

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2018

N°..2018-41

T H È S E

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de MÉDECINE GÉNÉRALE

par

Pierre VIGUIER

Né le 30/01/1986 à Albi (81)

Présentée et soutenue publiquement le 24/04/2018

**PRIVATION DE LIBERTÉ ET HYPOVITAMINOSE D,
UN RISQUE MÉCONNU DE L'UNIVERS CARCÉRAL?**

Président : Monsieur le Professeur LE GOFF

Directeur de thèse : Monsieur le Dr CORMIER

Monsieur le Professeur **Benoit Le GOFF**

Professeur de Rhumatologie du CHU de Nantes

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider notre jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Docteur **Grégoire CORMIER**

Praticien Hospitalier Rhumatologie du CHD de La Roche sur Yon

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse avec autant de disponibilité et de patience. Ton optimisme et ta pédagogie ont été des soutiens importants.

Monsieur le Professeur **Mohamed HAMIDOU**

Professeur de Médecine Interne du CHU de Nantes

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir vous joindre aux membres du jury de cette thèse.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissante considération.

Madame le Professeur **Kalyane BACH**

Maitre de Conférence Universitaire de Biochimie et Biologie Moléculaire du CHU de Nantes

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.
Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Docteur **Yves BLEHER**

Praticien Hospitalier, service de Médecine Post Urgence du CHD de La Roche sur Yon

Yves, merci d'avoir réalisé cette étude au sein de l'UCSA et d'avoir bien voulu me confier les résultats. Désolé d'avoir échoué aux congrès des UCSA, on aura peut-être une autre occasion d'aller à Troyes...

Monsieur le Docteur **Philippe PERRE**

Praticien Hospitalier, service de Médecine Post Urgence du CHD de La Roche sur Yon

Bravo d'avoir eu l'idée de proposer cette étude, ce fut un sujet passionnant.
Merci de nous avoir accueillis dans ton service, tu portes haut les couleurs de la médecine générale.

À Aurélie LE THUAUT et Jérôme DIMET, merci d'avoir réalisé les statistiques de cette étude et pour vos conseils avisés (clarté, efficacité ...). J'espère avoir apporté « un petit plus » à ces résultats !

À Valentin ARNAUD, ta vision professionnelle du monde carcéral a été d'une aide précieuse. Je t'en remercie chaleureusement.

À M. Yves LECHEVALLIER, directeur interrégional de l'administration pénitentiaire, nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter la réalisation de cette étude.

À mes professeurs d'écoles primaire et secondaire, M. MATTIVI, M. LAVAUX, M. GRUAT... vous qui avez suscité la curiosité, accompagné la pensée et fait naître l'esprit critique : autant de valeurs qui ont été des repères au cours de ces études.

À M. SUC, merci de m'avoir encouragé à poursuivre des études supérieures.

Aux enseignants et professeurs du Premier Cycle d'Études Médicales de l'Université Toulouse-Purpan, merci de nous avoir offert ce socle de connaissances médicales, souvenirs de cours magistraux passionnants.

À M. le Professeur Hugues CHAP, ancien doyen de la Faculté Toulouse-Purpan : à propos de l'intérêt des « sciences fondamentales » dans le cursus médical, vous m'avez expliqué que cela nous permettrait « d'être des médecins et non des techniciens de santé ». Au cours de ce travail de thèse, bien éloigné de mon exercice quotidien, j'ai pris la mesure de vos enseignements et vous suis sincèrement reconnaissant.

À mes professeurs, enseignants et docteurs du Deuxième Cycle d'Études Médicales de l'Université Toulouse-Purpan : quelle chance avons-nous de découvrir à vos côtés l'exercice médical dans toute sa diversité.

Au Docteur François MOUTET et à toute l'équipe de MPR Pen-Bron, ce stage d'internat m'a permis d'appréhender le handicap dans ses dimensions physique, neurologique et psychique. C'est à mon sens une compétence fondamentale pour la médecine générale au quotidien.

François, merci pour ta confiance et pour ton engagement tant auprès des patients que du personnel soignant.

Aux Docteurs GENET et CHALET, à toute l'équipe de cardiologie de l'hôpital de Saint Nazaire : comment vous remercier d'une formation « béton » !

À mes praticiens formateurs de médecine générale :

- Dr Patrick DRENO, ravi d'avoir partagé ton quotidien. Encore merci de tes conseils avisés pour la réalisation des bibliographies.
- Drs CHEVREUIL Hélène et Nicolas, la médecine générale en famille : que du Bonheur.
- Dr JEAN : belle Médecine que de soigner les populations défavorisées de Trignac et tant d'expérience africaine à partager...

Au service de Médecine Post Urgence de La Roche sur Yon : bravo pour nous avoir supporté pendant six mois (Marco, Toto et moi... souvenir testostérone). Sachez que j'espère transmettre votre engagement et votre passion à tous nos internes.

Aux praticiens que j'ai remplacés :

- Dr Emmanuelle MORIVAL : sans me connaître, tu m'as confié ton cabinet, tes patients, ta voiture ... et tout ça au fin fond de la Lozère : comment te remercier d'avoir partagé ce que tu appelles « la vraie médecine générale » : authentique, engagée, rigoureuse, pragmatique... Je garde le souvenir intact des levers de soleil sur l'Aubrac, des urgences la nuit sous la neige, mais aussi de ces gens simples mais heureux avec peu... sans oublier Régine: son troquet rempli de mouches, son chien un peu stupide, et ces moments où elle me tendait ses EFR avec une clope au bec et un verre de blanc à la main : ça on ne l'apprend pas à la fac ... du Depardon j'vous dis !
- Dr Bruno CARNELLE : à Pornichet, tu pratiques une médecine complexe et exigeante. Cela a été extrêmement formateur pour moi et je t'en remercie.
- Dr Bruno GIRARD, Dr Armelle BLOND, Catherine et Caroline : quelle quiétude de travailler dans votre cabinet authentique et familial.
- Dr Michel BOURIGAULT : j'ai eu beaucoup de plaisir et d'estime à te remplacer : des urgences aux suivis chroniques, tu assumes tous les champs de la médecine générale et je suis sûr que c'est un excellent stage pour les internes.

A mes parents :

- Vous m'avez transmis le goût de la médecine générale et permis de faire ces études dans les meilleures conditions, je vous en suis chaleureusement reconnaissant.
- Je vous souhaite de profiter à fond de votre retraite
- J'essaierai de mener ma carrière avec la même intégrité que celle dont vous avez fait preuve auprès de vos patientèles.
- Maman, j'ai été ravi de travailler à tes côtés : comme toujours tu es d'une efficacité sans faille.
- Papa, saches que tu es un puit de science –bien que tu ne veuilles pas l'entendre- et c'est très agréable de parler avec toi de la médecine qui t'a passionné.

A mes sœurs adorées, merci de vos soutiens constants :

- Ma petite sœur Catherine, je te porte très fort dans mon cœur. Continue à travailler dans les chocolats ou la charcuterie, c'est parfait pour les repas de Noël.
- Ma grande sœur Lolo, merci de m'avoir transmis ton expérience de la P1 à l'Internat : c'était une aide inestimable. Je te porte aussi très fort dans mon cœur.

A mes beaux-frères : Jean phi, je garde un souvenir ému de ta thèse : j'espère faire aussi bien. Juju, tu seras à la hauteur, j'en suis certain.

A l'hôpital de l'Île d'Yeu (ASH, AS, IDE), aux secrétaires du centre de santé, aux IDE libérales, Manu, M. Carpo, Mme Labro-Gouby, merci de m'accueillir sur ce petit « cailloux », j'espère que la route sera longue ! (et j'vous dis, d'ici 5 ans, les cagniotes viendront se faire soigner chez nous ...)

A Nathi et Gaspard, mes voisins préférés ...

Et bien sûr à tous les copains : P'tite Marie, Alexia, Julien, Julia, Vincent, Popo, Thibo, Sarah, Marco, Isabelle, la colloc' au complet, Marine, Jean jean, JC, David... je vous promets de faire un grand banquet dès que je reviens du continent !

Table des matières

I.	Rappels	1
A.	Historique	1
B.	Prérequis	2
C.	Apports alimentaires	3
D.	Synthèse de la vitamine D endogène	4
1.	Facteurs environnementaux :	4
2.	Facteurs individuels :	4
3.	Facteurs d'autorégulation :	5
E.	Métabolisme de la vitamine D	5
1.	Transport :	5
2.	Activation :	5
3.	Élimination :	6
F.	Physiologie de la vitamine D : effets endocrine et non endocrine	7
1.	Effets endocrines :	7
2.	Effets non endocrines :	8
G.	Dosage de la vitamine D, insuffisance et carence, supplémentation	9
1.	Dosage et valeurs seuils :	9
2.	Supplémentation :	10
II.	Physiopathologie	11
A.	Vitamine D et cancérologie	11
B.	Vitamine D et système immunitaire	12
C.	Vitamine D et allergologie	12
D.	Vitamine D et athérosclérose	13
E.	Vitamine D et système cardio-vasculaire	14
F.	Vitamine D et gériatrie	15
G.	Vitamine D et dermatologie	16
H.	Vitamine D et rhumatologie	17
I.	Vitamine D et psychiatrie	17
J.	Vitamine D et odontologie	18
III.	Milieu carcéral	19
A.	Organisation du système pénitentiaire	19
B.	Organisation du système de soins en milieu carcéral	20
C.	Caractéristiques médicales des populations incarcérées en France	20

D.	Maison d'arrêt de La Roche sur Yon.....	21
IV.	Etude clinique.....	23
A.	Matériels et méthodes.....	23
B.	Résultats.....	24
1.	Effectifs et « sorties d'étude » :.....	24
2.	Caractéristiques des populations à l'inclusion :.....	25
3.	Résultats des dosages biologiques :.....	26
4.	Critère de jugement principal :.....	26
5.	Critères de jugements secondaires :.....	26
6.	Résultats et analyses complémentaires :.....	27
C.	Discussion.....	30
D.	Conclusion.....	35
V.	Bibliographie.....	36
VI.	Annexes.....	44

I. Rappels

A. Historique

Le métabolisme de la vitamine D s'intègre historiquement dans la compréhension et la prise en charge du rachitisme et de l'ostéomalacie.

La première constatation d'un rapport entre climat et rachitisme est faite par Sniadecki en 1822. Il observe que les enfants de Varsovie sont plus atteints de rachitisme que ceux de la campagne environnante.

En 1827, Pierre Bretonneau permet la guérison d'un nourrisson rachitique en lui administrant de l'huile de foie de morue. Son élève, le Dr Armand Trousseau poursuit ces travaux et traite le rachitisme et l'ostéomalacie en utilisant l'huile issue de différents poissons.

Il faut attendre la fin du dix-neuvième siècle pour que la science progresse : vers 1888-1890, Théobald Palm (1) fait les constatations suivantes :

- Il n'y a pas de rachitisme chez les enfants pauvres du tiers monde.
- Il n'y a pas de rapport avec une étiologie infectieuse : les maladies infectieuses des pays industrialisés sévissent aussi dans le tiers monde.

- Il cartographie le rachitisme et montre qu'il prédomine dans le nord de l'Europe, laissant indemnes l'Espagne, le sud de l'Italie, la Grèce. Au Royaume Uni, il montre que le rachitisme se concentre dans les zones urbaines industrialisées, hautement consommatrices de charbon. Les Highlands sont en revanche exempts de rachitisme.

En 1912, Maczynski prouve le lien entre lumière et rachitisme : il compare la croissance de jeunes rats en fonction de leur exposition à la lumière (obscurité vs lumière naturelle) : seuls les rats exposés à la lumière ne développent pas de rachitisme.

La première guerre mondiale entraîne l'apparition de rachitisme chez les adolescents dans les villes de Berlin et Vienne. Au-delà des privations alimentaires, on suppose qu'il s'agissait majoritairement d'orphelins qui vivaient cachés, donc sans exposition à la lumière.

Dans les années 1920, Huldshinsky (Allemagne) démontre les effets bénéfiques cliniques d'une exposition aux ultra-violets associée à des apports de calcium chez les enfants. De plus, il expose la théorie d'un médiateur chimique : des irradiations unilatérales (un bras) ont des effets généraux confirmés par radiologie.

Dans le même temps, Hess et Unger (USA) mènent de nombreux travaux :

- Ils observent que le rachitisme est plus fréquent chez les immigrés italiens et afro-américains, supposant une relation avec la pigmentation de la peau.

- Ils prouvent que ce sont les UV-B qui sont responsables de l'effet antirachitique.

- ils confirment l'hypothèse d'un médiateur chimique : les rats soumis à l'obscurité ne développent pas de rachitisme s'ils sont nourris avec les excréments des rats irradiés aux UV-B.

- D'un co-travail avec Windaus (prix Nobel de chimie 1928), ils prouvent que le précurseur de la vitamine D appartient au groupe des stérols et que la lumière permet un réarrangement des liaisons chimiques qui aboutit à la formation de la vitamine D (2). Ainsi, l'alimentation de rat par de l'ergostérol irradié permet de prévenir le rachitisme.

De son côté, Steenbock démontre que l'irradiation de certains aliments entraîne leur enrichissement en vitamine D (3). Il ouvre ainsi la voie à une supplémentation alimentaire.

Les années 1930 permettent l'éradication du rachitisme par la supplémentation en vitamine D du lait (USA et pays industrialisés de l'Europe) et par les bains de soleil chez les jeunes enfants (USA).

Les années 1940 voient l'apparition d'excès (4) :

- L'alimentation est supplémentée dans son ensemble : lait, céréales, margarine, sodas, bière.... Des produits de beauté sont aussi enrichis en vitamine D (crèmes, shampoings).
- Des essais thérapeutiques sont menés dans la polyarthrite rhumatoïde : des doses quotidiennes de 200.000 à 300.000 UI déclenchent des toxicités avec hypercalcémie. A l'arrêt de ces supplémentations, l'étude pharmacocinétique montre une diminution lente des taux de vitamine D, laissant supposer un stockage adipocytaire.

Les années 1950 sont marquées par une controverse anglaise sur le bienfait de la supplémentation en vitamine D : environ deux cent cas de malformations congénitales sont rapportés depuis les années 1940. Elles associent dysmorphie faciale, retard mental et hypercalcémie. La British Pediatric Association évoque un possible surdosage en vitamine D mais remarque que seuls quelques enfants ont des taux de vitamine D élevés. De son côté, la Royal Academy of physicians fait le parallèle avec les rats chez qui la supplémentation gravidique en vitamine D entraîne sténose aortique, hypercalcémie et dysmorphie faciale. En conséquence, le gouvernement britannique interdit la supplémentation alimentaire en vitamine D. Cet exemple est suivi par la majorité des pays européens. Seuls les USA et quelques pays scandinaves poursuivent une supplémentation désormais restreinte au lait.

A posteriori, l'effet tératogène de la vitamine D n'est pas prouvé. Les cas observés sont probablement liés soit à un syndrome de Williams-Beuren (maladie génétique par délétion du locus 7q11.23 entraînant des malformations cardiaques, un retard psychomoteur et parfois une hypercalcémie), soit à un déficit en 24 hydroxylase ou à une hypersensibilité à la vitamine D.

La vitamine D3 a longtemps été considérée comme substance active jusqu'à la découverte de ses métabolites par l'équipe de DeLuca (calcidiol en 1968 puis le calcitriol en 1971). Ces métabolites se sont révélés plus actifs que la vitamine D. Leur synthèse est dépendante d'une hydroxylation endogène qui leur permet de maintenir l'équilibre du métabolisme phosphocalcique par le biais d'un récepteur de haute affinité appelé VDR (Vitamin D Receptor).

B. Prérequis

La vitamine D existe sous deux formes : ergocalciférol ou vitamine D2 et cholécalciférol ou vitamine D3. Le terme calciférol signifie étymologiquement porter, transporter (du verbe latin fero) le calcium (5).

L'ergocalciférol, initialement extrait de l'ergot de seigle, est présent en faible quantité dans l'alimentation végétale (champignons séchés). Il est synthétisé industriellement par irradiation de l'ergostérol (obtenu à partir de levures).

Le cholécalciférol est d'origine mixte :

- exogène : essentiellement présent dans les poissons gras marins (foie de morue, sardine, maquereaux ...) et actuellement synthétisé par irradiation du 7 déhydrocholestérol (obtenu à partir de la lanoline).

- endogène : par synthèse cutanée.

Ces deux molécules sont dérivées du noyau stérane (17C) présent dans le cholestérol.

C. Apports alimentaires

L'évaluation des Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) concernant la vitamine D est rendue difficile du fait de son origine mixte endogène et exogène. Dans une étude de 2012, l'ANSES (6) s'est basé sur des recommandations de l'Institute of Medicine qui conseillait un apport journalier de 15 µg/J pour la population nord-américaine de moins de 70 ans. A partir de cet ANC, censé couvrir les besoins de 97,5% de la population, les auteurs ont défini un Besoin Nutritionnel Moyen (BNM) qui couvre théoriquement 50% de la population et correspond à 70% de l'ANC. Le BNM de la vitamine D a donc été fixé à 10 µg/J. A partir d'une cohorte (INCA2) de 2624 adultes (18-79 ans) et 1455 enfants (3-17 ans) les auteurs ont réalisé une enquête alimentaire sur 7 jours concernant 11 variables énergétiques-macronutriments, 12 vitamines et 10 minéraux. Ils ont défini et analysé trois sous-groupes : alimentation non supplémentée, alimentation enrichie et compléments alimentaires. Le critère de jugement principal était « la prévalence d'inadéquation » définie comme la proportion d'individus dont les apports nutritionnels sont inférieurs aux besoins individuels. Les résultats montrent une inadéquation proche de 100% avec un apport moyen de 2.8µg/J chez l'adulte (et 4,5µg/J au 95eme percentile) et 2.1 µg/J chez l'enfant quel que soit le type d'alimentation. Ces résultats suggèrent que l'alimentation quotidienne des français (Tableau 1) est insuffisante pour couvrir leurs besoins en vitamine D (hors exposition solaire) malgré la supplémentation de certains aliments (laitages, céréales, margarines...).

Tableau 1 : Estimation des Apports alimentaires pour couvrir les ANC en vitamine D (7)

	Ration quotidienne estimée	Ration hebdomadaire estimée
Huile de foie de morue	1,5 cuillère à café	10,5 cuillères à café
Girolles	12 portions de 60 g	84 portions de 60 g
Hareng au vinaigre	2 portions de 60 g	14 portions de 60 g
Sardine à l'huile	20 sardines	140 sardines
Œuf dur	22 œufs moyens	154 œufs moyens
Foie de veau	50 tranches de 100g	350 tranches de 100g
Beurre	5 plaquettes de 250g	35 plaquettes de 250g

Aux USA, une enquête nutritionnelle similaire (8) a été menée sur la base des données de la NHANES 2005-2006. Les Besoins Nutritionnels Moyens étaient stratifiés par âge : 5µg/J de 1 à 50 ans, 10 µg/J de 50 à 70 ans et 15 µg/J après 70 ans. Il ressort de cette étude que l'alimentation non supplémentée était suffisante en dessous de 50 ans. Seul 7% des plus de 50 ans et 25% des plus de 70 ans couvraient leur BNM avec la nourriture seule. Par ailleurs, 37 % des américains consommaient une alimentation enrichie en vitamine D.

A l'échelle européenne, une revue (9) des apports alimentaire en vitamine D dresse un constat hétérogène :

- Les apports alimentaires sont directement en rapport avec les habitudes culturelles : en France la vitamine D alimentaire provient principalement du poisson (38%) des œufs (9%) et des fromages (7%). En Allemagne, la viande (20%) et les graisses (36%) sont les principales sources. Aux Etats-Unis et en Finlande, le lait représente 39% des apports chez les femmes et 58% chez les hommes. En Islande et en Norvège, ce sont les poissons gras et les graisses qui apportent le plus de vitamine D.

- Les enquêtes alimentaires estiment les apports quotidiens chez les adultes autour de 3 à 4 µg par jour dans les pays de l'Europe de l'Ouest (Allemagne, Danemark, Irlande, Italie, Portugal et Espagne). Seuls les pays scandinaves (Finlande, Norvège, Suède) ont des apports quotidiens plus élevés avoisinant 7 à 10 µg/J.

- Les enquêtes dans les pays scandinaves suggèrent que ces apports quotidiens élevés sont principalement en rapport avec une alimentation fortifiée ou avec une supplémentation.

D. Synthèse de la vitamine D endogène

La principale source naturelle de vitamine D provient de la synthèse cutanée.

L'épiderme absorbe la totalité des rayonnements ultra-violet de type B (UV-B 290-320nm).

Dans les couches profondes de l'épiderme, cet apport d'énergie est en partie absorbé par le 7-déhydrocholestérol qui est transformé en pré-vitamine D3 (transformation non enzymatique). Cette pré-vitamine D3 est instable et se transforme en vitamine D3 par isomérisation thermique (10).

En l'absence d'apport alimentaire significatif, le taux de vitamine D dépend de l'exposition aux UV-B. L'effet des UV-B varie selon des caractéristiques environnementales et intrinsèques à l'individu (11) :

1. Facteurs environnementaux :

Seuls 5% des UV-B traversent la couche d'ozone.

La quantité d'UV-B transmise sur une surface unitaire dépend sur le plan théorique de l'angle zénithal du Soleil : plus l'angle du faisceau est proche de la verticale, moins les photons sont absorbés par la couche d'ozone (traversée plus courte) et plus leurs faisceaux se concentrent sur une faible surface.

-Dans la pratique, les facteurs théoriques sont l'heure de la journée, la latitude et la saison.

La saison influence l'exposition aux UV-B par modification de l'axe de rotation de la Terre par rapport au Soleil, mais elle modifie aussi l'épaisseur de la couche d'ozone : dans les latitudes équatoriales l'épaisseur de la couche d'ozone est minimale en automne et maximale au printemps.

-Le deuxième facteur environnemental est représenté par les nuages qui atténuent d'autant plus les UV-B qu'ils sont bas et denses.

La pollution diminue l'exposition aux UV. L'exemple historique est le smog londonien qui avait été mis en cause dans le rachitisme au 19ème siècle.

-L'altitude majore l'exposition aux UV-B par diminution de l'épaisseur de l'atmosphère.

-Le type de surface au sol peut majorer l'exposition aux UV-B par réflexion vers l'atmosphère qui réfléchit à son tour les UV-B vers le sol : c'est le cas de la neige (90% de pouvoir réfléchissant), de l'eau et du sable mouillé (20%).

2. Facteurs individuels :

-La pigmentation de la peau (mélanine) protège les cellules contre les effets nocifs des UV-B et UV-A. Cette pigmentation est aussi responsable d'une diminution de la synthèse en vitamine D. Clemens et al (12) ont montré qu'une Dose Érythémateuse Minimale (DEM) pour phototype 3 entraînait une sécrétion de vitamine D significative. En revanche cette dose minimale était sans effet sur la vitamine D chez des sujets de phototype 6 pour lesquels il fallait une DEM six fois supérieure pour obtenir une sécrétion en vitamine D identique.

