UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010 N° 64

THESE
Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S. DE MEDECINE GENERALE

Par

Cécile BREYSSE
Née le 10/09/1979 à Schiltigheim

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2010

LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D CHEZ LES PERSONNES DE PLUS DE 65 ANS : ETUDE DES PRATIQUES DE 100 MEDECINS GENERALISTES EN PAYS DE LA LOIRE

Président : Monsieur le Professeur Gilles BERRUT

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Pascale GUILLOT

Sommaire

INTRODUCTION 7

PREMIERE PARTIE : ETUDE DE LA VITAMINE D 8

1 SYNTHESE ET METABOLISME DE LA VITAMINE D 9

1.1 ORIGINES DE LA VITAMINE D 9

1.2 SYNTHESE DE LA VITAMINE D3 ENDOGENE 9

1.3 STOCKAGE DE LA VITAMINE D 9

1.4 PREMIERE HYDROXYLATION HEPATIQUE 9

1.5 DEUXIEME HYDROXYLATION RENALE 10

2 SOURCES DE VITAMINE D 12

2.1 ORIGINE EXOGENE DE LA VITAMINE D 12

2.2 ORIGINE ENDOGENE DE LA VITAMINE D 13

3 ACTIONS BIOLOGIQUES DE LA VITAMINE D 17

3.1 VITAMINE D, HOMEOSTASIE PHOSPHO-CALCIQUE ET METABOLISME OSSEUX 17

3.1.1 PHYSIOLOGIE 17

3.1.1.1 ACTION INTESTINALE 17

3.1.1.2 ACTION OSSEUSE 18

3.1.1.3 ACTION RENALE 18

3.1.1.4 ACTION SUR LES GLANDES PARATHYROIDES 18

3.1.2 CLINIQUE: VITAMINE D, DENSITE MINERALE OSSEUSE ET REDUCTION DES FRACTURES 18

3.2 VITAMINE D ET MUSCLE 20

3.2.1 PHYSIOLOGIE 20

3.2.2 CLINIQUE: VITAMINE D ET PERFORMANCE MUSCULAIRE 21

3.2.3 CLINIQUE: VITAMINE D ET REDUCTION DES CHUTES 21

3.3 VITAMINE D, PROLIFERATION CELLULAIRE, ET CANCER 22

3.4 VITAMINE D ET SYSTEME IMMUNITAIRE 23

3.5 VITAMINE D, METABOLISME GLUCIDIQUE ET DIABETE 23

3.6 VITAMINE D ET SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE 24

3.7 VITAMINE D ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES 24

3.8 VITAMINE D ET DEMENCE 24

4 CONSEQUENCES DE LA CARENCE EN VITAMINE D 25

5 PARTICULARITES CONCERNANT LA VITAMINE D ET LES PERSONNES AGEES 26
5.1 PARTICULARITES LIEES A L'AGE 26
5.1.1 DIMINUTION DE LA SYNTHESE CUTANEE 26
5.1.2 DIMINUTION DE L'HYDROXYLATION RENALE 27
5.2 PARTICULARITES LIEES AUX HABITUDES DE VIE DES PERSONNES AGEES 28
5.2.1 CARENCE EN VITAMINE D D'ORIGINE EXOGENE 28
5.2.2 CARENCE EN VITAMINE D D'ORIGINE ENDOGENE 28
5.3 PARTICULARITES LIEES AUX MALADIES DES PERSONNES AGEES ET A LEURS TRAITEMENTS 28
DEUXIEME PARTIE : ETUDE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES 30
1 JUSTIFICATION DE L'ETUDE 31
2 OBJECTIFS DE L'ETUDE 31
2.1 OBJECTIF PRINCIPAL 31
2.2 OBJECTIFS SECONDAIRES 31
3 METHODOLOGIE 32
3.1 SELECTION DE LA POPULATION ETUDIEE 32
3.1.1 CRITERES D'INCLUSION 32
3.1.1.1 LISTE DES MEDECINS GENERALISTES INSTALLES EN PAYS DE LA LOIRE 32
3.1.1.2 INCLUSION DES MEDECINS GENERALISTES REMPLACANTS 32
3.1.2 CRITERES D'EXCLUSION 32
3.2 LE QUESTIONNAIRE 33
3.2.1 CRITERES A RESPECTER 33
3.2.2 ELABORATION DU QUESTIONNAIRE 33
3.2.3 TEST DU QUESTIONNAIRE 33
3.2.4 VERSION ORALE DEFINITIVE DU QUESTIONNAIRE 33
3.3 L'ENTRETIEN 35
3.3.1 SOLLICITATION DES MEDECINS GENERALISTES 35
3.3.2 CHOIX DE REPONSE ECRITE 35
4 RESULTATS DE L'ETUDE 36
4.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE 36

4.1.1 REPARTITION PAR SEXE 36
4.1.2 REPARTITION PAR TRANCHE D'AGE 36
4.1.3 MEDECINS REMPLACANTS 37
4.1.4 FORMATION SPECIFIQUE 37
4.1.5 REFUS DE PARTICIPATION A L'ENQUETE 37
4.1.6 ABANDON APRES MULTIPLES NON-REPONSES 37
4.2 PRESCRIPTION DE VITAMINE D 38
4.2.1 POPULATION VISEE PAR LA PRESCRIPTION DE VITAMINE D 38
4.2.2 DOSAGE DE LA VITAMINE D 39
4.2.2.1 UTILISATION OU NON D'UN DOSAGE DE LA VITAMINE D 39
4.2.2.2 MOMENT DU DOSAGE DE LA VITAMINE D 40
4.2.3 POPULATIONS CIBLEES RELEVANT D'UNE SUPPLEMENTATION SANS DOSAGE AU PREALABLE 41
4.2.4 MODALITES DE PRESCRIPTION DE LA VITAMINE D 42
4.2.4.1 DOSE QUOTIDIENNE 42
4.2.4.2 DOSE REGULIERE 43
4.2.4.3 UTILISATION D'UN PROTOCOLE DE RECHARGE D'UNE CARENCE 45
4.2.5 CONSEILS ALIMENTAIRES ET D'EXPOSITION SOLAIRE 45
4.2.6 BENEFICES ATTENDUS DE LA PRESCRIPTION DE VITAMINE D 46
4.2.7 SOURCES D'INFORMATION CONCERNANT LA VITAMINE D 47
4.2.8 BESOIN DE RECOMMANDATIONS 47
5 DISCUSSION 48
5.1 ANALYSE CRITIQUE DE LA METHODE 48
5.1.1 ANALYSE DE LA FORME DU QUESTIONNAIRE 48
5.1.2 ANALYSE DE LA POPULATION ETUDIEE 48
5.1.2.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION 48
5.1.2.2 REFUS DE PARTICIPATION 48
5.1.3 LA REALISATION DE L' ENTRETIEN 49
5.1.4 ANALYSE DES BIAIS 49
5.1.4.1 BIAIS DE SELECTION 49
5.1.4.2 BIAIS DE MESURE 49
5.1.4.3 BIAIS LIE AU RECUEIL DES DONNEES DANS LE TEMPS 50
5.1.4.4 BIAIS D'ANALYSE 50

5.2 LES RESULTATS 51
5.2.1 POPULATION VISEE PAR LA PRESCRIPTION DE VITAMINE D. 51
5.2.2 DOSAGE DE LA VITAMINE D 52
5.2.3 POPULATIONS CIBLEES RELEVANT D'UNE SUPPLEMENTATION SANS DOSAGE AU PREALABLE 53
5.2.4 MODALITES DE PRESCRIPTION DE LA VITAMINE D 53
5.2.4.1 DOSE QUOTIDIENNE 53
5.2.4.2 DOSE REGULIERE 54
5.2.4.3 MISE EN PERSPECTIVE DES DOSES CUMULEES EN FONCTION DES MODALITES DE PRESCRIPTION 54
5.2.4.4 VITAMINE D2 ET VITAMINE D3 54
5.2.4.5 RISQUE DE SURDOSAGE EN VITAMINE D 55
5.2.4.6 UTILISATION D'UN PROTOCOLE DE RECHARGE D'UNE CARENCE 55
5.2.5 CONSEILS ALIMENTAIRES ET D'EXPOSITION SOLAIRE 56
5.2.6 BENEFICES ATTENDUS DE LA PRESCRIPTION DE VITAMINE D . 57
5.2.7 SOURCES D'INFORMATION CONCERNANT LA VITAMINE D 57
5.2.8 TENTATIVE D'ELABORATION DE RECOMMANDATIONS 58
CONCLUSION 60
LISTE DES ABREVIATIONS 61
LETTRE ADRESSEE AUX MEDECINS GENERALISTES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE 62
BIBLIOGRAPHIE 64

Table des figures

Figure 1 : Représentation schématique de la synthèse et du métabolisme de la vitamine D. Adapté d'après Holick [2] 11
Figure 2 : Principales sources alimentaires de vitamine D: Teneur moyenne en UI. Adapté d'après Holick [1]. 12
Figure 3 : Fluctuation saisonnière du taux sanguin de 25 (OH)D en fonction de la fréquence de l'exposition solaire : 3 courbes (De haut en bas: exposition solaire régulière, exposition solaire occasionnelle, exposition solaire évitée). D'après Holick [2]. . 14
Figure 4 : Relation entre le nombre d'heure d'ensoleillement par mois et le taux sanguin de 25 (OH). D'après Holick [2] 14
Figure 5 : Spirale d'événements physiologiques se déroulant au fur et à mesure de la progression de la carence en vitamine D. D'après Hollis [4] 25
Figure 6 : Evolution de la concentration en 7-déhydro-cholestérol en fonction de l'âge. D'après Holick [41] 26
Figure 7 : Concentrations sériques en vitamine D, suite à une exposition corps entier pendant un temps identique, aux UVB: chez des jeunes adultes (Young); et des personnes âgées entre 62 et 80 ans (Elderly), en bonne santé. D'après Holick [6]. 27
Figure 8 : Répartition des MG répondants par tranche d'âge 36
Figure 9 : Population de plus de 65 ans visée par la prescription de vitamine D 38
Figure 10 : Prescription de vitamine D rapportée au sexe du prescripteur 39
Figure 11 : Utilisation du dosage sanguin de vitamine D 39
Figure 12 : Prescription de dosage de la vitamine D: à quel moment? 40
Figure 13 : Prescription de vitamine D sans dosage 41
Figure 14 : Choix de la dose quotidienne 42
Figure 15 : Dose cumulée annuelle pour les prescripteurs de doses quotidiennes 42
Figure 16 : Choix de dose régulière 43
Figure 17 : Dose cumulée annuelle pour les prescripteurs de doses régulières 44
Figure 18 : Conseils alimentaires et d'exposition solaire 45
Figure 19 : Bénéfices attendus 46
Figure 20 : Sources d'information 47

INTRODUCTION

La vitamine D est connue pour son rôle dans le métabolisme phosphocalcique, intervenant pour réguler la calcémie, créant ainsi l'environnement favorable à la minéralisation osseuse. Les recherches sur la vitamine D portent actuellement sur ses effets extra-osseux, médiés par des récepteurs à la vitamine D mis en évidence sur l'ensemble des tissus humains.

La majorité de la population mondiale souffre d'insuffisance en vitamine D. La carence est plus fréquente et plus sévère chez les personnes âgées. Il existe des recommandations d'apport en vitamine D, mais qui sont trop faibles par rapport aux doses nécessaires au fonctionnement optimal de l'organisme.

Comment les médecins généralistes prescrivent-ils ce nutriment, dont on comprend de mieux en mieux l'importance, en même temps qu'on mesure mieux l'étendue de la carence ? Le travail présenté ici souhaite décrire l'attitude de médecins généralistes actuellement, afin d'ébaucher quelques réflexions sur des améliorations possibles à apporter à ces pratiques.

PREMIERE PARTIE :

ETUDE DE LA VITAMINE D

1 SYNTHESE ET METABOLISME DE LA VITAMINE D

1.1 ORIGINES DE LA VITAMINE D

La vitamine D est une molécule disponible à partir de deux origines :

- L'origine exogène, constituée par les apports extérieurs (alimentation ou supplémentation), sous forme de vitamine D2 (ergocalciférol) d'origine végétale, ou de vitamine D3 (cholécalciférol) d'origine animale.
- L'origine endogène, notre organisme produisant la vitamine D3 sous l'effet du rayonnement solaire.

1.2 SYNTHESE DE LA VITAMINE D3 ENDOGENE

La vitamine D3 d'origine endogène est synthétisée à partir du 7-déhydro-cholestérol présent dans le derme et l'épiderme. Sous l'effet des rayonnements ultraviolets B (UVB) de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm [1], le 7-déhydro-cholestérol est transformé en pré-vitamine D3. La pré-vitamine D3 est ensuite convertie en vitamine D3 par isomérisation sous l'effet de la chaleur.

1.3 STOCKAGE DE LA VITAMINE D

Les réserves en vitamine D, provenant des différentes sources: synthèse cutanée de vitamine D3, et apports exogènes en vitamine D2 et D3, sont stockées dans les cellules lipidiques [1].

A partir de la vitamine D (quelle qu'en soit la source), les hydroxylations hépatique et rénale vont aboutir à la forme biologique active de la vitamine D. On peut donc considérer que la vitamine D n'est en fait pas une vitamine mais plutôt une pro-hormone.

1.4 PREMIERE HYDROXYLATION HEPATIQUE

La vitamine D obtenue à partir des différentes sources va passer dans la circulation sanguine et se lier à la Vitamin D Binding Protein (DBP), qui la transporte dans le foie, où elle est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxy-vitamine D (25 OHD).

Cette hydroxylation n'est pas régulée, donc plus la quantité de vitamine D circulante est importante, plus la quantité de 25 OHD produite sera importante.

La 25 OHD est ensuite relarguée dans la circulation sanguine, et c'est le dosage de 25 OHD que nous utilisons lors des bilans sanguins afin de déterminer le statut sanguin en vitamine D.

La 25 OHD circule dans le sang avec une demi-vie d'environ 3 semaines.

1.5 DEUXIEME HYDROXYLATION RENALE

La 25 OHD est hydroxylée une deuxième fois au niveau du rein, sur le carbone 1, par l'enzyme 1 alpha-hydroxylase, pour donner la 1,25-dihydroxy-vitamine D (1,25 (OH)2 D) ou calcitriol.

Cette hydroxylation est régulée : La Parathormone (PTH) exerce un contrôle positif et représente le mécanisme régulateur principal. Des apports alimentaires faibles ou insuffisants en calcium et phosphore favorisent également l'hydroxylation rénale.

A l'inverse, le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23*),* l'insuline, l'Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), la calcitonine, l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie exercent un contrôle négatif.

Il existe également un rétrocontrôle négatif : la formation de 1, 25 (OH)2 D augmente l'expression de l'enzyme 25-hydroxy-vitamine D-24-hydroxylase, qui convertit le surplus de 1, 25 (OH)2 D en un composé biologique inactif, l'acide calcitroïque, excrété par la bile.

Le rétrocontrôle négatif s'exerce également par le biais de la PTH, puisqu'une des actions majeures de la 1,25 (OH)2 D est de diminuer la synthèse de la PTH au niveau des glandes parathyroïdes.

La 1, 25 (OH)2 D relarguée dans la circulation sanguine a une demi-vie de 4 heures environ.

Légende des abréviations de la Figure 1:

- **OJ**: Jus d'Orange (enrichi en vitamine D aux USA)
- **E Ca C**: Canal Calcique Epithélial de l'intestin grêle, dont la synthèse est stimulée par la 1,25 (OH)2 D
- **Ca BP**: Protéine de Liaison au Calcium, également synthétisée grâce à la 1,25(OH)2D
- **Ca**: Calcium
- **HPO4**: Phosphates
- **RANK**: Récepteur Activateur du facteur Nucléaire Kappa b, présent sur les ostéoblastes, et dont la synthèse est stimulée par la 1,25 (OH)2 D
- **RANKL**: Ligand du RANK, présent sur les pré-ostéoclastes. Quand il se lie au RANK, il y a stimulation de la transformation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes matures.

