractures osseuses vertébrales et non vertébrales, les troubles de la marche, les antécédents de chute, la faiblesse musculaire et les troubles cognitifs.

### **Variables cliniques**

Le grand âge correspond à un âge supérieur ou égal à 70 ans.

La malnutrition correspond à un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 21 kg/m<sup>2</sup>, tel que le définit l'HAS en 2007 par la formule de Quételet :  $IMC (kg/m^2) = poids(kg)/taille(m)^2$ .

La polymorbidité a été définie par le fait de prendre au moins 4 classes thérapeutiques différentes chaque jour (en dehors de la substitution vitaminique D).

Les antécédents de fractures non vertébrales et de chute ont été renseignés par le biais d'un questionnaire standardisé.

Les fractures vertébrales ont été définies par le fait d'avoir perdu au moins 3 cm de taille depuis l'âge de 20 ans.

Les troubles de la marche ont été dépistés au moyen du Timed Up and Go test. Il mesure le temps réalisé par le patient pour se lever d'un fauteuil à accoudoirs, marcher 3 mètres, faire demi tour et revenir au fauteuil et s'asseoir. Le test est tout d'abord expliqué au patient puis chronométré lors de la réalisation du test par le patient, à la vitesse la plus naturelle possible. Le test doit être réalisé avec des chaussures normales, dans un endroit calme (sans stimulation extérieure autre que l'examineur) et lumineux. La valeur pathologique de ce test a été définie par un temps de réalisation supérieur à 14 secondes.

La force musculaire a été mesurée grâce à la mesure de la force de préhension palmaire ; elle peut être prise en référence de la force musculaire totale. Elle se mesure avec un dynamomètre hydraulique à main (Jamar ; Sammons Preston, Bolingbrook, Illinois, USA), en kilogramme. Le test est réalisé le patient assis sur une chaise et il doit serrer le plus fort et le plus rapidement possible avec sa main dominante l'appareil. On réalise 3 mesures dont on calcule la moyenne. La diminution de la force musculaire est définie par une valeur comprise dans le tertile le plus bas de la force musculaire.

Les troubles cognitifs ont été dépistés par le test de l'horloge. Le sujet est placé devant une feuille sur laquelle est dessinée un cadran. L'instruction donnée était : « Pouvez-vous s'il vous plaît placer les heures sur le cadran d'horloge ? » ; une bonne réponse correspond au placement correct des nombres 3, 6, 9 et 12 et la présence de tous les autres nombres (1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11). On donne ensuite une deuxième instruction au sujet : « Pouvez-vous placer les aiguilles pour indiquer 11h10 ? » : le sujet devant correctement placer les 2 aiguilles pour indiquer 11h10. Le test est considéré comme réussi si les 2 étapes ont été correctement effectuées.

L'humeur triste a été évaluée en réalisant la mini GDS (Geriatric Depression Scale ou échelle de dépression gériatrique) ; 4 questions sont posées : Vous sentez-vous découragé(e) et triste ? Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ? Etes-vous heureux(se) la plupart du temps ? Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ? Le patient répond par oui ou par non et on compte 1 point si la réponse est oui aux première, deuxième et quatrième questions et 1 point si la réponse est non à la troisième question. Si le score total est supérieur ou égal à 1 on considère qu'il y a une

forte probabilité de dépression ; le sujet est donc comptabilisé comme dépressif ou présentant une humeur triste.

### **Dosage sérique**

Il a exploré la fonction rénale par le calcul de la clairance de la créatinine. Chaque patient a bénéficié d'un dosage de la créatinine qui a permis le calcul de la clairance de la créatinine par le biais de la formule de Cockcroft et Gault :  $(((140 - \text{âge}_{\text{années}}) \times \text{poids}_{\text{kgs}}) / \text{créatininémie}_{\mu\text{mol/L}})$ , multiplié par un facteur 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme. L'insuffisance rénale est définie par une clairance inférieure à 60 ml/min.

### **2.3 Analyse statistique**

Les caractéristiques des participants ont été synthétisées en utilisant les fréquences et les pourcentages ou les moyennes et les écarts type, selon le cas. Comme le nombre d'observations est supérieur à 40 les comparaisons n'ont pas été modifiées par des erreurs de répartition et aucune transformation n'a été appliquée.

Tout d'abord les comparaisons entre les participants recrutés en 2008-2009 et en 2011-2012 ont été réalisées en utilisant le test du Chi-2.

Deuxièmement les comparaisons entre les participants supplémentés en vitamine D ont été réalisées en fonction de la période de recrutement en utilisant le test du Chi-2.

Troisièmement, les comparaisons entre les participants séparés en 2 groupes supplémentés ou non en vitamine D ont été réalisées selon le test du Chi-2 ou le test de Student, selon les cas.

Quatrièmement, la régression logistique univariable a été utilisée pour examiner le lien entre les indications de supplémentation en vitamine D (variable indépendante : causes et conséquences de l'hypovitaminose D) et l'utilisation d'une supplémentation vitaminique D (variable dépendante).

Enfin, un arbre de classification algorithmique (CHAID algorithme) a été réalisé pour chaque période de recrutement. Cette technique divise un groupe parent en 2 sous groupes (ce qui s'appelle un nœud) dont les variables sont homogènes et les résultats sont distincts. L'algorithme de partition débute avec la variable commune et divise au seuil qui maximise la différence entre les résultats des 2 sous groupes. Pour chaque fin de nœud la probabilité d'une supplémentation en vitamine D a été calculée en utilisant avec la fin de nœud avec la plus faible proportion de participants utilisant la supplémentation en vitamine D comme référence.

A été considéré comme significatif une valeur de P inférieure à 0,05. Les statistiques ont été réalisées en utilisant SPSS(version 19.0 ; SPSS, Inc., Chicago, IL).

### 3. Résultats.

La cohorte était composée de 1192 patients en 2008-2009 et 1084 en 2011-2012. 153 soit 12,8% étaient supplémentés en vitamine D en 2008-2009 alors que 236 soit 21,8 % étaient supplémentés en 2011-2012 ce qui constitue une augmentation de près de 70% de la proportion de personnes bénéficiant d'une supplémentation en vitamine D. (Tableau 1)

Sur les 1084 patients de 2008-2009 236 ont bénéficié d'un dosage de la créatinine révélant 97 patients atteints d'insuffisance rénale (soit 41,1%). En 2011-2012 866 des 1084 patients ont bénéficié d'un dosage de la créatinine révélant 321 patients insuffisants rénaux (soit 37,1%). (Tableau 1)

839 personnes ont renseigné le critère d'antécédent de fracture non vertébrale ; 475 en 2008-2009 dont 73 ont répondu positivement (soit 15,4%) et 364 en 2011-2012 dont 54 ont répondu positivement (soit 14,8%).

1793 personnes ont effectué un test de marche ; 1089 en 2008-2009 dont 139 ont révélé un trouble de la marche (soit 12,8%) et 704 en 2011-2012 dont 88 ont révélé un trouble de la marche (soit 12,5%).