Les sujets à phototype foncé fabriquent donc moins de vitamine D pour une exposition aux UV-B similaire. Cette différence était attribuée à la mélanine.

Les habitudes vestimentaires et modes de vie (crème solaire) influencent le taux d'exposition aux UV-B et ont les mêmes conséquences.

-L'âge est un facteur négatif pour la production de Vitamine D : entre 8 ans et 80 ans, la peau perd 60% de sa capacité de synthèse en vitamine D. 80% de la synthèse endogène s'effectue dans l'épiderme (20 % dans le derme) à partir du 7-déhydrocholestérol. Mac Laughlin et Holick (13) ont montré que c'est la diminution du taux basal de 7-déhydrocholestérol dans l'épiderme qui est à l'origine de la perte de productivité de vitamine D par la peau, indépendamment de la teneur cutanée et de l'exposition aux UV-B.

3. Facteurs d'autorégulation :

En cas de surexposition solaire, il n'y a pas de risque d'hypervitaminose D. Il existe un plateau de synthèse de la vitamine D à hauteur 12 à 15 % du 7-déhydrocholestérol (14). Les UV-B en excès entraînent la formation d'isomères inactifs de la vitamine D (Lumistérol et Tachystérol).

Binkley et al (15) ont observé une population de jeunes étudiants hawaïens régulièrement exposés au soleil (24 ans en moyenne, 93 participants, 15 à 130 heures d'exposition par semaine). Ils ont relevé que 51% avait un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/mL. Ils n'ont pas retrouvé de corrélation avec l'âge, la couleur de peau, la durée d'exposition au soleil. Ils en concluent d'une part que la référence de 30 ng/mL est probablement élevée (indépendamment de la PTH) et d'autre part que la régulation de la vitamine D doit faire intervenir des mécanismes autres que les UVB-mélanine avec une possible piste génétique.

E. Métabolisme de la vitamine D

1. Transport :

Qu'elles soient d'origine alimentaire ou cutanée, les vitamines D2 et D3 sont inactives sur le plan biologique. Ce sont des molécules lipophiles qui sont solubilisées et transportées dans le sang par l'albumine et les transporteurs des hormones stéroïdes (VDBP –Vitamin D Binding Protein, Vitamin A Binding Protein, Corticoïd Binding Globulin, Thyroïd Hormon BG, Sex Hormon BG).

La VDBP d'origine hépatique possède la plus grande affinité pour les métabolites de la vitamine D (ergocalciférol, cholécalciférol, calcidiol, calcitriol) : elle assure 80% du transport. Seuls 5% des sites de liaison à la vitamine D sont occupés, ce qui laisse suggérer un rôle préventif en cas d'intoxication à la vitamine D. Le taux de VDBP est indépendant du métabolisme phosphocalcique, mais augmenté en cas d'hyperoestrogénie (grossesse, THS).

L'affinité de la VDBP varie selon :

- le métabolite : celle du calcidiol est 600 fois supérieure à celle du calcitriol (16). On estime que 99% du calcidiol circule sous forme liée dans le plasma (VDBP et albumine).

- le phénotype du VDBP (17) : le gène de la VDBP possède plus de 120 allèles avec une affinité et un catabolisme variables expliquant en partie la variation des taux de calcidiol et calcitriol dans différentes populations.

Il n'existe pas de déficience humaine en VDBP.

2. Activation :

La première étape de l'activation de la vitamine D est réalisée au niveau hépatique où elle subit une hydroxylation qui aboutit à la formation de 25(OH) D appelée calcidiol (*Figure 1*).

Cette hydroxylation est assurée par des enzymes microsomaux du cytochrome P450 (CYP2DII, CYP2D25, CYP3A4, CYP2R1) et par l'enzyme mitochondriale CYP27A1. L'enzyme clef semble être la CYP2R1 puisque sa mutation est retrouvée dans des cas de rachitisme.

Cette hydroxylation hépatique est peu régulée, indépendante du métabolisme phosphocalcique, essentiellement dépendante du taux de vitamine D circulante (18). Dans le cadre d'études pharmacodynamiques, il a été observé une relation biphasique (19) entre le taux circulant de Vitamine D3 et le taux de calcidiol :

- pour des faibles taux de vitamine D3 (entre 0 et 15 nmol/L) il existe une relation exponentielle traduisant la synthèse enzymatique du calcidiol.

- au-delà du seuil de 15 nmol/L de vitamine D3, la relation devient linéaire avec un faible coefficient de croissance, traduisant la saturation de ce mécanisme enzymatique. La vitamine D3 en excès est alors stockée dans le tissu adipocytaire.

- Ce seuil de vitamine D3 de 15 nmol/L correspond à un apport quotidien total (oral ou par exposition solaire) estimé à 2000 UI par jour.

Il convient par ailleurs de prendre en compte les interactions médicamenteuses (Carbamazépine, Phénytoïne ...) et situations cliniques qui modifient le fonctionnement du cytochrome P450.

Ce calcidiol, biologiquement inactif représente la forme de réserve de la vitamine D et possède une demi-vie de l'ordre de trois à quatre semaines.

Le calcidiol est ensuite filtré au niveau rénal par les glomérules puis activement réabsorbé au niveau des tubes proximaux grâce à un récepteur membranaire du VDBP appelé megalin. Le complexe VDBP-25(OH) D est ensuite dissocié avec destruction de la VDBP.

La 25(OH) D subit au niveau rénal une nouvelle hydroxylation et devient la 1,25(OH)₂D appelée calcitriol. Ce calcitriol est l'hormone active et possède une demi-vie de quelques heures.

Cette hydroxylation est effectuée par une seule enzyme appelée 25(OH)D-1alpha-Hydroxylase (CYP27B1). Cette enzyme est ubiquitaire mais présente à des taux élevés au niveau rénal. La régulation de cette 1alpha hydroxylase est indépendante du taux de 25(OH)D et étroitement liée au métabolisme phosphocalcique : elle est stimulée par la PTH, l'hypocalcémie, la GH et l'IGF-1. A l'inverse, elle est diminuée par le FGF23, l'hyperphosphorémie et le calcitriol par rétrocontrôle. La mutation inactivatrice de cette enzyme est responsable du rachitisme pseudo-carenciel de type 1.

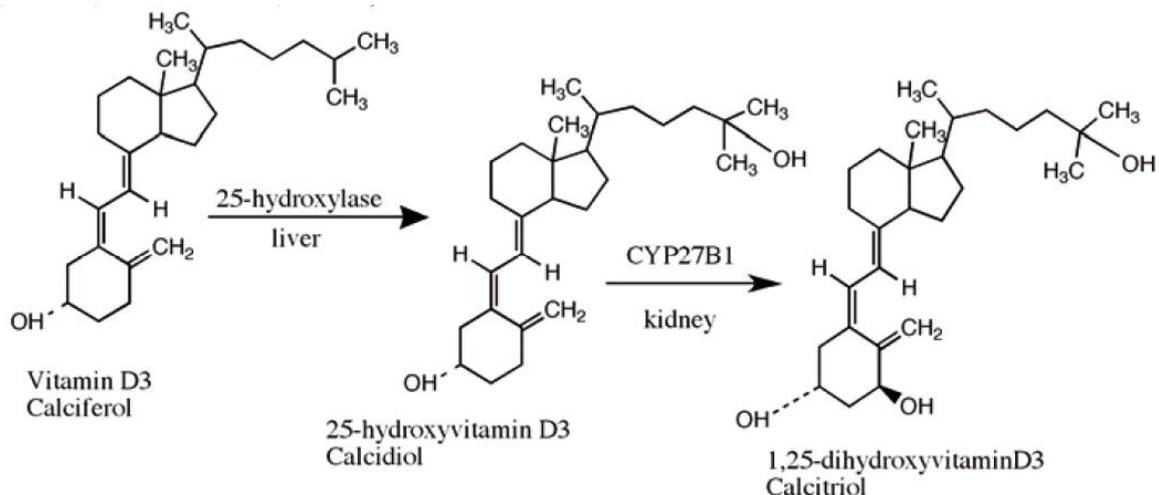


Figure 1 : Hydroxylation hépatique puis rénale du Calciférol

3. Élimination :

Il existe une voie rénale d'inactivation du calcidiol et du calcitriol par cascade d'hydroxylation qui aboutit à la formation de l'acide calcitroïque. Cette dégradation est assurée par l'enzyme CYP24A1 qui est activée par l'hypercalcémie, l'augmentation de la PTH et du calcitriol. L'inactivation de cette 24-Hydroxylase (CYP24A1) est responsable in vitro et in vivo (souris) d'accumulation de calcidiol et calcitriol avec hypercalcémie secondaire. Des mutations récessives (20) avec inactivité partielle ont été mises en évidence au cours d'hypercalcémie infantile idiopathique et au décours de supplémentation infantile importante en vitamine D (600.000UI par prise chez le nourrisson). Cette voie enzymatique participe donc à la régulation du métabolisme phosphocalcique.

Certains médicaments (Antiépileptiques, Corticoïdes...) majorent la synthèse de CYP24A1 avec pour conséquence une diminution des taux de calcitriol (21).

F. Physiologie de la vitamine D : effets endocrine et non endocrine

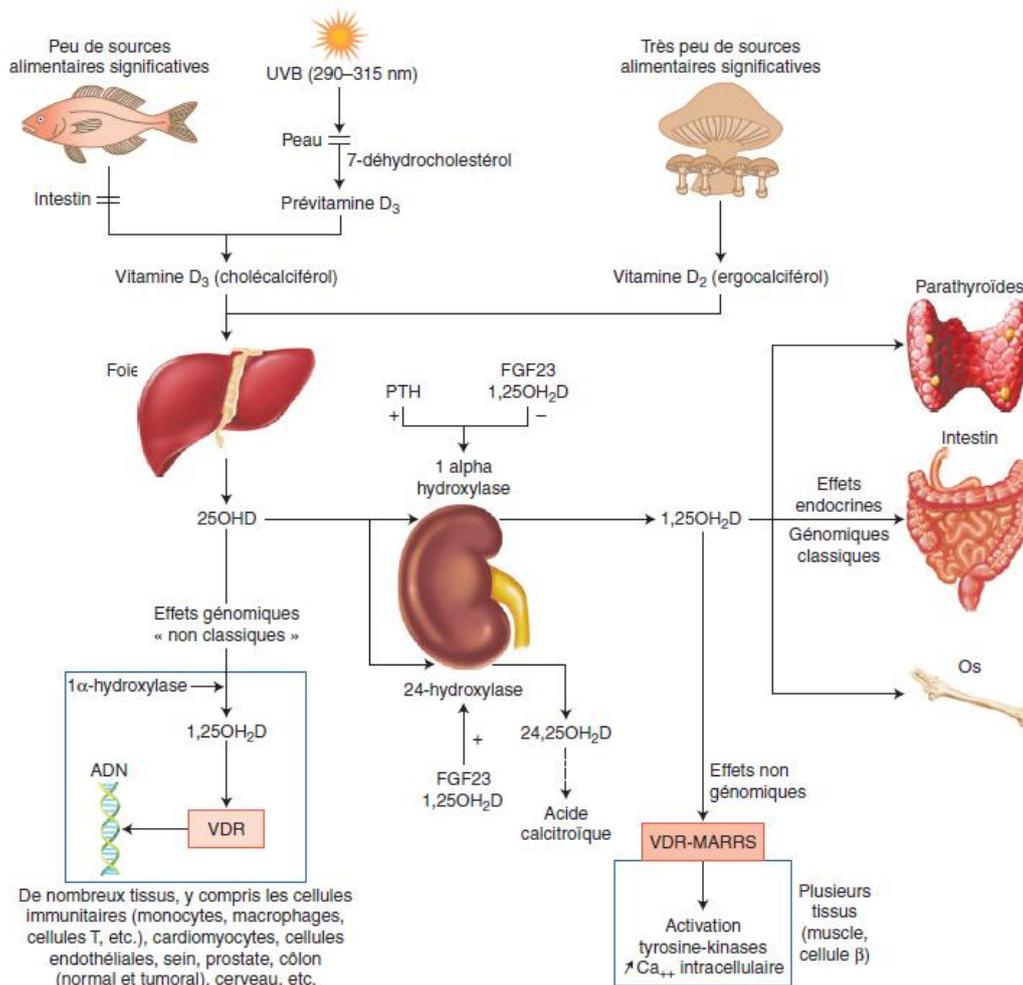


Figure 2 : Résumé du métabolisme de la vitamine D (22) d'après Souberbielle

1. Effets endocrines :

La fonction principale du calcitriol est la régulation du métabolisme phosphocalcique par action sur ses tissus cibles : rein, os, tissu intestinal et parathyroïdes.

Cette action est dite « génomique classique » par modulation de la transcription de l'ADN : le calcitriol présent dans la circulation sanguine se fixe sur son récepteur cytosolique appelé VDR. Ce complexe va ensuite s'hétéro-dimériser avec le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) dans le noyau cellulaire où il peut interagir avec l'ADN sur des sites appelés éléments de réponse à la vitamine (VDRE). Cette interaction modifie le fonctionnement des tissus cibles :

- ⇒ Au niveau rénal : expression dans le tubule distal de la protéine transient receptor potential vallinoïd 5 (TRPV5) qui permet la réabsorption active de calcium. Cette réabsorption est donc étroitement régulée à la différence des réabsorptions calciques du tube proximal et de la branche ascendante de Henlé dont les mécanismes sont dépendants du gradient sodique et du récepteur au calcium (CaSR).
- ⇒ Au niveau osseux : le calcitriol favorise l'ostéoclastogénèse par l'activation du système OPG/RANK/RANKL (23)(21) et permet la libération de calcium et de phosphore.
- ⇒ Au niveau Intestinal : le calcitriol favorise l'absorption de calcium et de phosphore par le biais des protéines TRPV6 (canal calcique apical), calbindine 9K (transport cytosolique de calcium), NPT2b (co-transporteur sodium/phosphore).
- ⇒ Au niveau parathyroïdien : rétrocontrôle négatif de la synthèse de PTH.

2. Effets non endocrines :

La compréhension de la voie de signalisation calcitriol-VDR a permis de mettre en évidence d'autres effets(25) de la vitamine D appelés « génomiques non classique » et « non génomiques ».

⇒ Activité génomique « non classique » du complexe VDR-Calcitriol :

Il existe une forte suspicion d'activité génomique du calcitriol en dehors des tissus cibles habituels. Cette hypothèse relève de plusieurs facteurs :

- Il semble exister des récepteurs cellulaires extra-rénaux au complexe VDBP-Calcitriol : la megalin a été mise en évidence dans le placenta, les glandes mammaires et les parathyroïdes. D'autres protéines sont suspectées d'agir comme récepteur membranaire au VDBP (gamma Fc receptors).

- Certains tissus possèdent une activité enzymatique de type 1alpha hydroxylase : cette enzyme a été retrouvée dans la peau, les macrophages-monocytes, les parathyroïdes, le pancréas, le colon, le placenta, les cellules osseuses (26). Les techniques génétiques ont montré que cette enzyme dépend d'un seul gène situé sur le locus 12q13.1-q13.3.

La régulation de cette enzyme extra rénale est méconnue, cependant il n'y a pas de rétrocontrôle négatif via le calcitriol, ce qui laisse à supposer qu'il s'agit d'une activité intracrine.

-Le VDR présente une répartition tissulaire ubiquitaire : il est présent dans toutes les cellules du corps sauf dans les globules rouges, les cellules striées musculaires et les cellules de Purkinje.

On évalue le spectre d'action du calcitriol entre 0,8 et 5 % du génome via les VDRE. Cette action génomique peut être promotionnelle ou répressive et est dépendante de corécepteurs et cofacteurs (CBP/p300, SR Cs ...).

Une cartographie génomique de cellules lymphoblastiques (27) a montré que le complexe VDR-Calcitriol pouvait se lier sur 2776 gènes, avec une tendance promotrice à la transcription. Les auteurs ont par ailleurs noté une association fréquente de ces sites avec des gènes de susceptibilité aux maladies auto-immunes (SEP, DT1, Crohn, LED) et au cancer colorectal.

Il a été observé une augmentation de synthèse de megalin, 1 alpha hydroxylase et VDR dans certains cancers du sein.

⇒ Activité non génomique des métabolites de la vitamine D :

A côté de son action génomique via le VDR, le calcitriol est capable de modifier le fonctionnement cellulaire avec notamment une modulation de l'activité des phospholipases C et D, de l'adényl-cyclase, de la protéine kinase C et une modification des flux calciques intracellulaires.

Cette action est dite rapide grâce à l'intervention d'un récepteur membranaire appelé MARRS (Membrane Associated Rapid Response Steroid binding) (28) .

Les conséquences physiologiques sont encore méconnues, cependant il semble que l'interaction calcitriol-MARRS modifie la minéralisation des cartilages de croissance (via les Protéines Kinase C)(29) et soit en mesure de réguler la croissance cellulaire (inhibition du cycle cellulaire en G1 des entérocytes).

Grâce à ce récepteur MARRS, le calcitriol semble aussi responsable d'une optimisation de l'activité génomique classique du complexe calcitriol-VDR par l'expression de cofacteurs(30).

G. Dosage de la vitamine D, insuffisance et carence, supplémentation

1. Dosage et valeurs seuils :

Bien que le calcitriol soit le métabolite actif principal, il ne peut pas être utilisé comme marqueur du statut vitaminique : sa demi-vie est brève et il peut être normal ou élevé dans des situations d'hyperparathyroïdies secondaires à une carence en calcidiol (augmentation de l'activité 1-alpha Hydroxylase médiée par l'augmentation de la PTH). Le calcidiol représente donc le stock en vitamine D de l'organisme et est utilisé comme reflet du statut vitaminique.

Il n'existe pas de méthode standardisée pour le dosage du calcidiol. En pratique, il convient d'utiliser des techniques qui mesurent simultanément la 25(OH)D2 et la 25(OH)D3 dont la somme représente le statut vitaminique des patients (31).

Compte tenu de variations interpersonnelles très importantes, il est impossible de définir des seuils de normalité à partir d'intervalles de références chez des populations en bonne santé. Plusieurs approches complémentaires, réalisées à partir d'études cliniques ou d'essais thérapeutiques permettent d'estimer des seuils d'intervention. Ces seuils peuvent être définis comme une valeur en deçà de laquelle le taux de vitamine D est susceptible d'entraîner des effets délétères par exemple sur le métabolisme osseux.

⇒ Approche biologique :

- Sur le plan parathyroïdien, le seuil de calcidiol correspond au taux qui entraîne une hyperparathyroïdie secondaire. Les études ont montré une relation proportionnelle inverse entre les taux de calcidiol et de PTH. Un grand nombre d'entre elles ont retrouvé un effet plateau où la PTH reste stable malgré une augmentation des taux de vitamine D. Ce seuil est retrouvé pour des valeurs de calcidiol entre 16 et 44 ng/ml. Cependant cette relation est dépendante de l'apport calcique alimentaire quotidien faisant varier le seuil de 20 ng/ml pour des apports entre 1200 et 1500 mg/j à 30 ng/ml pour des apports entre 700 et 1000 mg/j (32).

- Quelques études ont observé que l'absorption calcique intestinale est proportionnelle à des taux de calcidiol compris entre 12 et 32 ng/ml puis suivi là aussi d'un effet plateau.

- D'autres auteurs ont étudié les marqueurs du remodelage osseux (ostéocalcine, télopeptides du collagène) et mis en évidence un effet proportionnel inverse avec un effet plateau au-dessus de 18 ng/ml (33).

⇒ Approche clinique :

- Sur le plan osseux, les essais cliniques randomisés montrent une diminution du risque fracturaire pour des doses quotidiennes de vitamine D comprises entre 700 et 1000 UI. Le seuil moyen de calcidiol permettant une diminution des fractures est évalué à 26 ng/ml pour les fractures non vertébrales et à 30 ng/ml pour les fractures du col du fémur (34).

- Une méta-analyse chez les personnes de plus de 65 ans a montré un bénéfice sur le risque de chutes en cas de supplémentation quotidienne de 700 à 1000 UI de vitamine D. Dans ce cas, le seuil de calcidiol était estimé à 25 ng/ml (35).

Dans la pratique, il n'existe pas des valeurs seuils uniformisées pour définir les statuts vitaminiques. Les valeurs seuils sont définies chez les populations adultes à partir des études concernant les risques fracturaires de l'ostéoporose (*Tableau 2*) : il est admis de définir la carence comme un taux inférieur à 10 ng/ml et l'insuffisance comme un taux compris entre 10 et 30 ng/ml.

Tableau 2 : Statut vitaminique		
	Taux de Calcidiol : ng/mL	Taux de Calcidiol : nmol/L
Carence	< 10	< 25
Insuffisance	[10-30]	[25-75]
Taux recommandés	[30-70]	[75-175]
Possible intoxication	>150	> 375

2. Supplémentation :

Sur le plan pharmacocinétique, les études interventionnelles rapportent des différences entre la vitamine D2 et la vitamine D3. En cas de supplémentation espacée (50.000 UI en une prise), les spécialités à base de vitamine D2 ont un effet nettement moins important sur le taux de calcidiol circulant à un mois. Les auteurs estiment que 50.000 UI de D2 en prise unique sont équivalent à 15.000 UI de D3 (36). En revanche, il n'y a pas de différence sur le taux de calcidiol en cas de supplémentation quotidienne équivalente par de la vitamine D2 ou D3 (37).

Sur le plan pharmacodynamique, les études plaident en faveur d'une supplémentation par la vitamine D3 en raison d'une meilleure affinité envers la VDBP, la 25 hydroxylase hépatique et le récepteur VDR (36).

Certaines situations cliniques nécessitent un apport vitaminique adapté de type 1hydroxy-vitamine D (insuffisance rénale, hypoparathyroïdie) ou 25 hydroxy-vitamine D (insuffisance hépatocellulaire, iatrogénie avec inducteurs enzymatiques). D'autres situations cliniques représentent des contre-indications formelles (granulomatoses en poussée, certains lymphomes, infections à mycobactéries) ou relatives (hypercalciurie avec ou sans lithiases) (31).

De nombreuses spécialités pharmaceutiques sont disponibles en France, sous forme d'ergocalciférol (Stérogyl®, Uvéstérol®...) et sous forme de cholécalférol (ZymaD®, Uvédose®...).

En France, la supplémentation commence en période prénatale (38) avec l'administration de 80.000 à 100.000 UI de vitamine D au 7ème mois de grossesse. Chez le nourrisson et l'enfant, le seuil de calcidiol cible est fixé à 20ng/mL à partir des données du métabolisme phosphocalcique. Les apports journaliers recommandés sont de 1000 UI par jour pendant les périodes de supplémentation (per-annuelle en dessous de 18 mois, période hivernale entre 19 mois et 5 ans et chez l'adolescent).