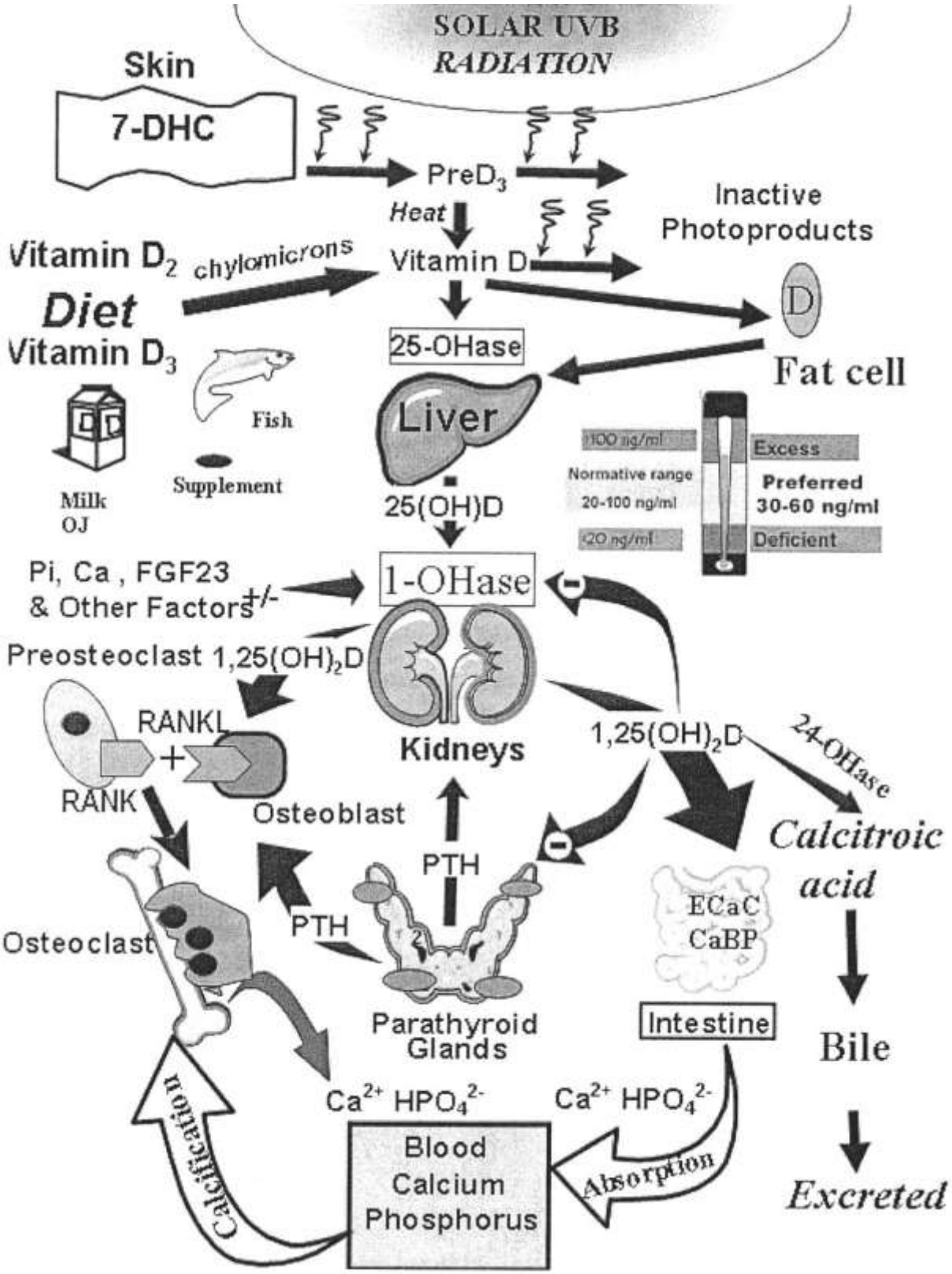

Figure 1 : Représentation schématique de la synthèse et du métabolisme de la vitamine D. Adapté d'après Holick [2]

2 SOURCES DE VITAMINE D

2.1 ORIGINE EXOGENE DE LA VITAMINE D

La vitamine D est présente dans l'alimentation sous deux formes: la vitamine D2 ou ergocalciférol, présente dans les végétaux (céréales, champignons, levures) mais en faible quantité ; et la vitamine D3 ou cholécalciférol, présente principalement dans le poisson, surtout les poissons gras (saumon, maquereau, hareng), particulièrement s'ils sont pêchés en pleine mer. La vitamine D3 se retrouve concentrée dans l'huile de foie de poisson, comme la célèbre huile de foie de morue. On trouve également la vitamine D3, en moindre quantité, dans le jaune d'œuf, les laitages, et le foie.

Aliments		**Teneur en UI**
huile de foie de poisson (pour une cuillerée à café)	morue	1 000
poisson gras (pour 100g)	saumon	800
	maquereau	
	hareng	
foie (pour 100 g)	veau	50
	bœuf	
jaune d'œuf (pour 100 g)		400
lait de vache (pour 100 ml)		5
beurre (pour 100 g)		40
fromage (pour 100 g)		30
champignon shiitake séché (pour 100 g)		600

Figure 2 : Principales sources alimentaires de vitamine D: Teneur moyenne en UI. Adapté d'après Holick [1].

Sans enrichissement en vitamine D, l'alimentation représente une source extrêmement limitée de vitamine D, et est loin de suffire à nos besoins.

La législation de nombreux pays autorise l'enrichissement en vitamine D de certains produits, comme le lait, les produits laitiers, les jus de fruits, les céréales, le pain, la margarine. Au Canada et aux Etats-Unis d'Amérique, où cet enrichissement est couramment pratiqué, des études évaluant l'impact de l'enrichissement de ces produits alimentaires de consommation courante montrent cependant qu'il reste insuffisant pour prévenir l'hypovitaminose D, surtout hivernale [3].

En France, peu d'aliments sont enrichis. Ce sont surtout les laits pour nourrissons qui sont concernés par cet enrichissement : laits de premier et deuxième âge, et lait de croissance (arrêté ministériel du 13 février 1992). La réticence européenne à l'enrichissement alimentaire en vitamine D a probablement ses racines dans la vague d'hypercalcémie infantile survenue dans les années 50, résultant d'un enrichissement excessif et non contrôlé du lait en vitamine D à cette époque [2].

La prise de supplémentation alimentaire en vitamine D, quotidienne ou régulière, permet de pallier la quantité insuffisante de vitamine D dans les aliments que nous consommons.

2.2 ORIGINE ENDOGENE DE LA VITAMINE D

Cette origine représente la source la plus importante de vitamine D pour la grande majorité des humains.

On a vu que la pré-vitamine D3 était synthétisée dans la peau sous l'effet de certains rayons bien précis dans le spectre des longueurs d'onde correspondant aux UVB. L'intensité de rayonnement doit être suffisamment importante, supérieure à 18 mJ/cm2 [3]. Le rayonnement est fonction de la position du soleil par rapport à son zénith et du filtrage des nuages.

Ainsi, la latitude, la saison, et l'heure de la journée influent sur l'intensité du rayonnement UVB : plus la latitude se rapproche de celle de l'équateur, en été, et en milieu de journée; plus le soleil sera proche de son zénith, et plus le rayonnement UVB sera maximal.

A partir de 40° de latitude, l'ensoleillement hivernal est insuffisant pour atteindre une intensité de rayonnement suffisante pour la synthèse cutanée de vitamine D, à partir du mois d'octobre jusqu'au mois de mars [4].

Les Pays de la Loire sont situés à une latitude comprise entre 46 et 48°. Nantes est à 47° de latitude. Au cours des 6 mois d'hiver, l'exposition solaire ne pourra donc pas entraîner la synthèse de vitamine D.

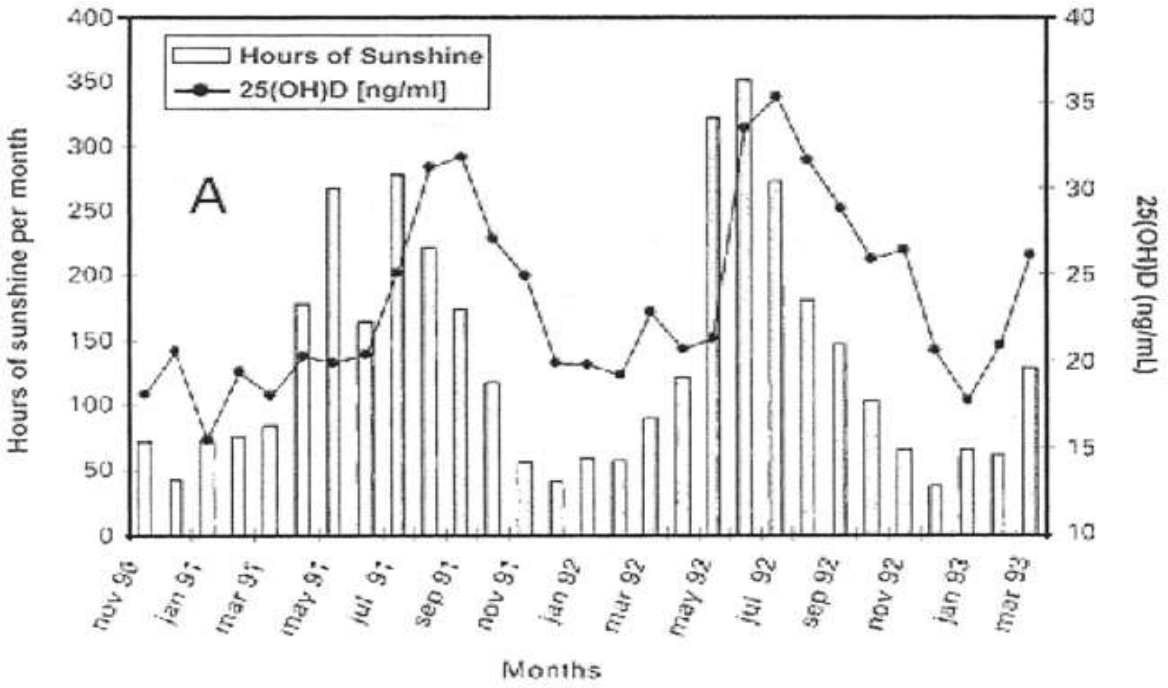

Figure 4 : Relation entre le nombre d'heure d'ensoleillement par mois et le taux sanguin de 25 (OH). D'après Holick [2]

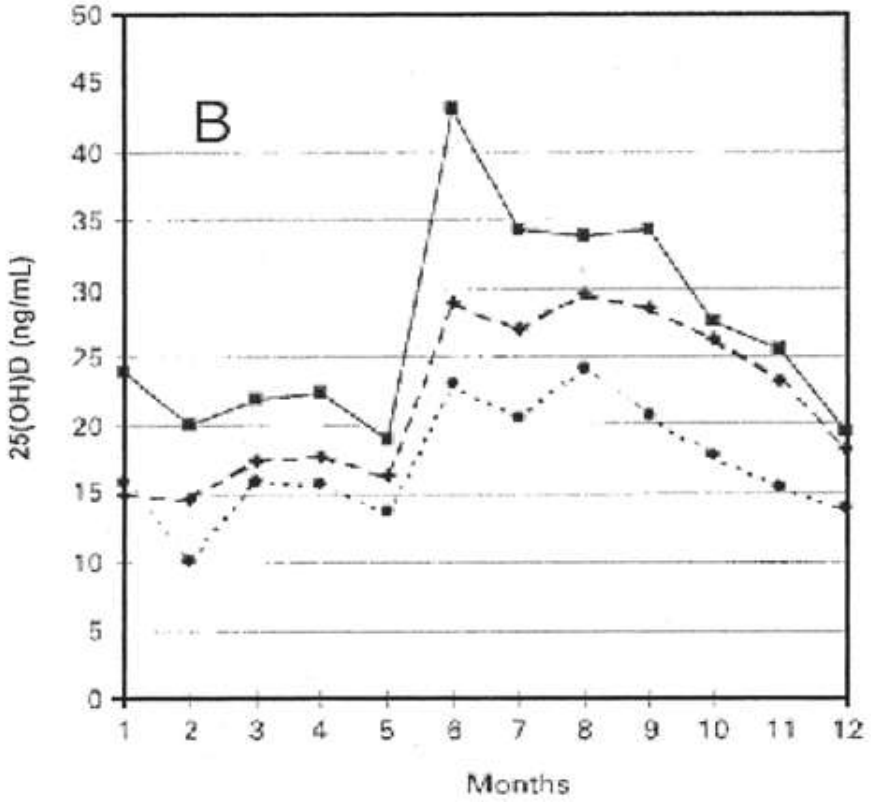

Figure 3 : Fluctuation saisonnière du taux sanguin de 25 (OH)D en fonction de la fréquence de l'exposition solaire : 3 courbes (De haut en bas: exposition solaire régulière, exposition solaire occasionnelle, exposition solaire évitée). D'après Holick [2].

L'altitude et la présence de nuages influent également. En altitude, l'épaisseur de l'atmosphère qui filtre les UVB est réduite, d'où une intensité augmentée des UVB, car davantage de photons UVB atteignent la surface terrestre. La présence de nuages, surtout s'ils sont de moyenne à basse altitude, et épais, conduit à un filtrage des UVB.

La couche d'ozone absorbe certains UVB. Les variations de la teneur en ozone stratosphérique ("trous dans la couche d'ozone") dus à l'émission troposphérique d' hydrocarbures chlorofluorés (CFC), sont à l'origine d'augmentations locales de la transmission des UVB [5,6].

La pollution, surtout au-dessus des grandes villes, contient de l'ozone, qui exerce de façon non négligeable l'action de filtrage des UVB [6].

La proximité de surfaces réfléchissantes, comme des étendues d'eau ou de la neige, joue également un rôle en favorisant la transmission des UVB.

A l'échelle individuelle, la pigmentation cutanée influe sur la production cutanée de vitamine D. Plus la peau est foncée, plus il y a de mélanine qui absorbe les rayons UVB, ce qui limite la capacité de synthèse en vitamine D [7].

L'étude de la vitamine D permet de comprendre les adaptations évolutives de la pigmentation cutanée humaine [8]. En effet, la gradation de la coloration cutanée chez les peuples originaires des différentes parties du globe est corrélée avec le niveau de radiation UVB.

La coloration cutanée représente le compromis entre deux fonctions physiologiques contradictoires: la photo protection solaire et la synthèse cutanée de vitamine D.

De façon schématique, lorsque les hommes ont migré vers le nord, leur peau s'est dépigmentée afin d'optimiser la production cutanée de vitamine D en situation de plus faible ensoleillement.

Les Esquimaux représentent la seule exception à cette observation, mais on peut noter que d'une part, leur migration à partir de l'Asie est relativement récente, et surtout d'autre part, leur alimentation, à base de poissons gras et d'huile de poisson, est particulièrement riche en vitamine D3.

Les personnes noires ont développé des réponses adaptatives pour protéger les os des conséquences d'un faible taux en vitamine D en cas d'ensoleillement insuffisant [9,10]. Il existe d'une part une résistance intestinale à l'action de la 1, 25 (OH)2 D, où l'absorption calcique se trouve limitée. Cela limite l'augmentation de la calcémie et empêche la régulation négative de l'hydroxylation rénale, observée en cas d'hypercalcémie. L'hydroxylation rénale se retrouve préservée, produisant la 1, 25 (OH)2 D. Par ailleurs, on observe chez les Noirs une limitation de la résorption osseuse liée à la PTH.

Les femmes sont toujours légèrement moins colorées que les hommes autochtones de la même région. Cela s'explique par un besoin augmenté de synthèse de vitamine D pendant les périodes de grossesse et d'allaitement [8].

D'autres facteurs interviennent également en diminuant l'efficacité du rayonnement solaire à l'échelle individuelle. Il s'agit du port de vêtements couvrants ou de l'habitude de rester à l'ombre pour se protéger du soleil. L'utilisation de crème solaire réduit considérablement la synthèse cutanée de vitamine D. A titre d'exemple, l'application d'un filtre solaire indice 15 absorbe 99% du rayonnement UVB [2]. L'exposition solaire à travers une vitre en verre ou en plastique ne permet pas la synthèse de vitamine D, ces matériaux absorbant les UVB [6].

Des facteurs individuels, indépendants des UVB vont intervenir en limitant la photo-production de vitamine D. Les personnes souffrant d'obésité produisent moins de vitamine D après exposition aux UVB - on peut d'ailleurs préciser également qu'elles ont une moins bonne absorption intestinale de la vitamine D alimentaire, et une biodisponibilité réduite de la vitamine D, celle-ci étant stockée dans les cellules lipidiques avant de subir les deux hydroxylations.

Comme nous le verrons par la suite, l'âge intervient également en réduisant les capacités de synthèse cutanée de vitamine D.

Plusieurs études ont démontré que l'exposition des bras et des jambes pendant 5 à 30 minutes (en fonction des paramètres de latitude, saison, pigmentation de la peau), pendant les mois où l'ensoleillement est suffisant, entre 11 heures et 15 heures, permet la synthèse d'un taux minimal suffisant de vitamine D sanguine [1].

En situation d' exposition intense à un ensoleillement important, l'excès de pré vitamine D3 formée est transformée en composés inactifs. Il ne peut y avoir d'intoxication à la vitamine D3 synthétisée suite à une exposition très importante au soleil [4].

3 ACTIONS BIOLOGIQUES DE LA VITAMINE D

La 1,25(OH)2 D est la forme biologique active de la vitamine D.

De nombreux tissus expriment l'enzyme 1-alpha-hydroxylase et sont capables d'hydroxyler localement la 25 OHD en 1,25 (OH)2 D, pour une utilisation locale de la 1,25 (OH)2 D, sans relargage plasmatique. On observe cet effet, qu'on peut qualifier d'autocrine ou paracrine, au niveau du cerveau, de la prostate, du placenta, des kératinocytes, des ostéoblastes, et des macrophages [11].

La 1,25 (OH)2 D hydroxylée au niveau rénal et passant dans la circulation générale va exercer une action qu'on peut qualifier d'endocrine, agissant à distance du site de production.

La 1,25 (OH)2 D, synthétisée localement ou au niveau rénal, se lie au Récepteur à la Vitamine D (VDR) de la cellule cible. Le complexe VDR- 1,25 (OH)2 D pénètre le noyau de la cellule pour s'associer au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR).

Ce complexe RXR-VDR-1,25 (OH)2 D se lie en différents sites de l'ADN, afin d'activer ou de réprimer l'expression de gènes, et donc moduler la synthèse de nombreuses protéines [12].

Le VDR et la 1-alpha-hydroxylase sont très largement présents dans les différents tissus du corps humain, ce qui amène à estimer que la 1,25 (OH)2 D régule environ 3% de notre génome [13].

Différents polymorphismes du VDR ont été décrits, résultant de variations dans la séquence des gènes codant pour le VDR. Ainsi, il existe une importante variabilité interindividuelle dans la réponse à la vitamine D, certains génotypes du VDR étant à l'origine d'une sensibilité plus importante à l'action de la vitamine D. Les polymorphismes du VDR font l'objet de nombreuses études actuellement, car ils semblent moduler les différentes actions de la vitamine D, au niveau osseux comme extra-osseux.

3.1 VITAMINE D, HOMEOSTASIE PHOSPHO-CALCIQUE ET METABOLISME OSSEUX

C'est le rôle biologique de la vitamine D étudié depuis le plus longtemps.

3.1.1 PHYSIOLOGIE

3.1.1.1 ACTION INTESTINALE

L'absorption du calcium et du phosphore relève de deux mécanismes:

Une partie du calcium et du phosphore ingéré est absorbée passivement dans la lumière intestinale (10 à 15% du calcium et 60% du phosphore apportés par l'alimentation). Ce mécanisme a lieu indépendamment de la présence ou non de vitamine D.

Il existe en parallèle, une absorption phosphocalcique active, déterminée par la présence de 1,25 (OH)2 D, qui a la capacité d'induire au niveau de la cellule intestinale la synthèse de protéines: canal calcique et transporteur du phosphate. Plus le taux de 1,25 (OH)2 D augmente, et plus l'absorption phosphocalcique augmente, jusqu'à atteindre un plateau.