Si on compare les caractéristiques des sujets de 2008-2009 et de 2011-2012 on constate que du point de vue des causes d'hypovitaminose D on a une population moins nombreuse dans le grand âge (de 47,7% à 37,9% de plus de 70 ans,  $p<0,001$ ), la proportion d'homme, la malnutrition, la polymorbidité et l'insuffisance rénale sont sensiblement comparables ( $p>0,05$ ). (Tableau 1)

Toujours en comparant les sujets de 2008-2009 et de 2011-2012 mais cette fois du point de vue des complications de l'hypovitaminose D on remarque qu'entre les 2 périodes on a une diminution des fractures vertébrales (de 31,8 à 25,4%,  $p=0,001$ ), des chutes (de 39,9 à 33,6%,  $p=0,002$ ), de la faiblesse musculaire (de 36,9 à 27,6%,  $p<0,001$ ), des troubles cognitifs (de 25,4 à 16,4%,  $p<0,001$ ) et des troubles de l'humeur (de 28,9 à 22,5%,  $p=0,001$ ) alors que les fractures non vertébrales (de 15,4 à 14,8 %,  $p=0,831$ ) et les perturbations de la marche (de 12,8 à 12,5%,  $p=0,870$ ) sont sensiblement comparables. (Tableau 1)

En analysant la population supplémentée en vitamine D on remarque qu'elle est proportionnellement moins nombreuse en 2011-2012 qu'en 2008-2009 en ce qui concerne le grand âge (de 58,2 % à 45,8%,  $p=0,0017$ ), l'insuffisance rénale (de 71,4% à 38,6%,  $p=0,004$ ), la polymorbidité (de 54,2% à 38,1%,  $p= 0,002$ ), les antécédents de fracture vertébrale (de 46,4% à 31,8%,  $p= 0,004$ ) ou de chute (de 55,6% à 40,3%,  $p=0,003$ ), de faiblesse musculaire (de 72,5% à 47,9%,  $p<0,001$ ), de troubles cognitifs (de 26,8 % à 16,1% ,  $p=0,010$ ) et de troubles de l'humeur ( de 45,1% à 31,4%,  $p=0,006$ ). Le critère qui a progressé est le sexe masculin (de 3,3% à 13,1%,

$p=0,001$ ) alors que 3 critères n'ont pas évolué significativement : la malnutrition ( $p=0,763$ ), l'antécédent de fracture non vertébrale ( $p=0,351$ ) et les troubles de la marche ( $p=0,943$ ). (Tableau 2).

Pour la période 2008-2009 on constate que la supplémentation en vitamine D est effective pour les sujets de grand âge ( $p=0,005$ ), les insuffisants rénaux ( $p=0,003$ ), les sujets dénutris ( $p=0,010$ ) et les sujets polymorbides ( $p<0,001$ ), chez les personnes ayant eu une fracture vertébrale ( $p<0,001$ ), une fracture non vertébrale ( $p=0,049$ ), ayant un antécédent de chute ( $p<0,001$ ), une faiblesse musculaire ( $p<0,001$ ) et un trouble de l'humeur ( $p<0,001$ ). La supplémentation n'est pas réalisée chez les hommes (seuls 3,3% des personnes supplémentées sont des hommes contre 59,7% de la population non supplémentée:  $p<0,001$ ). Il n'y a pas de différence significative entre les personnes supplémentées ou non présentant des troubles de la marche ou des troubles cognitifs. La supplémentation en vitamine D est donc réalisée pour 4 causes sur 5 et 5 conséquences sur 7 de l'hypovitaminose D. (Tableau 3)

En moyenne les sujets supplémentés présentent 1,95 cause d'hypovitaminose D ce qui n'est pas significativement différent de ce que présentent les sujets non supplémentés (1,63 cause en moyenne), il n'y a donc pas de lien entre la présence de causes d'hypovitaminose D et la supplémentation en vitamine D ( $p=0,182$ ). Par contre il y a significativement plus de conséquences de l'hypovitaminose D (en moyenne 3,39) chez les sujets supplémentés que chez les sujets non supplémentés (2,77 en moyenne), on peut donc établir un lien entre la présence de ces conséquences et la décision de prescrire une supplémentation vitaminique D ( $p<0,001$ ).

Si on considère la totalité des critères de substitution on constate qu'il y a significativement plus de critères de substitution chez les sujets supplémentés en vitamine D que chez les sujets non supplémentés. (Tableau 3)

Pour la période 2011-2012 on constate que la supplémentation en vitamine D est effective pour 3 causes sur 5 : pour le grand âge ( $p=0,005$ ), chez les sujets dénutris ( $p=0,003$ ) et les sujets polymorbides ( $p<0,001$ ) et pour 4 conséquences sur 7 : chez les personnes ayant un antécédent de fracture vertébrale ( $p=0,011$ ), de chute ( $p=0,014$ ) chez les gens présentant une faiblesse musculaire ( $p<0,001$ ) et un trouble de l'humeur ( $p<0,001$ ). On remarque que la supplémentation n'est toujours pas réalisée chez les hommes (13,1% des personnes supplémentées sont des hommes alors que 60,3% des personnes non supplémentées sont des hommes,  $p<0,001$ ). Il n'y a pas plus de supplémentation en vitamine D chez les sujets insuffisants rénaux, ceux qui ont eu un antécédent de fracture non vertébrale, ceux qui ont une marche altérée ou chez les sujets qui présentent des troubles cognitifs. (Tableau 4)

De même qu'en 2008-2009 les causes d'hypovitaminose D sont aussi fréquentes chez les sujets supplémentés que chez les sujets non supplémentés ( $p=0,343$ ), par contre il y a significativement plus de complications de l'hypovitaminose D chez les sujets supplémentés (2,69 en moyenne) que chez les sujets non supplémentés (2,25 en moyenne) ce qui permet d'établir un lien entre la présence de ces complications et la prescription de vitamine D ( $p=0,012$ ). Par contre si l'on considère la totalité des 12 critères de substitution on note qu'il n'y a pas de différence significative entre les personnes substituées ou non en vitamine D. (Tableau 4)

Le modèle de régression logistique nous apprend que le nombre de causes d'hypovitaminose D n'est pas associé à la supplémentation en vitamine D ni en 2008-2009 ( $p=0,184$ ) ni en 2011-2012 ( $p=0,342$ ), il n'y a donc pas plus de chance d'être supplémenté pour les patients présentant des causes d'hypovitaminose D. Par contre le nombre de complications est associé au fait de recevoir une supplémentation en 2008-2009 ( $p<0,001$ ) avec 43% de chance en plus d'être supplémenté si on présente une conséquence de l'hypovitaminose, et en 2011-2012 ( $p=0,014$ ) avec 36% de chance en plus d'être supplémenté si on présente une conséquence de l'hypovitaminose. On peut donc établir un lien entre la présence de complications de l'hypovitaminose D et la prescription d'une supplémentation en vitamine D. (Tableau 5)

L'arbre de classification des prédictions d'utilisation de la vitamine D nous apprend que :

- en 2008-2009 les critères exposant le moins à une supplémentation en vitamine D sont le genre masculin et l'absence de troubles cognitifs (0,2% des sujets présentant ces 2 critères sont supplémentés) alors que les critères exposant le plus sont le genre féminin et la polymorbidité (41,9% présentant ces 2 critères sont supplémentés). On a donc près de 200 fois plus de chances (198,53 fois exactement) d'être supplémenté si on est une femme polymorbide qu'un homme sans troubles cognitifs. (Figure 1)

- en 2011-2012 les critères exposant le moins à une supplémentation en vitamine D sont le genre masculin et l'absence de troubles de l'humeur (4,9% des sujets présentant ces 2 critères sont supplémentés) alors que les critères exposant le plus à une supplémentation en vitamine D sont le genre féminin, la polymorbidité et les troubles de la marche (67,7% présentant ces 3 critères sont supplémentés). On a donc 13,8 fois plus de chance d'être supplémenté en vitamine D si on est une femme polymorbide avec des troubles de la marche que si on est un homme sans troubles de l'humeur. De même si on choisit le critère d'insuffisance rénale à la place des troubles de la marche on observe que l'on a 7,98 fois plus de chances d'être supplémenté en vitamine D si on est une femme polymorbide avec une insuffisance rénale qu'un homme sans troubles de l'humeur. (Figure 2)

### Comparaison des résultats avec la littérature.

Age : selon l'INSEE, en 2008-2009 la population de plus de 70 ans représente 75,8% des plus de 65 ans (pour 47,7% dans notre étude) et en 2011-2012 les plus de 70 ans représentaient 74,5% des plus de 65 ans (pour 37,9% dans notre étude) (49).

Sexe : selon l'INSEE, en 2008-2009 la population masculine représentait 41,1% des plus de 65 ans (pour 52,4% dans notre étude), et en 2011-2012 la population masculine représentait 41,65% des plus de 65 ans (pour 50 % dans notre étude) (49).