Chez l'adulte, Souberbielle et al (39) proposent un traitement d'attaque (Cholécalférol 100.000 UI tous les quinze jours) visant à rétablir un taux de calcidiol supérieur à 30 ng/mL : quatre, trois et deux ampoules pour des taux de calcidiol respectivement inférieur à 10 ng/mL, compris entre 10 et 20 ng/mL et compris entre 20 et 30 ng/mL. Un mois après ce traitement d'attaque, ce schéma permet à 85% des patients d'obtenir un taux de calcidiol supérieur à 30 ng/mL(40). Seuls les patients ayant un IMC supérieur à 25 kg/m² ont une réponse moindre à ce schéma (65% atteignent des valeurs supérieures à 30 ng/mL). Après ce traitement d'attaque, il est préconisé de poursuivre une supplémentation d'entretien quotidienne (800 à 1200 UI/J) ou séquentielle (100.000 UI) tous les deux à trois mois (31).

Aux USA, les recommandations (41) diffèrent sur le plan des définitions : la carence est définie pour un taux inférieur à 20 ng/mL et l'insuffisance est comprise entre 20 et 30 ng/mL. Dans l'hypothèse d'un taux circulant optimal de 30 ng/mL, les apports quotidiens recommandés sont estimés autour de 1000 UI chez l'enfant et entre 1500 et 2000 UI chez l'adulte et la femme enceinte ou allaitante.

Il existe un risque d'intoxication à la vitamine D avec hypercalcémie secondaire symptomatique (42). Les études retrouvent un seuil de toxicité autour 200 à 250 nmol/L (80 à 100 ng/mL), ce qui nécessite un apport quotidien estimé à 40.000 UI. Le seuil de sécurité a été fixé à 150 nmol/L (60 ng/mL) de façon arbitraire (43).

II. Physiopathologie

A. Vitamine D et cancérologie

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence un lien entre latitude élevée et mortalité par cancer. Il existe par exemple une relation inverse entre le taux d'exposition aux UV-B et l'incidence des cancers colorectaux, prostatiques, lymphomes non hodgkiniens et cancers du sein.

L'hypothèse d'une médiation par la vitamine D a été avancée, mais les résultats sont variables selon le cancer envisagé :

- Dans le cas du cancer colorectal, il semble exister une relation inverse forte entre le taux de vitamine D et les taux d'incidence et de mortalité (44).
- Pour le cancer de la prostate, il n'y pas de lien entre le taux de vitamine D et l'incidence du cancer. En revanche, on observe un taux de mortalité plus élevé pour des taux de vitamine D bas lors du diagnostic et quel que soit le stade initial du cancer (45).
- Dans le cadre des cancers du sein, toutes les études cas-contrôles retrouvent une relation inverse entre cancer du sein et taux de vitamine D. Cependant, les résultats des études prospectives sont partagés.
- Enfin, pour les lymphomes non hodgkiniens, il n'y a pas de relation franche entre taux de vitamine D, incidence et mortalité.

D'autres voies d'activations sont évoquées pour expliquer le rôle protecteur du soleil vis-à-vis des cancers suscités (rythme circadien et sécrétion de mélatonine, dégradation de l'acide folique par les UV-B, rôle immunomodulateur du soleil). Chez des souris prédisposées au développement de cancers digestifs, Heggert et al. ont montré que les UV-B diminuaient l'importance des cancers digestifs, en partie grâce à une augmentation du taux de vitamine D. En revanche, il semble exister un effet UV-B non vitamine D dépendant qui est responsable de la diminution du nombre d'adénocarcinomes par rapport aux adénomes (46).

Le polymorphisme du récepteur VDR semble aussi jouer un rôle dans la survenue de certains cancers : les polymorphismes Fok1, Bsm1, Taq 1 sont associés aux cancers de la prostate, de la peau et du colo-rectum (47).

Une méta-analyse Cochrane (48) a été réalisée chez 50.623 patients supplémentés en vitamine D dans différentes études cliniques qui concernaient principalement des femmes de 47 à 97 ans. Les auteurs n'ont pas pu retrouver de réduction significative de la mortalité, notamment par cancer, en raison de nombreux biais d'analyse.

B. Vitamine D et système immunitaire

⇒ Infections et défenses innées :

Sur le plan infectiologique, un taux bas de vitamine D est associé à une susceptibilité aux infections aiguës et à l'évolution défavorable de certaines infections chroniques.

La vitamine D permet notamment au système monocytes-macrophage de développer une activité antibactérienne lors des tuberculoses. In vitro, le bacille de Koch se lie aux macrophages par le Toll Like Receptor, ce qui entraîne la synthèse d'une part la synthèse de VDR et CYP27B1 et d'autre part la transcription de protéines bactéricides dont la cathélicidine et la bêta-défensine 4A (49). Cette activation n'est possible qu'en présence d'un taux sérique suffisant de vitamine D. In vivo, l'association de la vitamine D aux traitements antituberculeux apporte des résultats non concluants (50).

⇒ Lupus Érythémateux Disséminé :

La vitamine D attire l'attention dans la compréhension de la pathogénie du Lupus Érythémateux Disséminé (LED) (51): la plupart des études rapportent une prévalence supérieure de la carence en vitamine D chez les patients atteints de LED par rapport aux témoins sains. Ces données sont à relativiser, notamment du fait des consignes de photoprotection.

- Sur le plan expérimental, l'évolution clinique du LED chez certains murins prédisposés est améliorée par la supplémentation en calcitriol.

- In vitro, l'administration de calcitriol sur des cellules mononuclées de patients atteint de LED actif entraîne un effet immunomodulateur avec diminution de la production d'immunoglobuline IgG anti ADN. De la même façon, le calcitriol inhibe la prolifération des cellules dendritiques ainsi que l'activation des voies génomiques dépendantes de l'interféron Alpha.

Le polymorphisme du récepteur au calcitriol (VDR) semble jouer un rôle important dans le LED (52): certains allotypes sont des facteurs de susceptibilité de développement du LED (Bsm1 et Apal en général et FokI dans les populations asiatiques), alors que d'autre sont associés à des formes cliniques évolutives (néphropathie lupique, LED actif).

Des études interventionnelles ont tenté de prouver l'effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D chez les patients lupiques (53). Il semble exister un effet favorable de la supplémentation sur le niveau d'asthénie des patients. En revanche ces études n'ont pas apporté de résultats significatifs concernant la sévérité et l'évolutivité des paramètres cliniques.

⇒ Diabète Type 1 :

Dans une étude de cohorte finlandaise (54), la supplémentation des nouveaux nés en vitamine D (2000 UI/J) pendant la première année de vie diminuait de près de 90% le risque relatif de diabète de type 1 par rapport au enfants non supplémentés.

C. Vitamine D et allergologie

Les études observationnelles ont prouvé le lien (proportionnel inverse) entre un taux de vitamine D bas et la prévalence de l'atopie (rhinite allergique, asthme atopique, dermatite atopique, allergies alimentaires). De façon indirecte, la prescription d'adrénaline dans le cadre des anaphylaxies alimentaires a été étudiée au Canada, aux USA et en Australie : les résultats montrent là aussi un rapport inverse entre taux de prescription et latitude. Enfin il faut noter que le mois de naissance, à latitude comparable, expose l'enfant à un risque plus élevé d'allergies alimentaires en cas de naissance en période hivernale (55).

In vitro, la vitamine D exerce un rôle freinateur sur la production d'IgE par les lymphocytes B. La vitamine D joue aussi un rôle dans le contrôle de gènes impliqués dans les allergies aboutissant à la production de cytokine (TNF, INF, IL8, IL4) et de la filaggrine. Un allèle du gène de l'IL4 (Allèle C) associé à une carence en calcitriol sont particulièrement associés à un risque élevé d'allergies alimentaires (56).

Un taux bas de calcitriol est significativement associé à des PRICK tests positifs chez l'enfant, particulièrement pour l'arachide, l'ambrosia et le chêne.

Dans la dermatite atopique, des études ont montré une corrélation entre sévérité des symptômes et carence en calcitriol. Sur un plan interventionnel, le calcitriol s'est révélé significativement supérieur au placebo dans l'amélioration des symptômes.

Concernant l'asthme de l'enfant, de nombreuses données font état d'un rapport étroit avec le taux de calcitriol : une carence est significativement associée à un mauvais contrôle de l'asthme, à des taux d'IgE élevés et à une forte consommation de corticoïdes inhalés.

Un essai randomisé japonais (57) a montré une amélioration du contrôle de l'asthme chez 89 enfants, quel que soit leur traitement de fond. Les enfants recevaient soit de faibles doses de vitamine D (800 UI/j), soit un placebo pendant deux mois. Les auteurs ont montré une amélioration des symptômes et des EFR, avec un effet persistant à 6 mois. En revanche, il n'existait pas de différence entre les taux sériques de calcidiol des deux groupes à T0, M2 et M6. Cela suggère un effet modulateur des mécanismes inflammatoires pour des apports faibles et discontinus. En revanche une analyse par sous-groupe n'a pu être effectuée et on ne peut dire si l'effet bénéfique a porté sur les enfants traités par corticoïdes ou par anti-leucotriènes.

Concernant les allergies de l'adulte, les études ne retrouvent pas d'association significative avec le statut vitaminique.

D. Vitamine D et athérosclérose

Dans le cadre de l'athérosclérose, de nombreuses hypothèses suggèrent un rôle pathogénique de la carence en vitamine D.

Chez les murins, la présence d'une mutation de la 24 hydroxylase augmente la prévalence de l'athérome aortique. En revanche les résultats d'études nutritionnelles sont plus nuancés : les régimes hyper-supplémentés en vitamine D sont autant pourvoyeurs d'athérome aortique que les régimes carencés.

Les mécanismes supposés reposent sur la présence d'une 1-alpha hydroxylase dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux suggérant un rôle paracrine. La vitamine D exercerait par ailleurs un rôle protecteur via l'inhibition du système rénine-angiotensine. Enfin la modulation des voies de l'inflammation pourrait prévenir le développement des plaques d'athérome.

Une étude américaine(58) a étudié le rôle de la vitamine D chez 4839 patients. L'association entre hypercalcémie, hyperphosphorémie, augmentation de la PTH et augmentation du risque cardiovasculaire suggérait un rôle de la vitamine D. Les critères d'athérosclérose clinique étaient basés sur l'index de pressions systolique. Ils ont montré qu'il n'y avait pas d'association entre l'AOMI et les perturbations du bilan phosphocalcique (Ca, Ph, PTH). A l'inverse, la carence en vitamine D semblait fortement associée à la présence d'une AOMI après ajustement des facteurs de risque cardiovasculaire classiques.

Cette conclusion semble confortée par une méta-analyse (59) portant sur 1217 patient atteints d'AOMI. La vitamine D étant plus basse que chez les témoins notamment en cas d'ischémie critique.

Chez les diabétiques de type 2, une étude récente (60) a montré que la prévalence de l'AOMI augmentait en cas d'insuffisance en vitamine D (15% d'AOMI si calcidiol > 30 ng/mL versus 24% d'AOMI si calcidiol < 30 ng/mL). Les auteurs ont conclu que la vitamine D représentait un facteur de risque d'athérome au même titre que les facteurs de risque cardio-vasculaires. Une autre étude récente réalisé en Corée (61) sur 8960 patients semble confirmer que la vitamine D est un facteur de risque d'AOMI indépendamment des facteurs de risque classiques et de la PTH.

Cependant on peut souligner quelques limites à ces études : les critères d'inclusion sont basés sur l'index de pressions systolique et ces études ne prennent pas en compte l'athérome carotidien. Quelques études ont utilisé des critères angiographiques, mais les échantillons sont trop restreints pour être significatifs. Enfin, bien que des différences statistiques soient établies, les variations du taux de vitamines D sont étroites entre les patient atteints d'AOMI et les groupes contrôle.

E. Vitamine D et système cardio-vasculaire

Sur le plan épidémiologique, une étude longitudinale basée sur les registres de la NHANES (62) (National Health And Nutrition Examination Survey) a permis de suivre 13.131 pendant 8 ans en moyenne. Les taux de vitamine D étaient dosés à l'inclusion et les résultats étaient bas en cas d'âge supérieur à 75 ans, d'origine afro-américaine ou hispanique et en cas d'obésité avec un BMI > 30 kg/m². A l'inverse les taux de vitamine D étaient plus élevés chez les patients dont l'état de santé était jugé bon ou excellent. Dans cette étude, les auteurs ont observé 1066 décès prématurés (< 75 ans) principalement en rapport avec des maladies cardio-vasculaire (34.2%) et avec des cancers (30%). Ils ont établi que le risque relatif de décès prématuré était majoré en cas de taux de vitamine D inférieur à 20 ng/mL. Par ailleurs, 101 décès ont été secondaires à une insuffisance cardiaque dont le risque relatif semble majoré en cas de vitamine D inférieur à 30 ng/mL.

Une étude danoise (63) récente portant sur 12.921 patients avec un suivi moyen de 10 ans a tenté de préciser les rapports entre vitamine D et facteurs de risque cardio-vasculaires. Les auteurs ont montré une relation inverse entre les taux de vitamine D et les profils biologiques de triglycérides et VLDL. Ils ont aussi mis en évidence une relation inverse entre vitamine D et le rapport Albumine/Créatinine urinaire considéré comme marqueur de risque cardio-vasculaire. Sur le plan clinique, les auteurs n'ont pas retrouvé de lien statistique entre la vitamine D et l'HTA, les cardiomyopathies ischémiques et les arrêts cardiaques.

Dans une population pédiatrique (1 à 21 ans), l'étude NHANES (64) portant sur 9757 enfants a montré qu'un taux de vitamine D inférieur à 15 ng/mL était associé à une augmentation des facteurs de risque cardio-vasculaires à type d'hypertension et de HDL bas.

Des études sur les souris amènent des hypothèses sur les mécanismes d'action de la vitamine D :

- Il a été constaté que les souris ayant un récepteur VDR inactivé (VDRKO) développaient une hypertension et une cardiomyopathie hypertrophique.
- Par ailleurs, ces souris VDRKO présentent un phénotype pro-thrombotique avec augmentation de l'agrégation plaquettaire ADP-dépendante, augmentation du facteur tissulaire, diminution de l'antithrombine et de la thrombomoduline. Les cytokines pro-thrombotiques IL6, TNF alpha et Kappa B étaient aussi augmentés.

- La supplémentation alimentaire en vitamine D diminue l'athérosclérose des souris avec au niveau histologique une diminution de l'expression des CD4+ et augmentation des CD25.
- Enfin la présence de vitamine D diminue le taux de BNP par une action vasodilatatrice et endothéliale via les récepteurs bêta-endothéline, ocytocine et prostaglandine-endopéroxyde.

Des études chez l'homme à l'échelle cellulaire montrent que la vitamine D augmente la synthèse de thrombomoduline dans les cellules musculaires lisses aortiques et diminue la production de facteur tissulaire par les monocytes.

Sur le plan interventionnel de nombreuses études cherchent à prouver le bénéfice d'une supplémentation en vitamine D sur l'incidence et la mortalité des maladies cardiovasculaires :

- A l'échelle biologique, les suppléments montrent une relation inverse entre taux circulant de vitamine D et les taux d'activateur tissulaire du plasminogène et de CRP.
- La supplémentation en vitamine D chez les insuffisants cardiaques et chez les obèses diminue les taux d'IL 10 et TNF alpha par rapport au groupe placebo.

A l'heure actuelle, les études semblent souligner l'effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D sur les facteurs de risque cardio-vasculaires notamment chez les personnes en situation de carence, cependant l'impact sur la morbi-mortalité reste encore incertain.

F. Vitamine D et gériatrie

⇒ Troubles Cognitifs :

De nombreuses études observationnelles ont associé la carence en vitamine D avec la survenue de troubles cognitifs. Une étude bordelaise (65) récente rapporte que le risque de survenue de démence est multiplié par deux en cas de taux de vitamine D inférieur à 10 ng/mL. L'analyse de cohorte in CHIANTI (66) a objectivé que les sujets ayant un taux en vitamine D inférieur 10 ng/mL présentaient un risque accru de syndrome dysexécutif (31 %) et de déclin cognitif global (60%) par rapport aux sujet ayant un taux supérieur à 30 ng/mL. Cette même étude a montré que le déclin cognitif annuel était plus important en cas de taux inférieur à 10 ng/mL. D'un autre point de vue, l'étude SU.VI.MAX2 (67) a mis en évidence l'association positive entre vitamine D et performance de la mémoire de travail (mémoire à court terme) chez les patients de bas niveau d'éducation.

Les hypothèses (68) sont basées sur un effet neurotrophique de la vitamine D (synthèse Nerve Growth factor, Neurotrophin) et sur une modulation des neurotransmetteurs (acétylcholine, dopamine, sérotonine, acide gamma amino-butyrique).

Un essai de supplémentation (69) (Vitamine D3 800 UI/j ou 100.000/mois) vs placebo mené sur 44 patients indemnes de démence pendant 16 mois semble conforter ces constatations. Les auteurs ont observé une amélioration à moyen terme des performances cognitives et des syndromes dysexécutifs.

Dans une population de 43 patients (70) nouvellement diagnostiqués Alzheimer, l'association de la vitamine D avec la mémantine semble supérieure en terme de fonctionnement cognitif (évalué par MMSE) par rapport aux traitements par mémantine seule ou vitamine D seule.

Au total, la vitamine semble jouer un rôle dans la survenue et l'évolution des troubles cognitifs : on peut admettre qu'une carence inférieure à 10 ng/mL est un facteur de risque de démence. Sur le plan thérapeutique, il est probable que la vitamine D exerce un rôle d'adjuvant aux traitements classiques.

⇒ Chutes et risque fracturaire :

Une méta-analyse (71) portant sur l'effet musculaire de la vitamine D rapporte que la supplémentation permet un gain de force musculaire (évalué au niveau du poignet et des membres inférieurs). Cet effet est d'autant plus important que le taux initial de vitamine D est bas (<10 ng/mL) et que le patient est âgé (> 65 ans). En revanche, la supplémentation en vitamine D ne modifie pas la masse musculaire. Une autre méta-analyse (72), chez des patients de plus de 60 ans recevant de la vitamine D, nous apprend que la supplémentation permet d'améliorer la force musculaire et l'équilibre postural.

Sur le plan fonctionnel, il a été mis en évidence que des supplémentations suffisantes en vitamine D (700 à 800 UI /J) permettent de diminuer le taux de chutes de 19% chez les personnes âgées (73).

En partie grâce à cet effet « antichute », la vitamine D permet de diminuer le risque de fractures non vertébrales: une méta-analyse de 2009 (74), conduite chez des patients de plus de 65 ans, estime que la supplémentation en vitamine D diminue le risque de fracture non vertébrale (-20%) et de fracture de hanche (-18%), indépendamment de tout apport calcique et avec un effet dose dépendant.

Ces résultats sont remis en question par un essai clinique randomisé finlandais (75) où les auteurs ont suivi pendant deux ans des patientes âgées d'au moins 70 ans. Ils ont comparé quatre groupes randomisés recevant soit une supplémentation quotidienne de 800 UI, soit un placebo, soit un placebo et de l'exercice physique, soit de la vitamine D et de l'exercice physique. Les résultats montrent une absence de bénéfice de la vitamine D par rapport au placebo sur le nombre et la gravité des chutes. Seul l'exercice physique diminuait les blessures secondaires aux chutes, sans diminution du nombre de chutes. Ce résultat discordant peut-être expliqué par des taux initiaux de vitamine D suffisants (autour de 30 ng/mL), probablement secondaire à la politique de supplémentation alimentaire nationale.

G. Vitamine D et dermatologie

Le psoriasis est un exemple type de l'utilité de la vitamine D en dehors du métabolisme phosphocalcique : le tacalcitol (1,24 (OH)₂ D₃) et son dérivé (le calcipotriol) permettent une diminution des symptômes cutanés par des actions combinées (action antiproliférative sur les kératinocytes, action immunomodulatrice locale, action génomique) (76).

Depuis les années 1980, les politiques de santé cherchent à réduire l'incidence des cancers cutanés (basocellulaire, spinocellulaire, mélanome) par la prévention de l'exposition aux UVB (diminution de l'exposition à l'heure zénithale, crèmes solaire, vêtements couvrants ...). Par ailleurs, depuis la révolution industrielle, l'exposition solaire des travailleurs européens a nettement diminué avec l'avènement du secteur tertiaire: on estime par exemple que les allemands qui travaillent à l'intérieur exposent leur visage et leurs bras à moins de 3 % du soleil disponible annuellement (77). Ces éléments expliquent en partie la prévalence élevée de l'insuffisance en vitamine D dans nos régions. Cependant l'éviction solaire n'est pas synonyme de bonne santé :

-Dans les régions de l'Europe du sud, les expositions solaires intermittentes et chroniques (78) sont des facteurs de risques de cancers cutanés et les conseils de prévention doivent être maintenus.

-A l'inverse dans les régions du nord de l'Europe, on constate que l'exposition régulière au soleil est un facteur protecteur des cancers cutanés. L'exposition intermittente intense (avec érythème) reste déconseillée.

-Enfin, l'exposition solaire semble jouer un rôle bénéfique (77) sur l'état de santé par des mécanismes non dépendants de la vitamine D (Sérotonine, Mélanine, Monoxyde d'azote...).

H. Vitamine D et rhumatologie

Sur le plan observationnel et en dehors de toute pathologie osseuse, il a été observé une relation proportionnelle entre taux de vitamine D et densité minérale osseuse : le quartile inférieur présente des valeurs de DMO statistiquement moindres que le quartile supérieur (79). Cette relation est significative pour des taux de vitamine D compris entre 8 et 37 ng/mL, que ce soit chez des adultes jeunes (20-49 ans) ou plus âgés (>50ans). Certains auteurs avancent l'intérêt d'un taux optimal de vitamine D à l'adolescence afin d'obtenir le meilleur pic de masse osseuse et ainsi diminuer ce facteur de risque d'ostéoporose.

Sur le plan clinique, les études interventionnelles randomisées concernent essentiellement les personnes de plus de 65 ans (75% des fractures surviennent après 65 ans) et observent la survenue de fractures non vertébrales (dont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur : FESF). Une méta-analyse (80) récente a comparé la supplémentation en vitamine D (+/- associée au calcium) versus calcium seul ou placebo. Les auteurs concluent à une absence d'effet de la vitamine D à des « faibles doses » (400 UI/J) ainsi que dans les administrations annuelles. En revanche, des apports quotidiens supérieurs à 792UI permettaient de diminuer l'incidence des FESF (-30%) et des fractures non vertébrales (-14%), ceci de manière significative et indépendante de l'âge, de l'autonomie des patientes et du taux initial de vitamine D.