En présence d'un taux sanguin suffisant en vitamine D, les 2 mécanismes d'absorption sont mis en jeu. Cela augmente l'efficacité de l'absorption phosphocalcique intestinale, par rapport à l'absorption passive seule : augmentation de l'absorption intestinale à hauteur de 30 à 40% pour le calcium, et de 80% pour le phosphore [1].

La présence de ces minéraux va créer un environnement optimal pour la minéralisation osseuse.

3.1.1.2 ACTION OSSEUSE

La 1,25 (OH)2 D stimule la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes. La résorption osseuse est ainsi activée. Cette étape de résorption est indispensable au métabolisme osseux, car elle prépare l'étape suivante d'ostéogénèse.

3.1.1.3 ACTION RENALE

La 1,25 (OH)2 D augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe au niveau du canal calcique.

La réabsorption tubulaire des phosphates est stimulée également, mais par un mécanisme indirect: la 1,25 (OH)2 D inhibe la sécrétion de l'hormone parathyroïde (PTH). Or, la PTH empêche la réabsorption tubulaire des phosphates. En présence d'une quantité suffisante de vitamine D, la réabsorption tubulaire des phosphates se trouve donc augmentée [11].

3.1.1.4 ACTION SUR LES GLANDES PARATHYROIDES

La 1,25 (OH)2 D inhibe la sécrétion de la PTH de 2 manières.

De manière directe, la vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif en inhibant l'expression du gène responsable de la synthèse de la PTH.

De manière indirecte, la vitamine D augmente la calcémie, ce qui a comme effet la diminution de la synthèse de la PTH.

La PTH est une hormone hypercalcémiante. Elle favorise la synthèse de 1,25 (OH)2 D en agissant, comme on l'a vu précédemment, au niveau rénal pour stimuler l'hydroxylation transformant la 25 OHD en 1,25 (OH)2 D. Elle favorise la résorption osseuse et la réabsorption tubulaire rénale du calcium, de la même façon que ce que l'on a vu concernant la 1,25 (OH)2 D. Enfin, la PTH, comme dit précédemment, empêche la réabsorption tubulaire des phosphates.

3.1.2 CLINIQUE: VITAMINE D, DENSITE MINERALE OSSEUSE ET REDUCTION DES FRACTURES

Un statut satisfaisant en vitamine D est associé à une concentration sérique basse de la PTH et à une Densité Minérale Osseuse (DMO) satisfaisante [14]. Plusieurs études

randomisées contre placebo ont montré l'effet positif, bien que faible (1 à 2%), de la supplémentation en vitamine D sur la DMO [15]. En outre, lors d'un traitement par biphosphonate, la vitamine D permet d'éviter l'hypocalcémie, et donc l'hyperparathyroïdie secondaire, résultant de la diminution de la résorption osseuse induite par les biphosphonates [44].

La supplémentation en vitamine D a été étudiée pour son impact en terme de réduction des fractures. De nombreuses études d'intervention, randomisées, en double aveugle, contre placebo, ont été réalisées. Elles ont étudié l'effet de la supplémentation en vitamine D, associée ou non à du calcium, sur la diminution du risque de fracture.

L'étude menée en 1992 par Heikinheimo et al. [16] a permis l'observation d'environ 800 sujets carencés en vitamine D, car très âgés et vivant pour la plupart en institution, pendant une durée de 2 à 5 ans. Dans le groupe traité par une injection intramusculaire annuelle de 150 000 à 300 000 UI de vitamine D, on a noté une réduction de 25% de l'incidence de toutes les fractures.

Chapuy et al. ont démontré en 1994 l'efficacité d'une dose de 800 UI de vitamine D quotidienne, combinée au calcium, réduisant d'environ 25% le taux des fractures de la hanche et des fractures non-vertébrales dans une population de plus de 3 000 femmes âgées institutionnalisées [17].

La méta-analyse publiée en 2005 par Bischoff-Ferrari et al. a étudié 5 essais incluant environ 10 000 personnes de plus de 60 ans, portant sur le risque de fracture de hanche, et 7 essais incluant également près de 10 000 personnes de plus de 60 ans, portant sur le risque de fracture non-vertébrale [18]. Une supplémentation en vitamine D de 400 UI par jour, associée ou non à du calcium, n'a pas apporté de bénéfice statistiquement significatif. En revanche, une supplémentation en vitamine D d'environ 800 UI par jour, associée à un apport en calcium, a réduit d'environ 25% l'incidence des fractures du col du fémur et celles des fractures non vertébrales [19].

Un essai de grande ampleur, en prévention primaire, publié en 2006 par Jackson et al. pour le WHI (Women's Health Initiative), a été réalisé en double aveugle chez 36.000 femmes ménopausées, qui ont reçu 400 UI de vitamine D associé à 1g de calcium par jour en comparaison avec un placebo. Le suivi a duré 7 ans, et n'a pas montré de différence significative sur l'incidence des fractures, ce qui est explicable par la faible dose de vitamine D utilisée pour la supplémentation [20].

Deux autres études publiées en 2005 se sont également révélées négatives. Il s'agit de l'étude RECORD [21], évaluant la vitamine D en prévention secondaire. L'important biais de cette étude vient de l'important taux d'arrêt de traitement. L'étude menée par Porthouse et al. [22] ne retrouve pas non plus de bénéfice pour la prévention des fractures, cependant les auteurs reconnaissent la faible incidence des fractures dans leur étude, de larges intervalles de

confiance, et donc un manque possible de puissance pour mettre un faible bénéfice en évidence. Par ailleurs, l'adhérence thérapeutique était également faible dans cette étude.

Les multiples études réalisées autour des fractures présentent des résultats contradictoires. Ces discordances trouvent probablement leur explication dans le fait que la supplémentation en vitamine D a été réalisée avec des doses trop faibles ou que l'observance, quand il s'agit d'études portant sur des patients à domicile, n'a pas été satisfaisante. Par ailleurs, de nombreuses études ont été réalisées de façon imprécise, sans doser la vitamine D avant ou pendant l'étude.

Une explication intéressante a cependant pu être avancée. Certains chercheurs ont en effet réfléchi à une explication de la fréquence des fractures, qui dans certaines études a pu être majorée chez les personnes commençant une supplémentation par la vitamine D. Nous allons voir un peu plus bas que la vitamine D améliore la fonction musculaire et la marche. La confiance retrouvée peut être à l'origine d'une activité motrice augmentée, et donc d'une prise de risque plus importante. Le gain en masse osseuse est plus tardif que le gain musculaire, il s'ensuit donc que le risque de fracture est augmenté [23].

La preuve de l'intérêt à supplémenter en vitamine D a ainsi été établi avec le maximum de preuves chez les personnes âgées vivant en institution, observantes, d'âge supérieur à 70 ans, et avec un taux sérique en vitamine D initialement bas.

3.2 VITAMINE D ET MUSCLE

3.2.1 PHYSIOLOGIE

La 1,25 (OH)2 D agit sur les cellules musculaires squelettiques en se liant aux Récepteurs à la Vitamine D (VDR).

Les cellules musculaires squelettiques présentent 2 types de VDR: nucléaires et membranaires.

Quand la 1,25 (OH)2 D se lie au VDR nucléaire, le Récepteur de l'acide Rétinoïque (RXR) intervient, et, comme nous l'avons vu précédemment, le complexe RXR-VDR-1,25 (OH)2 D formé a la capacité de se lier en différents sites de l'ADN, afin de réguler l'expression de certains gènes, et par conséquent, la synthèse de protéines.

Au niveau non-génomique, la liaison de la 1,25 (OH)2 D à son VDR situé sur la membrane musculaire active la Protéine Kinase C, ce qui favorise la libération de calcium dans la cellule. L'augmentation du pool calcique intracellulaire est déterminant pour la contraction musculaire [14].

La 1,25 (OH)2 D semble également avoir un effet direct sur la formation et la taille des fibres musculaires squelettiques de type II [12,24].

3.2.2 CLINIQUE: VITAMINE D ET PERFORMANCE MUSCULAIRE

Chez les personnes âgées, les chutes sont multifactorielles, favorisées par des déficits visuels, neuromusculaires, orthopédiques, des effets secondaires médicamenteux...

A 65 ans, une personne sur trois chute chaque année. A 80 ans, ce taux s'élève à une personne sur deux. Ces chutes s'accompagnent dans 10 à 15% des cas de fractures [14].

Le facteur de risque principal identifié à ces chutes est la faiblesse musculaire [25].

Le déficit en vitamine D est associé chez les personnes âgées à la faiblesse musculaire. Cette faiblesse musculaire prédomine sur les muscles proximaux. Le déficit en vitamine D donne par ailleurs des manifestations telles que les sensations de jambes lourdes, une grande fatigabilité, de la difficulté à monter les escaliers et à se relever d'un siège [26]. Ces symptômes sont réversibles après supplémentation en vitamine D.

Des corrélations statistiques ont également été établies entre déficit en vitamine D et des syndromes tels que: syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie... [1].

Une élévation du taux de vitamine D est corrélée à une augmentation des performances musculaires, impliquant une amélioration de la vitesse de marche et de la stabilité posturale [28].

Par quel mécanisme la vitamine D améliore-t-elle les performances musculaires?

Est-ce par une augmentation de la force musculaire ou une augmentation de la vitesse de contraction?

L'efficacité de la supplémentation en vitamine D sur la force musculaire pure n'est pas clairement établie : plusieurs études se sont révélées négatives [29-32].

En revanche, il semblerait que la vitamine D agisse en augmentant la vitesse de contraction [33]. Ceci serait compatible avec un effet neuroprotecteur de la vitamine D que nous allons voir, et qui concerne la transmission nerveuse.

3.2.3 CLINIQUE: VITAMINE D ET REDUCTION DES CHUTES

L'impact de la supplémentation en vitamine D sur l'incidence des chutes a été évalué dans une méta-analyse publiée en 2004 par Bischoff-Ferrari et al., regroupant cinq études en double aveugle, avec plus de 1 200 sujets étudiés [34]. Il en ressort que, dans les études où la supplémentation n'est que de 400 UI de vitamine D par jour, on ne retrouve pas de réduction du nombre de chutes. En revanche, dans les deux études où la supplémentation est de 800 UI de vitamine D par jour, il est noté une réduction de 22% du risque de chute.

L'effet de la vitamine D sur les chutes résulte probablement de la conjugaison d'effets de la vitamine D sur l'équilibre, le muscle, les fonctions cognitives et l'humeur dépressive [23].

On peut par ailleurs voir comme explication de l'effet de la vitamine D sur la diminution de l'incidence des fractures, la conjugaison des effets que nous avons vus sur l'amélioration de la DMO et ceux de réduction des chutes.

Sur la base des études menées, concernant le bénéfice de la vitamine D sur l'os et le risque de fracture, et sur le muscle et le risque de chute, l'AFSSA, dans son Programme National Nutrition Santé recommande aux médecins d'assurer aux personnes âgées un apport en vitamine D de 800 UI par jour.

3.3 VITAMINE D, PROLIFERATION CELLULAIRE, ET CANCER

De nombreuses études observationnelles ont montré une association statistique entre déficit en vitamine D et incidence de nombreux cancers : cancer colorectal, cancer du sein, des ovaires, de la prostate, du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac, du poumon, du rein, ainsi que celle des lymphomes non hodgkiniens.

Une étude randomisée publiée en 2007 par Lappe et al. [35] montre que le groupe de femmes qui a reçu 1100 UI/J de vitamine D combinée à du calcium présente un risque de développer un cancer, toutes causes confondues, réduit de 60% par rapport au groupe ayant reçu un placebo. Cette étude montre en outre qu'à chaque fois que le taux sanguin de vitamine D augmente de 10 ng/ml, le risque relatif de cancer diminue de 35%. Cependant, l'étude manquait de puissance, étant donné la faible incidence des cancers. De plus, l'objet initial de l'étude n'était pas le risque d'apparition des cancers. Ces résultats sont donc à confirmer.

Certains résultats d'études observationnelles ont suggéré un meilleur pronostic de certains cancers, diagnostiqués en été, et l'hypothèse a été faite du lien avec le taux de vitamine D plus élevé en été [5]. Ceci reste bien sûr à confirmer par des études plus importantes.

Les hypothèses expliquant l'effet anti-tumoral de la vitamine D partent de la constatation que, de même que de nombreuses cellules, les cellules tumorales expriment la 1-alpha-hydroxylase qui permet de produire localement la 1,25 (OH)2 D, ainsi que le VDR. Quand le récepteur VDR est activé, il régule de nombreux gènes qui favorisent la différentiation cellulaire, inhibent la prolifération des cellules tumorales et l'angiogénèse, et favorisent l'apoptose [2,36].

Les personnes âgées sont particulièrement à risque de développer des cancers, du fait d'anomalies chromosomiques, dont la fréquence augmente avec l'âge. Les anomalies corrélées avec l'âge sont principalement l'aneuploïdie (nombre anormal de chromosomes) et les érosions télomériques. Les télomères sont situés aux extrémités des chromosomes et leur longueur se réduit au fur à mesure des divisions cellulaires [5].

Sur la base des études encore en cours concernant l'effet de protection probable contre les cancers, la Société Canadienne du Cancer recommande la prise de 1.000 UI de vitamine D par jour tout au long de l'année pour les personnes âgées sortant peu ou ayant la peau foncée [37].

3.4 VITAMINE D ET SYSTEME IMMUNITAIRE

Toutes les cellules du système immunitaire expriment le VDR, soit spontanément, soit après stimulation immunitaire appropriée. Toutes les cellules du système immunitaire sont donc sensibles à l'action de la 1,25 (OH)2 D.

Les cellules dendritiques et les monocytes peuvent de plus exprimer l'enzyme 1-alpha-hydroxylase [13].

Les études expérimentales semblent indiquer que la 1,25 (OH)2 D stimule l'immunité innée et inhibe l'immunité acquise [12].

Concernant l'immunité innée, on a montré expérimentalement que les macrophages et les monocytes exposés à un agent infectieux comme le bacille de Koch sur-expriment la 1-alpha-hydroxylase et le VDR. Si la concentration en 25 (OH)D est suffisante, la transformation locale en 1,25 (OH)2 D et la stimulation du VDR, aboutissent à la production de protéines de défense, comme la cathélicidine. Cette dernière se comporte comme un antibiotique naturel en détruisant les bactéries intracellulaires [12,13].

Un taux sérique bas en 25 (OH)D est associé à un risque plus élevé de tuberculose active [13].

Concernant l'immunité acquise, la 1,25 (OH)2 D réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines cytokines.

Une association statistique a été relevée dans plusieurs études épidémiologiques entre le taux bas de 25 (OH)D et la fréquence accrue de certaines maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1, la sclérose en plaques, le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn [12]. Cependant, la causalité n'a pas été établie. Par exemple, on sait qu'il y a 2 fois plus de poussées de SEP en hiver qu'en été, mais cette variation saisonnière peut être due aux UVB eux-mêmes ou à d'autres facteurs.

3.5 VITAMINE D, METABOLISME GLUCIDIQUE ET DIABETE

Au niveau pancréatique, les cellules bêta expriment également la 1-alpha-hydroxylase et le VDR.

Les études expérimentales montrent une augmentation de la synthèse d'insuline comme réponse à la 1,25 (OH)2 D. Sans 1,25 (OH)2 D, selon le modèle murin, la sécrétion d'insuline est diminuée et on observe une intolérance au glucose [13].

Enfin, des études observationnelles, chez l'homme, rapportent une association entre taux de vitamine D, insulino-sécrétion, et sensibilité à l'insuline. Le taux de vitamine D semble inversement corrélé au risque de diabète de type 2 et de syndrome métabolique [1,13].

3.6 VITAMINE D ET SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE

La 1,25 (OH)2 D contrôle négativement l'expression du gène de la rénine [12].

Un lien statistique a été observé, associant déficit en vitamine D et hypertension artérielle (HTA). On peut penser, que chez l'homme, comme cela a été étudié chez les souris, une carence en vitamine D favorise une HTA avec rénine élevée. Par ailleurs, le modèle murin semble indiquer que le déficit en vitamine D augmente la thrombogénicité et que la vitamine D augmente la fibrinolyse [13].

Des études interventionnelles ont montré l'efficacité de la vitamine D contre l'HTA [12].

Les études observationnelles mettent en évidence une association entre taux de vitamine D et plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire, comme on l'a vu concernant le diabète de type 2, l'HTA. Par ailleurs, le modèle murin semble indiquer que le déficit en vitamine D augmente la thrombogénicité et que la vitamine D augmente la fibrinolyse [13].

En revanche, d'après les études animales, l'excès de vitamine D est lui aussi délétère, en induisant des calcifications vasculaires et valvulaires [13].

3.7 VITAMINE D ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES

Des études d'observation ont observé une corrélation entre déficit en vitamine D et plusieurs pathologies psychiatriques, telles que la schizophrénie, et la dépression [1].

3.8 VITAMINE D ET DEMENCE

La 1-alpha-hydroxylase et le VDR sont présents dans tout le cerveau [38].

D'après les modèles animaux, la 1,25 (OH)2 D semble intervenir en tant que facteur protecteur contre les 2 principales causes de démence liées à l'âge: la maladie d'Alzheimer et les démences vasculaires.

La vitamine D exerce son action protectrice de l'intégrité neuronale, en exerçant en particulier son action anti-oxydante. Cela est d'une importance majeure puisque les mécanismes de la dégénérescence neuronale comprennent initialement un état de stress oxydatif, suivi de la mort neuronale [39].

Elle favorise la synthèse de neurotrophines (dont le Nerve Growth Factor). Ces facteurs trophiques augmentent la résistance neuronale aux oxydants.

Elle favorise également la synthèse de glutathion, qui est un antioxydant majeur

La vitamine D régule en outre l'homéostasie calcique, en particulier en protégeant les neurones d'une entrée excessive en calcium, qui serait délétère [40].

Par ailleurs, l'effet de la vitamine D sur la diminution de la tension artérielle vu précédemment joue également un rôle protecteur contre les démences vasculaires.