Insuffisance rénale : dans une étude de 2004-2005 (Prévalence de la maladie rénale chronique chez les personnes âgées de 70 ans - Etude des 3 cités- Ville de Bordeaux) la prévalence de l'insuffisance rénale chez les personnes de plus de 70 ans est de 28%. Dans notre étude elle se situe à 41,1% en 2008-2009 et 37,1 % en 2011-2012 pour des personnes de plus de 65 ans, ce qui est supérieur à ce qui a été trouvé à Bordeaux malgré le fait que la population étudiée intègre des personnes plus jeunes (entre 65 et 70 ans) tout en sachant que l'insuffisance rénale se majore avec l'âge (50, 51).

Dénutrition : de grandes études européennes montrent que la prévalence de la dénutrition des personnes âgées vivant à domicile atteint 4 %. Mais selon les études on observe une grande variabilité en fonction des critères de dépendance observés et la dénutrition peut atteindre 25 à 30 % (52, 53, 54, 55, 56).

Polymorbidité : L'un des principaux enjeux du vieillissement de la population, lié à l'allongement de l'espérance de vie, est lié la formation d'un groupe de personnes âgées qualifiées de « fragiles » en raison d'attributs médico-sociaux spécifiques combinant une accumulation de pathologies chroniques évoluées, appelée polymorbidité, une perte d'indépendance et d'autonomie, et une modification des liens sociaux et familiaux. En France, la prévalence de la fragilité peut être estimée à près de 35% des personnes de 60 ans et plus (57).

Fracture vertébrale : dans l'étude EVOS (1996) la prévalence des fractures vertébrales est évaluée pour les personnes entre 65 et 69 ans à 12% chez les hommes et 13% chez les femmes, entre 70 à 74 ans à 13% chez les hommes et 17% chez les femmes et atteint 18% chez les hommes et 25% chez les femmes pour les 75 à 79 ans. Dans notre étude les plus de 65 ans présentent 31,8% de fractures vertébrales en 2008-2009 et 25,4% en 2011-2012. Cette différence peut s'expliquer par le

fait que la méthode de détection des fractures n'est pas la même car dans l'étude EVOS la détection est radiologique alors que dans notre étude elle se fait par un critère clinique (perte de 3 cm de taille). (58)

Fracture non vertébrale : Les principales fractures non vertébrales sont représentées par la fracture de l'extrémité supérieure du fémur et la fracture du poignet. Ces fractures résultent généralement de la combinaison d'un os fragilisé par l'ostéoporose et d'un mécanisme traumatique qui est généralement une chute. En France, près de 80 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur ont été recensées en 2009 (59). En 2007, les patients hospitalisés pour une fracture du col étaient à 76 % des femmes, d'âge moyen 83 ans.

Chute : d'après une étude publiée en 1995, on estime que près d'un tiers des plus de 65 ans chute au moins une fois dans l'année. Ce qui correspond aux données retrouvées dans notre étude puisqu'en 2008-2009 nous avons 39,9% de chuteurs et en 2011-2012 nous avons 33,6% de chuteurs (60, 61).

Déficit cognitif : dans une étude de 2009 R. C. Petersen a réalisé une synthèse des différentes évaluations de la prévalence du déficit cognitif léger (MCI) de 2001 à 2008 chez les personnes âgées et retrouve entre 14 et 18 % en moyenne de MCI chez plus de 70 ans. Pour les plus de 65 ans, hormis une étude qui retrouve 3,2% de MCI les résultats varient de 16,1 à 23,4% de MCI. Dans notre étude le taux d'anomalies relevées au test de l'horloge varie entre 16,4% et 25,4% ce qui est sensiblement comparable aux résultats de la littérature (62).

Humeur triste : la prévalence de la dépression du sujet âgé est difficile à évaluer car elle est souvent sous diagnostiquée et peut varier selon la définition qui est faite du syndrome dépressif et des moyens de le dépister. Néanmoins en 2004 le Dr Helmer C. publiait une étude qui relevait de 8 à 16 % de signes de dépression pouvant nécessiter un traitement chez les personnes de plus de 65 ans (63, 64). Dans notre étude ce taux varie de 22,5% en 2011-2012 à 28,9 % en 2008-2009 ce qui est un peu plus élevé et pourrait correspondre au taux de prévalence de la dépression chez les personnes âgées consultant un médecin généraliste (de 15 à 30 %), si on considère que notre population se rapprocherait un peu plus d'une population consultante car elle fait la démarche de se rapprocher d'un centre de consultations.

La prescription en 2008 chez la personne âgée (65).

En 2008 une étude observationnelle prospective a analysé le taux de supplémentation en vitamine D



d'une population âgée (de plus de 65 ans) en fonction des causes de déficit en vitamine D (grand âge, sexe masculin, insuffisance rénale, dénutrition, et polymorbidité) et des conséquences du déficit en vitamine D (fractures osseuses vertébrales et non vertébrales, troubles de la marche, antécédents de chutes, faiblesse musculaire, et troubles cognitifs).

Il apparaît que la supplémentation en vitamine D est effective chez les patients présentant des conséquences du déficit en vitamine D mais pas chez les patients présentant des causes de déficit en vitamine D (il y a significativement plus de conséquences de l'hypovitaminose D chez les sujets supplémentés que chez les non traités alors que le nombre de causes est sensiblement identique dans ces 2 catégories). La supplémentation arrive donc trop tard au moment où les patients ont développé des pathologies liées au déficit en vitamine D.

Dans le détail on remarque que les hommes ne bénéficient pas d'une supplémentation en vitamine D (seulement 3,3%), alors que la dénutrition mais surtout la polymorbidité sont des causes qui, individuellement, sont à l'origine d'une supplémentation en vitamine D (il y a 8,69 fois plus de chances d'être supplémenté pour un sujet polymorbide et un sujet supplémenté a 9,29 fois plus de chances d'être polymorbide). Parmi les conséquences de l'hypovitaminose D ce sont les antécédents de fracture (vertébrale ou non), les antécédents de chute et la diminution de la force musculaire qui sont à l'origine d'une supplémentation en vitamine D.

#### **4. Discussion.**

Tout d'abord on remarque que la proportion de la population supplémentée en vitamine D a nettement augmentée passant de 12,8 % en 2008-2009 à 21,8 % en 2011-2012 dans la cohorte des participants recrutés. On peut donc en déduire que la prescription de vitamine D par les médecins généralistes a progressé en quantité et on peut probablement y voir là la conséquence des campagnes d'information et de recommandation des dernières années ainsi que de la multiplication du nombre de publications scientifiques autour de la vitamine D. Le pourcentage de patients supplémentés reste cependant encore beaucoup trop faible au regard de la proportion de patients carencés ou en situation d'hypovitaminose D (environ 80%).

Un peu plus en détail on remarque qu'en 2011-2012, comme en 2008-2009, les complications sont significativement plus nombreuses chez les personnes supplémentées en vitamine D que chez les personnes non supplémentées au contraire des causes qui ne sont pas plus nombreuses chez les personnes non supplémentées ; ce sont donc toujours les conséquences du déficit en vitamine D qui amènent à prescrire une supplémentation et non les causes ; la prescription de vitamine D par les

médecins généralistes arrive donc toujours trop tard au stade où les patients ont développé des pathologies liées à un déficit en vitamine D.

En 2008-2009 4 des 5 causes d'hypovitaminose D (à l'exception du sexe masculin) sont associées à une prise de vitamine D alors qu'en 2011- 2012 l'insuffisance rénale n'en fait plus partie (tableaux 3 et 4). D'autre part on observe une nette diminution de la présence de 3 critères sur 5 (grand âge, insuffisance rénale et polymorbidité) chez les personnes supplémentées entre les 2 périodes (tableau 2). On peut donc en conclure que les causes, même si certaines restent encore associées à la prise de vitamine D, sont moins prises en comptes par les prescripteurs dans leur décision d'administrer de la vitamine D. Un critère peut sembler souffrir d'un biais de recrutement c'est le grand âge dont la population intégrée à l'étude est significativement moins nombreuse en 2011-2012 qu'en 2008-2009. A noter que le sexe masculin a progressé dans son accès à la supplémentation en vitamine D de 3,3 à 13,1% mais reste toujours insuffisamment traité ; la faute probablement à une moins bonne médicalisation de la population masculine et peut être une prise en charge plus systématique de l'ostéoporose (induisant une prescription de vitamine D) chez la femme que chez l'homme. En 2011, 77% des dosages de vitamine D ont été réalisés pour des femmes et 46% ont été réalisés pour des femmes de 50 à 79 ans.