Dans le cadre du métabolisme osseux, il n'existe pas de valeur seuil pour la vitamine D, cependant la majorité des auteurs concluent à un taux cible autour de 30 ng/mL et à un taux optimal autour de 36 à 40 ng/mL (31) (80). Concernant la supplémentation optimale et en dehors de toute carence initiale profonde (nécessitant un traitement d'attaque), les apports minimums recommandés chez l'adulte sont de 700 à 1000 UI par jour.

I. Vitamine D et psychiatrie

La localisation du récepteur VDR dans les zones cérébrales impliquées dans la dépression (cortex cingulaire, hippocampe) avec notamment une présence dans les régions promotrices de la sérotonine fait suspecter un rôle de la vitamine D dans la survenue ou l'évolution des épisodes dépressifs. Les études disponibles sont observationnelles de type transversale ou cohorte. Deux méta-analyses récentes semblent montrer une relation entre vitamine D et dépression mais les résultats sont hétérogènes : Ju et al.(81) retrouvent un lien statistique dans les cohortes et les études transversales notamment chez les personnes âgées alors que Anglin et al. (82) retrouvent un lien statistique uniquement dans trois cohortes (méta-analyse de 10 études transversales non significative). Les auteurs concluent à la nécessité d'essais randomisés.

Concernant la schizophrénie, les données épidémiologiques font état d'une prévalence plus élevée en cas de latitude élevée, de peau foncée, et de naissance pendant l'hiver ou le printemps. Une étude finlandaise rétrospective a montré que la supplémentation en vitamine D pendant la première année de vie (versus absence de supplémentation) était associée à une réduction du risque relatif de schizophrénie (83). Comme dans la dépression, il n'existe pas d'essai clinique randomisé permettant d'établir un lien de causalité. Valipour et al.(84) ont réalisé une méta-analyse regroupant 19 études observationnelles et incluant 2800 patients (18-65 ans). Ils ont démontré un lien fort entre schizophrénie et carence en vitamine D (diminution en moyenne de 5.9 ng/mL du taux de vitamine D par rapport aux témoins) et estimé un risque relatif de survenue de schizophrénie (calculé à 2.16) en cas de taux de vitamine D inférieur à 20 ng/mL.

J. Vitamine D et odontologie

La vitamine D intervient aussi dans l'équilibre bucco-dentaire : les études cas-contrôle chez l'adulte retrouvent des taux de vitamines D statistiquement plus bas en cas de parodontite (85). La parodontite chronique est un facteur de risque majeur de perte dentaire (avec les caries) et donc d'altération de la qualité de vie et de la qualité diététique des apports alimentaires. Dietrich et al.(86) ont observé que des taux élevés de vitamine D (quintile supérieur) étaient associés à une diminution de perte osseuse alvéolaire (-23% chez la femme et -27% chez l'homme) par rapport au quintile inférieur, ceci de manière indépendante de la densité minérale osseuse (mesurée à la hanche), suggérant une action anti-inflammatoire de la vitamine D (cytokines). Zhan et al.(87) ont établi un lien statistique entre vitamine D et perte dentaire et estimé que toute majoration de 10ng/mL permettait une diminution de 13% de perte dentaire. Chez une population de plus de 65ans, un essai randomisé (88) a comparé une supplémentation vitamino-calcique (500mg Ca + 700 UI D /J) à un placebo et a observé à trois ans une diminution de 60 % du risque de perte de dent, sans pouvoir conclure sur l'effet propre de la vitamine D.

III. Milieu carcéral

A. Organisation du système pénitentiaire

La direction de l'administration pénitentiaire est une des cinq directions sous tutelle du ministère de la justice (89). Les structures pénitentiaires comprennent 187 établissements pénitentiaires (*Annexe n°1*) et 103 services pénitentiaires d'insertion et de probation.

Les établissements pénitentiaires se divisent en quatre catégories (90) :

- Les Maisons d'Arrêt (MA) qui accueillent les prévenus en détention provisoire et les condamnés ayant une peine à purger inférieure à deux ans. On dénombre 86 maisons d'arrêt et 45 quartiers maison d'arrêt (QMA).
- Les établissements pour peines au nombre de 94 qui comprennent :
 - o 6 Maisons Centrales (MC) : longue incarcération ou à risque. Objectif de sécurité.
 - o 27 Centres de Détention (27 CD et 39 quartiers QCD) : incarcération supérieure à 2 ans. Objectif de réinsertion sociale.
 - o 11 Centres de Semi-Liberté autonomes (11 CSL, 14 quartiers QSL, 9 quartiers pour peine aménagées QPA) : détenus en semi-liberté permettant notamment la réinsertion par le travail en milieu ouvert.
 - o 50 Centres Pénitentiaires (CP) : établissements mixtes ayant au moins deux régimes de détention différents (MA, MC, CD).
- Les Etablissements Pénitentiaires pour Mineurs (6 EPM).
- L'Etablissement Public de Santé National de Fresnes (EPSNF).

Au premier Janvier 2016 (91), on comptabilisait 76.601 personnes écrouées en France dont 66.678 écrouées détenues et 9923 écrouées non détenues (surveillance électronique). Sur les 66.678 détenus, 18158 étaient des prévenus et 48.520 étaient condamnés. Les femmes représentaient 3.2 % (n=2147) des détenus et la proportion de mineurs détenus s'élevait à 1.1 % (n=715).

Les incarcérations faisaient suite à une peine correctionnelle dans 86.8% des cas et à une peine criminelle dans les 13.2% de cas restants.

Quatre-vingt-un pour-cent des détenus étaient de nationalité française et les étrangers (19%) étaient représentés par 38% d'européens, 49% d'africains et 7% d'américains (continent). La répartition par âge était de 16%, 20%, 27%, 16% parmi les tranches d'âge suivantes : [21-25ans], [25-30ans], [30-40ans] et [40-50 ans].

La durée moyenne de détention (toutes détention confondues) était calculée à 10.3 mois, cependant il existait de grandes variations avec des proportions respectives de 17%, 19%, 29%, 12%, 23% pour les durées d'incarcérations suivantes : <6mois, [6M-1A], [1-3A], [3-5A] et >5ans.

Le « turn-over » des détenus est important avec 87.275 sorties en 2014 (88.203 en 2013).

L'administration pénitentiaire disposait au premier Janvier 2016 de 58.561 « places opérationnelles » et de 1.200 « matelas au sol ». La densité carcérale moyenne était calculée à 114 % toutes incarcérations confondues. Cependant, en France métropolitaine, seules les maisons d'arrêt et les quartiers MA étaient le théâtre d'une surpopulation estimée à 136 %. La Maison d'arrêt de La Roche sur Yon présentait en Janvier 2016 un taux d'occupation de 202.6% (79 écroués pour 39 « places opérationnelles »).

L'emploi du temps des détenus (92) est régi par le règlement intérieur de chaque établissement et varie en fonction du type de détention. Schématiquement, les horaires sont fixes avec une nuit en cellule de 19H à 07H. Le début de matinée (07H-08H) est consacré au petit déjeuner, à la toilette et à l'entretien de la cellule. Les repas sont distribués en cellule avec un déjeuner de 11H30 à 12H15 et un dîner de 18H15 à 18H45. Les plages horaires matinale (08H-11H15) et post-méridienne (14H-17H) sont dévolues aux différentes activités : travail, service général (entretien établissement), enseignement, loisirs, parloir. Les détenus placés en quartier disciplinaire (maximum 20 jours) ont une restriction de promenade limitée à une heure par jour.

B. Organisation du système de soins en milieu carcéral

Depuis 1994, l'organisation des soins relatifs aux personnes détenues est sous la responsabilité du Ministère de la Santé. Cette prise en charge a fait l'office de plusieurs plans d'action dont le dernier en date (2010 – 2014 « Politique de santé pour les personnes placées sous main de justice ») (93) vise à coordonner les différents acteurs de santé publique afin de promouvoir notamment la prévention, l'éducation, l'accès et la continuité des soins.

Localement, ce sont les Agences Régionales de Santé qui attribuent aux établissements de santé cette mission de service publique. Cette offre de soins s'organise sous la forme « d'Unités Sanitaires » regroupant des équipes de médecine somatique (DSS : Dispositif de Soins Somatiques) et des équipes de psychiatrie (DSP : Dispositif de Soins Psychiatriques) sous la responsabilité d'un pôle hospitalier de l'établissement de santé référent (*Annexe n°2*).

L'offre de soins est divisée en trois niveaux :

- Niveau 1 : consultations DSS (médecin généraliste, dentiste...) et consultations DSP (consultations, entretiens, activités thérapeutiques...) effectuées dans les locaux pénitentiaires.
- Niveau 2 : DSS dans les établissements de santé en hospitalisation de jour (ex : dialyse, chirurgie ambulatoire...), DSP dans les établissements pénitentiaires possédant une hospitalisation de jour de psychiatrie (un par région).
- Niveau 3 : DSS avec hospitalisation complète dans l'établissement de santé référent (chambre sécurisée, hospitalisation urgente ou inférieure à 48H) ou dans les Unités Hospitalières Sécurisées Inter-régionales (UHSI, hospitalisations prolongées ou programmées) et DSP avec hospitalisation dans les Unités Hospitalières Spécialement Aménagées (UHSA) ou dans les Unités pour Malades Difficiles (UMD).

Sur le plan administratif, l'ensemble des détenus est affilié d'office au régime général de la Sécurité Sociale.

C. Caractéristiques médicales des populations incarcérées en France

En l'absence de suivi épidémiologique systématisé, le profil médical des populations incarcérées en France est mal connu. La dernière étude (94), à l'échelon national, a été réalisée en 2003 auprès des entrants en Maison d'Arrêt (n=80.621) et retrouvait :

- 80% d'entrants jugés en bonne santé et 1.7 % en mauvais état de santé.
- Un faible suivi médical en l'absence de protection sociale (66%).
- 6% d'entrants ayant une maladie chronique, des soins réguliers, une limitation fonctionnelle.

- Les traitements « somatiques » les plus fréquents concernaient l'asthme (4.4%), les maladies cardio-vasculaires (2.4%) et l'épilepsie (2%).
- 10% d'entrants étaient suivi sur le plan psychiatrique et 1 entrant sur 7 prenait un traitement psychotrope.
- 1 entrant sur 17 déclarait un antécédent de tentative de suicide.
- 80% des entrants étaient des fumeurs réguliers.
- 30% des entrants déclaraient une consommation pathologique d'alcool.
- 30% des entrants avaient consommé des drogues illicites dans l'année.
- 7% des entrants bénéficiaient d'un traitement substitutif aux opiacés.

Sur le plan des maladies infectieuses, l'étude PREVACAR (95) réalisée en 2010 a montré des prévalences du VIH et du VHC plus élevées qu'en population générale (en moyenne six fois plus) :

- 2% d'entrants VIH+ dont 24% de découvertes à l'incarcération.
- 4.8% de VHC+ dont 21% découverts à l'incarcération.

Ces résultats sont retrouvés dans une étude locale récente (2013) réalisée en Picardie (96). 1780 détenus ont été inclus à leur entrée en détention. Les détenus étaient incarcérés dans les maisons d'arrêt d'Amiens, Beauvais et Compiègne et dans les centres pénitentiaires de Laon et Liancourt. Les axes d'évaluation étaient les suivants : situation socio-économique, antécédents médicaux, conduites addictives, dépistage VIH-hépatites virales et infections sexuellement transmissibles, vaccinations, état de santé actuel, prescriptions médicamenteuses en cours.

La population était composée de 94.6 % d'hommes, 5.4% de femmes et 1.6% de mineurs. L'âge moyen était de 31 ans. Soixante pour cent étaient au chômage, 31 % à la CMU, 47% bénéficiaient de prestations sociales (RSA ...) et 3.5% avaient une ALD.

Les conduites addictives étaient très fréquentes avec 85 % de tabac, 18% d'alcool et 24 % drogue dans l'année écoulée dont ¼ d'héroïne. Seize pour cent prenaient un traitement substitutif aux opiacés.

Sur le plan somatique, un tiers des prisonniers déclaraient une pathologie dont 50% de cardio-pulmonaire (asthme, BPCO, HTA, arythmie...). Un tiers suivait un traitement chronique.

Sur le plan psychiatrique, un quart des prisonniers avait un suivi psychiatrique, 20% prenaient un traitement psychotrope et un prisonnier sur quinze avait été hospitalisé en psychiatrie dans les douze derniers mois.

L'état de santé à l'entrée était jugé « bon » par les médecins pour 90% des incarcérés. Quarante pour cent ont eu une prescription de suivi spécialisé et 10% ont été adressés à un psychiatre.

D. Maison d'arrêt de La Roche sur Yon

Sur le site de La Roche sur Yon, les détenus ont accès à deux cours extérieures. Les détenus ont droit à une promenade matinale d'une heure (entre 8 heures et midi) et à une promenade post-méridienne de deux heures (entre 14 et 17 heures). Les horaires de promenade de chaque détenu sont fixes. Ces promenades ne sont pas obligatoires et certains détenus peuvent rester confinés en cellule 24 heures sur 24. En cas de conflit entre prisonniers, l'administration pénitentiaire peut organiser les emplois du temps afin de permettre à chaque détenu de profiter de son temps de promenade.

En cas de placement en quartier disciplinaire, les promenades sont limitées à 30 minutes matin et soir.

Le matin, les détenus peuvent pratiquer des activités sportives que ce soit dans les cours (sur le temps de promenade) ou dans la salle de musculation à leur disposition. Toutefois la fréquentation de la salle de musculation est plus importante en période hivernale à l'opposé de la saison estivale où les détenus plébiscitent les activités d'extérieur (football, musculation, gainage ...).

L'accès aux soins est assuré en semaine par la présence quotidienne d'un infirmier somaticien ainsi que d'un infirmier psychiatrique à mi-temps. Le médecin somaticien est présent tous les après-midi et les psychiatres interviennent une matinée par semaine. A cette offre s'ajoute l'intervention de différents professionnels de santé (dentiste, addictologues, psychologues, dermatologues...) qui permettent d'assurer une prise en charge globale sur site. En cas de nécessité, les consultations spécialisées de deuxième recours sont organisées sur le site du Centre Hospitalier Départemental de La Roche sur Yon.

La maison d'arrêt est le théâtre d'une surpopulation chronique avec un taux de remplissage dépassant régulièrement les 200%. Les détenus vivent parfois à quatre par cellule et certains dorment sur des matelas à même le sol. Les détenus ont droit à trois douches par semaine (hors prescription médicale de douche quotidienne) dans des sanitaires collectifs situés sur les paliers. Le ménage des cellules est effectué par les prisonniers et laisse entrevoir des niveaux d'hygiène hétérogènes entre les différentes cellules.

Enfin, les activités culturelles (photographie, bibliothèque, informatique...) sont accessibles en fonction des programmations propres à l'établissement et l'accès aux cultes est organisé une fois par semaine.

IV. Etude clinique

A. Matériels et méthodes

Dans cette étude nous avons émis l'hypothèse que la privation de liberté était un facteur de risque d'anémie par rapport à la population générale chez qui le dosage de la vitamine D n'est pas recommandé à titre systématique.

Il s'agissait d'une étude randomisée monocentrique en soins courants qui a étudié l'intérêt du dosage et de la supplémentation en vitamine D chez des patients incarcérés à la maison d'arrêt de La Roche sur Yon en comparaison avec un groupe contrôle (*Annexe n°3*).

Le protocole de l'étude a été validé sur le plan éthique par le Comité de Protection des Personnes Ouest III (*Annexe n°4*) et sur le plan administratif par la Direction Régionale de l'Administration Pénitentiaire (Unité des Politiques Publiques d'Insertion) (*Annexe n°5*). L'étude a reçu l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Les analyses statistiques ont été effectuées par l'unité de recherche clinique du Centre Hospitalier Départemental de La Roche sur Yon. Les caractéristiques initiales des patients incarcérés ont été comparées par les tests de Student (valeurs paramétriques) et de Mann Withney (valeurs non paramétriques). Les données biologiques ont été étudiées avec les tests de Khi2 et Fisher avec un seuil de significativité p inférieur à 0,05.

Les dosages biologiques étaient effectués au laboratoire du Centre Hospitalier Départemental de La Roche sur Yon selon les procédures habituelles. Le calcidiol était dosé par méthode d'électrochimiluminescence (ECLIA – ROCHE) permettant le dosage total Vit D2 + Vit D3. La PTH était aussi mesurée par électrochimiluminescence (ECLIA – ROCHE) et concernait la PTH intacte (valeurs de référence : [15-65] pg/mL).

Le but principal de l'étude était de prévenir et corriger les hypovitaminoses D (carence et insuffisance) dans ce contexte d'anémie supposée, après dosage systématique du calcidiol et avec une supplémentation adaptée.

Le critère de jugement principal était la proportion de personnes ayant à six mois un taux de calcidiol supérieur à 30 ng/mL avec un objectif fixé à 85%.

Le but secondaire de l'étude était de comparer l'évolution des taux de calcidiol et du bilan phosphocalcique (dont les hyperparathormonémies) entre les deux groupes.

Les critères de jugements secondaires comprenaient les proportions de personnes ayant des taux de calcidiol respectivement entre 20 et 30 ng/mL, 10 et 20 ng/mL et inférieur à 10 ng/mL ainsi que les taux de calcémie, phosphatémie et parathormonémie.

Cinquante-quatre personnes majeures ont donné leur consentement et ont été incluses dans l'étude entre le premier Janvier 2014 et le trente et un Juillet 2015 (*Annexe 6*). La période d'étude a pris fin en Janvier 2016. Les patients présentant une maladie (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, maladie parathyroïdienne) ou un traitement interférant avec le métabolisme de la vitamine D n'ont pas été inclus de l'étude.

La visite médicale d'admission permettait de récupérer les données démographiques concernant l'étude et étaient ensuite anonymisées (*Annexe n°7*).

Les patients étaient randomisés en deux groupes :

- Dans le « bras A », les patients incarcérés bénéficiaient d'un bilan sanguin à l'admission comprenant : calcémie, phosphatémie, calcidiol, parathormone, créatininémie, albuminémie, sérologies VHB VHC VIH. Suite à ce bilan biologique, les patients recevaient une supplémentation en vitamine D dite de « correction » par ZYMAD® 80.000 UI en fonction du dosage initial de calcidiol et selon un schéma dérivé du protocole de référence dit «de Souberbielle » :

- Si calcidiol < 10 ng/mL : une ampoule tous les quinze jours pendant huit semaines.

- Si calcidiol [10-20]ng/mL : une ampoule tous les quinze jours pendant six semaines.

- Si calcidiol [20-30]ng/mL : une ampoule tous les quinze jours pendant quatre semaines.

Une dose « d'entretien » de 80.000 UI était systématiquement administrée à 3 mois de l'inclusion.

- Le « bras B » constituait le groupe contrôle : les patients n'avaient pas de bilan biologique d'entrée systématique ni de supplémentation en vitamine D. Les sérologies VHC, VHB, VIH et TPHA-VDRL étaient proposées sur la base du volontariat selon les modalités habituelles en milieu carcéral.

L'ensemble des patients était réévalué cliniquement à 6 mois (poids, traitements en cours dont les traitements interférant avec la vitamine D qualifiés d'« interdits ») et bénéficiait d'un bilan sanguin comprenant : calcémie, phosphatémie, calcidiol, parathormone, albuminémie.

En cas de sortie de l'étude, une fiche de renseignements indiquant le motif était complétée (retrait de consentement, remise en liberté, autre motif).

B. Résultats

1. Effectifs et « sorties d'étude » :

Au cours de l'étude, 6 personnes sont respectivement sorties des deux groupes (*Figure 3*). Dans le « bras A », il a été observé au cours des six mois, 3 remises en liberté, 1 décès, 1 absence de consultation à M6 et 1 non-observance du traitement. Dans le « bras B », les sorties d'étude s'expliquent par 4 remises en liberté, 1 absence de consultation à M6 et 1 refus de prise de sang.

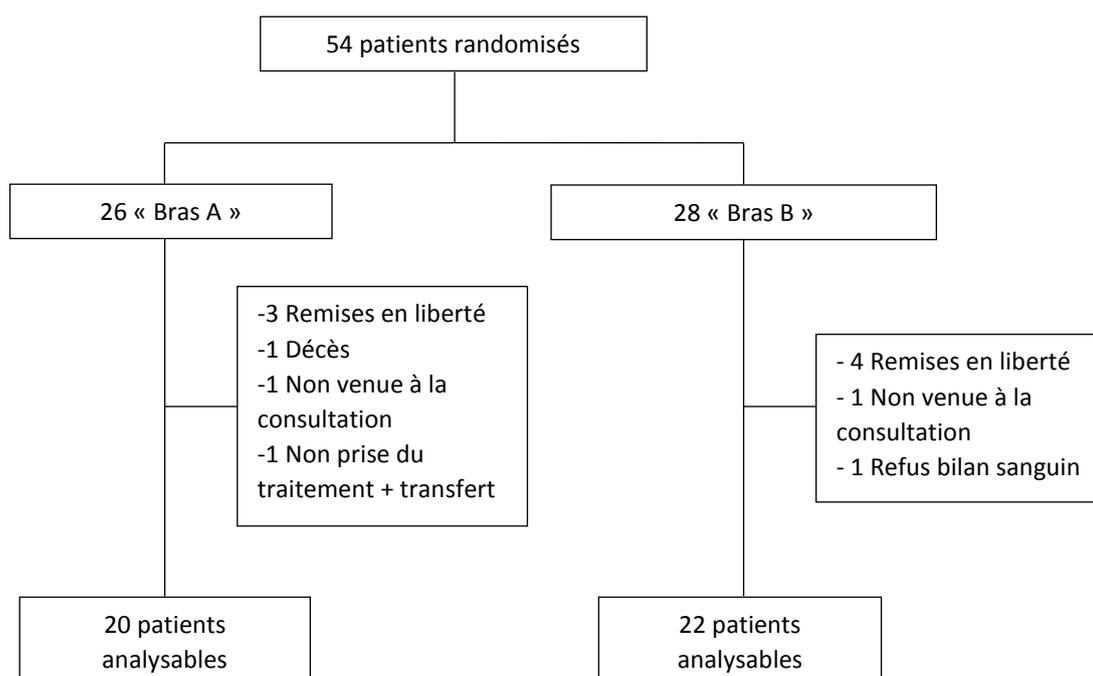


Figure 3 : Flow Chart

2. Caractéristiques des populations à l'inclusion :

Parmi les quarante-deux patients inclus dans l'étude, la moyenne d'âge globale était de 32,8 ans. L'âge moyen du « bras A » était de 28,8 ans [18-39] et celui du « bras B » était de 36,4 ans [18-66] (*Tableau 3*). Les indices de masse corporelle étaient proches entre les deux groupes : 23,2 kg/m² [17,5-43,2] pour le « bras A » et 22,4 kg/m² [18-27,8] pour le « bras B ». Après exclusions des personnes ayant des antécédents ou traitements interférents avec le métabolisme de la vitamine D, les patients du « bras A » et ceux du « bras B » présentaient respectivement 45% et 40,9% d'antécédents médicaux ainsi que 55% et 45,5% de traitements médicaux concomitants.