4 CONSEQUENCES DE LA CARENCE EN VITAMINE D

La carence en vitamine D conduit à une cascade d'événements, dont l'impératif premier est le maintien de l'homéostasie calcique.

La carence en vitamine D induit une diminution de l'absorption intestinale du calcium. Cela cause une augmentation de la PTH, qui va favoriser l'hydroxylation rénale, à l'origine d'une augmentation de la 1,25(OH)2 D.

La 1,25 (OH)2 D formée en plus grande quantité permet d'augmenter l'absorption intestinale du calcium. Cela aboutit à obtenir une calcémie normalisée, avec une PTH élevée.

Une carence plus importante en vitamine D n'offre plus le substrat suffisant pour la production de 1,25 (OH)2 D. L'absorption calcique intestinale se trouve abaissée. La PTH augmente alors davantage afin de corriger l'hypocalcémie. Cela a pour effet de stimuler la résorption osseuse afin de normaliser la calcémie.

En cas de carence profonde et prolongée en vitamine D, ces phénomènes aboutissent à une accumulation d'ostéoïde (matrice collagénique osseuse non minéralisée). Cela se traduit chez l'enfant par un rachitisme, avec des déformations osseuses; et chez l'adulte par une ostéomalacie; entraînant des fissures osseuses, voire des fractures, accompagnées de douleurs musculo-squelettiques.

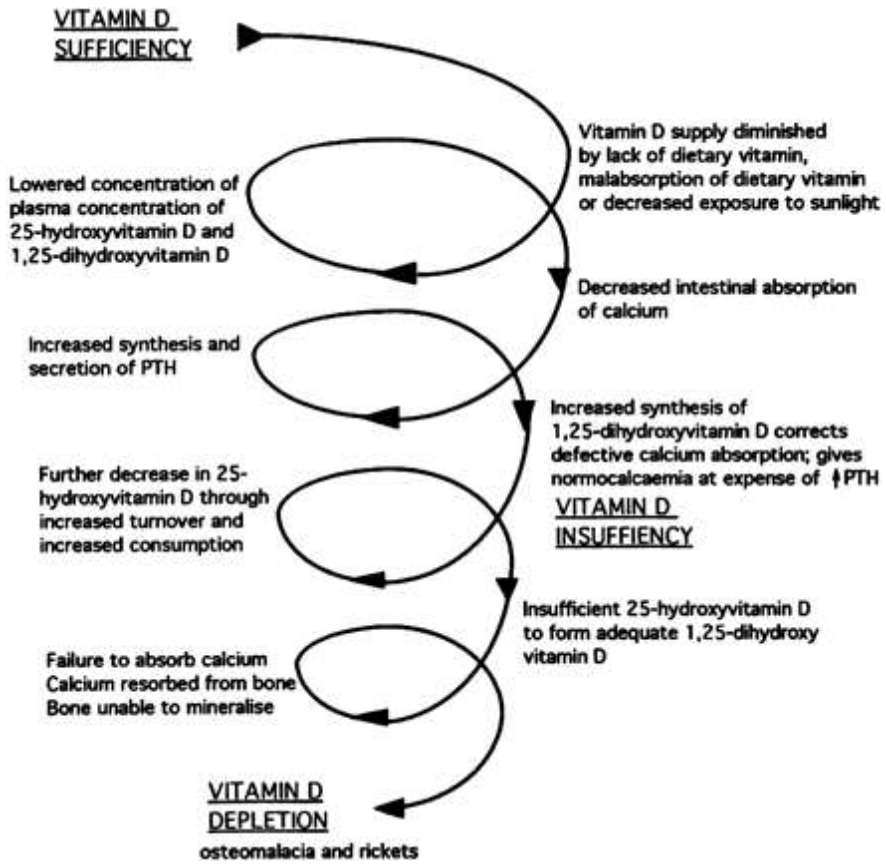

Figure 5 : Spirale d'événements physiologiques se déroulant au fur et à mesure de la progression de la carence en vitamine D. D'après Hollis [4]

5 PARTICULARITES CONCERNANT LA VITAMINE D ET LES PERSONNES AGEES

Plusieurs facteurs se conjuguent, faisant des personnes âgées des sujets particulièrement à risque de carence en vitamine D. Or, maintenir chez les personnes âgées un taux suffisant de vitamine D est crucial, étant donné que nombre des pathologies suscitées (chutes, fractures, cancers, problèmes cardio-vasculaires, démences) les affectent particulièrement.

5.1 PARTICULARITES LIEES A L'AGE

Le vieillissement se traduit par une perte fonctionnelle concernant tous les organes.

Nous allons étudier plus en détail les deux principaux organes dont les conséquences du vieillissement affectent le plus la production de vitamine D : la peau et les reins.

5.1.1 DIMINUTION DE LA SYNTHESE CUTANEE

Avec l'âge, les capacités de synthèse cutanée de cholécalciférol diminuent. L'épaisseur de la peau diminue régulièrement à partir de l'âge de 20 ans, et cela retentit sur les réserves dermiques et épidermiques en 7-déhydro-cholestérol. Par exemple, une personne âgée de 70 ans ne possède plus qu'environ 25% des réserves cutanées en 7-déhydro-cholestérol (7 DHC) qu'elle avait en tant que jeune adulte [41]. La Figure 6, adaptée d'après Holick [41], met en évidence ce rapport entre concentration en 7 DHC et âge.

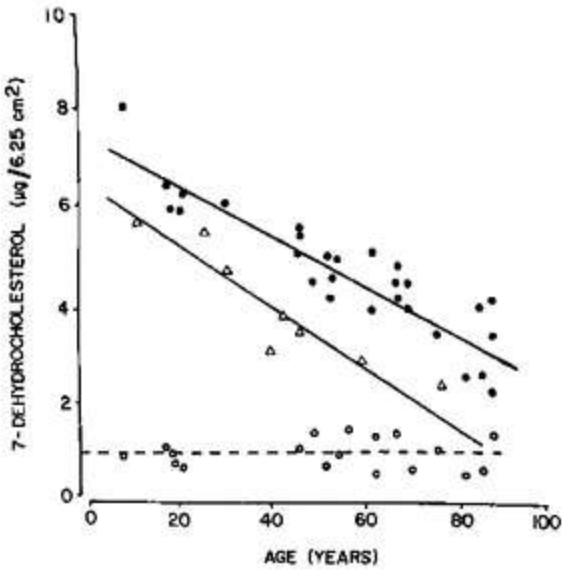

Figure 6 : Evolution de la concentration en 7-déhydro-cholestérol en fonction de l'âge. D'après Holick [41]

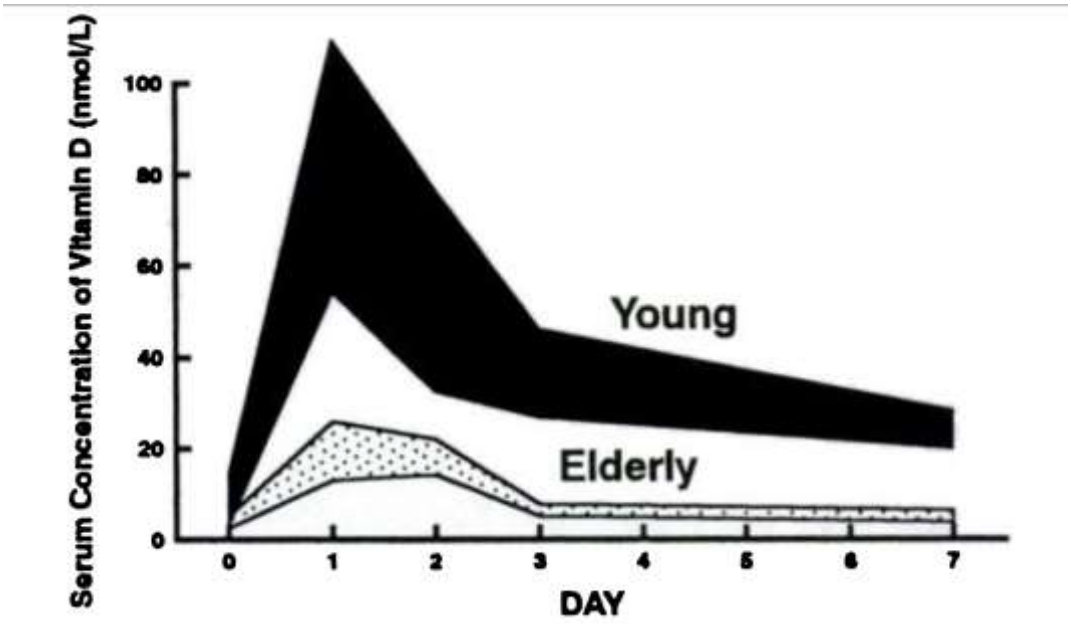

Figure 7 : Concentrations sériques en vitamine D, suite à une exposition corps entier pendant un temps identique, aux UVB: chez des jeunes adultes (Young); et des personnes âgées entre 62 et 80 ans (Elderly), en bonne santé. D'après Holick [6].

La figure 6 met en évidence la diminution d'efficacité de la synthèse cutanée liée à l'âge: il existe d'une part un émoussement important du pic de synthèse survenant le lendemain de l'exposition, puis un taux sérique demeurant significativement inférieur les jours suivants.

5.1.2 DIMINUTION DE L'HYDROXYLATION RENALE

L'insuffisance rénale apparait progressivement avec l'âge, parallèlement à la diminution de la masse néphronique fonctionnelle. Ce processus peut être aggravé ou non par l'existence d'une maladie rénale. La diminution de la phosphaturie, résultant de l'insuffisance rénale, entraîne une hyperphosphatémie. Cette hyperphosphatémie inhibe l'enzyme 1-alpha-hydroxylase, de façon directe, et surtout de façon indirecte par le biais de l'augmentation en FGF 23. La production de 1,25 (OH)2 D à partir des réserves en 25 (OH)D se trouve donc diminuée. L'absorption intestinale du calcium est alors réduite. La PTH est stimulée, créant une hyperparathyroïdie secondaire, augmentant la résorption osseuse. Lorsque l'insuffisance rénale est sévère, il est nécessaire de supplémenter directement par vitamine D hydroxylée en en 1 et 25 (calcitriol).

A moindre mesure, les autres étapes de production de la vitamine D endogène sont aussi affectées avec le vieillissement. L'absorption intestinale est moins efficace [42]. L'efficacité de l'hydroxylation hépatique se trouve également modérément diminuée.

5.2 PARTICULARITES LIEES AUX HABITUDES DE VIE DES PERSONNES AGEES

5.2.1 CARENCE EN VITAMINE D D'ORIGINE EXOGENE

L'alimentation n'apporte, on l'a vu, qu'une quantité minime de vitamine D. L'apport alimentaire en vitamine D se trouve encore plus réduit chez les personnes âgées, qui présentent souvent une diminution de la quantité et de la diversité de leurs apports alimentaires [27].

5.2.2 CARENCE EN VITAMINE D D'ORIGINE ENDOGENE

Les personnes âgées ont généralement pour habitude de porter des vêtements couvrant une grande surface de peau. De plus, elles diminuent nombre de leurs activités extérieures, ce qui a pour conséquence une diminution de l'exposition solaire.

Il est possible d'identifier le risque de déficit en vitamine D chez les personnes âgées en les interrogeant simplement sur leur façon de s'habiller et leur exposition solaire [5]. Les personnes âgées institutionnalisées ou sortant peu de leur domicile sont particulièrement exposées au risque de carence en vitamine D.

5.3 PARTICULARITES LIEES AUX MALADIES DES PERSONNES AGEES ET A LEURS TRAITEMENTS

S'ajoutant au processus de vieillissement physiologique, de nombreuses affections, dont l'incidence augmente avec l'âge, vont interférer sur la quantité des réserves en vitamine D [1].

Une résection intestinale, certaines pathologies comme la cirrhose biliaire primitive, sont à l'origine de la diminution de l'absorption intestinale de la vitamine D ingérée, par malabsorption intestinale des lipides.

Les hépatopathies, de différentes étiologies, limitent l'hydroxylation hépatique sur le carbone 25.

Dans l'hyperparathyroïdie primitive, l'augmentation de la PTH favorise la conversion de la 25 (OH)D en 1,25 (OH)2 D. Les bilans biologiques retrouvent alors une 25 (OH) D basse et une 1,25 (OH)2 D élevée ou dans la normale haute.

L'hyperthyroïdie cause également un métabolisme accéléré de la 25 (OH)D, et réduit son taux sanguin.

Les granulomatoses représentent un groupe hétérogène de pathologies, définies histologiquement par la formation de granulomes, formations inflammatoires regroupant des

histiocytes épithélioïdes et des cellules histiocytaires géantes multi nucléées. Les granulomatoses d'origine infectieuse comprennent principalement la tuberculose. Les granulomatoses "primitives" comprennent la maladie de Hodgkin, et les lymphomes non hodgkiniens. Ces granulomes présentent une surexpression de la 1-alpha-hydroxylase, ce qui est à l'origine d'une augmentation de la 1,25 (OH)2 D et d'une diminution de la 25(OH)D.

Les personnes âgées prennent en moyenne plus de médicaments que les adultes jeunes, ce qui les expose particulièrement aux effets indésirables médicamenteux.

Les glucocorticoïdes agissent en inhibant l'absorption digestive du calcium entraînant un état d'hyperparathyroïdie secondaire, à l'origine d'une augmentation de la conversion de 25 (OH)D en 1,25 (OH)2 D. Cette action prévaut surtout lors des premiers mois du traitement.

D'autres médicaments sont à l'origine d'un déficit en vitamine D. On peut citer: les médicaments antirejet de greffe, les antirétroviraux, les anticonvulsivants, comme le phénobarbital (Gardénal®). Ces médicaments accélèrent la conversion de la 25 (OH)D et de la 1,25 (OH)2 D en acide calcitroïque [1].

Les biphosphonates augmentent également la conversion de 25 (OH)D en 1,25 (OH)2 D, via le blocage de la résorption osseuse qu'ils exercent, provoquant une hypocalcémie, à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire [44]. De plus, ils favorisent la conversion de la 1,25 (OH)2 D en acide calcitroïque, le composé biologique inactif excrété par la bile [57].

Un autre anticonvulsivant, la diphenylhydantoïne (Dihydan®), de moins en moins utilisé du fait de ses effets secondaires, conjugue également ses effets sur le métabolisme de la vitamine D. Il inhibe l'absorption du calcium, à l'origine d'une hyperthyroïdie secondaire, entraînant une augmentation de la transformation de la 25 (OH)D en 1,25 (OH)2 D. Il agit également en accélérant la conversion de la vitamine D en acide calcitroïque [43].

L'ezetimibe (ezetrol®), utilisé en cas d'intolérance ou d'action insuffisante des statines, dans le but de réduire l'absorption du cholestérol, a comme effet adverse de réduire également l'absorption de la vitamine D [1].

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES

1 JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Le déficit en vitamine D est fréquent chez les personnes âgées, ce qui, on l'a vu, représente un facteur de risque pour de nombreuses pathologies.

Les recherches et communications médicales au sujet de la vitamine D sont actuellement nombreuses, témoignant de l'intérêt porté au sujet.

Un taux sanguin suffisant de vitamine D permet, non seulement de prévenir certaines maladies, en particulier ostéo-musculaires, mais également d'assurer un fonctionnement physiologique optimal. Le taux sanguin en vitamine D actuellement considéré comme suffisant se situe à partir de 75 nmol/L (30 ng/ml) [12, 44].

Quelles doses de vitamine D sont nécessaires en supplémentation afin d'atteindre cet objectif de taux sanguin ?

Actuellement, il existe dans de nombreux pays, dont la France, des recommandations officielles, par le biais des autorités sanitaires (HAS, AFSSAPS...) de supplémentation en vitamine D, en prophylaxie [45-48].

Or, ces recommandations officielles ne sont dans aucun pays en adéquation avec les besoins en vitamine D, nécessaires afin d'assurer un taux sanguin suffisant.

Par ailleurs, il n'existe pas de recommandation officielle portant sur la façon de corriger une carence avérée en vitamine D.

2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

2.1 OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal était de répondre à la question :

Comment les médecins généralistes supplémentent-ils actuellement en vitamine D les personnes de plus de 65 ans ?

2.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

Nous cherchions également à préciser :

Quel est le niveau de connaissance et d'intérêt des médecins généralistes au sujet de la vitamine D ?

Les médecins généralistes ressentent-ils la nécessité d'avoir à disposition des recommandations officielles au sujet de la supplémentation en vitamine D ?

3 METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude descriptive de la pratique de supplémentation en vitamine D auprès des personnes de plus de 65 ans, en médecine générale, en Pays de la Loire.

Nous avons réalisé un questionnaire, que j'ai adressé par téléphone à une liste randomisée de médecins généralistes en Pays de la Loire, jusqu'à atteindre le nombre de 100 médecins répondants.

Plusieurs appels téléphoniques étaient en général nécessaires afin que le médecin généraliste contacté ait le temps nécessaire à la réalisation du questionnaire.

Le recueil des réponses au questionnaire a eu lieu sur deux mois, du 15 janvier au 19 mars 2010.

3.1 SELECTION DE LA POPULATION ETUDIEE

3.1.1 CRITERES D'INCLUSION

3.1.1.1 LISTE DES MEDECINS GENERALISTES INSTALLES EN PAYS DE LA LOIRE

J'ai reçu du service statistiques de la DRASS des Pays de la Loire, un fichier contenant la liste des médecins généralistes libéraux actifs exerçant dans la région des Pays de la Loire, classés par départements et par communes d'exercice. Cette liste ne comprenait pas les médecins généralistes remplaçants. A partir des 3 242 médecins généralistes figurant sur la liste, j'ai utilisé la fonction "aléa" du logiciel Word Excel afin d'obtenir une liste randomisée des médecins. J'ai contacté par téléphone les médecins en suivant l'ordre de la liste randomisée, jusqu'à arriver au nombre de 100 médecins répondants.

3.1.1.2 INCLUSION DES MEDECINS GENERALISTES REMPLACANTS

En cas d'absence ou de congés du médecin généraliste contacté, je demandais à la secrétaire, la possibilité d'adresser mon questionnaire au médecin remplaçant s'il y en avait un.