La malnutrition est la cause d'hypovitaminose D qui est tout autant prise en compte en 2008-2009 qu'en 2011-2012 ; or dans ce contexte général de diminution de la prise en compte des causes d'hypovitaminose D on peut le voir comme une relative progression de l'intérêt porté par les médecins à ce critère. Ceci peut s'expliquer par les récentes recommandations du PNNS qui dans sa dernière version (2011-2015) accorde de plus en plus d'importance à la dénutrition face à l'obésité (66).

En ce qui concerne les conséquences de l'hypovitaminose D ; en 2008-2009, 5 des 7 critères sont associés à la prise de vitamine D. Les perturbations de la marche n'y figurent pas mais cela s'explique très probablement par le fait que ce critère n'est pas toujours facile à diagnostiquer en pratique au cabinet médical ; la réalisation du « time up and go » nécessite un peu de place, de temps et ne fait pas partie des examens pratiqués en routine au cabinet. Le déficit cognitif n'est pas non plus un critère retenu pour la prescription de vitamine D ; son association avec le déficit en vitamine D est probablement encore très méconnue de la population médicale et la réalisation d'un MMS au cabinet est un examen long qu'il est parfois difficile de réaliser lors d'une consultation. D'autre part des déficit mineurs, débutants peuvent parfois passer inaperçus, le MMS n'étant pas un examen de routine mais un examen souvent pratiqué après une plainte ou un point d'appel clinique. Ces 2 critères (perturbation de la marche et déficit cognitif) ne sont toujours pas retrouvés associés à

la prise de vitamine D en 2011-2012, certainement pour les mêmes raisons mais un autre critère ne figure plus parmi ceux qui étaient associés à la prise de vitamine D et c'est plus étonnant ; il s'agit des antécédents de fracture non vertébrale. Cela semble étonnant car le rôle de la vitamine D dans sa lutte contre l'ostéoporose et la prévention des fractures est bien connu et incite depuis longtemps à prescrire la vitamine D chez les patients âgés ostéoporotiques (en 2006 l'HAS et l'AFSSAPS ont émis des recommandations visant à corriger un déficit en calcium et vitamine D avant tout traitement médicamenteux de l'ostéoporose). Les antécédents de fracture vertébrale ou de chute sont d'ailleurs toujours associés à la prise de vitamine D. On peut tenter de l'expliquer par le fait que les antécédents de fractures vertébrales subissent, comme le reste des critères, un léger recul d'intérêt, étant un peu moins associés à la prise de vitamine D, mais que leur association avec la supplémentation en vitamine D était statistiquement déjà très limitée en 2008-2009 ( $p=0,049$  pour un seuil à 0,05) et qu'après un recul de 22,4 % à 16,8 %, bien que non significatif statistiquement ( $p=0,351$ , tableau 2) est suffisant pour ne plus être associé à la prise de vitamine D en 2011-2012.

On remarque également un net recul (significatif statistiquement cette fois) de 4 autres conséquences de l'hypovitaminose entre les 2 périodes (les fractures vertébrales, les chutes, la force musculaire et les troubles de l'humeur, tableau 2) et bien qu'elles restent associées à la prise de vitamine D en 2011-2012 leur recul étaye la thèse selon laquelle c'est la totalité des critères de supplémentation qui subit un recul d'intérêt dans la décision de prescrire la vitamine D.

Ce résultat est à pondérer cependant par le fait que certaines conséquences de l'hypovitaminose D semblent souffrir d'un biais de recrutement ; ces critères étant moins présents dans la cohorte de 2011-2012 que dans celle de 2008-2009 (fracture vertébrale, chute, faiblesse musculaire, troubles cognitifs et humeur triste) il est normal qu'ils soient moins représentés parmi la population qui prend de la vitamine D.

Enfin, si on considère la totalité des 12 critères de supplémentation on remarque qu'en 2008-2009 l'association entre ces critères et la prise de vitamine D est évidente alors qu'en 2011-2012 le lien n'est statistiquement plus présent, révélant une nouvelle fois un recul d'intérêt de ces critères dans la décision du médecin traitant de prescrire de la vitamine D.

En résumé on peut dire qu'entre 2008-2009 et 2011-2012 on a une très nette augmentation du nombre de personnes supplémentées en vitamine D mais le profil des personnes supplémentées fait apparaître pour chacune de ces 2 périodes une moindre prise en compte des causes d'hypovitaminose D (et particulièrement du sexe masculin même s'il progresse) par rapport aux conséquences et une diminution de l'intérêt accordé à ces critères (causes et conséquences) entre les 2 périodes.

La diminution de l'intérêt porté aux critères malgré l'augmentation du nombre de personnes

supplémentées peut être la conséquence du recours plus fréquent au dosage de la vitamine D chez des patients ne présentant pas nécessairement de causes ou conséquences du déficit en vitamine D mais qui ont bénéficié d'un dosage parfois « systématique » ou motivé par d'autres critères aboutissant au diagnostic d'hypovitaminose et donc d'une supplémentation en vitamine D. Ainsi le recrutement des patients supplémentés ne se fait plus par la manifestation de signes cliniques en lien avec un déficit en vitamine D mais sur des critères biologiques.

Les données chiffrées délivrées par la CNAMTS corroborent cette hypothèse en révélant que depuis 2005 le nombre de dosages de la vitamine D a été multiplié par 10 : augmentant de 250% entre 2007 et 2009, atteignant 6,3 millions de dosage en 2011 puis 8,1 millions en 2012, représentant le premier poste de dépense pour la biologie soit 144 millions d'euros. Le dosage de la vitamine D aurait été plus fréquemment intégré au bilan phosphocalcique.

Ce dosage a été réalisé à 74% en 2011 par des médecins généralistes pour des femmes à 77% (hors dosage intra-hospitalier). Ceci démontre bien le rôle essentiel du médecin généraliste comme acteur de santé publique et sa faculté à adapter sa prise en charge en fonction des recommandations émises par les différents organismes référents.

Devant la recrudescence de prescriptions du dosage de la vitamine D et donc de son remboursement par la sécurité sociale la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) a décidé de saisir l'HAS début 2013 afin de définir les règles de prescription et de prise en charge du dosage de la vitamine D (de ses dérivés mono et di hydroxylés).

La CNAM avance qu'entre 2007 et 2009 la prescription de ce dosage a progressé de 250 % et a été multipliée par 10 depuis 2005, le montant total du remboursement de cet acte étant évalué à 92 millions d'euros en 2011.

En octobre 2013 l'HAS rendait son rapport d'évaluation technologique concluant que le dosage préalable de la vitamine D n'apporte pas la preuve d'une meilleure prise en charge des conséquences du déficit en vitamine D. En conséquence l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) a décidé de restreindre le remboursement du dosage de la vitamine D à de très rares indications: suspicion de rachitisme, suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal, avant et après une chirurgie de l'obésité, et personnes âgées sujettes aux chutes répétées (67).

Les conclusions du rapport de l'HAS ont été vivement critiquées par une grande partie de la communauté médicale dont certains experts ayant pris part au rapport , le jugeant trop restrictif et exposant au développement des pathologies liées au déficit en vitamine D (68).

## **5. Perspectives.**

Il semble que la prise en charge de l'hypovitaminose D ait amorcé cette année 2014 un virage important. Après la prise de conscience du monde médical de l'importance du rôle de la vitamine D qui s'est traduite par un dépistage de plus en plus fréquent de l'hypovitaminose D biologique, la forte restriction de la prise en charge du dosage biologique de la vitamine D va conduire les médecins à reconsidérer leur stratégie de supplémentation en fonction du contexte clinique du patient et savoir détecter les situations à risque afin de procéder à une supplémentation sans dosage biologique préalable.