Les détenus étaient principalement des ouvriers (33,3%), des chômeurs (28,6%) et des travailleurs intérimaires (11,9%) (*Tableau 4*).

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des populations à l'inclusion.

Groupe	Bras A	Bras B	p
Effectif	20	22	
Âge (années)	28,8 ± 6,4	36,4 ± 12,7	0,02
Poids (kg)	72,5 ± 16,9	69,3 ± 11,4	0,48
IMC (kg/m ²)	23,2 ± 5,4	22,4 ± 2,9	0,60
Antécédents médicaux (%), effectif	45,0 (n=9)	40,9 (n=9)	0,98
Traitements concomitants (%), effectif	55,0 (n=11)	45,5 (n=10)	0,76
Antécédent Incarcération (%), effectif	80,0 (n=16)	72,7 (n=16)	0,72
Durée première incarcération (mois)	3,3 ± 3,4	8,3 ± 8	
Durée deuxième incarcération (mois)	11,7 ± 9,7	8,9 ± 6	
Durée cumulée incarcérations (mois)	8,4 ± 9,5	13,9 ± 10,2	0,12

IMC : Indice de Masse Corporelle.

Tableau 4 : Catégories socio-professionnelles des populations étudiées.

Description	Niveau PCS	Effectif	Proportion
Agriculteurs exploitants	1	0	0,0%
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	2	4	9,5%
Cadres et professions intellectuelles supérieures	3	3	7,1%
Professions intermédiaires	4	2	4,8%
Employés	5	1	2,4%
Ouvriers	6	14	33,3%
Retraités	7	1	2,4%
Autres personnes sans activité professionnelle	8	12	28,6%
Intérim	--	5	11,9%
Total		42	100,0%

PCS : Nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (Insee).

3. Résultats des dosages biologiques :

Au cours de l'étude, la supplémentation en vitamine D du « bras A » a permis une correction du taux moyen de calcidiol qui est passé de **13.3 ng/mL** à **28.2 ng/mL** alors que le « bras B » avait un taux final de 14.6 ng/mL (*Tableau 5*).

	Bras A à M0	Bras A à M6	Bras B à M6	p
Effectif	20	20	22	
Calcidiol (ng/mL)	13,3±6,9	28,2±9,8	14,6 ±11,1	0,02
Patient avec Taux >30 ng/mL	0	6	4	0,48

Les valeurs biologiques des « bras A » et « bras B » sont rapportées dans le *Tableau 6*. Le débit de filtration glomérulaire a été calculé par la formule CKD-EPI avec un résultat exprimé en mL/min/1.73m².

Afin d'homogénéiser les résultats, la calcémie a été corrigée en fonction de l'albuminémie mesurée par la formule suivante : Ca corrigée (mmol/L) = [Ca mesurée (mmol/L) + 0.02*(40-Albumine (g/L))].

	Bras A à M0	Bras A à M6	Bras B à M6
Créatininémie (µmol/L)	77,4 ±11,1	77,7 ±8,9	75,8 ±8,9
DFG (mL/min/1,73m ²)	115,1 ±13,1	114,8 ±12,3	111,5 ±12,5
Calcémie (mmol/L)	2,440 ±0,083	2,434 ±0,087	2,4 ±0,086
Calcémie corrigée (mmol/L)	2,242 ±0,075	2,251 ±0,060	2,24 ±0,093
Phosphatémie (mmol/L)	0,967 ±0,210	0,986 ±0,198	0,996 ±0,187
Parathormone (pg/mL)	32,4 ±12,81	23,1 ±6,2	27,9 ±8,8
Albuminémie (g/L)	48,1 ±2,43	47,1 ±2,5	46,2 ±2,1

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire, Calcémie [2,2-2,6] mmol/L, Phosphatémie [0,81-1,45] mmol/L, PTH [15-65] pg/mL.

4. Critère de jugement principal :

Au terme des six mois de suivi, 6 patients du « bras A » et 4 patients du « bras B » répondaient au critère de jugement principal : taux de calcidiol supérieur à 30 ng/mL.

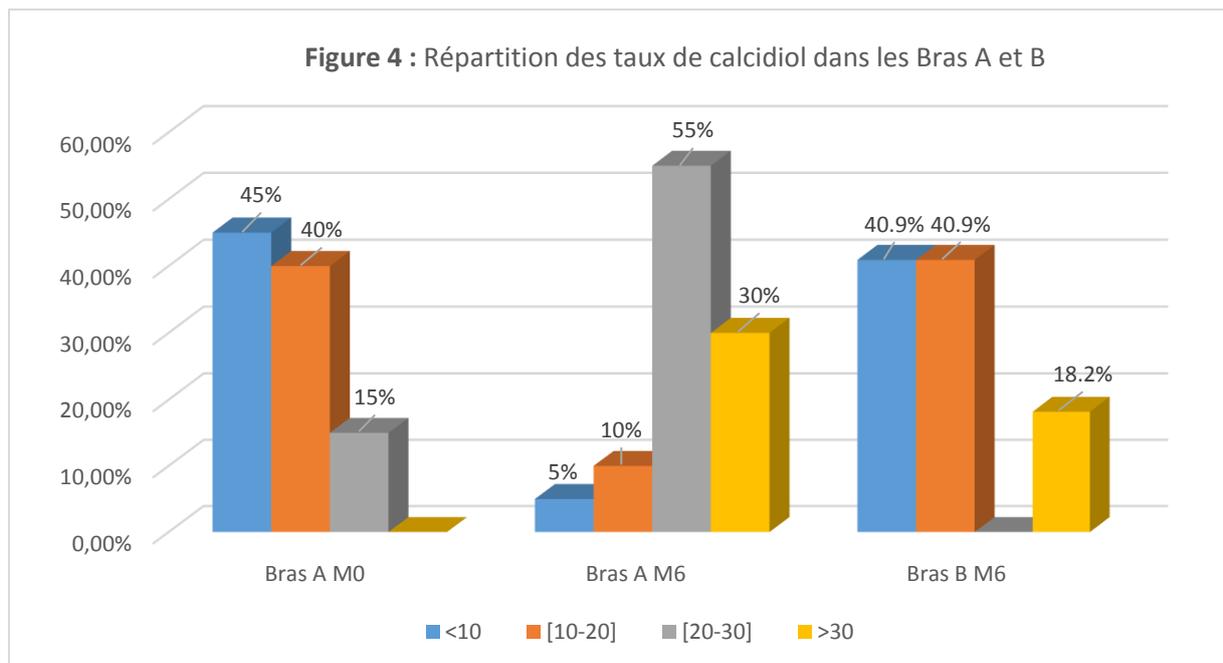
L'analyse statistique du critère de jugement principal retrouvait des valeurs de **30%** pour le « bras A » et **18.1%** pour le « bras B » ($p=0.48$).

5. Critères de jugements secondaires :

⇒ Répartition des taux de calcidiol dans chaque groupe :

Il est admis de considérer quatre « niveaux » dans l'évaluation du taux de calcidiol : <10 ng/mL, [10-20 [ng/mL, [20-30[ng/mL et ≥ 30 ng/mL.

A 6 mois, les proportions d'individus du « bras A » respectives à ces niveaux de calcidiol étaient de 5%; 10%; 55% et 30%. Celles du « bras B » étaient de 40,9%; 40,9%; 0% et 18,2% (*Figure 4*).



⇒ Comparaison des bilans phosphocalciques :

La supplémentation en vitamine D du « bras A » a permis une diminution du taux de parathormone **26,4%** au cours de l'étude (taux moyen de 32.4 pg/mL à M0 contre 23.1 pg/mL à M6).

A 6 mois, le taux moyen de PTH du « bras A » était inférieur de 4,8 pg/mL à celui du « bras B ». Concernant les taux de calcémie et de phosphatémie, les différences entre les deux bras étaient infimes et s'exprimaient au centième de millimole.

6. Résultats et analyses complémentaires :

⇒ Analyse saisonnière du « bras A » : inclusion hivernale :

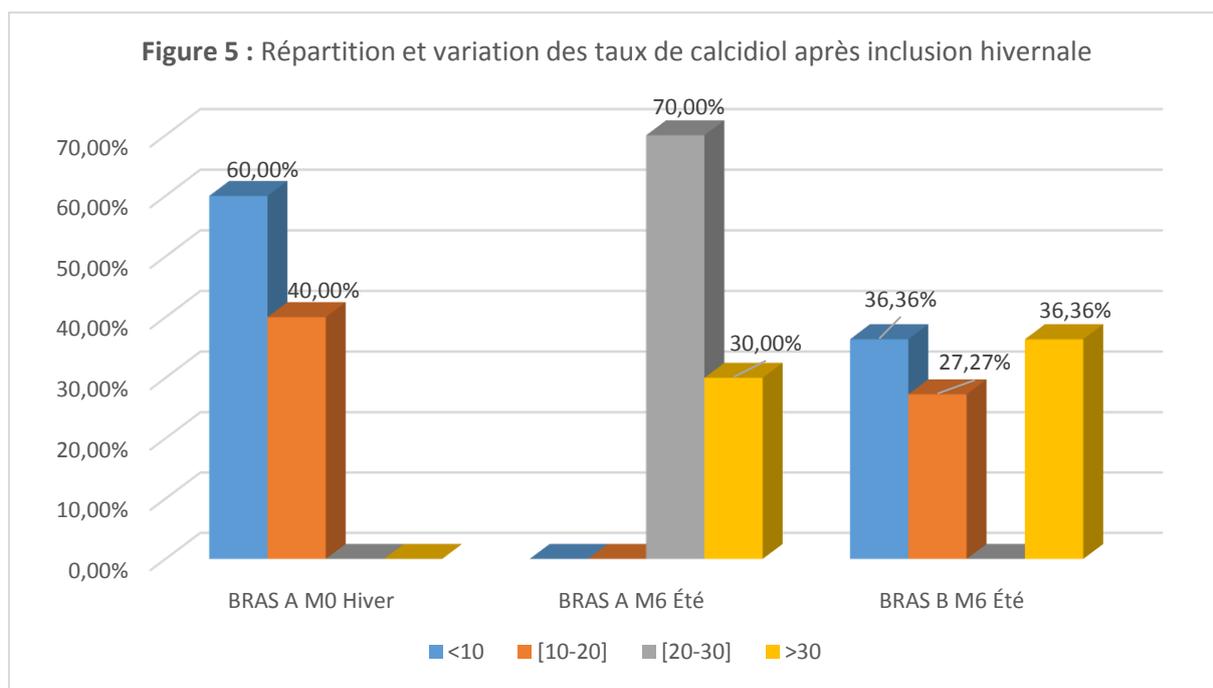
En cas d'inclusion hivernale (prélèvement initial entre Novembre et Avril), le taux moyen de calcidiol est passé de **10.5 ng/mL (M0)** à **32.6 ng/mL (M6)**.

L'intervalle entre les deux prélèvements biologiques (M0 et M6) s'élevait à 180.1 jours ± 27j (Tableau 7 et Figure 5).

Tableau 7 : Variation des taux de calcidiol après inclusion hivernale.

	Bras A à M0 Saison Hivernale	Bras A à M6 Saison Estivale	Bras B à M6 Saison Estivale
Effectif	10	10	11
Moyenne Calcidiol	10,5	32,6	19,46
Médiane Calcidiol	9,4	29,5	12
Ecart-type Calcidiol	4,73	9,63	13,85

Les unités sont en ng/mL. La « saison hivernale » correspond arbitrairement à un prélèvement de Novembre à Avril et la « saison estivale » correspond à la période de Mai à Octobre.



⇒ Analyse saisonnière du « bras A » : inclusion estivale :

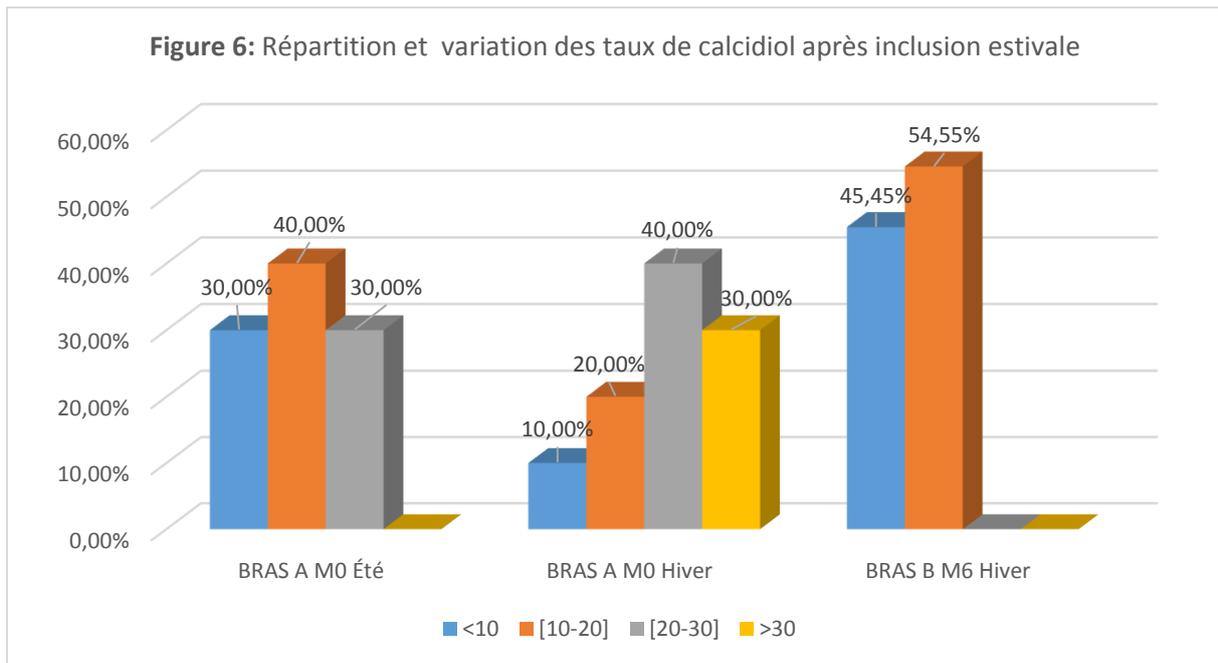
Pour le sous-groupe inclus en période estivale (prélèvement initial entre Mai et Octobre), le taux moyen de calcidiol est passé de **16 ng/mL (M0)** à **23.7 ng/mL (M6)**.

L'intervalle entre les deux prélèvements biologiques (M0 et M6) était en moyenne de 185.5 jours ± 4.1 j (*Tableau 8 et Figure 6*).

Tableau 8 : Variation des taux de calcidiol après inclusion estivale.

	Bras A à MO Saison Estivale	Bras A à M6 Saison Hivernale	Bras B à M6 Saison Hivernale
Effectif	10	10	11
Moyenne Calcidiol	16,03	23,71	9,69
Médiane Calcidiol	15,4	22,6	10,4
Ecart-type Calcidiol	7,74	8,21	4,02

Les unités sont en ng/mL. La « saison hivernale » correspond arbitrairement à un prélèvement de Novembre à Avril et la « saison estivale » correspond à la période de Mai à Octobre.



⇒ Analyse saisonnière du « bras A » et délivrance ZymaD :

La délivrance moyenne de vitamine D (ZYMA D® 80.000 UI) a été de 4 ampoules par personne. Les personnes incluses en saison estivale ont reçu en moyenne 3,6 ampoules contre 4,4 ampoules pour celles incluses en saison hivernale (*Tableau 9*). La moyenne des taux de progression du calcidiol était de 94,2% en cas d'inclusion estivale et de 261,5% en cas d'inclusion hivernale.

Tableau 9 : Variations du calcidiol dans le Bras A en fonction de la période d'inclusion et nombre d'ampoules de vitamine D administrées.

	Inclusion hivernale	Inclusion estivale
Moyenne des variations de calcidiol (%)	+261,5 ±162,7	+94,2 ±125,9
Nombre d'ampoules vitamine D	4,4	3,6

L'inclusion hivernale a été définie arbitrairement comme une inclusion de Novembre à Avril et l'inclusion estivale correspond à la période de Mai à Octobre.

⇒ Etude des antécédents d'incarcération :

Dans les deux groupes, la majorité des personnes avait déjà été incarcérée : 80% dans le « bras A » (n=16) et 72,7% dans le « bras B » (n=16) avec des durées moyennes d'incarcérations respectives de 8.4 mois et 13.9 mois.

Dans le bilan initial du « bras A », le taux de calcidiol moyen était de 14,3 ng/mL (écart type 7,0 ng/mL) en cas d'antécédent d'incarcération (n=16) et de 9,0 ng/mL (écart-type 4,9 ng/mL) en l'absence de détention antérieure (n=4).

⇒ Bilan biologiques annexes et suivi clinique :

Dans la population de l'étude, deux personnes présentaient une sérologie VHB positive : un détenu était guéri et le deuxième avait une charge virale positive. Il n'a pas été retrouvé de sérologie VHC et VIH positive.

L'interrogatoire du sixième mois a retrouvé une augmentation du nombre de détenus recevant un traitement dans le « bras B » (n=16, 72,7%) par rapport à l'inclusion (n=10, 45,5%). Douze détenus (60%) du « bras A » prenaient un traitement au sixième mois versus 11 détenus (55%) à l'inclusion.

Aucun des participants n'a pris de traitement pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine D.

L'examen clinique final a objectivé une augmentation des indices de masse corporelle passant respectivement de 23,2 kg/m² à 24,4 kg/m² dans le « bras A » et de 22,4 kg/m² à 23,7 kg/m² dans le « bras B ».

C. Discussion

⇒ Nous n'avons pas pu atteindre le critère de jugement principal pour lequel la supplémentation devait amener 85% des individus supplémentés à des taux de calcidiol supérieur à 30 ng/mL : seuls 30% des individus du « bras A » atteignaient ce seuil alors que 18.1% du « bras B » y parvenaient avec une valeur-p non significative calculée à 0.48. Toutefois, le « bras A » à 6 mois présentait 85 % d'individus avec des taux de calcidiol supérieurs à 20 ng/mL alors que le « bras B » n'en présentait que 18,1%.

Certains éléments ont pu favoriser ces résultats :

- La vitamine D administrée comprenait 80.000 UI par dose unitaire alors que le protocole suivi (Souberbielle) préconisait des doses de 100.000 UI. Il n'y avait pas d'équivalent de 100.000 UI disponible au niveau de la pharmacie hospitalière dont dépendaient les unités sanitaires. Dans le cadre d'une administration de 4 ampoules successives, cela représentait une différence de 80.000 UI par rapport au protocole de référence.

- Les prises de sang ont été réalisées à 6 mois de l'inclusion ce qui représentait probablement un intervalle trop important compte tenu de la pharmacocinétique de la vitamine D.

Par comparaison, le protocole dit « de Souberbielle » (40) permettait d'obtenir 85% de patients avec taux de calcidiol supérieur à 30 ng/mL chez une population majoritairement féminine (89%), plus âgée (63 ans) et uniquement en cas d'Indice de Masse Corporelle inférieur à 25 kg/m². Ce taux était obtenu par contrôle de la prise de sang à un mois du début de la supplémentation. A trois mois, seuls 46% des patients gardaient un taux supérieur à 30 ng/mL.

⇒ Dans notre étude, nous avons montré que la supplémentation individualisée (en fonction du taux initial de calcidiol) était efficace en permettant d'abaisser à 5% la proportion d'individus ayant un taux de calcidiol inférieur à 10 ng/mL alors que le « bras B » gardait une proportion bien plus élevée (40.9%) et similaire à celle du « bras A » à M0 (46.2%).

Cet effet se retrouvait à 6 mois pour la population présentant un taux de calcidiol entre 10 et 20 ng/mL avec 10 % d'individus dans le « bras A » et 40.9% dans le « bras B ».

⇒ L'analyse saisonnière a permis de préciser les différences de répartitions des taux de calcidiol entre les deux groupes :

- En « inclusion estivale », aucun individu du « bras B » n'atteignait des valeurs de calcidiol supérieur à 20 ng/mL alors que dans le « bras A », la majorité des individus (70%) se situait au-delà de 20 ng/mL (40% entre 20 et 30 ng/mL et 30% étaient supérieurs à 30ng/mL).
- En « inclusion hivernale », 100% des individus du « bras A » avaient des taux de calcidiol supérieurs à 20 ng/mL (70% entre 20 et 30 ng/mL et 30 % supérieur à 30 ng/mL). Dans le « bras B », seuls 36.4% des individus avaient des taux de calcidiol supérieur à 30 ng/mL mais aucun individu n'avait de valeur entre 20 et 30 ng/mL.

La supplémentation individualisée permettait donc de corriger la majorité des taux en saison hivernale lorsque la photosynthèse de vitamine D était quasi nulle et agissait en complément de la photosynthèse en période estivale.

Un essai randomisé japonais (97) a montré l'intérêt et l'efficacité d'une exposition solaire régulière chez les personnes institutionnalisées. Dans une cohorte de 264 femmes atteintes d'Alzheimer vivant en institution, 132 des sujets ont été exposés régulièrement au soleil (15 minutes par jour, 241 jours pendant 1 an soit 4.6 jours par semaine) avec comme zones découvertes la tête, les mains et les avant-bras. Au bout d'un an, les auteurs ont observé une augmentation du taux de calcidiol (20 ng/mL vs 9.6 ng/mL initialement) alors que le groupe non exposé au soleil évoluait vers une carence majeure (4.3 ng/mL). Malgré un taux de calcidiol inférieur à 30 ng/mL, cette amélioration permettait la disparition de l'hyperparathyroïdie secondaire et semblait réduire le nombre de chutes et de fractures non vertébrales.

Cependant, bien que l'efficacité théorique de l'exposition solaire soit établie (98), il semble qu'elle reste moins efficiente que la supplémentation orale dans la pratique : un essai clinique randomisé néerlandais (99), portant sur des migrants jeunes (moyenne d'âge de 41 ans), a comparé des conseils d'exposition solaire (30 minutes par jour de mars à septembre) à des suppléments quotidiens (800 UI/J) ou trimestriels (100.000/3 mois). Les améliorations des taux de calcidiol et de la PTH étaient plus fréquentes et plus importantes dans les groupes supplémentés.