Cette démarche avait pour but de réaliser aléatoirement un échantillonnage de ces médecins, qui pratiquent, au même titre que les médecins installés, la médecine de famille, sans pour autant être listés dans le fichier qui m'a été fourni par la DRASS.

3.1.2 CRITERES D'EXCLUSION

Les critères d'exclusion étaient le non-exercice de la médecine de famille. Cette information était disponible sur la liste initiale de la DRASS, concernant les médecins exerçant en intra-hospitalier ou au sein de SOS Médecins.

Les appels téléphoniques des médecins généralistes ont donné lieu à des exclusions de l'enquête en cas de déclaration des médecins qu'ils exerçaient de façon exclusive une activité spécifique (médecine anti-âge, réalisation d'expertises).

Etaient également bien évidemment exclus les médecins contactés, mais s'avérant être en congé longue maladie ou n'exerçant plus la médecine.

Quand un médecin était exclu, le médecin suivant était contacté, selon l'ordre de la liste randomisée.

3.2 LE QUESTIONNAIRE

3.2.1 CRITERES A RESPECTER

Le questionnaire devait respecter un format court : cinq minutes au total, pour poser les questions et recueillir les réponses. Ce format permettait une meilleure acceptation de mon enquête par les médecins généralistes.

Les questions à choix multiples devaient proposer des réponses correspondant aux recommandations existantes, afin de pouvoir utiliser ces recommandations comme base pour l'analyse des données recueillies.

3.2.2 ELABORATION DU QUESTIONNAIRE

Le questionnaire comporte sept questions.

Six questions sont fermées, dont cinq possèdent des choix multiples, afin de mieux recouper les pratiques des médecins généralistes.

Une question est ouverte, afin d'évaluer précisément les doses utilisées, et la fréquence des administrations.

3.2.3 TEST DU QUESTIONNAIRE

Avant de commencer l'enquête avec les médecins de la liste randomisée, le questionnaire a été testé auprès de cinq médecins généralistes afin d'évaluer certains critères : compréhension des questions, formulation et agencement correspondant au raisonnement des médecins généralistes, et respect du temps prévu pour la réalisation du questionnaire.

3.2.4 VERSION ORALE DEFINITIVE DU QUESTIONNAIRE

1e) Ma thèse concerne les personnes âgées (PA) à partir de 65 ans : prescrivez-vous de la vitamine D ?

Si oui, pour quelle population, prescrivez-vous systématiquement de la vitamine D, que vous le fassiez directement ou après un dosage sanguin de vitamine D ?

- Toutes les PA à partir de 65 ans
- Toutes les femmes à partir de 65 ans
- PA ayant la peau foncée
- PA en maison de retraite (MDR) ou sortant peu
- PA traitées pour ostéoporose ou ayant déjà eu une fracture ostéoporotique
- Si plus de 2 chutes par an

- Systématiquement à partir de 80 ans

2e) Prescrivez-vous un dosage de la 25-OH vitamine D ?

Si oui, dans quel cas :

- avant la prescription de vitamine D
- après la correction d'une insuffisance en vitamine D
- au cours du traitement d'entretien quotidien ou régulier

Y a t'il des populations ciblées pour lesquelles vous ne contrôlez pas le taux de vitamine D avant de les supplémenter ? Si oui, lesquelles ? (Liste de la 1e question)

3e) Comment prescrivez-vous la vitamine D ?

- En dose quotidienne, associée au calcium. Si oui, quelle quantité en UI ?
- En doses régulières, par ampoules de vitamine D. Si oui, pouvez-vous préciser le schéma thérapeutique utilisé: quelle quantité en UI, la fréquence (tous les... mois), et si cette supplémentation est appliquée toute l'année ou seulement les 6 mois d'hiver ?

Utilisez-vous, en cas de carence avérée, un protocole visant dans un premier temps à recharger en vitamine D au moyen d'ampoules pour corriger une carence, puis un traitement d'entretien ? Utilisez-vous différents protocoles en fonction de différents niveaux de carence? Quel(s) est(sont) ce(s) protocole(s) ?

4e) Donnez-vous des conseils alimentaires et d'exposition solaire à vos patients âgés, visant à augmenter leur taux de vitamine D ?

5e) Quels sont les bénéfices attendus de votre prescription de vitamine D ?

- Prévention et traitement de l'ostéoporose
- Renforcement musculaire
- Prévention des chutes
- Prévention des cancers et de leur récidive
- Prévention de maladies auto-immunes
- Prévention cardio-vasculaire et effet antihypertenseur
- Protection neurologique

6e) D'où tenez-vous les informations dont vous disposez au sujet de la vitamine D ?

- Formation Médicale Initiale
- Formation Médicale Continue
- Revues Médicales
- Textes des Autorités Sanitaires : HAS, AFSSAPS, AFSSA...
- Littérature médicale : Pubmed..

7e) Ressentez-vous le besoin d'avoir à disposition des recommandations officielles au sujet de la supplémentation en vitamine D chez les PA qui présentent une carence?

8e) Merci d'avoir répondu à toutes mes questions. Pour l'interprétation des données de l'enquête, je souhaiterais savoir : Vous êtes un MG homme/femme.

Votre lieu d'exercice est-il rural/ semi-rural/ urbain ?

Exercez-vous en cabinet de groupe/ isolé ?

Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

- 30 à 39 ans
- 40 à 49 ans
- 50 à 59 ans
- 60 à 65 ans

3.3 L'ENTRETIEN

L'étude est réalisée au moyen d'un entretien de type directif, au moyen de questions fermées ou amenant à une réponse précise.

3.3.1 SOLLICITATION DES MEDECINS GENERALISTES

Les médecins généralistes ont été contactés par téléphone dans l'ordre de la liste randomisée. Le motif de l'appel a été décliné de la même façon, que la personne répondante soit une secrétaire ou le médecin lui-même. Les informations communiquées étaient:

"- Je suis un médecin généraliste remplaçant, je prépare ma thèse de médecine générale, à Nantes.

- Je réalise une enquête sur le thème de la vitamine D et des personnes âgées.

- Le questionnaire dure cinq minutes."

A l'issue de cet exposé, il arrivait que le médecin appelé (ou son remplaçant) soit en mesure de répondre directement au questionnaire.

Le plus souvent, nous décidions d'un rendez-vous selon les disponibilités du médecin, par l'intermédiaire ou non de la secrétaire.

Il est arrivé, pour une grande partie, que ces rendez-vous ne puissent être honorés, du fait du manque de disponibilité du médecin, ce qui donnait lieu à une nouvelle prise de rendez-vous.

3.3.2 CHOIX DE REPONSE ECRITE

Deux médecins généralistes contactés ont souhaité répondre par courrier électronique. Ils ont cependant coopéré selon le mode directif de l'enquête, acceptant de répondre à un second courriel que je leur ai envoyé, afin de leur faire préciser certaines réponses.

4 RESULTATS DE L'ETUDE

4.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE

4.1.1 REPARTITION PAR SEXE

Sur les 100 médecins généralistes ayant répondu, on compte 72 hommes et 28 femmes. Cela est représentatif de la moyenne de répartition par sexe en Pays de la Loire, recensée par l' "Atlas de la Démographie Médicale en région Pays de la Loire", élaboré par le Conseil national de l'Ordre, selon la situation au premier janvier 2009 [49]. En effet, sont recensés 72% de médecins généralistes libéraux hommes, et 28% de médecins généralistes libéraux femmes.

4.1.2 REPARTITION PAR TRANCHE D'AGE

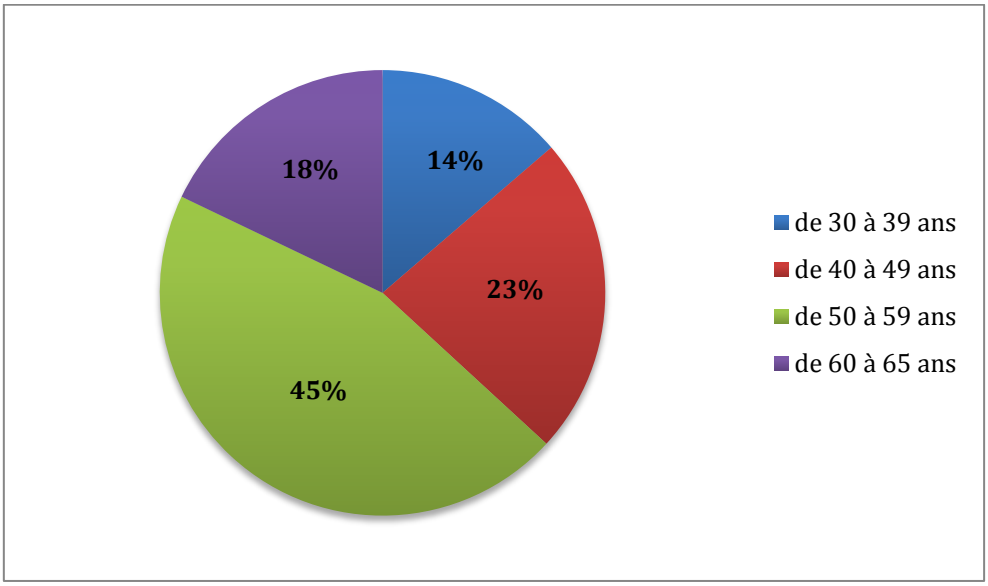

Figure 8 : Répartition des MG répondants par tranche d'âge

Les 100 médecins généralistes (MG) répondants comprennent :

- 14 MG d'âge compris entre 30 et 39 ans.
- 23 MG ont entre 40 et 49 ans.
- 45 MG ont entre 50 et 59 ans.
- 18 MG ont entre 60 et 65 ans.

Cet échantillonnage est également représentatif des données de l'Atlas de la Démographie Médicale du Conseil de l'Ordre. On peut en effet calculer à partir de la pyramide des âges des MG libéraux en Pays de la Loire: 11,5 % de MG entre 30 et 39 ans, 26,4% de MG entre 40 et 49 ans, 44,6% de MG entre 50 et 59 ans, 17,5% de MG de 60 ans et plus.

4.1.3 MEDECINS REMPLACANTS

Huit MG remplaçants ont répondu à l'enquête.

En comparaison, l'Atlas de la Démographie Médicale en Pays de la Loire dénombre 7% de MG remplaçants parmi les MG libéraux.

4.1.4 FORMATION SPECIFIQUE

Six MG ont déclaré avoir suivi une formation spécifique supplémentaire: deux MG ont une formation de nutritionniste, trois MG sont titulaires d'une capacité de gériatrie, et un MG a déclaré avoir une formation d'ostéopathe.

4.1.5 REFUS DE PARTICIPATION A L'ENQUETE

Trente MG contactés ont refusé de participer à l'enquête.

Sur ces 30 refus, 15 médecins ont opposé leur refus de façon directe. Les motifs invoqués à ces refus sont : manque de temps, manque d'intérêt, déjà sollicité pour une autre thèse, ne répond au téléphone que pour ses patients, désorganisation des soins suite au sinistre ayant touché la côte vendéenne, épuisement professionnel.

Quatre tentatives d'appels téléphoniques ont été interceptées par les secrétaires, sans contact direct avec le médecin, au motif que le médecin ne répondait pas aux enquêtes, même pour une thèse.

Enfin, 11 de ces refus ont eu lieu via les secrétaires, qui, après avoir transmis le motif de mon appel téléphonique aux médecins, me transmettaient en retour leurs refus de participation.

4.1.6 ABANDON APRES MULTIPLES NON-REPONSES

Pour neuf MG de la liste randomisée, suite à de nombreuses tentatives infructueuses de les joindre via leur secrétariat, j'ai abandonné et je suis passée au suivant sur la liste.

Sept de ces abandons ont eu lieu suite à de nombreux appels téléphoniques, où j'obtenais comme réponse la suggestion de les appeler à un autre moment. Les recontactant alors, on me suggérait à nouveau d'autres moments. Après plusieurs appels téléphoniques sans succès, j'abandonnais.

Deux de ces abandons ont fait suite à des demandes de questionnaire par courrier. Malgré mon envoi, je n'ai pas obtenu de réponse. Etant donné le refus préalable de réponse orale, je n'ai pas insisté.

4.2 PRESCRIPTION DE VITAMINE D

Tous les médecins interrogés se déclarent prescripteurs de vitamine D.

4.2.1 POPULATION VISEE PAR LA PRESCRIPTION DE VITAMINE D

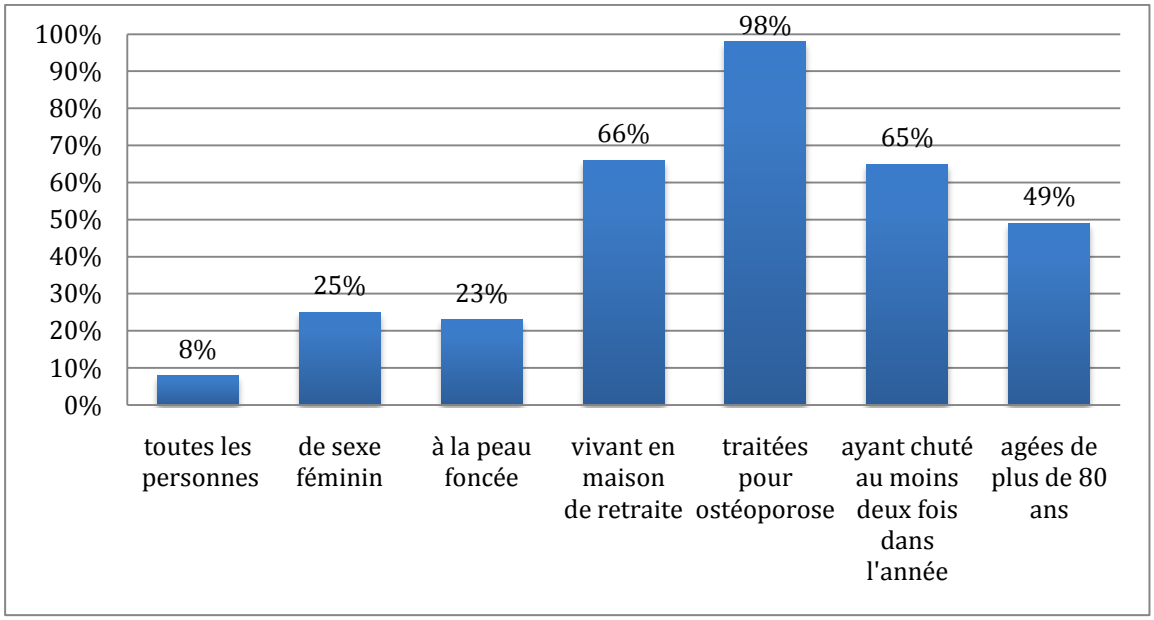

Figure 9 : Population de plus de 65 ans visée par la prescription de vitamine D

La figure 9 illustre les réponses obtenues à la première question: " Prescrivez-vous de la vitamine D ? Si oui, pour quelle population, prescrivez-vous systématiquement de la vitamine D, que vous le fassiez directement ou après un dosage sanguin de vitamine D ?"

Rares sont les médecins qui prescrivent de la vitamine D pour toutes les personnes à partir de 65 ans (8%).

Les personnes traitées pour ostéoporose ou ayant déjà eu une fracture ostéoporotique sont presque systématiquement ciblées (98%) par la prescription de vitamine D.

Les personnes âgées institutionnalisées et celles ayant chuté au moins 2 fois dans l'année précédente ont été citées comme relevant d'une prescription systématique de vitamine D par 66% des médecins.

Quasiment 50% des médecins interrogés supplémentent systématiquement leurs patients à partir de l'âge de 80 ans.

Le sexe féminin, ou la notion de peau foncée, sont des critères beaucoup moins cités, induisant la prescription de vitamine D (27% et 23%).

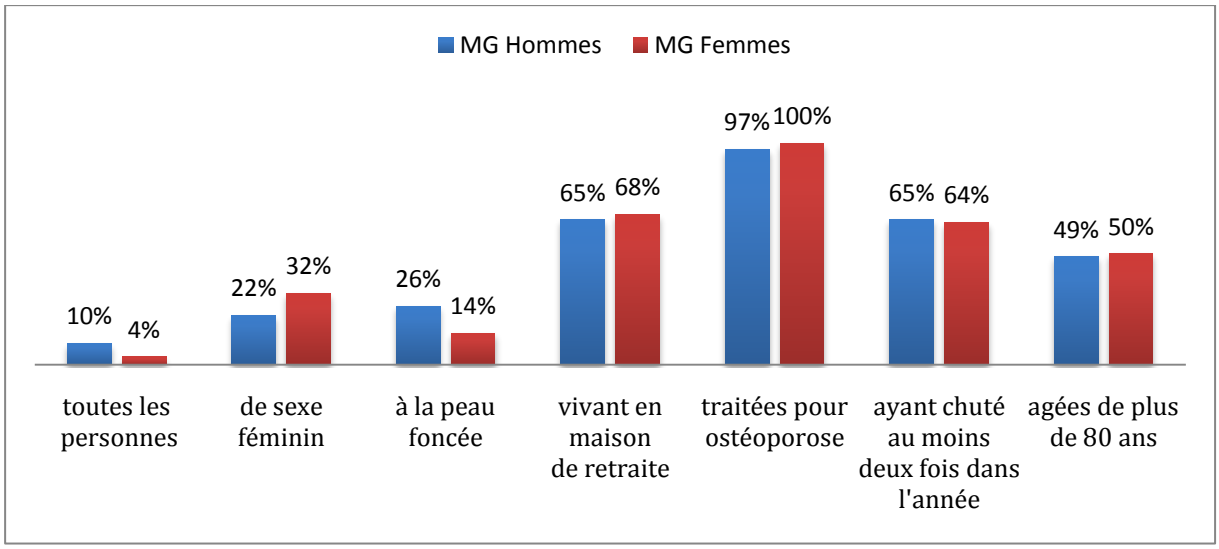

Figure 10 : Prescription de vitamine D rapportée au sexe du prescripteur

Comme on peut le constater sur la figure 10, le sexe des MG interrogés intervient peu sur les choix de prescription de vitamine D. On peut cependant noter que les MG femmes prescrivent à 32% de la vitamine D à toutes les femmes à partir de 65 ans, contre seulement 22% chez les MG hommes.