Il semble important de renforcer la communication autour des critères de supplémentation évoqués dans cette étude, et plus particulièrement autour des causes d'hypovitaminose D afin d'intervenir plus précocement dans la constitution de ces déficits.

Les critères qui pourraient être mis en avant sont l'insuffisance rénale, les perturbations de la marche et les déficits cognitifs car ils sont méconnus ou en recul et il convient de rappeler que les fractures surviennent plus fréquemment sur un terrain ostéoporotique favorisé par un déficit en vitamine D. Il serait également souhaitable de faciliter l'accès du patient aux examens de dépistage des perturbations de la marche ou des déficits cognitifs, en concertation avec les médecins généralistes pour que ces examens soient pratiqués au cabinet si il semble possible de les intégrer fréquemment aux consultations, soit réalisés par des organismes de santé publique tels que l'IRSA (Institut inter Régional pour la Santé) lors de visites de routine.

Enfin, la surveillance de la prévalence de l'hypovitaminose D en fonction des critères de cette étude au cours des prochaines années est un point essentiel qui permettra de renseigner sur l'impact de la restriction de la prise en charge du dosage de la vitamine D par la sécurité sociale et permettra de voir l'évolution en quantité et qualité de la prescription de vitamine D.

## **CONCLUSION**

La nette progression de l'intérêt porté par la communauté scientifique et médicale à la vitamine D lors de ces dernières années s'est traduite par une forte progression de la prescription de vitamine D entre 2008 et 2012. Mais cette progression semble résulter d'un recours plus fréquent au dosage sanguin de la vitamine D alors que la supplémentation initiée selon des critères cliniques est en net recul et prend en compte les conséquences du déficit en vitamine D plutôt que les causes.

Dans un contexte de restriction stricte de la prise en charge du dosage de la vitamine D par la sécurité sociale il serait souhaitable de remettre en avant les critères cliniques dans la décision du médecin traitant de prescrire la vitamine D, et notamment les critères favorisant ce déficit afin de réaliser une supplémentation plus précoce des sujets déficitaires.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. SOLAR ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. *Am J Public Health*. 2007;97:1746–54. doi: 10.2105/AJPH.2006.091736
2. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. La vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. *Archives de pédiatrie*. Mars 2012, Vol 19, n°3, pp. 316-328
3. Salle B, Duhamel JF, Souberbielle JC. Académie nationale de médecine. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266-81
5. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006 Sep;92(1):4-8
6. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73
7. Institute of Medicine, Ross,AC, Taylor,CL, Yaktine,AL, Del Valle,HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academics Press; 2011
8. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Med* 2009;38(1):43-54
9. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 80, No. 6, 1689S-1696S, December 2004
10. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73-8.
11. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005 Jul;16(7):713-6
12. Girgis et al. The Vitamin D Receptor (VDR) Is Expressed in Skeletal Muscle of Male Mice and Modulates 25-Hydroxyvitamin D (25OHD) Uptake in Myofibers. 2014 Sep;155(9):3227-37
13. Saggese G, Federico G, Balestri M, Toniolo A. Calcitriol inhibits the PHA-induced production of IL-2 and IFN-gamma and the proliferation of human peripheral blood leukocytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecules. *Journal of endocrinological investigation*. 1989 May;12(5):329-35
14. Audran M, Briot K. Analyse critique du déficit en vitamine D. *Revue du rhumatisme* 2010;77:139–143
15. HAS. Note de cadrage. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Janvier 2013
16. Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) : Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les

indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Colloque du programme national nutrition santé. 12 décembre 2007.

17. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhard P, Fuleihan GEH et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4
18. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22:477-501
19. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:504-511
20. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA*. 1999;281:1505-1511
21. C. M. Girgis, R. J. Clifton-Bligh, M. W. Hamrick, M. F. Holick, and J. E. Gunton, "The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism," *Endocrine Reviews*, vol. 34, no. 1, pp. 33–83, 2013.
22. 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;80:752-758
23. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev*. 1986;7:434-448
- Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2980-5
24. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109:87-92
25. Mathias Schlögl, Michael F Holick: Vitamin D and neurocognitive function. *Clinical Interventions in Aging* 2014;9 559–568
26. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1  $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21–30
27. Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neuro*. 2009;22(3):188–195
28. Balion C, Griffith LE, Striffler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2012;79(13):1397–1405
29. Hoogendijk WJG, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman ATF, et al. (2008) Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitmain D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch of Gen Psychiatry* 65: 508–512
30. Chung HK, Cho Y, Choi S, Shin MJ. The association between serum 25-hydroxyvitamin D

- concentrations and depressive symptoms in Korean adults: findings from the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010. 2014 Jun 19;9(6):e99185
31. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7
  32. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD007470.
  33. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293:2257-2264.
  34. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al, Osteoporosis Methodology Group, Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis, VIII: meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23:560-569.
  35. Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Rapport d'évaluation technologique. HAS. Octobre 2013.
  36. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, Petermans J, Reginster JY, Bruyère O. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jul 17;jc20141742.
  37. Bischoff-Ferrari HA<sup>1</sup>, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J . Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Oct 1;339:b3692.
  38. Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff AV, Littlejohns T, Llewellyn DJ, Millet P, Scott T, Tucker KL, Yilmazer S, Beauchet O. 'Vitamin D and cognition in older adults': updated international recommendations. *J Intern Med* 2014 Jul 3. doi: 10.1111/joim.12279. [Epub ahead of print]
  39. Programme National Nutrition et Santé (PNNS) 2001-2005. Ministère de l'emploi et de la solidarité. Ministre délégué à la santé M. Bernard Kouchner.
  40. Programme National Nutrition et Santé (PNNS) 2006-2010 : actions et mesures. Septembre 2006
  41. Programme National Nutrition et Santé (PNNS) 2011-2015 : ministère de l'emploi, du travail et de la santé.
  42. Claude-Laurent Benhamou, Jean-Claude Souberbielle, Bernard Cortet, Patrice Fardellone, Jean-Bernard Gauvain, Thierry Thomas pour le Groupe de recherche et d'information sur les



- ostéoporoses (GRIO). La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. Presse Med. 2011; 40: 673–68
43. Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale, avec la participation de l'HAS. Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée. Recommandations pour la pratique clinique. Novembre 2005.
44. Société Française de Gériatrie et de gérontologie, avec la participation de l'HAS. Recommandations de bonne pratique professionnelle. Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Avril 2009.
45. HAS. Recommandations professionnelles. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Novembre 2007.
46. HAS. Recommandation de bonne pratique. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Janvier 2009.
47. AFSSA : saisine n° 2008-SA-0279 du 9 janvier 2009 portant sur l'évaluation des besoins nutritionnels chez les personnes âgées fragiles ou atteintes de pathologies particulières afin de définir les références nutritionnelles permettant d'adapter leur prise en charge nutritionnelle.
48. Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad, and Connie M. Weaver. Evaluation, treatment, and prevention of Vitamin D Deficiency : An endocrine society's clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, July 2011, 96(7): 1911–1930.
49. INSEE : pyramide des âges: <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/irweb/projpop0760/dd/pyramide/pyramide.htm>
50. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, Helmer C. Clinical and pronostic significance of impaired kidney function in the elderly- The Three-City prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 2011 oct 26(10):3286-95 epub 2011 jun 15
51. Rainfray M, Richard-Harston S, Salles N, Emeriau J-P.: Effets du vieillissement sur la fonction rénale et leurs implications en pratique médicale. Presse Med., 2000, 29, 1373-8
52. Ferry M, Alix E, Brocker P, Constans T, Lesourd B, Mischlich D, Pfitzenmeyer P, Vellas B. Epidémiologie de la dénutrition. In: Ferry M, Alix E, Brocker P, Constans T, Lesourd B, Mischlich D, Pfitzenmeyer P, Vellas B, ed. Nutrition de la personne âgée 3ième édition. Collection Abrégés de médecine. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2007. p. 93-102
53. De Groot CPGM, van Staveren WA. Undernutrition in the European – SENECA studies. Clin Geriatr Med 2002;18(4):699-708
54. Euronut - SENECA. Nutrition and the elderly in Europe. 1st European Congress on Nutrition and Health in the Elderly. The Netherlands, december 1991. Eur J Clin Nutr 1991;45(Suppl 3):S1-196