⇒ Sur le plan de l'évolution des taux de calcidiol, il existait dans le groupe « bras A » une grande différence de progression en fonction de la période d'inclusion (inclusion hivernale + 261% vs inclusion estivale +94%) alors que le nombre moyen d'ampoules distribuées était relativement proche (inclusion hivernale : 4,4 ampoules / inclusion estivale : 3,6 ampoules). Pour expliquer cette différence, on pouvait évoquer deux hypothèses :

- A niveau de supplémentation égale, la progression des taux de calcidiol est inversement proportionnelle au taux de calcidiol initial. Les études de pharmacocinétique concernant la vitamine D3 montrent que la progression du taux de calcidiol est de 1,4 à 2,2 fois plus importante en cas de taux de calcidiol initial < 10 ng/mL par rapport à des sujets ayant un taux de calcidiol initial > 30 ng/mL (100).
- La période estivale de prélèvement (à 6 mois) permettait une photosynthèse cutanée complémentaire chez les détenus inclus en hiver.

⇒ La comparaison des groupes « bras A » à M0 (entrant en prison) et « bras B » à M6 (incarcéré depuis 6 mois), natifs de supplémentation en vitamine D, permet d'explorer une éventuelle anhélie carcérale :

- En analyse globale, les « bras A » à M0 et « bras B » à M6 présentaient des taux moyens de calcidiol comparables avec des valeurs respectives de 14 ng/mL et 14,6 ng/mL. La majorité des détenus de ces deux groupes avaient des valeurs inférieures à 20 ng/mL : 75 % dans le « bras A » à M0 et 81,8 % dans le « bras B » à M6.
- En revanche l'analyse saisonnière divergeait entre les deux groupes :
 - si le prélèvement biologique avait été réalisé en période hivernale (« bras A » inclus en hiver et « bras B » inclus en été), 100 % des détenus des deux groupes avaient un taux de calcidiol inférieur à 20 ng/mL.
 - si le prélèvement biologique avait été réalisé en période estivale (« bras A » inclus en été et « bras B » inclus en hiver), 46,1% des détenus du « bras A » présentaient un calcidiol entre 20 et 30 ng/mL (et 0% au-dessus de 30 ng/mL) alors que le « bras B » avait 36,4% de taux de calcidiol supérieurs à 30 ng/mL (et 0% entre 20 et 30 ng/mL).

Il n'y avait pas d'explications à cette différence estivale et la taille limitée de l'échantillon ne permettait pas de conclure. Toutefois, cette proportion significative (36,4%) de détenus ayant un taux supérieur à 30 ng/mL à 6 mois d'incarcération semblait être le reflet d'une exposition solaire certainement régulière et on pouvait émettre l'hypothèse que la privation de liberté dans cette maison d'arrêt n'était pas synonyme d'anhélie.

L'anhélie et ses conséquences sur le métabolisme phosphocalcique ont été étudiées sur des cohortes d'expéditions australes. Ces expéditions sont majoritairement organisées par l'Australie et quatre facteurs concourent à un risque de carence en vitamine D :

- Absence d'UVB pendant l'hiver austral de Juin à Août
- Absence d'exposition solaire pendant les mois adjacents à l'hiver austral en raison de vêtements chauds et couvrant la quasi-totalité du corps.
- Absence d'enrichissement alimentaire en vitamine D en Australie.
- Alimentation comprenant peu de produits frais (durée moyenne d'expédition = 1 an).

Une étude observationnelle(101) réalisée sur les bases australes en 2005-2006 a montré que le taux moyen de vitamine D passait de 23,5 ng/ml à 15,2 ng/ml et le taux moyen de PTH augmentait de 36,7 pg/mL à 44,3 pg/mL au bout de 6 mois. Les auteurs concluaient à l'apparition systématique de taux de vitamine D inférieurs à 20 ng/ml en quatre mois d'anhélie si le taux de départ était inférieur à 40 ng/mL. Un essai randomisé (102) réalisé en Antarctique en 2007-2008, a comparé trois schémas de supplémentation séquentielle utilisant des doses unitaires de 50.000 UI : une dose au départ, une dose un mois sur deux et une dose tous les mois. Les auteurs ont observé qu'une dose de 50.000 UI tous les deux mois (833 UI par jour) était suffisante pour assurer la stabilité des taux de vitamine D. En régression, les analyses suggéraient qu'un apport quotidien de 1120 UI de vitamine D était nécessaire pour assurer l'équilibre des taux de vitamine D sur des longues périodes d'anhélie (2,5 ans).

Un autre essai randomisé austral (103) suggérait qu'un apport de 400 UI par jour de vitamine D était suffisant. Toutefois cette cohorte avait un apport alimentaire non négligeable de 290 UI par jour et on pouvait donc estimer l'apport quotidien minimum en vitamine D à 690 UI par Jour.

Une étude américaine (104) portant sur 526 prisonniers renforce l'hypothèse que la détention n'est pas automatiquement synonyme d'anhélie : les auteurs ont retrouvé un haut risque de carence en

vitamine D en cas d'incarcération en quartier haute sécurité, de peau pigmentée, de saison hivernale. Les autres conditions de détention n'étaient pas un facteur de risque de carence en vitamine D. Les auteurs suggéraient de doser systématiquement le taux de vitamine D au début de l'hiver et de supplémenter les détenus avec des doses quotidiennes de 2000 à 4000 UI de vitamine D.

⇒ Nos résultats viennent compléter ceux de l'équipe du CHRU de Lille (105) qui avaient permis d'estimer la prévalence de la carence en vitamine D chez les prisonniers français. Cent soixante-quatre patients admis dans l'unité hospitalière sécurisée du CHRU avaient vu leur taux de vitamine D dosé. Le taux moyen de calcidiol était calculé à 10.01 ng/mL (écart-type 6.3 ng/mL). La majorité des prisonniers (89.6%) avait un taux inférieur à 20 ng/mL et 62.6% des détenus avaient un taux inférieur à 10 ng/mL. Dans cette étude, il n'était pas précisé le type d'établissement pénitentiaire dont étaient issus les prisonniers ni leur durée d'incarcération préalable.

L'Etude Nationale Nutrition Santé (106) réalisée chez 1587 adultes (613 hommes, 974 femmes) avait permis de connaître le profil en vitamine D de la population française métropolitaine : le taux moyen de calcidiol était de 23 ng/mL (24 ng/mL chez les hommes) avec 42,5% de taux inférieurs à 20 ng/mL et 4,8% inférieurs à 10ng/mL. Les facteurs de risque de déficit en vitamine D retrouvés étaient : un prélèvement biologique de Février à Mai, une zone de faible ensoleillement, une naissance hors Europe, un IMC élevé, l'absence de vacances au cours des douze derniers mois et la sédentarité. Dans le « bras A » à MO de notre étude, le taux moyen de calcidiol était de 14 ng/mL avec 77% de valeurs inférieures à 20 ng/mL et 46% de valeurs inférieures à 10 ng/mL.

Par ailleurs, cette étude ENNS retrouvait des variations saisonnières avec un taux moyen de calcidiol de 27,2 ng/ml entre Juin et Septembre et un taux de 19,8 ng/mL entre Février et Mai. Dans le « bras A » à MO de notre étude, le taux moyen de calcidiol était de 18,3 ng/ml entre Mai et Octobre et de 9,7ng/mL entre Novembre et Avril.

Ces dosages, réalisés en début d'incarcération, semblaient montrer que la population carcérale était à plus haut risque de déficit en vitamine D que la population générale avec une forte prévalence des déficits modérés ([10-20] ng/mL) et sévères (<10 ng/mL).

Pour le « bras B », nous avons fait le choix de ne pas réaliser de dosage initial en considérant qu'il s'agissait d'un groupe similaire à la population générale chez qui le dosage de la vitamine D n'est pas recommandé à titre systématique.

⇒ Concernant les dosages des ionogrammes sanguins, il n'a pas été observé d'hypercalcémie au décours de la supplémentation. Les valeurs maximales observées à 6 mois étaient de 2,37 mmol/L dans le « bras A » et 2,44 mmol/L dans le « bras B ». Cela semblait logique compte tenu des faibles doses unitaires de vitamine D utilisées (80.000 UI), de l'espacement entre les éventuelles administrations d'ampoules et en raison du contrôle biologique à distance de la supplémentation (6 mois).

Dans le « bras A », il a été observé trois hypocalcémies à l'inclusion :

- Un premier détenu avait une calcémie corrigée qui est passée de 2,09 mmol/L (calcidiol 10 ng/mL ; PTH 28 pg/mL) à 2,19 mmol/L à 6 mois (calcidiol 32,4 ng/mL ; PTH 16 pg/mL).
- Un deuxième détenu avait une calcémie corrigée initiale de 2,12 mmol/L (calcidiol 9,3 ng/mL ; PTH 22 pg/mL) qui est passée à 2,17 mmol/L à 6 mois (calcidiol 29,9 ng/mL ; PTH 11 pg/mL)
- Le troisième détenu qui avait une calcémie initiale de 2,12 mmol/L (calcidiol 8,8 ng/mL ; PTH 29 pg/mL) est sorti de l'étude.

⇒ La supplémentation du « bras A » a modifié le profil des taux de parathormone avec une diminution du taux moyen qui est passé de 31,4 pg/mL à 23,1 pg/mL (27,9 pg/mL dans le « bras B ») et a permis un resserrement de l'écart type à 6,2 pg/mL (12,2 pg/mL à l'inclusion). La supplémentation a permis de corriger deux tendances à l'hyperparathyroïdie biologique chez des détenus dont les taux de PTH sont respectivement passés de 66 pg/mL et 50 pg/mL à 23 pg/mL et 20 pg/mL.

⇒ Il existait une différence d'âge moyen entre les deux groupes (29,6 ans dans le « bras A » et 35,3 ans dans le « bras B »), toutefois cette différence semblait peu importante en raison d'une photosynthèse équivalente dans cette tranche d'âge. De plus l'étude ENNS(106) réalisée en population générale (18-74 ans) ne retrouvait pas de corrélation entre le taux de vitamine D et l'âge.

⇒ La présence d'un individu obèse dans le « bras A » expliquait la différence d'IMC entre les deux groupes (23,2 kg/m² pour le « bras A » et 22,2kg/m² pour le « bras B »). Cet individu était le seul de l'étude à avoir un poids supérieur à 100 kg et présentait un IMC à 43,2 kg/m². En l'excluant de l'analyse, l'IMC moyen du « bras A » diminuait à 22,44 kg/m² (écart-type =3). Cet individu avait une carence marquée en vitamine D avec un calcidiol initial à 3ng/mL (PTH =50 pg/mL) corrigé suite à la supplémentation à 22,4 ng/mL (PTH=20 pg/mL).

⇒ Les antécédents et traitement médicaux autres que ceux interférents avec le métabolisme de la vitamine D n'étaient pas le sujet de notre étude mais nous renseignaient sur la proportion de détenus ayant un suivi médical.

⇒ L'analyse des taux de vitamine D à l'inclusion en fonction des antécédents d'incarcération était difficilement interprétable en raison de la taille limitée de l'échantillon et des grandes variabilités entre chaque détenu : le nombre d'incarcérations antérieures ainsi que leurs durées étaient variables, le délai entre deux incarcérations n'était pas connu. Seuls quatre détenus « bras A » n'avaient jamais été incarcérés et leur taux de calcidiol était calculé à 9,0 ng/mL (écart-type 4,8 ng/mL). Les seize autres détenus ayant déjà été incarcéré avaient un taux de calcidiol moyen supérieur et calculé à 14,3 ng/mL (écart-type 6,9 ng/mL).

⇒ Sur le plan clinique, le délai d'étude était contraint par la durée limitée des incarcérations en maison d'arrêt. Dans ces circonstances, il ne nous a pas été possible d'observer d'effet bénéfique sur la santé. Toutefois la fréquence des déficits profonds en calcidiol impose la prudence à court terme quant à la survenue de symptômes atypiques chez les détenus. Cheseaux et al. (107) rapportent une observation portant sur un détenu ayant un taux de calcidiol à 4ng/mL dans un contexte d'anhélie et dont les plaintes somatiformes multiples ont été corrigées par la supplémentation en vitamine D.

D. Conclusion

Cette étude permet de compléter la connaissance de l'état de santé des détenus en France.

Nos résultats semblent indiquer que la population carcérale est à haut risque de présenter un déficit en vitamine D par rapport à la population générale et ceci avant même l'admission en établissement pénitentiaire.

La privation de liberté ne semble pas être synonyme d'anémie dans le contexte de la maison d'arrêt de La Roche sur Yon, cependant certains types de détention plus contraignants peuvent être pourvoyeur d'hypovitaminose D au même titre que les facteurs de risques classiques (latitude, exposition solaire, pigmentation cutanée, obésité...).

Il serait utile d'envisager des études à plus grande échelle et dans des régimes de détention différents afin de compléter l'étude du statut vitaminique D des prisonniers en France.

V. Bibliographie

1. Chesney RW. Theobald Palm and His Remarkable Observation: How the Sunshine Vitamin Came to Be Recognized. *Nutrients*. 17 janv 2012;4(1):42-51.
2. Nobelprize.org. Adolf Windaus - Biographical [Internet]. [cité 2 avr 2016]. Disponible sur: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1928/windaus-bio.html
3. Notable Names Database. Harry Steenbock [Internet]. [cité 2 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.nndb.com/people/808/000166310/>
4. Holick MF. Vitamin D Is Not as Toxic as Was Once Thought: A Historical and an Up-to-Date Perspective. *Mayo Clin Proc*. 1 mai 2015;90(5):561-4.
5. Borel J-P, Randoux A. *Biochimie dynamique*. De Boeck Supérieur; 1997. 948 p.
6. Agence nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement, Travail (ANSES). Evaluation des apports en vitamines et minéraux issus de l'alimentation non enrichie, de l'alimentation enrichie et des compléments alimentaires dans la population française : estimation des apports usuels, des prévalences d'inadéquation et des risques de dépassement des limites de sécurité [Internet]. [cité 20 mars 2016]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/search/site/avis%20apport%20vitamines?iso1=fr&iso2=en>
7. 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 Médicale*. janv 2009;38(1):43-54.
8. Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, Gahche JJ, Dwyer JT, Moshfegh AJ, et al. Estimation of total usual calcium and vitamin D intakes in the United States. *J Nutr*. avr 2010;140(4):817-22.
9. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. déc 2014;39(4):322-50.
10. Holick MF. Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health. *Anticancer Res*. 3 janv 2016;36(3):1345-56.
11. Webb AR. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol*. sept 2006;92(1):17-25.
12. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *The Lancet*. janv 1982;319(8263):74-6.
13. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1 oct 1985;76(4):1536-8.
14. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*. 6 févr 1981;211(4482):590-3.
15. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low Vitamin D Status despite Abundant Sun Exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2007;92(6):2130-5.

16. Verboven C, Rabijns A, De Maeyer M, Van Baelen H, Bouillon R, De Ranter C. A structural basis for the unique binding features of the human vitamin D-binding protein. *Nat Struct Biol.* févr 2002;9(2):131-6.
17. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YEC. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *ResearchGate.* 1 nov 2006;372(1-2):33-42.
18. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 1 janv 2003;77(1):204-10.
19. Heaney RP, Armas LAG, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr.* juin 2008;87(6):1738-42.
20. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *N Engl J Med.* 4 août 2011;365(5):410-21.
21. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées [Internet]. [cité 12 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/5935>
22. Souberbielle J-C. Vitamine D (1,25-dihydroxyvitamine D, 25-OH-vitamine D et autres métabolites). *EMC Biol Médicale.* 2014;9(4):1-12.
23. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology.* 1 déc 2001;142(12):5050-5.
24. Lieben L, Masuyama R, Torrekens S, Van Loveren R, Schrooten J, Baatsen P, et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D–induced inhibition of bone mineralization. *J Clin Invest.* 1 mai 2012;122(5):1803-15.
25. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev.* oct 2008;29(6):726-76.
26. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM. 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol.* oct 2000;25(2):141-8.
27. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. *Genome Res.* 10 janv 2010;20(10):1352-60.
28. Fleet JC. Rapid, membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean? *J Nutr.* déc 2004;134(12):3215-8.
29. Nemere I, Schwartz Z, Pedrozo H, Sylvia VL, Dean DD, Boyan BD. Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 which mediates rapid activation of protein kinase C. *J Bone Miner Res.* sept 1998;13(9):1353-9.
30. Chen J, Doroudi M, Cheung J, Grozier AL, Schwartz Z, Boyan BD. Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1 α ,25(OH)(2)D(3). *Cell Signal.* déc 2013;25(12):2362-73.

31. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med.* 30 juin 2011;40(7-8):673-82.
32. Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Ann Endocrinol. déc* 2008;69(6):501-10.
33. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2011;96(3):E436-46.
34. Dawson-Hughes B. What is the Optimal Dietary Intake of Vitamin D for Reducing Fracture Risk? *Calcif Tissue Int.* 1 févr 2013;92(2):184-90.
35. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 1 oct 2009;339:b3692.
36. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C, Cavalier é. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? *Rev Médecine Interne.* oct 2008;29(10):815-20.
37. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2008;93(3):677-81.
38. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, et al. La Vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. *Arch Pédiatrie.* févr 2012;19(3):316-28.
39. Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Ann Endocrinol. déc* 2008;69(6):501-10.
40. Rouillon V, Dubourg G, Gauvain J-B, Baron D, Glemarec J, Cormier G, et al. Vitamin D insufficiency: evaluation of an oral standardized supplementation using 100,000 IU vials of cholecalciferol, depending on initial serum level of 25OH vitamin D. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* juill 2012;79(4):399-402.
41. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 6 juin 2011;96(7):1911-30.
42. Kaur P, Mishra SK, Mithal A. Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* sept 2015;83(3):327-31.
43. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* mai 1999;69(5):842-56.
44. Rhee H van der, Coebergh JW, Vries E de. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer.* 1 avr 2013;49(6):1422-36.
45. Mondul AM, Weinstein SJ, Moy KA, Männistö S, Albanes D. Circulating 25-Hydroxyvitamin D and Prostate Cancer Survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 4 janv 2016;25(4):665-9.

46. Rebel H, der Spek CD, Salvatori D, van Leeuwen JPTM, Robanus-Maandag EC, de Gruijl FR. UV exposure inhibits intestinal tumor growth and progression to malignancy in intestine-specific Apc mutant mice kept on low vitamin D diet. *Int J Cancer*. 15 janv 2015;136(2):271-7.
47. Gandini S, Gnagnarella P, Serrano D, Pasquali E, Raimondi S. Vitamin D receptor polymorphisms and cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:69-105.
48. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Krstic G, Wetterslev J, et al. Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD007469.
49. Siswanto S, Zuhriyah L, Handono K, Fitri LE, Prawiro SR. Mycobacterium tuberculosis DNA Increases Vitamin D Receptor mRNA Expression and the Production of Nitric Oxide and Cathelicidin in Human Monocytes. *Malays J Med Sci MJMS*. juin 2015;22(3):18-24.
50. Ralph AP, Lucas RM, Norval M. Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. janv 2013;13(1):77-88.
51. Schoindre Y, Terrier B, Kahn J-E, Saadoun D, Souberbielle J-C, Benveniste O, et al. Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques. *Rev Médecine Interne*. févr 2012;33(2):87-93.
52. Watad A, Neumann SG, Soriano A, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and Systemic Lupus Erythematosus: Myth or Reality? *Isr Med Assoc J IMAJ*. avr 2016;18(3-4):177-82.
53. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide M-V, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res*. août 2010;62(8):1160-5.
54. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*. 3 nov 2001;358(9292):1500-3.
55. Tonnel A-B. Lumière, vitamine D et allergie. *Rev Fr Allergol*. 3 mars 2016;
56. Dutau G, Lavaud F. Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Rev Fr Allergol*. oct 2012;52:S10-8.
57. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, Akiyama N, Ida H, Urashima M. Improved Control of Childhood Asthma with Low-Dose, Short-Term Vitamin D Supplementation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Allergy*. févr 2016;71(7):1001-9.
58. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Prevalence of Peripheral Arterial Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1 juin 2008;28(6):1179-85.
59. Nsengiyumva V, Fernando ME, Moxon JV, Krishna SM, Pinchbeck J, Omer SM, et al. The association of circulating 25-hydroxyvitamin D concentration with peripheral arterial disease: A meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. déc 2015;243(2):645-51.
60. Li D, Zhang Y, Li Q, Xu X, Ding B, Ma J. Low 25-Hydroxyvitamin D Level Is Associated with Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes Patients. *Arch Med Res*. janv 2016;47(1):49-54.

61. Oh S-H, Kweon S-S, Choi J-S, Rhee J-A, Lee Y-H, Nam H-S, et al. Association between Vitamin D Status and Risk of Peripheral Arterial Disease: The Dong-gu Study. *Chonnam Med J.* sept 2016;52(3):212-6.
62. Liu L, Chen M, Hankins SR, Nùñez AE, Watson RA, Weinstock PJ, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Mortality from Heart Failure and Cardiovascular Disease, and Premature Mortality from All-Cause in United States Adults. *Am J Cardiol.* 15 sept 2012;110(6):834-9.
63. Skaaby T. The relationship of vitamin D status to risk of cardiovascular disease and mortality. *Dan Med J.* févr 2015;62(2).
64. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics.* sept 2009;124(3):e362-70.
65. Feart C, Helmer C, Samieri C, Annweiler C, Dartigues J-F, Delcourt C, et al. O41: Vitamine D plasmatique et risque de survenue d'une démence dans une population âgée : cohorte des Trois-Cités-Bordeaux. *Nutr Clin Métabolisme.* déc 2014;28:S51.
66. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med.* 12 juill 2010;170(13):1135-41.
67. Assmann KE, Touvier M, Andreeva VA, Deschasaux M, Constans T, Hercberg S, et al. O42: Statut en vitamine D [25(OH)D] au milieu de la vie et performances dans différents domaines cognitifs évalués 13 ans plus tard. *Nutr Clin Métabolisme.* déc 2014;28:S51-2.
68. Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. *Ann N Y Acad Sci.* mars 2016;1367(1):57-63.
69. Annweiler C, Fantino B, Gautier J, Beaudenon M, Thiery S, Beauchet O. Cognitive effects of vitamin D supplementation in older outpatients visiting a memory clinic: a pre-post study. *J Am Geriatr Soc.* avr 2012;60(4):793-5.
70. Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, Brugg B, Beauchet O. Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol.* sept 2012;25(3):121-7.
71. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2014;99(11):4336-45.
72. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* déc 2011;59(12):2291-300.
73. Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J NeuroEngineering Rehabil.* 11 oct 2010;7:50.
74. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 23 mars 2009;169(6):551-61.

75. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* mai 2015;175(5):703-11.
76. Guilhou J-J. Dérivés de la vitamine D. [Httpwwwem-Premiumcomdatatraitésde298-32634](http://wwwem-Premiumcomdatatraitésde298-32634) [Internet]. [cité 18 mars 2016]; Disponible sur: <https://nomade.etu.univ-nantes.fr/+CSCO+0h756767633A2F2F6A6A6A2E727A2D6365727A76687A2E70627A++/article/12247/resultatrecherche/79>
77. van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JW. Regular sun exposure benefits health. *Med Hypotheses.* déc 2016;97:34-7.
78. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 mars 2004;195(3):298-308.
79. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* juill 2006;84(1):18-28.
80. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med.* 5 juill 2012;367(1):40-9.
81. Ju S-Y, Lee Y-J, Jeong S-N. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(5):447-55.
82. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 2013;202:100-7.
83. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Järvelin M-R, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res.* 1 avr 2004;67(2-3):237-45.
84. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2014;99(10):3863-72.
85. Laky M, Bertl K, Haririan H, Andrukhov O, Seemann R, Volf I, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with periodontal disease. *Clin Oral Investig.* 29 sept 2016;
86. Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr.* juill 2004;80(1):108-13.
87. Zhan Y, Samietz S, Holtfreter B, Hannemann A, Meisel P, Nauck M, et al. Prospective Study of Serum 25-hydroxy Vitamin D and Tooth Loss. *J Dent Res.* juill 2014;93(7):639-44.
88. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med.* 15 oct 2001;111(6):452-6.
89. Ministère de la Justice. Les Chiffres Clés de la Justice 2016 [Internet]. 2016 [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.justice.gouv.fr/budget-et-statistiques-10054/chiffres-cles-de-la-justice-10303/>

90. Ministère de la Justice. Les Chiffres Clés de l'Administration Pénitentiaire 2015 [Internet]. 2015 [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.justice.gouv.fr/prison-et-reinsertion-10036/les-chiffres-clefs-10041/>
91. Ministère de la Justice. Statistiques mensuelles de la population détenue et écrouée [Internet]. 2016 [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.justice.gouv.fr/prison-et-reinsertion-10036/les-chiffres-clefs-10041/statistiques-mensuelles-de-la-population-detenu-e-et-ecrouee-28690.html>
92. Ministère de la Justice. L'Administration Pénitentiaire en France [Internet]. 2007 [cité 27 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.justice.gouv.fr/prison-et-reinsertion-10036/>
93. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, Ministère de la Justice. CIRCULAIRE INTERMINISTERIELLE N ° DGOS/ DSR/ D G S / DGCS / DSS / DAP / DPJJ / 2012/373 du 30 octobre 2012 relative à la publication du guide méthodologique sur la prise en charge sanitaire des personnes placées sous main de justice [Internet]. oct, 2012. Disponible sur: <http://circulaires.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=36019>
94. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, Direction de la Recherche, des Etudes et de l'Evaluation des Statistiques. La santé des personnes entrées en prison en 2003 [Internet]. 2005 [cité 29 janv 2017]. Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/la-sante-des-personnes-entrees-en-prison-en-2003>
95. Institut de Veille Sanitaire (InVS). Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°35-36/2013. Bull Epidémiol Hebd. nov 2013;(35-36):433-50.
96. Fauchille E, Thienpont C, Sannier O, Faure R, Trugeon A. Description de l'état de santé et des caractéristiques sociales des personnes entrées en détention en Picardie en 2013. Bull Epidémiol Hebd. 2016;(18-19):344-9.
97. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. août 2005;20(8):1327-33.
98. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CC, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. août 1998;13(8):1238-42.
99. Wicherts IS, Boeke AJP, van der Meer IM, van Schoor NM, Knol DL, Lips P. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. Osteoporos Int. mars 2011;22(3):873-82.
100. Mazahery H, von Hurst PR. Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation. Nutrients. 25 juin 2015;7(7):5111-42.
101. Iuliano-Burns S, Wang XF, Ayton J, Jones G, Seeman E. Skeletal and hormonal responses to sunlight deprivation in Antarctic expeditioners. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. sept 2009;20(9):1523-8.
102. Iuliano-Burns S, Ayton J, Hillam S, Jones G, King K, Macleod S, et al. Skeletal and hormonal responses to vitamin D supplementation during sunlight deprivation in Antarctic expeditioners.

Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. oct 2012;23(10):2461-7.

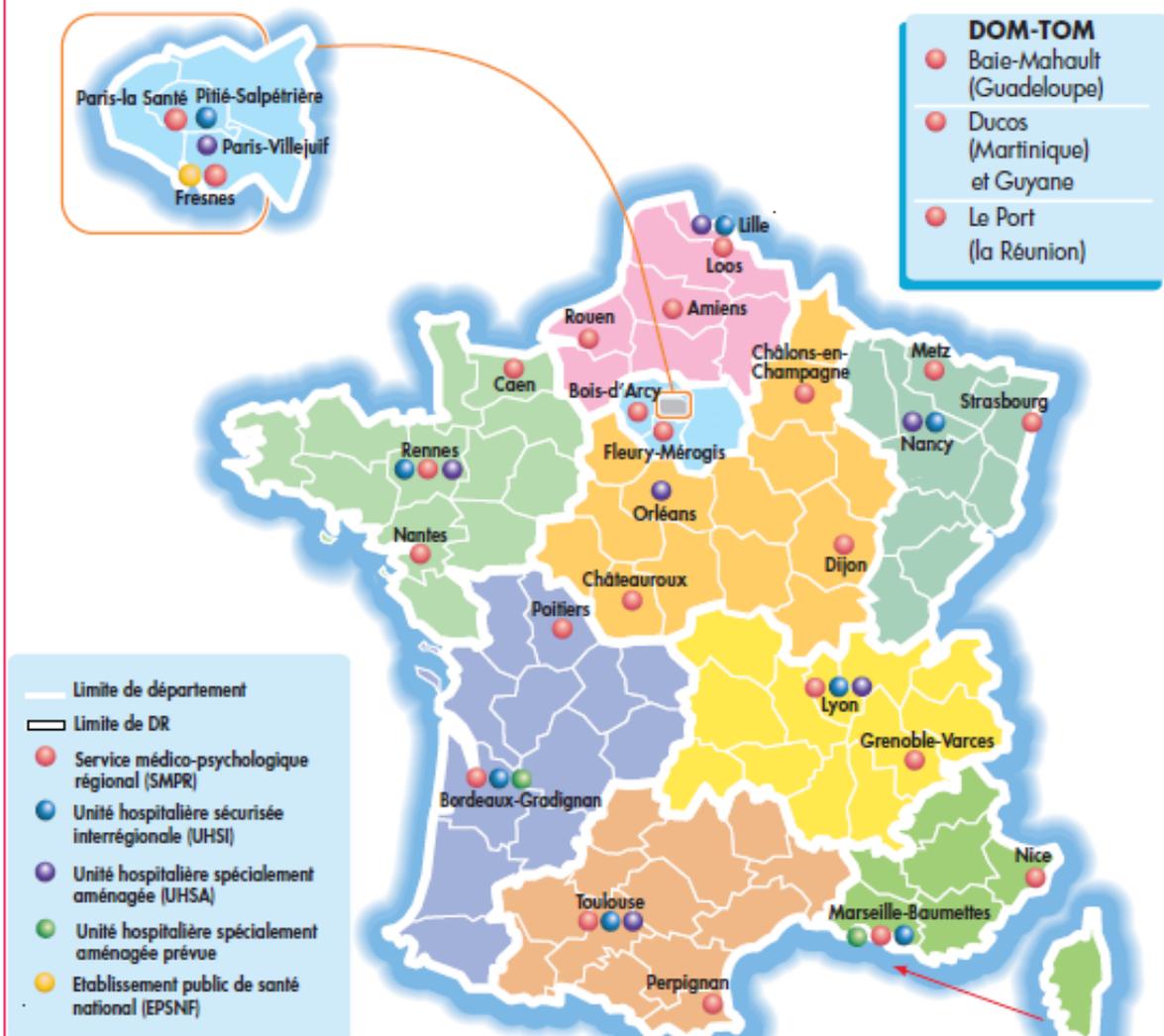
103. Smith SM, Gardner KK, Locke J, Zwart SR. Vitamin D supplementation during Antarctic winter. *Am J Clin Nutr.* avr 2009;89(4):1092-8.
104. Nwosu BU, Maranda L, Berry R, Colocino B, Flores CD, Folkman K, et al. The vitamin D status of prison inmates. *PloS One.* 2014;9(3):e90623.
105. Rousseaux J, Hedouin V, Romon M, Verhasselt V. Prévalence de la carence en vitamine D chez les patients issus du milieu carcéral. *Nutr Clin Métabolisme.* déc 2013;27(S1):S76.
106. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oleko A, Deschamps V, Malon A, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Bull Épidémiol Hebd.* 2012;(16-17):189-94.
107. Cheseaux M, Muselle A, Gravier B. Symptômes dépressifs et douleurs diffuses chez un détenu : penser au déficit en vitamine D. *Presse Médicale.* 2013;42(12):1565-71.

VI. Annexes

- Annexe n°1 : Répartition des établissements pénitentiaires sur le territoire national. Novembre 2015.
- Annexe n°2 : Répartition des Unités Sanitaires sur le territoire national. Février 2014.
- Annexe n°3 : Protocole de recherche, CCTIRS.
- Annexe n°4 : Avis Comité de Protection des Personnes.
- Annexe n°5 : Avis Administration Pénitentiaire.
- Annexe n°6 : Inclusions.
- Annexe n°7 : Dossier médical.

Unités et services médicaux dédiés aux personnes détenues

- Chaque établissement pénitentiaire dispose d'une unité sanitaire (à l'exception des CSL)
- 26 SMPR
- 8 UHSI en fonctionnement
- 7 UHSA en fonctionnement (2 en projet)



SICRI - Février 2014

ETUDE MONOCENTRIQUE, RANDOMISEE, EVALUANT
L'INTERET DU DOSAGE DE LA VITAMINE D DANS LA
POPULATION CARCERALE

PROTOCOLE DE
RECHERCHE EN SOINS COURANTS

Version N°02 du 1505/2012
Code projet : CHD 026-12

Investigateur coordonnateur : Dr Yves Bleher
Service Médecine Post Urgence
Hôpital CHD Vendée
Tél 02 51 44 63 85

Gestionnaire : Centre Hospitalier Départemental Vendée
Bd Stéphane Moreau
85925 La Roche sur Yon

Centre de Recherche Clinique
Centre Hospitalier Départemental Vendée
Bd Stéphane Moreau
85925 La Roche sur Yon

TABLE DES MATIÈRES

1. ETAT DE LA QUESTION ET OBJECTIF DE LA RECHERCHE
2. POPULATION CONCERNEE
 - 2.1. CRITERES D'INCLUSION
 - 2.2. CRITERES DE NON INCLUSION
3. METHODE D'OBSERVATION OU D'INVESTIGATION RETENUE
4. ORIGINE ET NATURE DES DONNEES NOMINATIVES RECUEILLIES – JUSTIFICATION DU RECOURS A CELLES-CI
5. MODE DE CIRCULATION DES DONNEES
6. DUREE ET MODALITES D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE
 - 6.1. DUREE
 - 6.2. MODALITES D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE
7. METHODES D'ANALYSES DES DONNEES
8. JUSTIFICATION DU NOMBRE DE SUJETS OU ANALYSE DE PUISSANCE
9. BIBLIOGRAPHIE

1. ETAT DE LA QUESTION ET OBJECTIF DE LA RECHERCHE

La vitamine D n'a été découverte qu'en 1932, mais son rôle était déjà en partie compris dès la fin du XIX^e siècle par le Dr Armand Trousseau qui recommandait la consommation d'huile de foie de morue à visée anti rachitique et qui observait que l'exposition au soleil protégeait les enfants du rachitisme. En 1922, Mc Collum met en évidence un deuxième facteur liposoluble de l'huile de foie de morue (qui conserve ses vertus antirachitiques après destruction de la vitamine A) qu'il baptisa « vitamine dépositrice de calcium » ; et en 1924, les Dr Steenbock et Hess montrent que le rayonnement ultraviolet peut induire un facteur rachitique chez l'animal.

En 1952, la première synthèse de vitamine D₃ est réalisée par le Dr Woodward (ce qui lui vaudra le prix Nobel de chimie en 1965).

Depuis 1980, des récepteurs des dérivés de la vitamine D ont été découverts dans les cellules de nombreux organes.

La vitamine D provient de deux sources :

- une exogène : la vitamine D₃ apportée par l'alimentation est retrouvée dans quelques sources alimentaires animales (poissons gras, lait, beurre ...) et la vitamine D₂ (ergocalciférol) retrouvée dans les plantes.

Liposoluble, elle est partiellement absorbée dans la partie terminale de l'intestin grêle, en émulsion avec les sels biliaires (carence vitaminique en cas d'obstruction de la voie biliaire principale ou de malabsorption des graisses). Après absorption, elle se lie dans le sang à une protéine porteuse, la Vitamin D Binding Protein, jusqu'au foie où elle est hydroxylée en 25-hydroxy-vitamine D.

- une endogène : L'apport exogène naturel étant insuffisant, l'organisme synthétise lui-même la vitamine D à partir de dérivés du cholestérol. Grâce à l'action des ultraviolets de la lumière (UV-B), un des cycles du 7-déhydro-cholestérol est cassé. La molécule s'isomérisse spontanément en cholécalciférol toujours inactif. S'ensuit (au niveau du foie) une première hydroxylation sur le carbone 25 par l'enzyme 25-hydroxylase, ce qui donne du 25-hydroxy-cholécalciférol qui est toujours inactif.

Cette 25-OH-cholécalciférol circule ensuite dans le sang avec une demi-vie de trois à quatre semaines. Dans le rein, elle est de nouveau hydroxylée par la 1-alpha hydroxylase pour donner la 1,25 di-hydroxy-vitamine D (calcitriol) qui est le métabolite actif de la vitamine D[9].

Cette hydroxylation rénale est régulée et stimulée par la parathormone, un faible taux de phosphore et de faibles apports alimentaires en calcium.

La parathormone (PTH) stimule l'expression génique de l'enzyme 1-alpha-hydroxylase. Elle facilite l'hydroxylation sur le carbone 1 et par conséquent stimule la production de la forme active de la vitamine D. Par contre, l'absence de PTH facilite une hydroxylation différente qui ne permet pas d'avoir la forme active. Elle se fait (au niveau du rein) sur le carbone 24 par l'enzyme 24-hydroxylase, ce qui donne le 24, 25-dihydroxy-cholécalciférol moins actif que le 1, 25-dihydroxycholecalciferol.

La vitamine D permet l'absorption de calcium (avec la Vit K2) par l'intestin, la réabsorption du calcium et du phosphore par les reins et la production d'un os de bonne qualité. Il existe un délai d'action entre le moment de l'administration de vitamine D et celui où l'absorption du calcium augmente sous son effet. L'action dépend de la vitamine D disponible et de la charge calcique de l'os. Elle fixe le calcium sur l'os à dose physiologique tandis qu'elle le libère, à trop forte dose (hypervitaminose), provoquant une hypercalcémie. Au cours de la croissance, elle a un site d'action privilégié. C'est la zone métaphysaire où le cartilage de conjugaison se transforme en tissu osseux.

Enfin, à dose physiologique, elle diminue la calciurie (excrétion urinaire du calcium).

Elle agit sur le maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore lorsque les apports sont faibles ou dans certaines conditions physiologiques (croissance, grossesse...), ceci afin de permettre la minéralisation osseuse.

Une insuffisance en vitamine D est responsable d'un défaut de minéralisation osseuse entraînant ostéomalacie chez l'adulte, rachitisme chez l'enfant et faiblesse musculaire avec augmentation du risque de fracture. Lorsque le déficit est moins profond, la tendance hypocalcémique que cela entraîne induit une élévation de la concentration de PTH qui stimule le remodelage osseux, ce qui à long terme est responsable d'ostéopénie et ostéoporose.

Les carences peuvent être responsables de nombreuses maladies chroniques :

- néoplasiques (notamment du colon, du sein et de la prostate). Une étude menée sur 47 800 hommes a montré qu'une élévation du taux de vitamine D de 25nmol/l a entraîné une diminution de 17% du nombre total de cancers, 29% de la mortalité liée aux cancers et une réduction de 45% de la mortalité liée aux cancers d'origine digestive. De même, une étude menée chez 1100 femmes ménopausées a montré une réduction de 60% du risque de différents cancers dans le groupe calcium+vitamine D par rapport au groupe placebo. Cet effet est lié au fait que la 1,25dihydroxyvitamine D régule certains gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire et stimule d'autres gènes qui inhibent l'angiogénèse et l'apoptose des cellules tumorales.
- Cardio-vasculaires. Une étude publiée en 2008 [1] a mis en évidence une augmentation du risque cardio-vasculaire et notamment d'infarctus du myocarde lorsque le taux de vitamine D était <15ng/ml par rapport aux hommes dont le taux était >30ng/ml. De plus, il a été démontré une diminution de la pression artérielle chez des personnes exposées aux UVB ou prenant une supplémentation en vitamine D [2].

- Auto-immunes. La 1,25dihydroxyvitamine D a des propriétés immunomodulatrices in vitro et in vivo mises en évidence chez un type de souris pouvant présenter un modèle humain de diabète auto-immun [3]. L'incidence du diabète a été réduite à 8% dans le groupe supplémenté en vitamine D contre 56% dans le groupe témoin. Une étude a montré que sur 10 366 enfants suivis de leur naissance à un an, le risque de développer un diabète de type 1 était 78% plus bas dans le groupe qui bénéficiait d'une supplémentation de 2000UI par jour en vitamine D [4, 11].
- Osseux. Il a été démontré qu'une supplémentation en vitamine D à 800UI/jour diminuait significativement le risque de fracture de hanche et de toutes les fractures non vertébrales chez les personnes âgées en ambulatoire ou vivant en institution. Aucun effet anti-fracturaire n'a été noté dans des études qui ont utilisé des doses de 400UI/jour. Cette étude a montré que le risque de chute diminuait lorsque le taux de vitamine D est >24ng/ML et le risque de fracture à partir d'un taux >30ng/ML [5].

Sachant que la principale source de vitamine D est la transformation de l'ergocalciférol et du cholécalciférol par la peau sous l'influence des UVB et que la population générale qui a une exposition libre au soleil est carencée, il est donc très probable que les personnes ayant une exposition solaire très limitée sont plus à risque de carence sévère. Une étude estime également que plus de 40% de la population active ne vivant pas dans une structure institutionnelle est carencée [6].

Depuis quelques années, de très nombreuses études s'attachent à démontrer les relations entre insuffisances et carences en vitamine D et de nombreuses pathologies courantes.

Aussi plusieurs études concernant la privation de lumière, en Antarctique ou dans les pays d'Europe du Nord, confirment cette donnée : lors d'une expédition polaire, une étude sur ces volontaires sains rapporte une carence en Vitamine D chez 85 % d'entre eux après 6 mois (entraînant une diminution de la calcémie et une augmentation de la PTH). Une autre étude prouve que l'apport quotidien de vitamine D permet d'éviter cette carence lors de conditions identiques de limitation d'exposition aux rayons ultraviolets. Cette étude a été réalisée en vue de supplémenter les astronautes lors de longs séjours dans l'espace [7-8].

Les personnes incarcérées privées de liberté ayant une exposition solaire limitée lors des promenades et ne bénéficiant pas d'une évaluation de leur taux en vitamine D à l'entrée et ni d'une alimentation enrichie ni de supplémentation vitaminique sont, à priori, plus à risque de carence en vitamine D.

Toute personne incarcérée bénéficie d'une consultation médicale à son entrée avec un bilan biologique standardisé obligatoire pouvant être complété selon l'avis du médecin. Le dosage de la vitamine D n'est pas fait en systématique

Nous avons repris des dossiers de personnes incarcérées incarcérés à la maison d'arrêt de la Roche sur Yon et observé que très peu de personnes incarcérées bénéficiaient d'un dosage de la vitamine D pour des raisons non rapportées. Parmi ces personnes incarcérées, la totalité présentait une insuffisance après au moins 3 mois d'incarcération dont 80% étaient carencés. Certains de ces personnes incarcérées ont déjà été privés de liberté et/ou seront ensuite emprisonnés pour des peines plus longues, avec un transfert éventuel en centre pénitentiaire.

Ce constat nous a amené à réfléchir sur la possibilité d'inclure le dosage de vitamine D dans le bilan standard et de prendre les mesures adéquates en fonction du taux pour ces personnes à risque, selon la méthode utilisée par Souberbielle [9] et validée par l'étude de Rouillon et al.

Les personnes incarcérées seront ensuite suivies sur la maison d'arrêt au niveau clinique et biologique, comme prévu au protocole, et les informations éventuellement nécessaires à leur prise en charge seront transmises aux éventuels centres pénitentiaires de transfert.

Notre objectif principal est de mettre en évidence qu'une insuffisance ou une carence en vitamine D des personnes incarcérées dès leur entrée en maison d'arrêt afin de les prendre en charge et d'éviter des carences profondes pouvant être néfastes à plus long terme. Et donc d'évaluer l'intérêt du dosage systématique de la vitamine D au bilan d'entrée.

Les objectifs secondaires sont de comparer entre les deux groupes :

- L'évaluation de la proportion de personnes incarcérées avec une insuffisance en vitamine D (taux de vitamine D < 30 ng/mL et ≥ 20 ng/mL)
- L'évaluation de la proportion de personne incarcérée avec une carence en vitamine D (taux de vitamine D < 20 ng/mL et ≥ 10 ng/mL)
- L'évaluation de la proportion de personne incarcérée avec une carence sévère en vitamine D (taux de vitamine D < 10 ng/mL)
- Le dépistage des hyperparathyroïdies secondaires

Le critère de jugement principal est la proportion de personne incarcérée ayant un taux de vitamine D ≥ 30 ng/mL à 6 mois.

Critères d'évaluation secondaires

- Le dosage sanguin à 6 mois de la calcémie (dont la normale est comprise entre 2.2 et 2.6 mmol/l)
- Le dosage sanguin à 6 mois de la parathormone (dont les valeurs normales biologiques sont entre 15 et 65 pg/ml).
- La proportion de personne incarcérée en insuffisance en vitamine D : taux compris entre 20 et 29 ng/mL.
- La proportion de personne incarcérée en insuffisance en vitamine D : taux compris entre 10 et 19 ng/mL.
- La proportion de personne incarcérée en insuffisance en vitamine D : taux inférieure à 10 ng/mL.

2. POPULATION CONCERNEE

Cette étude portera sur les adultes majeurs de sexe masculin incarcérés à la maison d'arrêt de La Roche sur Yon ayant été informé et ne s'opposant pas à la participation de l'étude.

2.1 Critères d'inclusion

- Personne incarcérée de sexe masculin.
- Majeurs
- Ayant reçu l'information et ne s'opposant pas à leur participation.