4.2.2 DOSAGE DE LA VITAMINE D

4.2.2.1 UTILISATION OU NON D'UN DOSAGE DE LA VITAMINE D

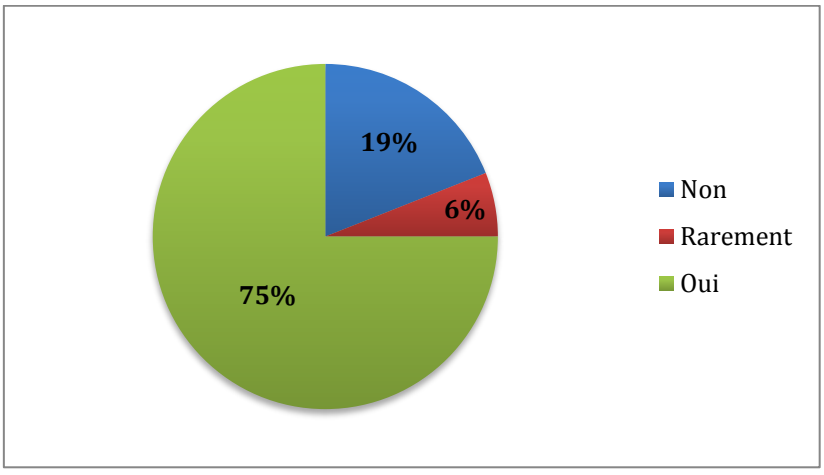

Figure 11 : Utilisation du dosage sanguin de vitamine D

La figure 11 illustre les réponses à la deuxième question "Prescrivez-vous un dosage de la 25-OH vitamine D ? " 81% des MG interrogés déclarent doser la vitamine D, avant ou après leur prescription. Parmi ces 81% de prescripteurs de dosage de vitamine D sanguine, 6% déclarent spontanément ne le faire que rarement.

4.2.2.2 MOMENT DU DOSAGE DE LA VITAMINE D

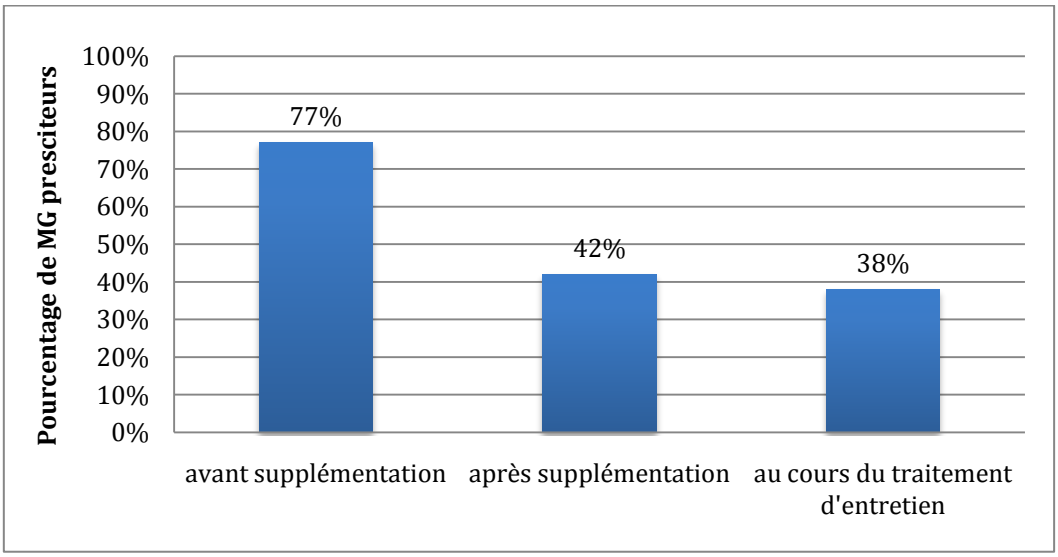

Figure 12 : Prescription de dosage de la vitamine D: à quel moment?

La figure 12 montre que le dosage de la vitamine D est le plus souvent réalisé avant supplémentation, afin de dépister une carence en vitamine D et d'évaluer sa profondeur (77%).

42% des MG ont pour habitude de doser la vitamine D après supplémentation, et 38% vérifient le maintien d'un taux sanguin souhaitable lors des traitements prolongés.

4.2.3 POPULATIONS CIBLEES RELEVANT D'UNE SUPPLEMENTATION SANS DOSAGE AU PREALABLE

A la question: "Y a t'il des populations ciblées pour lesquelles vous ne contrôlez pas le taux de vitamine D avant de les supplémenter ?", la réponse est positive chez 64% des MG. Ces médecins déclarent avoir pour habitude de prescrire la vitamine D sans vérifier le dosage sanguin auparavant, au moins chez certains groupes de population.

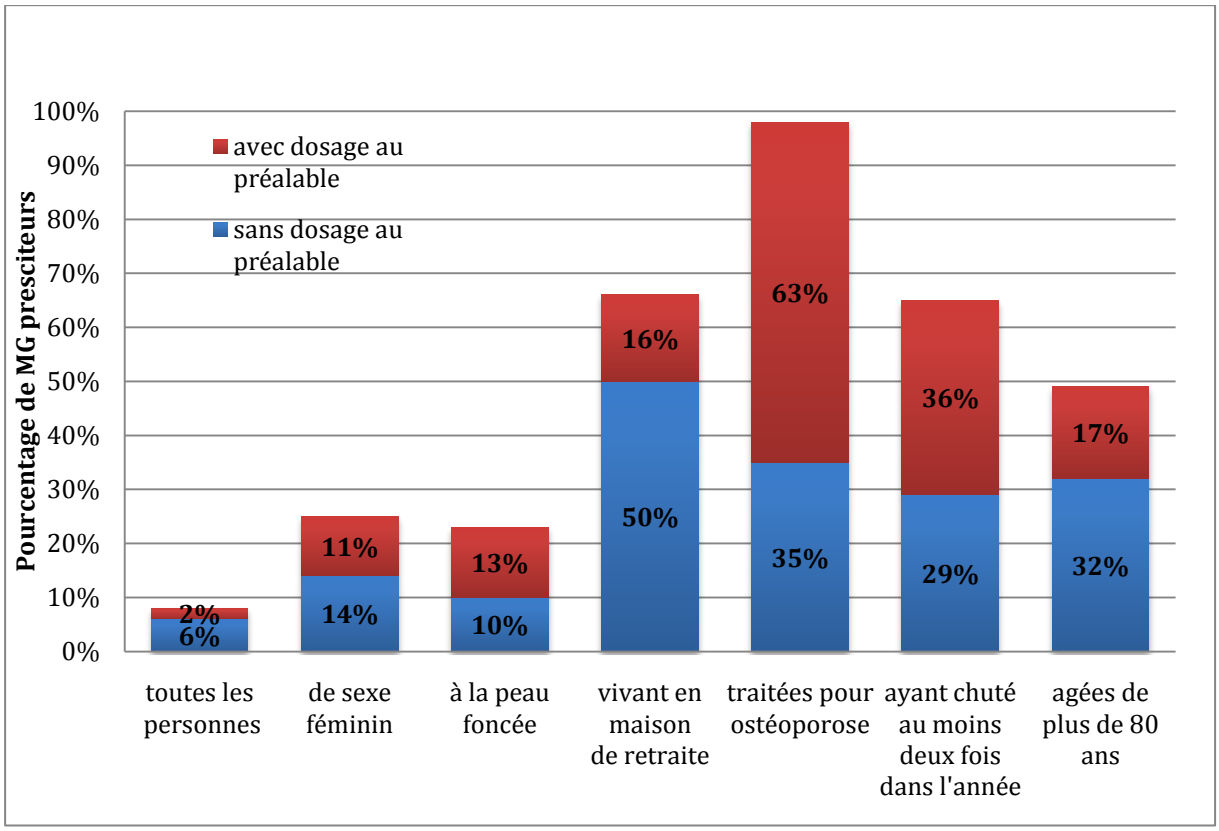

Figure 13 : Prescription de vitamine D sans dosage

La figure 13 indique, pour chaque population supplémentée en vitamine D, la part des prescriptions de vitamine D qui sont effectuées sans dosage au préalable.

On voit que les prescriptions concernant les personnes âgées en maison de retraite sont majoritairement (76%) réalisées sans dosage au préalable.

Les personnes âgées de 80 ans et plus sont, dans le même ordre d'idées, souvent supplémentées sans dosage (65%).

Par contre, il est intéressant de constater que les personnes ostéoporotiques, ainsi que les chuteurs, bénéficient, au contraire, de façon majoritaire d'un dosage de la vitamine D (seuls 35% et 45% sont supplémentés sans dosage.)

Les MG qui supplémentent de façon systématique toutes les personnes à partir de 65 ans, ont le plus souvent une pratique excluant les dosages de vitamine D (75%).

4.2.4 MODALITES DE PRESCRIPTION DE LA VITAMINE D

La troisième question était: "Comment prescrivez-vous la vitamine D?"

4.2.4.1 DOSE QUOTIDIENNE

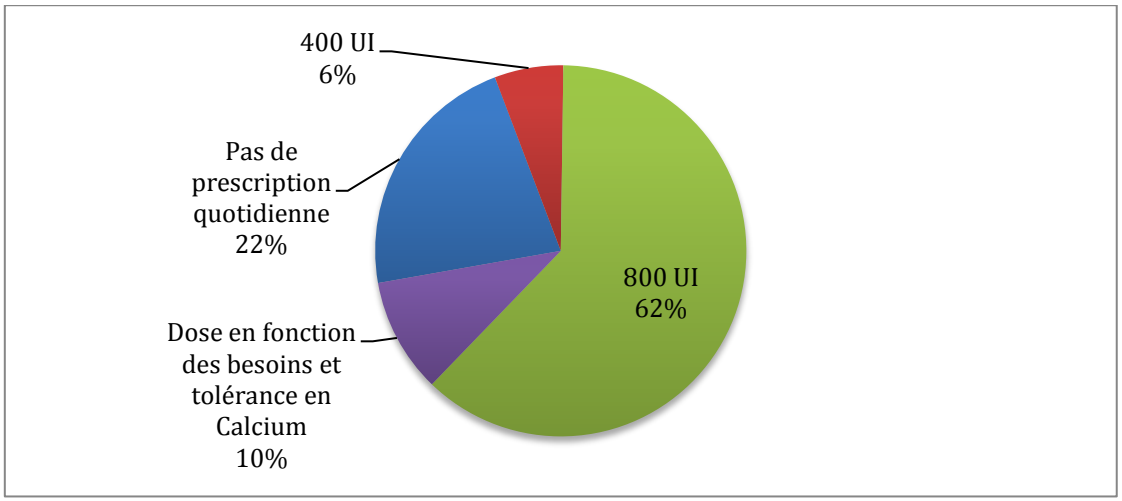

Figure 14 : Choix de la dose quotidienne

Seuls 22% des MG interrogés n'utilisent pas ce mode de prescription, quotidien, de la vitamine D.

Parmi les 78% de prescripteurs, la majorité favorise la dose de 800 UI quotidiennes (62%), et peu prescrivent 400 UI (22%).

10% des prescripteurs ont déclaré orienter leur choix de dose quotidienne en fonction des besoins en calcium (8%) et de la tolérance digestive du calcium (2%).

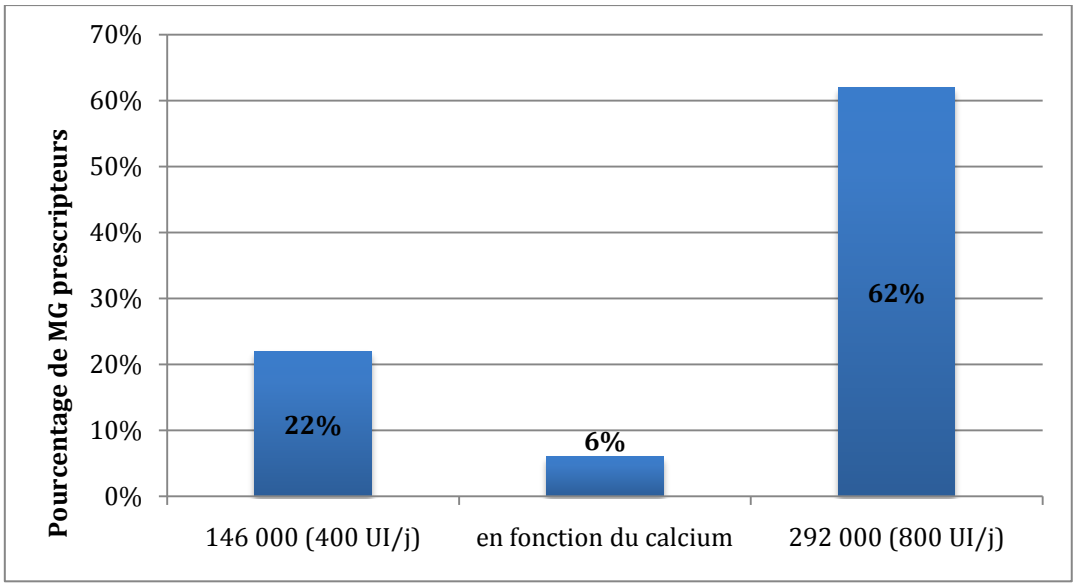

Figure 15 : Dose cumulée annuelle pour les prescripteurs de doses quotidiennes

4.2.4.2 DOSE REGULIERE

Les MG interrogés déclarent à 81% prescrire la vitamine D au moyen de doses régulières.

La moitié des médecins (52%) déclare choisir, en fonction des patients à supplémenter, de prescrire la forme quotidienne ou la forme par ampoules régulières.

Deux Médecins ont pour habitude de prescrire des prises quotidiennes de vitamine D, auxquelles ils ajoutent, si nécessaire, des ampoules ponctuellement.

Deux autres Médecins ont déclaré utiliser systématiquement les deux formes (quotidienne et ampoules), en association.

Les prescriptions de vitamine D interviennent tout au long de l'année ou bien seulement sur les mois hivernaux. En effet, 15% des MG limitent leur prescription d'ampoules de vitamine D aux six mois hivernaux, les autres MG prescrivant tout au long de l'année.

Concernant les doses utilisées, et la fréquence de prise, ainsi que la figure 16 l'indique, les réponses sont très diversifiées.

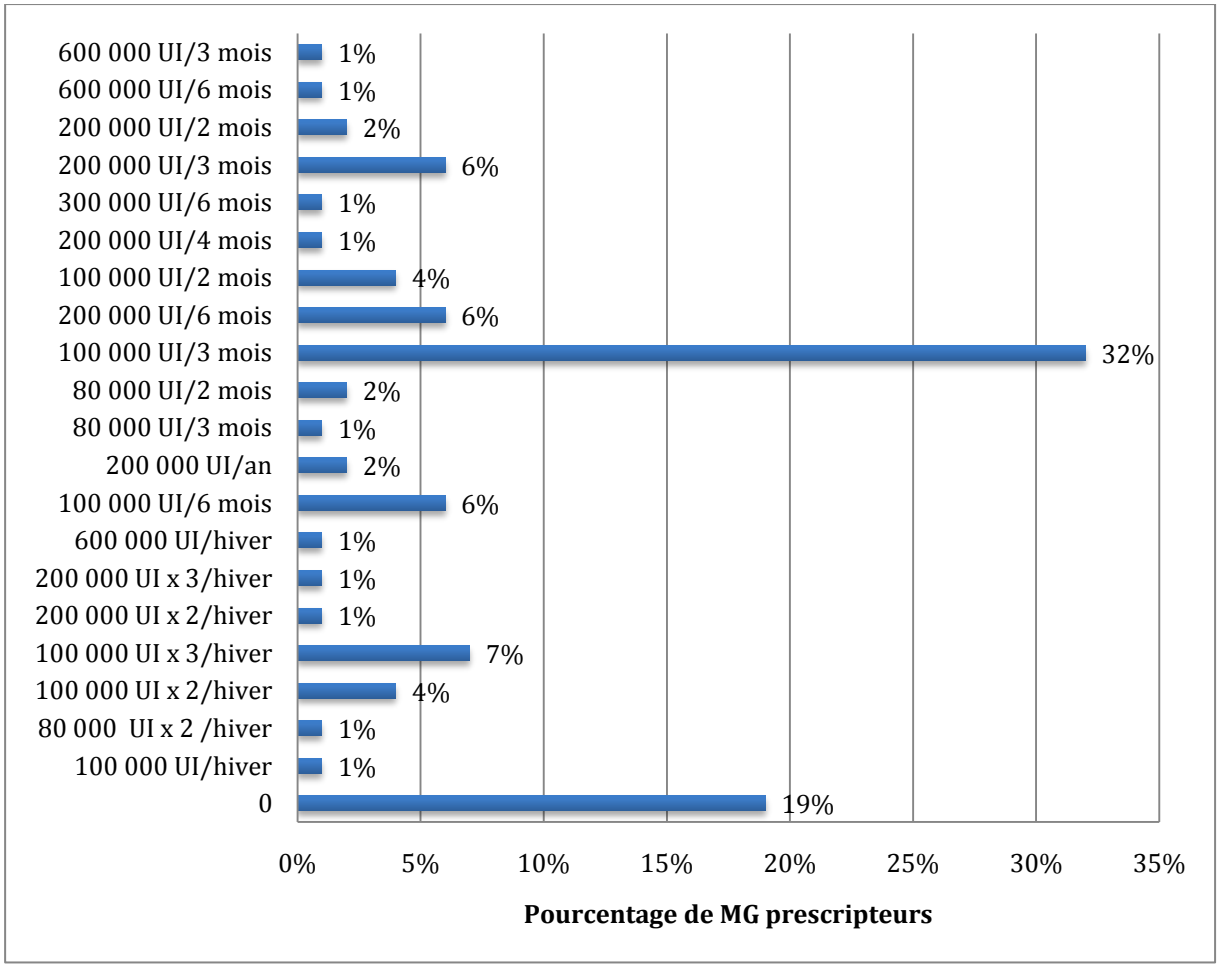

Figure 16 : Choix de dose régulière

La formule la plus couramment retrouvée est la prescription de 100 000 UI, tous les trois mois, tout au long de l'année (32% de tous les MG interrogés).