55. Payette H, Coulombe C, Boutier V, Gray-Donald K. Nutrition risk factors for institutionalization in a free-living functionally dependent elderly population. *J Clin Epidemiol* 2000;53(6):579-87
56. Ödlund Olin A, Koochek A, Ljungqvist O, Cederholm T. Nutritional status, well-being and functional ability in frail elderly service flat residents. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(2):263-70
57. Cesari M, Demougeot L, Boccalon H, Vellas B. Prévalence de la fragilité et de la perte de mobilité dans une zone rurale en France. *Les cahiers de l'année gériatologique* 2012; 4: 289-294.
58. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. Top of Form O'Neill, Bottom of Form *J Bone Miner Res* 1996; 11:1010-8.
59. Oberlin P et Mouquet MC. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) . Les modalités de prise en charge des fractures du col du fémur en France de 1998 à 2009. N°774, septembre 2011.
60. Dargent-Molina P, Bréart G. Épidémiologie des chutes et des traumatismes liés aux chutes chez les personnes âgées. *Rev Epidém Santé Publ.* 1995;43:2-83.
61. Oliver, Hopper et al. 2000; Robertson, Campbell et al. 2002; Chang, Morton et al. 2004
62. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR Jr. Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later. *Arch. Neurology.* Dec 2009 ; 66(12) : 1447-1455
63. Helmer C, Montagnier D, Pérès K. Epidémiologie descriptive, facteurs de risque, étiologie de la dépression du sujet âgé. *Psychol NeuroPsychiatr Vieillesse* 2004;2:S7-S12
64. Brodaty H, Draper B, Saab D, et al. Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents : Prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 ; 16:504-12
65. Fantino B, Beauchet O, Savignat S, Bouvard B, Legrand E, Annweiler C. Profile of French community-dwelling older adults supplemented with vitamin D: findings and lessons. 2011 Jun; 28(6):483-9.
66. Recommandations professionnelles HAS avril 2007 : stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée.
67. HAS. Rapport d'évaluation technologique. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Octobre 2013.
68. J-C Souberbielle, CL Benhamou, B Cortet, M Rousière, C Roux, V Abitbol et al. Rapport de la HAS sur les dosages de vitamine D : ne passons pas d'une situation extrême à une autre situation tout aussi extrême. *Presse Med.* 2014; 43: 5–8.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Distribution des hommes et des femmes de 18-74 ans selon leur statut en 25OHD plasmatique et selon l'âge, étude ENNS, 2006.

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Apports journaliers recommandés par l'Académie Nationale de Médecine (29/05/2012)

Tableau II : Valeurs seuils de la vitamine D plasmatique et leurs méthodes de détermination.

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	9
1. Historique	9
2. La vitamine D, une hormone stéroïde	10
1. Métabolisme	10
2. Effets stéroïdes	11
-action calciotrope	11
-action périphérique	11
<b>HYPOVITAMINOSE D</b>	12
1. Les apports journaliers recommandés	12
2. Définitions :	13
3. Evaluation de la prévalence de l'hypovitaminose chez la personne âgée	15
4. Les manifestations cliniques et complications de l'hypovitaminose D	15
Ostéoporose/ostéomalacie/rachitisme	15
Fractures	16
Faiblesse musculaire	16
Fonction cognitive	17
Troubles de l'humeur	17
5. Intérêt de la supplémentation en vitamine D	17
Diminution de la mortalité	17
Réduction du risque de fracture	18
Amélioration de la performance musculaire et réduction du risque de chute	18
Amélioration des performances cognitives	19
<b>LES CAMPAGNES DE SANTE PUBLIQUE</b>	20
1. Le Programme National Nutrition et Santé (PNNS)	20
2. Les recommandations du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO)	20
3. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS)	21
4. Les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA)	21
5. La société américaine d'endocrinologie	22
<b>ETUDE</b>	
1. Projet d'étude	22
2. Méthode	23
3. Résultats	26
4. Discussion	31
5. Perspectives	34
<b>CONCLUSION</b>	35
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	36
<b>TABLE DES MATIERES</b>	42

## **TABLEAUX.**

Tableau I : Caractéristiques et comparaison des sujets (n=2276) recrutés en 2008-2009 et en 2011-2012.

	<b>Total cohort (n = 2276)</b>	<b>Cohort 2008-2009 (n =1192)</b>	<b>Cohort 2011-2012 (n =1084)</b>	<b>P-Value*</b>
<b>Use of vitamin D supplements</b>	389 (17.1)	153 (12.8)	236 (21.8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Causes of hypovitaminosis D</b>				
Age > 70, n (%)	979 (43)	568 (47.7)	411 (37.9)	<b>&lt;0.001</b>
Male, n (%)	1167 (51.3)	625 (52.4)	542 (50.0)	0.246
Kidney failure <sup>†</sup> , n (%) (n=1102)	418 (37.9)	97 (8.1)	321 (37.1)	0.257
Undernutrition <sup>‡</sup> , n (%)	146 (6.4)	70 (5.9)	76 (7.0)	0.268
Polymorbidity <sup>  </sup> , n (%)	572 (25.1)	317 (26.6)	255 (23.5)	0.092
<b>Clinical complications of hypovitaminosis D</b>				
History of vertebral fracture <sup>§</sup> , n (%)	654 (28.7)	379 (31.8)	275 (25.4)	<b>0.001</b>
History of non vertebral fracture <sup>  </sup> , n (%) (n=839)	127 (15.1)	73 (15.4)	54 (14.8)	0.831
Gait disturbances <sup>#</sup> , n (%) (n=1793)	227 (12.7)	139 (12.8)	88 (12.5)	0.870
History of accidental falls in past 12 months <sup>  </sup> , n (%)	840 (36.9)	476 (39.9)	364 (33.6)	<b>0.002</b>
Muscular weakness <sup>**</sup> , n (%)	741 (32.6)	440 (36.9)	301 (27.8)	<b>&lt;0.001</b>
Cognitive impairment <sup>††</sup> , n (%)	481 (21.1)	303 (25.4)	178 (16.4)	<b>&lt;0.001</b>
Sad mood <sup>‡‡</sup> , n (%)	588 (25.8)	344 (28.9)	244 (22.5)	<b>0.001</b>

\*: Comparisons of participants recruited in 2008-2009 with participants recruited in 2011-2012 based on Chi-square test

†: Creatinine clearance < 60 mL/min; creatinine clearance calculated using Cockcroft formula (i.e.,  $[(140 - \text{age}_{\text{years}}) \times \text{weight}_{\text{kg}} / \text{creatinine}_{\text{mol/l}}] \times 1.04$  for women, and  $\times 1.25$  for men)

‡: Body mass index < 21 kg/m<sup>2</sup>

||: Defined by a number of drugs taken per day > 4 after subtraction of vitamin D supplementation

§: Loss of at least 3 cm of height since the age of 20 years

¶: Obtained from a systematic standardized questionnaire

#: Stride-to-stride variability of stride time > 5%

\*\***: Worst tertile of handgrip strength; handgrip strength was calculated as the mean value of 3 repeated strength measurements of the dominant upper limb**

††: Impaired clock drawing test

‡‡: Score  $\geq 1$  on 4-item Geriatric Depression Scale

P significant (i.e., < 0.05) indicated in bold.

Tableau II : Caractéristiques et comparaison des sujets supplémentés en vitamine D (n=389) recrutés en 2008-2009 et 2011-2012.