2.2 Critères de non inclusion

- Prise d'un traitement anti-ostéoporotique ou autre médicament ayant un impact sur le métabolisme de la vitamine D
- Dysthyrïodie, maladie parathyroïdienne
- Hypercalcémie
- Insuffisances rénales, hépatiques
- Personnes incarcérées ayant eu une recharge en vitamine D dans les 6 mois précédents

- Durée de l’incarcération prévisible inférieure à la durée de l’étude
- Déficit intellectuel ne permettant pas de comprendre l’étude.

3. METHODE D’OBSERVATION OU D’INVESTIGATION RETENUE

Il s’agit d’une étude monocentrique, randomisée en ouvert, comparant deux groupes de personnes incarcérées avec dosage de la vitamine D :

- un groupe avec un dosage à l’entrée de la maison d’arrêt et un dosage à 6 mois
- et un autre groupe chez qui nous n’effectuerons qu’un dosage à 6 mois.

4. ORIGINE ET NATURE DES DONNEES NOMINATIVES RECUEILLIES – JUSTIFICATION DU RECOURS A CELLES-CI

Informations indirectement nominatives :

- Établissement d’un numéro d’ordre : numéro d’inclusion,
- collecte uniquement de la première lettre du nom et de la première lettre du prénom

Origine des données :

- Informations cliniques collectées à partir du dossier médical du patient (papier et informatisé).

Nature des données :

- cf cahier d’observation en annexe n° 3.
- Toutes les données sont recueillies de façon routinière (lors de la première consultation et au 6ème mois)

Données démographiques et cliniques :

- à l’inclusion (1ère consultation à la maison d’arrêt) :
 - Clinique : Age, poids, taille, antécédents médicaux, catégorie Socioprofessionnelle, antécédents d’incarcération (date et durée)
 - Biologique : - Sérologies VHB, VHC, VIH, Créatinine sanguine, et si bras de randomisation dosage dès l’entrée en maison d’arrêt de la 25 hydroxyvitamine D, parathormone, calcémie, phosphatémie et albuminémie
- A 6 mois : Biologique : hydroxyvitamine D, parathormone, calcémie, phosphatémie et albuminémie

Traitements administrés :

Il existe une prise en charge standard sur la recharge suivant le taux de vitamine D . ce consensus est inspiré de l’étude du Dr JC Souberbielle, qui a permis d’atteindre un pourcentage de 85 % de patients dont le taux de Vitamine D est normalisé à 1 mois selon l’étude de Rouillon et al. [10].

- Lorsque le taux de vitamine D <10ng/ML, donner une ampoule 100 000UI de vitamine D toutes les deux semaines pendant deux mois
- Lorsque le taux est compris entre 10 et 20ng/ML, donner une ampoule de 100 000UI toutes les deux semaines pendant un mois et demi
- Lorsque le taux est compris entre 20 et 30ng/ML, donner une ampoule de 100 000UI toutes les deux semaines pendant un mois

Pour maintenir un taux $>30\text{ng}/\text{ML}$, donner soit une dose journalière de 800UI de vitamine D par jour, soit afin de faciliter.

Justification du recours à celle-ci :

Données individuelles indirectement nominatives nécessaires à l'analyse, à l'interprétation de l'étude.

5. MODE DE CIRCULATION DES DONNEES

Toutes les données nécessaires à l'étude seront reportées sur le cahier d'observation :

- Transfert des cahiers d'observation pour saisie des données à l'Unité de Recherche Clinique
- Réponse aux demandes de correction de l'Unité de Recherche Clinique
- Extraction des données de la base de données pour l'analyse statistique

6. DUREE ET MODALITES D'ORGANISATION DE LA RECHERCHE

6.1 Durée

La durée de l'étude est estimée à 18 mois, avec une période d'inclusion de 12 mois.

6.2 Modalités d'organisation de la recherche

La durée de la participation pour chaque patient est de 6 mois, avec un prélèvement biologique. Un patient pourra néanmoins sortir de l'étude prématurément pour une opposition secondaire à la participation, une sortie prématurée de l'incarcération avant les 6 mois et l'administration d'un traitement interagissant sur le métabolisme de la vitamine D et phosphocalcique pendant les 6 mois.

7. METHODES D'ANALYSES DES DONNEES

L'analyse sera effectuée par le responsable de l'Unité de Recherche Clinique (Dr Dimet) à l'aide des logiciels Microsoft® Excel 2000 (Version 9.0.6926 SP-3) et P.A.S.W. Statistic 18 V 18.0.0 (IBM SPSS, USA)

Les caractéristiques initiales des personnes incarcérées des deux groupes seront comparées. La comparaison des variables quantitatives sera réalisée par des tests paramétriques (test de Student) ou si besoin non-paramétriques (test de Mann Whitney). La comparaison des variables qualitatives reposera sur des tests du Khi2 ou de Fisher. Tous les tests statistiques seront bilatéraux. Un seuil de signification $p < 0,05$ sera considéré comme significatif. Pour l'analyse du critère principal, la proportion de personnes incarcérées en insuffisance de Vit D à 6 mois un test de Fisher sera réalisé.

8. JUSTIFICATION DU NOMBRE DE SUJETS OU ANALYSE DE PUISSANCE

Des données de taux de Vitamine D à l'incarcération récupérées sur un échantillon de personnes incarcérées montrent que plus de 60% des personnes incarcérées sont en insuffisance. L'objectif étant que au moins 85% des personnes incarcérées soient normalisés suite au dosage de la Vitamine D et à la prescription d'une recharge pour les personnes incarcérées en insuffisance. Avec $\alpha = 0.05$ et $1 - \alpha = 0.8$ il faut inclure 21 personnes incarcérées dans chaque bras.

Seules les personnes incarcérées ayant eu 1 ou 2 dosage de la Vitamine D seront pris en compte. De ce fait compte tenu du risque de sortie de la maison d'arrêt non prévue d'arrêt avant les 6 mois, on peut estimer qu'il faudra inclure environ 20% de personnes incarcérées en plus soit 25 personnes incarcérées dans chaque bras. L'analyse finale sera effectuée lorsque 21 personnes incarcérées dans chaque bras auront eu le dosage de la Vitamine D à 6 mois.

9. BIBLIOGRAPHIE

- 1- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168: 1174–80
- 2- Krause R, Buhning M, hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998.
- 3- Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25dihydroxyvitaminD3. *Diabetologia* 1994.
- 4- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500–3.
- 5- Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. La prévention des fractures de suppléments de vitamine D : une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *JAMA* 2005 mai.
- 6- Michael F. Holick, M.D., Ph.D. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- 7- Iuliano-Burns S, Wang XF, Ayton J, Jones G, Seeman E. Skeletal and hormonal responses to sunlight deprivation in Antarctic expeditioners. *Osteoporos Int.* 2009 Sep;20(9):1523-8.
- 8- Smith SM, Gardner KK, Locke J, Zwart SR. Vitamin D supplementation during Antarctic winter. *Am J Clin Nutr.* 2009 Apr; 89(4) : 1092-8.
- 9- Souberbielle JC, D. Prié, M. Courbebaisse, G. Friedlander, P. Houillier, G. Maruani, E. Cavalier, C. Cormier. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Annales d'endocrinologie* 2008.
- 10- JC Souberbielle, JJ Body, JM Lappe, M Plebani, Y Shoenfeld, T J. Wang, H Bischoff-Ferrari, E Cavalier, P Ebeling, P Fardellone, S Gandini, D Gruson, A Guérin. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews* 9 (2010) 709–715
- 11- Rouillon V, Dubourg G, Gauvain JB, Baron D, Glemarec J, Cormier G, Guillot P. Vitamin D insufficiency: Evaluation of an oral standardized supplementation using 100,000IU vials of cholecalciferol, depending on initial serum level of 25OH vitamin D. *Joint Bone Spine.* 2011 Nov 4

Comité de Protection des Personnes

QUEST III

Agréé par arrêté ministériel en date du 26 juin 2006,

Constitué selon l'arrêté du Préfet de la région Poitou Charentes en date du 17 septembre 2009.

*C.H.U. La Milétrie
Pavillon le Blaye - Porte 9
2 rue de la milétrie - BP 577 - 86021 POITIERS CEDEX
Tél: 05.49.45.21.57
Fax: 05.49.46.12.62
E-mail : cpp-ouest3@chu-poitiers.fr*

Mme Hélène RENOUL
Unité de Recherche Clinique
CHD Vendée
Bd Stéphane Moreau
85925 LA ROCHE S/YON

Poitiers, le 30 mai 2012

Objet : Avis favorable
Référence Comité : Protocole n° 12.04.09

Madame,

Le Comité a étudié lors de la réunion du 18 avril 2012, le projet de protocole suivant :

Numéro de l'essai : CHD 026-12

Titre de l'essai : « Etude monocentrique, randomisée, évaluant l'intérêt du dosage de la vitamine D dans la population carcérale ».

Versions :

- Lettre de saisine : 22/03/12
- Lettre de réponse : 11/05/12
- Réponse aux remarques : 11/05/12
- Formulaire de demande d'avis : 21/03/12
- Protocole : version n°2 du 11/05/12
- Résumé : version n°2 du 11/05/12
- Document « soins courants » : 21/03/12
- Formulaire d'information : version n°2 du 26/04/12
- Formulaire de non-opposition : version n°1 du 09/03/12
- Attestation de promotion CHD Vendée : 21/03/12

Identité du Responsable : Monsieur Georges COUTURIER
CHD Vendée - Bd Stéphane Moreau - 85925 LA ROCHE S/YON

Identité du Directeur Surveillant : Dr Yves BLEHER – Service de médecine Post urgences
CHD Vendée - Bd Stéphane Moreau - 85925 LA ROCHE S/YON

Lieu de Recherche : Maison d'arrêt de la Roche S/Yon
20 bd d'Angleterre BP 63 Cedex 85016
85000 LA ROCHE SUR YON

N° identification : 2012-A00396-37 (soins courants)

Le quorum général étant constaté,

Mr L.	LACOSTE	Qualifié en matière de recherche biomédicale	(T)
Mr J.C	MEURICE	Qualifié en matière de recherche biomédicale	(T)
Mme C.	LAMOUR	Qualifiée en matière de recherche biomédicale	(S)
Mr D.	DESSEAUVE	Epidémiologiste	(T)
Mr J.N	RICHER	Médecin généraliste	(S)
Mme C.	AIGRIN	Pharmacien	(S)
Mme M.	ROQUES	Infirmière	(T)
Mr P.	THOMAS	Qualifié en matière d'éthique	(T)
Mr M.	BERAUD	Qualifié dans le domaine social	(T)
Mlle V.	BONNAUD	Psychologue	(T)
Mme E.	CARRE-GUILLOT	Qualifiée en matière juridique	(T)
Mr D.	MAROUBY	Représentant d'association de malades	(T)

Après avoir entendu le rapporteur du collège technique, le rapporteur du collège social, l'avis du méthodologiste,

les membres du CPP ont délibéré puis après avoir obtenu les informations et corrections demandées, le président ayant reçu mandat des membres, un **avis favorable** a été émis à la mise en œuvre de cette étude, en application des dispositions du Code de la Santé Publique et de la réglementation en vigueur applicables aux recherches en soins courants.

Soyez assurée, Madame, de mes sentiments les meilleurs.

Le Président
Dr L.LACOSTE



Annexe 5



RENNES, le 13 janvier 2014

DIRECTION
DE L'ADMINISTRATION PÉNITENTIAIRE

DIRECTION INTERRÉGIONALE
DES SERVICES PÉNITENTIAIRES DE BRETAGNE,
PAYS DE LA LOIRE ET BASSE-NORMANDIE

DÉPARTEMENT DES POLITIQUES D'INSERTION, DE PROBATION
ET DE PRÉVENTION DE LA RÉCIDIVE

UNITÉ DES POLITIQUES PUBLIQUES D'INSERTION

REF : J0/2014.01.006/VP
Dossier suivi par Valérie PONDAVEN
Responsable Santé
☎ : 02.99.26.85.26
Télécopie : 02.99.26.89.82
Courriel : valerie.pondaven@justice.fr

Le Directeur Interrégional

A

Mme Lucie AUZANNEAU
ARC Promotion
Centre de Recherche Clinique
CHD de Vendée
85925 LA ROCHE SUR YON CEDEX 9

OBJET : Etude sur la vitamine D auprès de la population placée sous Main de Justice et
incarcérée à la Maison d'Arrêt de LA ROCHE SUR YON

REFERENCE : vos transmissions par messagerie des 17/09/2013 et 09/01/2014

Madame,

J'ai l'honneur de vous informer, en réponse à vos transmissions citées en référence, que le projet d'étude présenté par le centre de recherche clinique du Centre Hospitalier Départemental de Vendée est validé par la Direction de l'Administration Pénitentiaire.

S'agissant d'une étude concernant les personnes détenues hébergées, quelques points seront à observer :

- Il conviendra de faire apparaître et repérer la situation à l'entrée en détention. En effet, la majorité des entrants seront déjà carencés (comme le montrent les éléments du dossier fourni) et il serait regrettable d'imputer totalement le niveau de carence à la seule responsabilité du séjour de 6 mois en détention.
- Il existe un doute sur la compréhension des participants à l'étude. En effet, un nombre important de personnes détenues maîtrisent peu ou mal la langue française. On peut donc craindre une mauvaise compréhension de la note d'information voire du formulaire d'accord.

DISP BRETAGNE, PAYS DE LA LOIRE
ET BASSE-NORMANDIE

18, bis rue de Châtillon
CS 23131
35031 RENNES Cedex
Téléphone : 02 99 26 89 00
Fax Direction : 02 99 53 86 27

La thématique abordée, innovante en milieu pénitentiaire, intéresse les services de l'Administration Pénitentiaire. Il me serait donc agréable que notre Direction Interrégionale puisse être destinataire du résultat de l'étude lors de sa publication.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Le Directeur Interrégional



copies
Monsieur le Directeur de la MA LA ROCHE SUR YON
Docteur BLEHER, médecin responsable de l'unité sanitaire de LA ROCHE SUR YON

Vitamine D

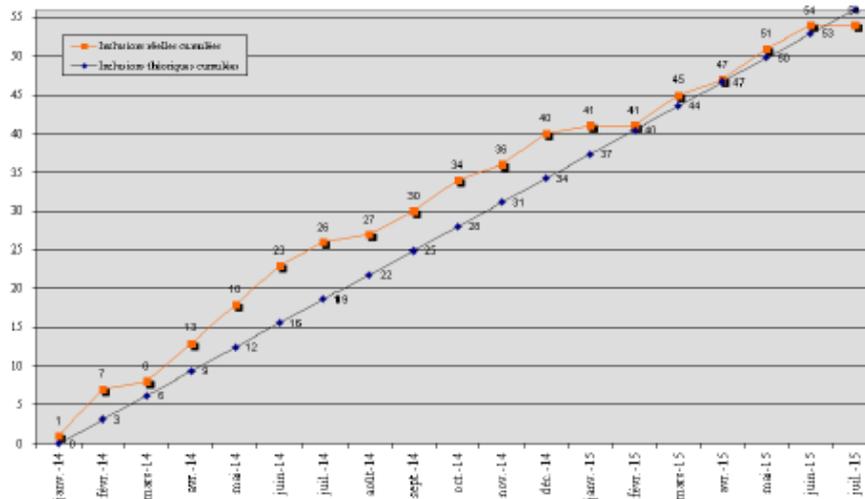
16/11/2015

Etude évaluant l'Intérêt du dosage de la vitamine D dans la population carcérale**Informations générales :**

- Etude de Soins Courants
- Budget alloué : /
- Durée d'inclusions : 1.5 ans
- Objectif d'inclusion : 56
- Etude mono centrique
- Date de mise en place : 03/09/2013
- Date de première inclusion : 29/01/2014
- Nombre d'inclusions actuel : 54

Etat d'avancement des Inclusions :

Courbe d'inclusions réelle vs. courbe théorique : (après prolongation)



- Temps écoulé : 100 %
- Inclusions réalisées : 96%

Commentaires :

Fin des inclusions le 28/07/2015 : 54 inclus au total

Fin du suivi du dernier patient : Janvier 2016

Actions à mener :

- Nettoyage de la base Access
- Analyse statistique de l'étude après le dernier suivi du dernier sujet

**ETUDE MONOCENTRIQUE RANDOMISEE ,
EVALUANT L'INTERÊT DU DOSAGE DE LA
VITAMINE D DANS LA POPULATION
CARCERALE**

PATIENT N°

DATE DE NAISSANCE :

..

FAX de randomisation

Critère d'inclusion :

- Personne incarcérée de sexe masculin.
- Majeurs
- Ayant reçu l'information et ne s'opposant pas à leur participation.

Critère d'exclusion :

- Prise d'un traitement anti-ostéoporotique ou autre médicament ayant un impact sur le métabolisme de la vitamine D
- Dysthyroïdie, maladie parathyroïdienne
- Hypercalcémie
- Insuffisances rénales, hépatiques
- Personnes incarcérées ayant eu une recharge en vitamine D dans les 6 mois précédents
- Durée de l'incarcération prévisible inférieure à la durée de l'étude
- Déficit intellectuel ne permettant pas de comprendre l'étude

Date de signature du formulaire de non-opposition :

 . .

Date de l'inclusion :

 . .

Numéro du patient :

Résultats de la randomisation :

Bras A, dosage à l'inclusion

Bras B, dosage à 6 mois

Merci de FAXER cette page au 02.51.44.62.98

Nom du médecin incluant :

Signature :

V1 = Jour de l'inclusion

Date : . .

Examen Clinique :

- Age : ans
- Poids : kgs
- Taille : cms
- Antécédents médicaux : oui non
Si oui, nom, date de début et fin ou en cours
-
-
-

- Traitements concomitants : oui non
Si oui, nom, date de début et fin ou en cours
-
-
-

Entretien :

- Profession :
- Antécédents d'incarcération : oui non
Si oui, date de début et durée : . . , mois
date de début et durée : . . , mois
- Date de l'incarcération actuelle : . .

Examen biologique :

Date du prélèvement : . .

- Sérologie VIH : Positive Négative
- Sérologie VHC : Positive Négative
- Sérologie VHB : Positive Négative
- Créatinémie :Mg/L
- 25 OH Vitamine D :µg/l
- PTH :Pg/MI
- Calcémie :Mg/L
- Phosphatémie :Mg/L
- Albuminémie :G/L

V2 = A 6 mois

Date : . .

Examen Clinique :

Poids : kgs

Taille : cms

Traitements concomitants si différent de la V1 : oui non

Si oui, nom, date de début et fin ou en cours

.....
.....
.....

Traitements interdits depuis la V1 (alendronate, risedronate, ranelate de strontium, teriparatide, raloxifene): oui non

Si oui, nom, date de début et fin ou en cours

.....
.....
.....

Examen biologique :

Date du prélèvement : . .

25 OH Vitamine D :µg/l

PTH :Pg/MI

Calcémie :Mg/L

Phosphatémie :Mg/L

Albuminémie :G/L

SORTIE PREMATUREE

Date : . .

Raison :

- Retrait du consentement
- Remise en liberté avant la fin de la participation du sujet.
- Autre :

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté

NOM: VIGUIER

PRENOM: PIERRE

Titre de Thèse : **PRIVATION DE LIBERTÉ ET HYPOVITAMINOSE D, UN RISQUE MÉCONNU DE L'UNIVERS CARCÉRAL?**

RÉSUMÉ

Introduction : Le statut vitaminique D des prisonniers français est peu connu. Une étude a mis en évidence 62.6% de taux de calcidiol inférieur à 10 ng/mL et 89.6 % inférieurs à 20 ng/mL chez 164 prisonniers hospitalisés dans l'unité hospitalière du CRHU de Lille. Nous avons émis l'hypothèse que la privation de liberté était un facteur de risque d'anhélie qui exposait les prisonniers à un risque de carence en vitamine D majoré par rapport à la population générale. Nous avons évalué l'intérêt d'un dosage systématique du calcidiol à l'admission suivi d'une supplémentation adaptée (groupe « dosage ») par comparaison avec un groupe « contrôle ».

Méthodes : Il s'agissait d'une étude randomisée mono-centrique en soins courants réalisée à la maison d'arrêt de La Roche sur Yon. Le protocole de l'étude a été validé par le CPP Ouest III et par la DRAP. Cinquante-quatre hommes majeurs incarcérés ont donné leur consentement entre le premier Janvier 2014 et le 31 Juillet 2015. La période d'étude a pris fin en Janvier 2016.

Le groupe « dosage » bénéficiait d'une supplémentation de « correction » par ZYMAD® 80 .000 UI dérivée du protocole de référence dit « de Souberbielle » suivie d'un d'entretien par une ampoule de ZYMAD® 80 .000 UI à trois mois. Le calcidiol était dosé à six mois dans les deux groupes.

Le critère de jugement principal était la proportion de prisonniers ayant à six mois un taux de calcidiol supérieur à 30 ng/mL avec un objectif fixé à 85%.

Résultats : Parmi les 54 prisonniers ayant donné leur consentement, 44 ont été inclus dans l'étude. Les groupes « dosage » et « contrôle » étaient respectivement comparables en termes d'indice de masse corporelle (23.2 vs 22.4 kg/m², p=0.6), d'antécédents médicaux (45% vs 41 %, p=0.98) et d'antécédents d'incarcération (80% vs 73%, p=0.72). Seul l'âge différait, le groupe « contrôle » étant plus âgé que le groupe « dosage » (36.4 vs 28.8 ans, p=0.02). La répartition saisonnière des inclusions était équivalente pour les deux groupes : 50 % entre Novembre et Avril et 50 % entre Mai et Octobre.

A six mois de suivi, 30% des prisonniers du groupe «dosage » et 18% du groupe «contrôle» répondaient au critère de jugement principal : calcidiol supérieur à 30 ng/mL (p=0.48). La répartition des taux de calcidiol était opposée entre les deux groupes : 82 % des patients du groupe «contrôle» avaient un taux de calcidiol inférieur à 20 ng/mL contre 15% dans le groupe «dosage ».

La supplémentation en vitamine D du groupe «dosage» a corrigé le taux moyen de calcidiol qui est passé de 14 à 28.2 ng/mL alors que groupe « contrôle » avait un taux final de 14.6 ng/mL.

Conclusion : Dans cette étude, l'intérêt du dosage systématique du calcidiol semble justifié par la proportion élevée (85%) de taux de calcidiol inférieurs à 20 ng/mL et par un taux moyen de calcidiol bas à l'admission (14 ng/mL) alors que la population générale (dosage non systématique) présente un taux de calcidiol moyen de 23.5 ng/mL et 42.5% de taux de calcidiol inférieurs à 20 ng/mL.

MOTS-CLES

Vitamine D, Calcidiol, Cholécalférol, Prison, Santé en milieu carcéral, Détenus