Afin de pouvoir comparer les différentes prescriptions, on peut rapporter ces dernières à la dose annuelle de vitamine D reçue. Ainsi, par exemple, la dose annuelle de 600 000 UI (cumulée en suivant les prescriptions de huit MG) est obtenue, en fonction des MG, par la prescription de 200 000 UI tous les quatre mois, ou de 100 000 tous les deux mois, ou de 300 000 UI tous les six mois, ou encore de la dose de 600 000 UI une fois par hiver.

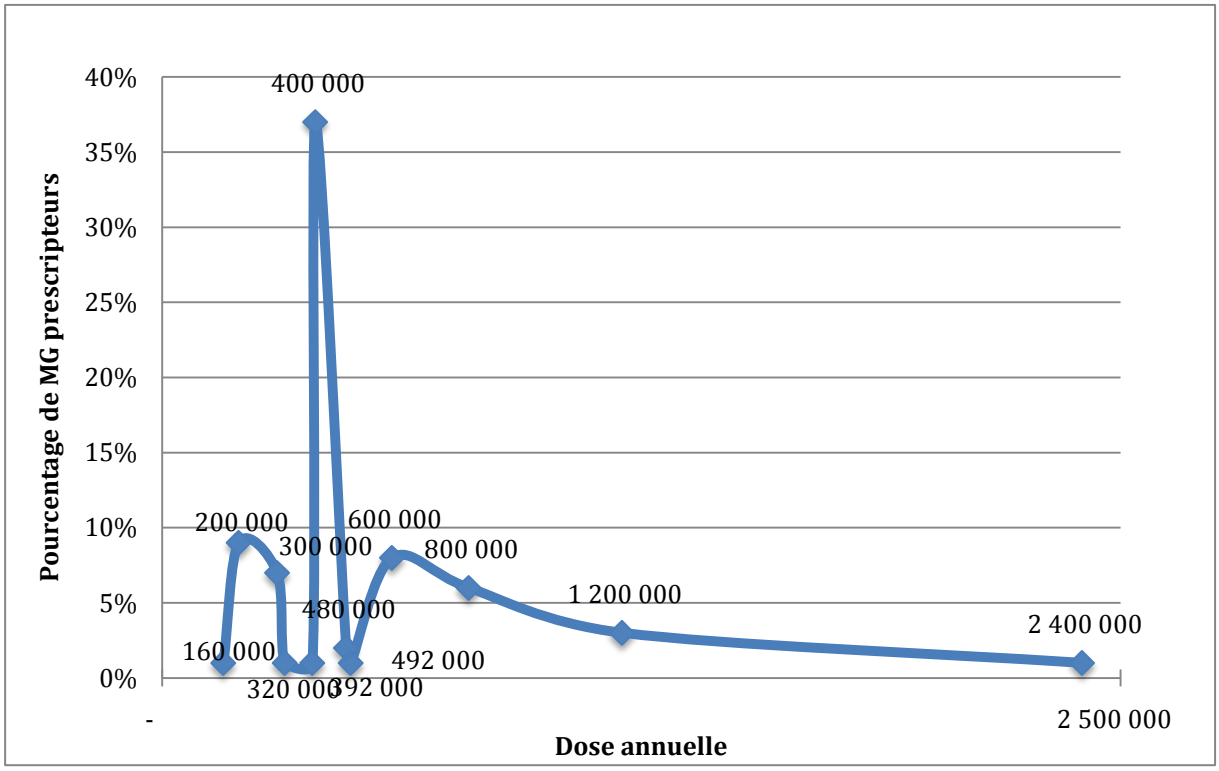

Figure 17 : Dose cumulée annuelle pour les prescripteurs de doses régulières

On constate ainsi que la variabilité entre les doses, prescrites par ampoules, est extrême, allant de 160 000 UI à 2 400 000 UI annuelles, soit un coefficient de multiplication de 15.

La dose cumulée annuelle moyenne est de 476 000 UI de vitamine D, soit 1 300 UI quotidiennes.

La dose cumulée annuelle médiane permet une évaluation sans doute plus fiable des prescriptions des médecins, car les valeurs extrêmes y ont une moins grande importance. Cette dose médiane annuelle est de 400 000 UI de vitamine D, ce qui correspond à 1 000 UI par jour.

4.2.4.3 UTILISATION D'UN PROTOCOLE DE RECHARGE D'UNE CARENCE

A la question: "Utilisez-vous, en cas de carence avérée, un protocole visant dans un premier temps à recharger en vitamine D au moyen d'ampoules pour corriger une carence, puis un traitement d'entretien ? ", la réponse est positive dans 52% des cas. La moitié des médecins interrogés utilisent donc un protocole en cas de carence.

Quatre médecins utilisent un même protocole, prescrivant des doses rapprochées de vitamine D, pendant une durée dépendant de la profondeur de la carence (trois niveaux de carence), puis espaçant les prises.

Deux médecins utilisent ce même protocole, mais sans être aussi précis sur les niveaux de carence initiale.

Quatre médecins utilisent un autre protocole, ajustant ainsi également le niveau de supplémentation initiale à l'importance de la carence constatée, puis revenant à une supplémentation d'entretien.

4.2.5 CONSEILS ALIMENTAIRES ET D'EXPOSITION SOLAIRE

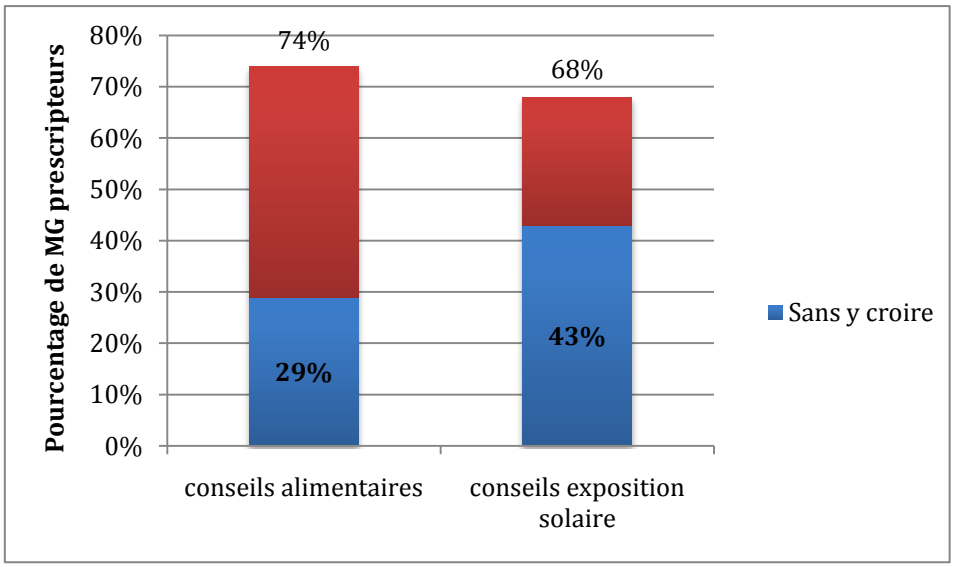

Figure 18 : Conseils alimentaires et d'exposition solaire

La quatrième question était: "Donnez-vous des conseils alimentaires et d'exposition solaire à vos patients âgés, visant à augmenter leur taux de vitamine D ? "

La majorité des médecins interrogés déclarent conseiller à leur patients âgés de modifier leur alimentation, au profit d'aliments riches en vitamine D (74%).

Environ la même proportion de médecins déclarent conseiller l'exposition solaire (68%). Une partie de ces médecins m'a indiqué formuler le conseil différemment, insistant plutôt sur le fait de sortir, d'autres sur le fait de "faire de l'exercice".

Cependant, les médecins ne s'attendent pas à un grand impact de leurs conseils. 29% des médecins ont ainsi spontanément ajouté qu'ils pensaient que leurs conseils alimentaires ne seraient pas suivis par les patients. 43% des médecins ne pensent pas que les conseils d'exposition solaire seront suivis.

4.2.6 BENEFICES ATTENDUS DE LA PRESCRIPTION DE VITAMINE D

La cinquième question, "Quels sont les bénéfices attendus de votre prescription de vitamine D ? ", cherchait à évaluer le niveau de connaissance des médecins au sujet de la vitamine D.

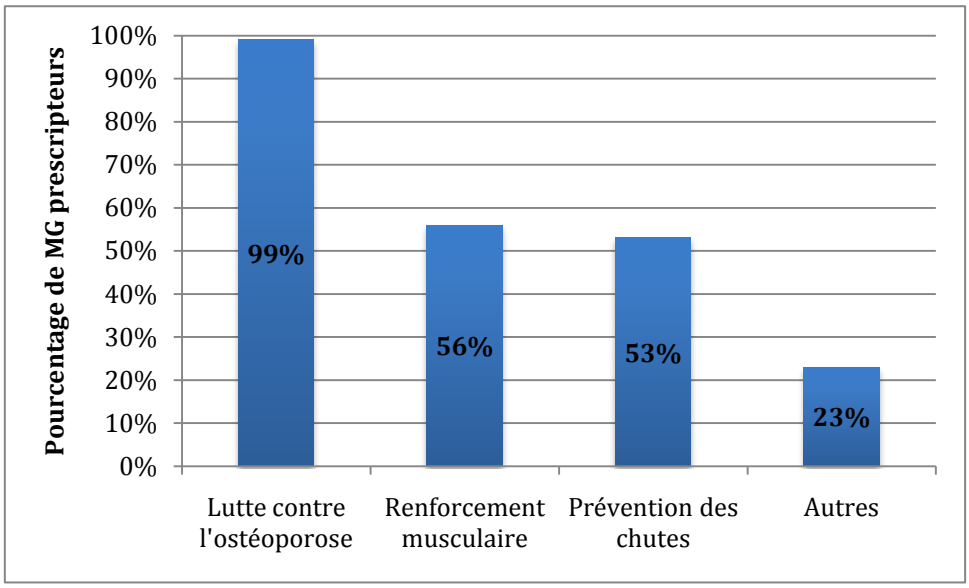

Figure 19 : Bénéfices attendus

Tous les médecins (99%) connaissent et attendent un effet en terme de prévention et de traitement de l'ostéoporose.

La deuxième proposition était formulée "renforcement musculaire et prévention des chutes". Quelques médecins ayant donné une réponse différente concernant les deux axes de la proposition, j'ai choisi cependant de ne pas modifier la question, mais de présenter les réponses en séparant les deux effets. 56% des médecins attendent un effet de renforcement musculaire, tandis que 53% des médecins attendent une diminution des chutes.

Les autres effets de la vitamine D ont été beaucoup moins cités par les médecins (à 23%).

Certains médecins ont spontanément ajouté des effets qu'ils attendaient de leur prescription. 4% ont cité la réduction de douleurs diffuses. 5% attendent une amélioration de l'état général. Enfin, un médecin utilise la vitamine D pour son action préventive contre l'apparition d'engelures hivernales.

4.2.7 SOURCES D'INFORMATION CONCERNANT LA VITAMINE D

La sixième question était: "D'où tenez-vous les informations dont vous disposez au sujet de la vitamine D ?"

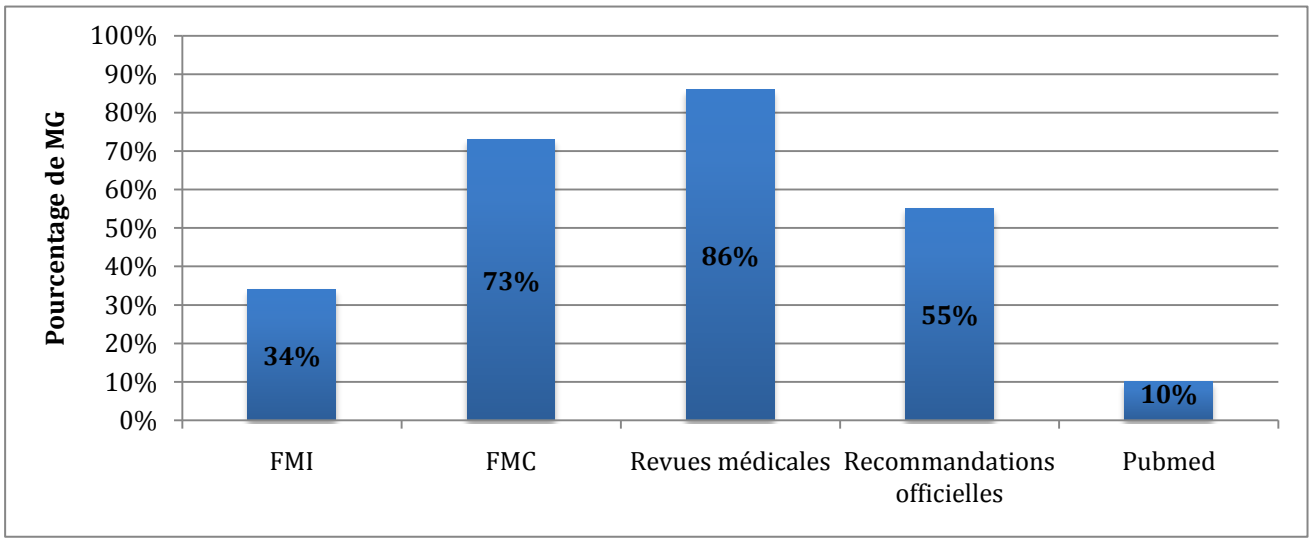

Figure 20 : Sources d'information

La formation continue et la lecture de revues médicales représentent les principales sources d'information au sujet de la vitamine D (citées respectivement par 73 et 86 médecins).

Les recommandations officielles sont citées par la moitié des médecins interrogés (55%).

4.2.8 BESOIN DE RECOMMANDATIONS

A la septième question: "Ressentez-vous le besoin d'avoir à disposition des recommandations officielles au sujet de la supplémentation en vitamine D chez les personnes âgées présentant une carence?", 65% des médecins répondent positivement.

5 DISCUSSION

5.1 ANALYSE CRITIQUE DE LA METHODE

5.1.1 ANALYSE DE LA FORME DU QUESTIONNAIRE

Le questionnaire était la base de travail de notre étude. Le temps, nécessaire à la réalisation du questionnaire et au recueil des réponses, n'a pas dépassé les cinq minutes annoncées aux médecins. Les médecins participants ont jugé la durée de l'entretien correcte.

L'ordre et la formulation des questions avaient été remaniés lors des tests avec des médecins, préalables à la réalisation de l'enquête. Il n'y a pas eu de remarque des médecins répondants sur la cohérence du questionnaire.

Le questionnaire comporte une majorité de questions fermées (six questions fermées, dont cinq avec choix multiples). L'analyse des réponses au questionnaire a permis de comparer les pratiques des médecins généralistes.

Une question ne se prêtait pas au choix multi-itémique, et le recours à une question ouverte a été nécessaire. Il s'agit de la troisième question, visant à évaluer les doses utilisées en supplémentation, et leur fréquence. Les réponses ont témoigné d'une grande disparité des prescriptions. Il a donc fallu regrouper les données, en calculant les doses cumulées annuelles, afin de permettre une analyse de ces réponses.

5.1.2 ANALYSE DE LA POPULATION ETUDIEE

5.1.2.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Les médecins ayant répondu correspondent à un échantillon représentatif de la répartition homme/femme, et de la répartition par tranches d'âge. Le questionnaire relevait également le mode d'exercice, rural, semi-rural, ou urbain; isolé ou en cabinet de groupe.

Ces données sont utiles pour juger si l'échantillon de médecins interrogés est bien représentatif des médecins en Pays de la Loire. En revanche, la prise en compte des différents critères n'a pas permis de mettre en évidence des différences de pratiques en fonction des groupes de médecins.

Le fait d'avoir une formation spécifique en gériatrie, ou autre, ne faisait pas partie des questions posées systématiquement aux médecins. Les six médecins ayant déclaré avoir une formation spécifique l'ont fait spontanément. En conséquence de quoi, ce critère n'a pas pu être pris en compte dans l'analyse des données, puisque certains médecins ont pu avoir une formation spécifique, sans le signaler.

5.1.2.2 REFUS DE PARTICIPATION

Le taux de refus est de 28%. Sur les 139 médecins contactés par téléphone, en suivant l'ordre de la liste randomisée, 30 médecins ont refusé de participer à l'enquête, et 9 médecins n'ont pas dégagé de disponibilité, malgré les nombreux contacts téléphoniques.

5.1.3 LA REALISATION DE L' ENTRETIEN

Les réponses ont été recueillies au cours de l'entretien téléphonique. Ce mode de recueil des réponses est intéressant à plusieurs points de vue. Lors de l'entretien téléphonique, l'absence de délai entre la prise de connaissance de la question, et la réponse apportée, permet d'obtenir des réponses spontanées. Les médecins ne sont pas tentés d'effectuer des recherches sur le sujet, avant d'apporter leurs réponses. Le questionnaire par oral permet par ailleurs, de par son mode de réalisation vivant, de reposer les questions en cas de réponse incomplète.

Deux médecins ont préféré répondre par courrier électronique. Ces médecins ont dû être recontactés par courriel pour compléter leurs réponses, qui étaient restées insuffisamment précises sur certains points.

La réalisation de l'enquête était la plupart du temps suivie d'un temps plus informel, où, suivant la disponibilité du médecin, je donnais des informations concernant des études récentes lues au sujet de la vitamine D.

De façon complémentaire à cette information orale, tous les médecins participant à l'enquête ont reçu, par courrier, un document contenant une proposition de synthèse des connaissances actuelles sur la vitamine D, ainsi qu'un résumé des résultats de l'enquête.

Au point de vue personnel, enfin, en tant que jeune médecin, cela a constitué une expérience très enrichissante. En effet, dans un grand nombre de cas, l'appel téléphonique s'est terminé par un temps plus ou moins long au cours duquel les médecins m'ont fait partager le regard qu'ils portaient sur leur expérience professionnelle. Ce processus de transmission entre générations a été un aspect fort de l'enquête, par le double mouvement de transmissions d'informations factuelles, et dans l'autre sens de réflexion sur notre métier.