	Participants using vitamin D supplements			
	Total cohort (n = 389)	2008-2009 (n =153)	2011-2012 (n =236)	P-Value*
<b>Causes of hypovitaminosis D</b>				
Age > 70, n (%)	197 (50.6)	89 (58.2)	108 (45.8)	<b>0.017</b>
Male, n (%)	36 (9.3)	5 (3.3)	31 (13.1)	<b>0.001</b>
Kidney failure <sup>†</sup> , n (%) (n=197)	83 (42.1)	15 (71.4)	68 (38.6)	<b>0.004</b>
Undernutrition <sup>‡</sup> , n (%)	43 (11.1)	16 (10.5)	27 (11.4)	0.763
Polymorbidity <sup>  </sup> , n (%)	173 (44.5)	83 (54.2)	90 (38.1)	<b>0.002</b>
<b>Clinical complications of hypovitaminosis D</b>				
History of vertebral fracture <sup>§</sup> , n (%)	146 (37.5)	71 (46.4)	75 (31.8)	<b>0.004</b>
History of non vertebral fracture <sup>¶</sup> , n (%) (n=180)	35 (19.4)	19 (22.4)	16 (16.8)	0.351
Gait disturbances <sup>#</sup> , n (%) (n=281)	40 (14.2)	19 (14.4)	21 (14.1)	0.943
History of accidental falls in past 12 months <sup>¶</sup> , n (%)	180 (46.3)	85 (55.6)	95 (40.3)	<b>0.003</b>
Muscular weakness <sup>**</sup> , n (%)	224 (57.6)	111 (72.5)	113 (47.9)	<b>&lt;0.001</b>
Cognitive impairment <sup>††</sup> , n (%)	79 (20.3)	41 (26.8)	38 (16.1)	<b>0.010</b>
Sad mood <sup>‡‡</sup> , n (%)	143 (36.8)	69 (45.1)	74 (31.4)	<b>0.006</b>

Tableau III. Caractéristiques et comparaison des participants recrutés en 2008-2009 (n=1192) séparés en 2 groupes supplémentés ou non en vitamine D.

	<b>Vitamin D supplementation (n =153)</b>	<b>No vitamin D supplementation (n =1039)</b>	<b>P-Value*</b>
<b>Causes of hypovitaminosis D</b>			
Age > 70, n (%)	89 (58.2)	479 (46.1)	<b>0.005</b>
Male, n (%)	5 (3.3)	620 (59.7)	<b>&lt;0.001</b>
Kidney failure <sup>†</sup> , n (%) (n=236)	15 (71.4)	82 (38.1)	<b>0.003</b>
Undernutrition <sup>‡</sup> , n (%)	16 (10.5)	54 (5.2)	<b>0.010</b>
Polymorbidity <sup>  </sup> , n (%)	83 (54.2)	234 (22.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Clinical complications of hypovitaminosis D</b>			
History of vertebral fracture <sup>§</sup> , n (%)	71 (46.4)	308 (29.6)	<b>&lt;0.001</b>
History of non vertebral fracture <sup>  </sup> , n (%) (n=475)	19 (22.4)	54 (13.8)	<b>0.049</b>
Gait disturbances <sup>#</sup> , n (%) (n=1089)	19 (14.4)	120 (12.5)	0.549
History of accidental falls <sup>  </sup> , n (%)	85 (55.6)	391 (37.6)	<b>&lt;0.001</b>
Weakness <sup>**</sup> , n (%)	111 (72.5)	329 (31.7)	<b>&lt;0.001</b>
Cognitive impairment <sup>††</sup> , n (%)	41 (26.8)	262 (25.2)	0.675
Sad mood <sup>‡‡</sup> , n (%)	69 (45.1)	275 (26.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Indications for vitamin D supplementation</b>			
Total number (/12), mean±SD	6.63±1.06	4.46±1.89	<b>0.002</b>
Number of causes of hypovitaminosis D (/5), mean±SD	1.95±1.20	1.63±1.05	0.182
Number of clinical complications of hypovitaminosis D (/7), mean±SD	3.39±1.22	2.77±1.31	<b>&lt;0.001</b>



Tableau IV. Caractéristiques et comparaison des participants recrutés en 2011-2012 (n=1084) séparés en 2 groupes supplémentés ou non en vitamine D.

	Vitamin D supplementation (n =236)	No vitamin D supplementation (n =848)	P-Value*
<b>Causes of hypovitaminosis D</b>			
Age > 70, n (%)	108 (45.8)	303 (35.7)	<b>0.005</b>
Male, n (%)	31 (13.1)	511 (60.3)	<b>&lt;0.001</b>
Kidney failure <sup>†</sup> , n (%) (n=866)	68 (38.6)	253 (36.7)	0.629
Undernutrition <sup>‡</sup> , n (%)	27 (11.4)	49 (5.8)	<b>0.003</b>
Polymorbidity <sup>  </sup> , n (%)	90 (38.1)	165 (19.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Clinical complications of hypovitaminosis D</b>			
History of vertebral fracture <sup>§</sup> , n (%)	75 (31.8)	200 (23.6)	<b>0.011</b>
History of non vertebral fracture <sup>  </sup> , n (%) (n=364)	16 (16.8)	38 (14.1)	0.522
Gait disturbances <sup>#</sup> , n (%) (n=704)	21 (14.1)	67 (12.1)	0.508
History of accidental falls <sup>  </sup> , n (%)	95 (40.3)	269 (31.7)	<b>0.014</b>
Weakness <sup>**</sup> , n (%)	113 (47.9)	188 (22.2)	<b>&lt;0.001</b>
Cognitive impairment <sup>††</sup> , n (%)	38 (16.1)	140 (16.5)	0.881
Sad mood <sup>‡‡</sup> , n (%)	74 (31.4)	170 (20.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Indications for vitamin D supplementation</b>			
Total number (/12), mean±SD	4.02±1.85	3.69±1.45	0.201
Number of causes of hypovitaminosis D (/5), mean±SD	1.47±1.06	1.55±1.06	0.343
Number of clinical complications of hypovitaminosis D (/7), mean±SD	2.69±1.25	2.25±1.13	<b>0.012</b>

Tableau V. Régression logistique montrant une association transversale entre la supplémentation en vitamine D (variable dépendante) et le nombre d'indications de supplémentation en vitamine D (variable indépendante) en 2008-2009 (n=1192) et en 2011-2012(n=1084)

	Vitamin D supplementation					
	2008-2009			2011-2012		
	OR	95%CI	P-Value	OR	95%CI	P-Value
<b>Total number of indications for vitamin D supplementation (/12)</b>	<b>1.88</b>	<b>1.18-3.00</b>	<b>0.008</b>	1.14	0.93-1.40	0.201
<b>Number of causes of hypovitaminosis D (/5)</b>	1.33	0.87-2.02	0.184	0.93	0.79-1.09	0.342
<b>Number of clinical complications of hypovitaminosis D (/7)</b>	<b>1.43</b>	<b>1.18-1.73</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.36</b>	<b>1.06-1.74</b>	<b>0.014</b>

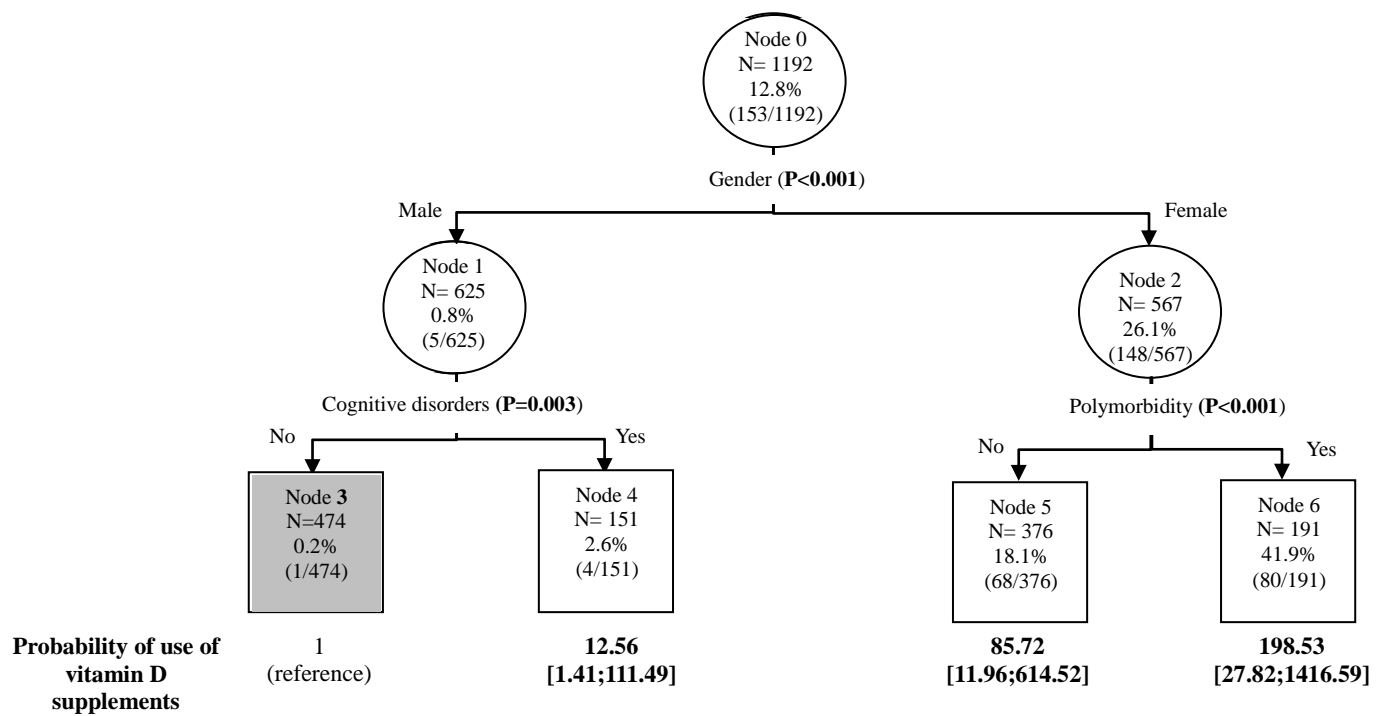


Figure 1. Arbre de classification des probabilités de supplémentation en vitamine D des participants recrutés en 2008-2009.

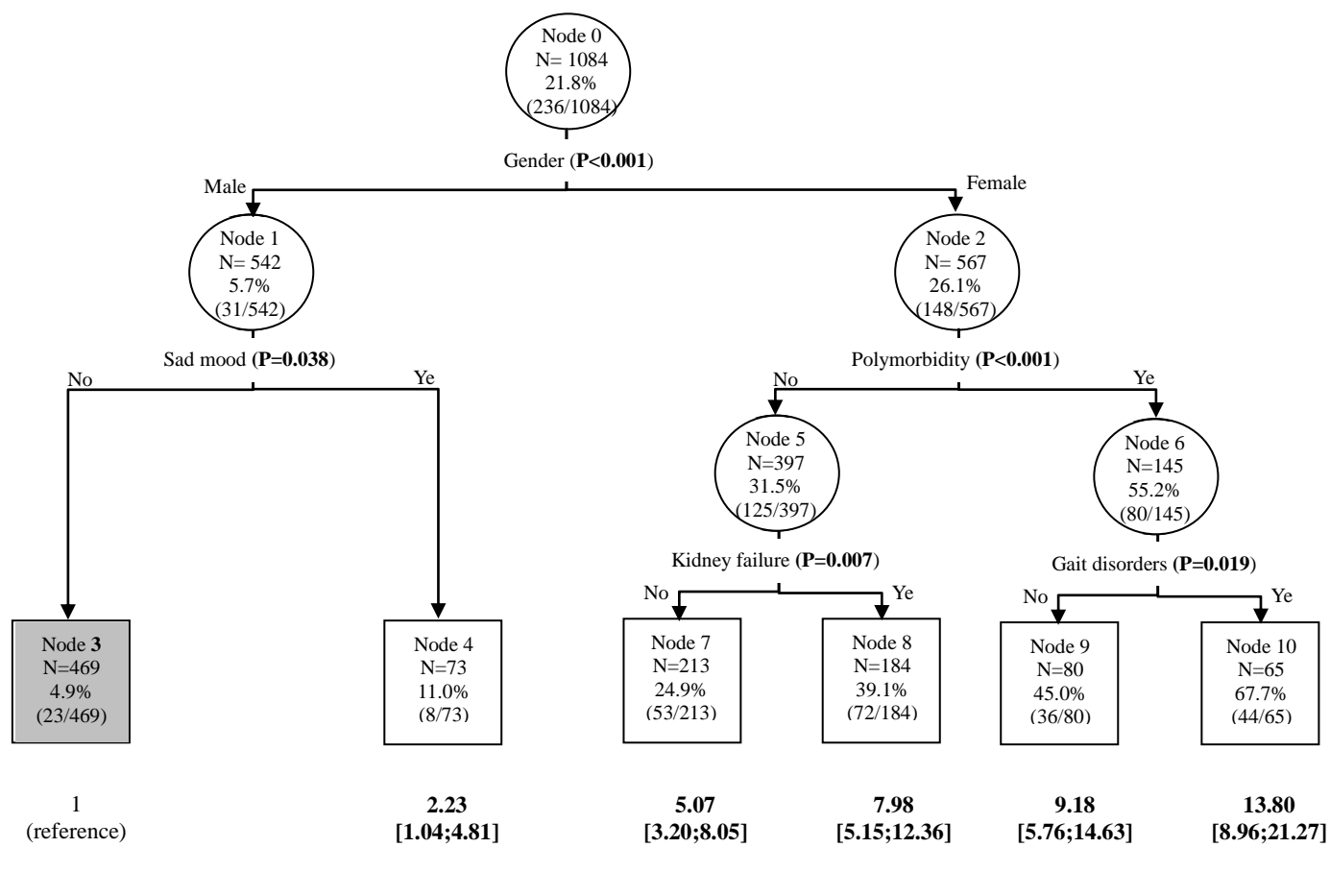


Figure 2 Arbre de classification des probabilités de supplémentation en vitamine D des participants recrutés en 2011-2012.





**EVOLUTION DE LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D PAR LES MEDECINS  
TRAITANTS ENTRE 2008 ET 2012 DANS UNE POPULATION AGE  
COMMUNAUTAIRE**

**RÉSUMÉ**

Les différentes implications de la vitamine D démontrées au cours de ces dernières années par la communauté scientifique dans des rôles bien différents de celui du métabolisme phosphocalcique ont fait naître un regain d'intérêt du monde médical à l'égard de la vitamine D qui pourtant est largement sous prescrite par les médecins généralistes au regard du nombre de patients en situation de déficit en vitamine D (environ 80 % de la population).

Notre étude s'est donc intéressée à l'impact des différentes publications et recommandations sur la prescription de vitamine D par les médecins généralistes sur une période de 4 ans. De 2008 à 2012, dans une cohorte de patients âgés vivant à domicile et suivis en centre d'examens de santé, nous avons trouvé que la prescription de vitamine D a progressé de 12,8% à 21,8%. Les résultats ont montré que ce sont toujours les patients présentant des conséquences cliniques de l'hypovitaminose D qui bénéficient de la supplémentation (chute, fracture, fatigue, humeur triste), alors que les patients présentant des critères exposant à un risque de déficit en vitamine D ne sont pas plus supplémentés. Nous avons également trouvé que les critères cliniques de supplémentation étaient moins pris en compte en 2012 qu'en 2008, ce qui laisse supposer que la prescription de vitamine D se fait moins sur des critères cliniques, mais dépend plus des critères biologiques; la prescription du dosage de la vitamine D ayant largement progressé sur cette période.

**MOTS-CLÉS**

hypovitaminose D

personne âgée

supplémentation

médecine générale

prescription

campagnes de santé publique

**FORMAT**

☒ **Mémoire**

☐ **Article**<sup>1</sup> : ☐ à soumettre ☐ soumis ☐ accepté pour publication ☐ publié  
suivi par : Indiquer le NOM de la personne qui suit la publication (directeur ou président, par exemple)

<sup>1</sup> statut au moment de la soutenance