5.1.4 ANALYSE DES BIAIS

5.1.4.1 BIAIS DE SELECTION

La constitution d'une liste randomisée à partir de la liste des médecins généralistes en Pays de la Loire a permis d'éviter un certain nombre de biais de recrutement.

Cependant, l'enquête se fondant sur le volontariat, un certain nombre de médecins contactés a refusé de participer à l'enquête. Il est possible que la notion de volontariat ait donné lieu à une sélection de médecins, et que les médecins ayant refusé constituent une population différente de la population étudiée. La plupart des refus semble avoir eu lieu sans lien avec le sujet de l'étude. On ne peut donc pas dire que la sélection se soit opérée entre médecins plus ou moins intéressés au sujet de la vitamine D chez les personnes âgées. En revanche, la sélection qui s'est probablement opérée a écarté de l'enquête des médecins ne souhaitant pas être évalués dans leurs pratiques.

5.1.4.2 BIAIS DE MESURE

L'enquête nécessitait d'individualiser des groupes de population : toutes les femmes à partir de 65 ans, toutes les personnes âgées à peau foncée, etc.

Le but était de connaître l'attitude des médecins face à chacun de ces groupes: "Prescrivez-vous systématiquement de la vitamine D, à tel groupe de population ? "

Or, en pratique, les premières réponses obtenues ont régulièrement été: "Souvent" ou : "Quand j'y pense."

Il était alors précisé aux médecins que le but de la question était d'évaluer quels groupes de population individualisés étaient ciblés par leur prescription de vitamine D, même si il peut parfois y avoir des oublis.

Répondre au questionnaire impliquait des médecins une démarche d'auto-analyse, afin de présenter de façon lisible leurs prescriptions : quels groupes de population supplémentés, quelles doses utilisées et à quelle fréquence. Cet effort nécessaire pour présenter de façon claire leurs choix en matière de prescription s'est parfois heurté à la réalité de pratiques pas toujours systématisées ou dont la systématisation n'était pas organisée en fonction des critères proposés. Quelques médecins m'ont fait part de leur difficulté à se prononcer de façon binaire. Ils ont identifié leur hésitation préalable, analysant que la décision de supplémenter se prenait parfois en fonction de critères qu'ils ne définissaient pas clairement, concernant des personnes et non des groupes de population. Les médecins qui ont hésité ont globalement estimé que cette démarche de questionnement sur leurs choix de prescription était intéressante. Par ailleurs, l'absence de référentiel existant sur la vitamine D permettait d'éviter la dimension de confrontation entre ses propres pratiques et les bonnes pratiques codifiées sur le sujet. La situation actuelle, n'offrant pas de recommandation concernant la vitamine D, n'impliquait pas de jugement ni de mise en difficulté.

5.1.4.3 BIAIS LIE AU RECUEIL DES DONNEES DANS LE TEMPS

Le recueil des données s'est effectué sur une période de 2 mois. Un grand nombre d'articles paraissent actuellement, concernant la vitamine D. Il était important de ne pas laisser trop de temps s'écouler entre le début et la fin de l'enquête, afin de pas avoir de biais temporel, lié à des publications destinés aux médecins généralistes, appelant à modifier des pratiques au sujet de la supplémentation en vitamine D.

5.1.4.4 BIAIS D'ANALYSE

L'exploitation des réponses obtenues à la troisième question, demandant quelle dose les médecins utilisaient en supplémentation, a nécessité de leur faire préciser ce qu'ils utilisaient "le plus souvent". En effet, certains médecins avaient initialement des réponses du type: "Je prescris telle dose tous les... mois, puis de temps en temps je rajoute une ampoule de vitamine D". Cette demande de réponse précise et plus systématique a nécessité à nouveau pour les médecins interrogés de faire l'effort de clarifier leur démarche de prescription, afin de pouvoir me la communiquer.

Ainsi, les prescriptions ont pu être comparées, mais il faut garder à l'esprit que les déclarations obtenues ne reflètent pas totalement la réalité, nombre de médecins n'hésitant pas à moduler leurs prescriptions au cas par cas.

5.2 LES RESULTATS

5.2.1 POPULATION VISEE PAR LA PRESCRIPTION DE VITAMINE D*.*

La première question de l'enquête nous amène à nous interroger sur quels points d'appels la supplémentation en vitamine D est abordée, dans les textes des autorités sanitaires, visant à émettre des recommandations pour notre pratique. Et ainsi d'évaluer la façon dont les médecins appliquent ces recommandations.

La synthèse des recommandations de l'HAS, élaborée en novembre 2005 [45], recommande la prescription systématique de vitamine D chez toutes les personnes âgées sortant peu de chez elles et celles vivant en institution; ainsi que chez toutes les personnes âgées à partir de 80 ans.

"Chez les personnes âgées confinées à leur domicile ou en institution, ou actives de plus de 80 ans, la carence en vitamine D semble plus fréquente qu'il n'était supposé jusqu'à maintenant. Pour ce motif, et sans qu'il semble nécessaire de prouver la carence biologique, une supplémentation vitaminique avec au moins 800 UI/j de cholécalciférol (ou 100 000 UI tous les quatre mois), ou par calcitriol en cas d'insuffisance rénale, est recommandée (grade B)."

De la même façon, le Programme National Nutrition Santé (PNNS), en septembre 2006 [46], recommande de supplémenter en vitamine D, systématiquement, les personnes à partir de 55 ans, sortant peu.

Dans l'enquête menée, les personnes âgées en maison de retraite sont supplémentées chez les deux tiers des médecins; tandis que seulement la moitié des médecins supplémente ses patients âgés à partir de l'âge de 80 ans.

La remise à jour, en avril 2009, de la synthèse HAS sur les chutes, alors intitulée: "Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées" [47], indique que l'existence de 2 chutes ou plus, en un an, chez des personnes âgées à partir de 65 ans, doit conduire à la réalisation d'un dosage de la vitamine D sanguine, et d'une supplémentation en cas de carence.

L'enquête montre que l'existence de chutes conduit deux tiers des Médecins à penser à la vitamine D.

Les recommandations de l'AFSSAPS, portant sur "Le traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique", actualisées en 2006 [48], recommandent la prescription de vitamine D si l'apport n'est pas suffisant, que la femme bénéficie ou non d'un traitement anti-ostéoporotique. Cela est très bien intégré par les médecins généralistes, qui prescrivent presque tous de la vitamine D chez les patientes ostéoporotiques.

Il n'existe pas, en France, de recommandation officielle systématisant la prescription de vitamine D, chez toutes les personnes âgées. Il est intéressant de comparer avec les pays étrangers. Aux USA [50], les autorités sanitaires recommandent une supplémentation pour tous, hommes et femmes, à partir de l'âge de 50 ans. (La dose recommandée est par ailleurs augmentée à partir de 70 ans.) Le guide alimentaire canadien [51], émis par le gouvernement

québécois et réactualisé tous les ans, résultant du consensus avec les autorités américaines, recommande également une supplémentation pour tous, hommes et femmes, à partir de l'âge de 50 ans.

Les recommandations émises par des experts de la vitamine D, se posent en faveur d'une supplémentation généralisée [3]. Notre enquête montre que la supplémentation de façon systématique, pour hommes et femmes, à partir de 65 ans, reste très marginale.

Concernant les prescriptions visant les femmes, la France ne propose pas de recommandation officielle visant toutes les femmes âgées. En revanche, aux USA, la National Osteoporosis Foundation [52] se prononce pour la supplémentation de toutes les femmes, à partir de l'âge de 50 ans. Les médecins interrogés supplémentent rarement les femmes à partir de 65 ans, d'une façon systématique (seulement un médecin sur quatre).

Les recommandations ne visent pas particulièrement la prescription de vitamine D chez les personnes âgées ayant la peau foncée. Au Canada, la Société canadienne du cancer [53] identifie dans ses recommandations les "personnes à la pigmentation foncée", chez qui une supplémentation per-annuelle en vitamine D est nécessaire. Les médecins interrogés ont souvent marqué une réaction d'étonnement, comme s'ils n'avaient pas identifié ce groupe de population comme relevant d'une prescription. Ils sont peu en effet, moins d'un sur quatre, à prescrire la vitamine D dans ce cas.

En conclusion, il apparaît que l'existence d'ostéoporose est, de loin, le point d'appel le plus important, à la prescription de vitamine D. Une majorité de médecins prescrit également la vitamine D chez les personnes institutionnalisées et celles ayant présenté des chutes. Les pratiques systématiques liées à l'âge des patients, ainsi qu'au sexe et à la couleur de peau, sont minoritaires.

5.2.2 DOSAGE DE LA VITAMINE D

La majorité des médecins (plus de trois médecins sur quatre) dosent la vitamine D sanguine. Ce dosage est pratiqué avant de supplémenter, et est rarement renouvelé par la suite.

Le dosage sanguin de vitamine D estime la quantité de 25(OH)D sanguine. Le dosage de 1,25 (OH)2 D n'est pas fiable pour connaître les réserves en vitamine D, car ce taux peut être normal, voire augmenté, en cas de carence en vitamine D, à cause de l'hyperparathyroïdie secondaire.

Le seuil du taux sanguin suffisant en vitamine D se situe à 75 nmol/l (30 ng/ml) [54]. On parle d'insuffisance ou de déficit en vitamine D entre 25 et 74 nmol/l (11 à 29 ng/ml), et de carence en dessous de 24 nmol/l (10 ng/ml).

Il n'y a actuellement pas de recommandation précisant les indications du dosage de la 25(OH)D avant la mise en place d'une supplémentation [9]. Il est probable que ceci évoluera dans les prochaines années.

5.2.3 POPULATIONS CIBLEES RELEVANT D'UNE SUPPLEMENTATION SANS DOSAGE AU PREALABLE

Cette question est apparue dans le questionnaire, à la suite du test de celui-ci, avant la réalisation de l'enquête. Lors de la réalisation de l'enquête, cette distinction, de groupes de populations chez qui la supplémentation est réalisée après dosage, et d'autres groupes chez qui la supplémentation est mise en place directement sans dosage, est apparue être naturellement présente dans la réflexion des médecins. On distingue 2 catégories :

Les réponses des médecins montrent qu'ils réalisent majoritairement un dosage sanguin de la 25(OH)D, avant de prescrire la vitamine D chez les personnes présentant une ostéoporose, ou chutant plus de 2 fois par an.

Ceci est en accord avec la synthèse HAS de 2009 sur les chutes [47], précédemment citée, qui recommande un dosage de vitamine D en cas de chute. Par ailleurs, la découverte d'une ostéoporose doit donner lieu à un bilan sanguin, dont le dosage de la vitamine D fait partie [48].

En revanche, les résultats de l'enquête montrent que, quand la vitamine D est prescrite, dans les cas suivants: personnes âgées à la peau foncée, personnes âgées institutionnalisées ou sortant peu, à partir de 65 ans, ou à partir de 80 ans, cette prescription n'est en général pas précédée d'un dosage.

On retrouve la concordance entre les pratiques et les textes officiels : comme nous l'avons vu avec la synthèse HAS de 2005 [45], où une supplémentation en vitamine D est recommandée sans dosage préalable chez toutes les personnes âgées institutionnalisées ou sortant peu, et à partir de 80 ans.

5.2.4 MODALITES DE PRESCRIPTION DE LA VITAMINE D

5.2.4.1 DOSE QUOTIDIENNE

Les médecins prescrivent en majorité 800 UI de vitamine D quotidienne, cela correspond aux doses préconisées en France, comme on l'a vu avec les recommandations de l'HAS sur les chutes en 2005 et en 2009. Le PNNS recommande également la posologie de 800 UI par jour, quand la vitamine D est nécessaire.

Aux USA et au Canada, la dose recommandée est de 400 UI à partir de l'âge de 50 ans, puis de 600 UI à partir de 70 ans.

La Société canadienne du cancer recommande 1 000 UI par jour. Les recommandations de la National Osteoporosis Foundation vont de 800 à 1 000 UI quotidiennes.

Ces doses recommandées sont critiquées par l'unanimité des experts au sujet de la vitamine D [3].

La supplémentation en vitamine D, administrée en doses quotidiennes, se heurte à plusieurs inconvénients. D'une part, la supplémentation en vitamine D étant obligatoirement associée à du calcium, la dose de 800 UI n'est en pratique pas toujours atteignable, chez les personnes ne nécessitant pas, ou tolérant mal, les 1 000 mg de calcium associés. D'autre part, l'observance de cette forme d'administration n'est pas satisfaisante, puisque 70% des

personnes ne prennent plus leur supplémentation quotidienne, au bout d'un an de traitement [44].

5.2.4.2 DOSE REGULIERE

La dose de 100 000 UI tous les trois mois est la plus utilisée dans l'enquête. Cela revient à environ 1 000 UI par jour. Il y a moins de problème d'observance qu'avec la dose quotidienne. De plus, la prescription ne présente pas de contrainte, le renouvellement des médicaments se faisant très souvent tous les trois mois également.

On trouve dans le Vidal, au sujet de l'Uvedose® 100 000 UI, la forme la plus couramment utilisée, la préconisation d'une dose de 100 000 UI tous les trois mois, per annuelle, dans l'indication de traitement prophylactique de la carence en vitamine D.

On a vu que le guide HAS 2005 sur les chutes recommandait 100 000 UI, tous les quatre mois. Cela revient à un peu plus de 800 UI quotidiennes.

5.2.4.3 MISE EN PERSPECTIVE DES DOSES CUMULEES EN FONCTION DES MODALITES DE PRESCRIPTION

Le calcul des doses cumulées annuelles offre une intéressante grille de lecture des pratiques.

La majorité des médecins prescrit la vitamine D, soit par doses quotidiennes, soit par ampoules régulières, au cas par cas. Ce choix est guidé par l'observance des patients. Or, il est intéressant de constater que les doses annuelles reçues par le patient ne seront pas identiques, en fonction du choix de la supplémentation : La supplémentation quotidienne, en supposant une bonne observance, apporte moins de 300 000 UI de vitamine D par an. La supplémentation par ampoules régulières, en revanche, apporte en moyenne, sur les médecins interrogés, 475 000 UI par an, soit une dose 60% plus élevée.

Par ailleurs, au sein de ces pratiques très diversifiées, nous pouvons noter que certains médecins prescripteurs d'ampoules, ont déclaré prescrire des doses très importantes de vitamine D : 1 200 000 UI annuelles sont prescrites par deux médecins, ce qui revient à 3 300 UI quotidiennes. 2 400 000 UI annuelles sont prescrites par un médecin, ce qui revient à plus de 6 500 UI quotidiennes, tout au long de l'année.

5.2.4.4 VITAMINE D2 ET VITAMINE D3

Les doses quotidiennes de vitamine D, en association avec le calcium, sont constituées de vitamine D3. La vitamine D, administrée sans calcium associé, est disponible sous forme de gouttes de vitamine D2 ou D3.

Concernant les doses régulières, les médecins interrogés sont prescripteurs de vitamine D3 (ampoules de 80.000, 100.000, et 200.000 UI), les prescriptions de vitamine D2 (ampoules de 600.000 UI) étant très marginales (3%).

La vitamine D3 est plus intéressante que la vitamine D2 lors des prescriptions par ampoules régulières, car elle permet de maintenir plus longtemps un taux sanguin satisfaisant de vitamine D [55]. En ce qui concerne la supplémentation par doses quotidiennes, il n'y a pas de différence d'efficacité entre la vitamine D2 et la vitamine D3.

5.2.4.5 RISQUE DE SURDOSAGE EN VITAMINE D

Le seuil de toxicité de la vitamine D demeure flou. Dans l'état actuel des connaissances, il est préférable de ne pas dépasser le taux sanguin de 250 nmol/L (100 ng/ml) [3]. Des études ont pu administrer des doses massives, comparativement à ce qui est actuellement prescrit, sans effet secondaire : 10 000 UI de vitamine D quotidiennement, pendant cinq mois, sans effet indésirable [2]. Cependant, des études complémentaires, sur des durées plus longues, sont nécessaires.

Un excès de vitamine D a pour conséquence une augmentation de l'absorption intestinale du calcium. L'hypercalcémie résultante va freiner la sécrétion de PTH, ce qui va augmenter la calciurie, avec des risques rénaux potentiels (lithiase, néphrocalcinose). Cette situation est en fait très rare, en dehors de pathologies caractérisées par une hypersensibilité à la vitamine D (comme les granulomatoses) ou les hypoparathyroïdies traitées par calcium, et dérivés 1-hydroxylés de la vitamine D. En cas de surdosage, l'arrêt de la supplémentation et la restriction des apports calciques contrôlent facilement l'hypercalcémie résultante, sauf en cas d'obésité où l'importante accumulation de vitamine D dans les tissus lipidiques peut faire persister l'intoxication plusieurs semaines après l'arrêt de la prise.

La synthèse de vitamine D endogène est régulée. En cas d'exposition à un ensoleillement important et prolongé, l'excès de vitamine D3 synthétisée est transformé en un dérivé inactif, il n'y a donc pas de risque de surdosage en vitamine D suite à une exposition solaire.

Chez les personnes âgées, aux doses utilisées en pratique, le risque principal est lié à la méconnaissance antérieure d'une hyperparathyroïdie primitive. C'est pourquoi il est souhaitable de contrôler la calcémie des personnes âgées (corrigée à l'aide de l'albuminémie), avant la prescription de vitamine D.

5.2.4.6 UTILISATION D'UN PROTOCOLE DE RECHARGE D'UNE CARENCE

La moitié des médecins différencie deux temps dans la supplémentation : d'abord la correction d'une carence, puis un traitement d'entretien pour prévenir la récidive de la carence.

Les études, réalisées sur des sujets en cours de supplémentation, ont montré qu'au terme de quelques mois, le taux sanguin de vitamine D augmentait de 0,70 nmol/L (0,28 ng/L), pour chaque unité d'apport de 40 UI quotidiennes de vitamine D [3].

Le protocole élaboré par le Dr Souberbielle [9], défini à partir des recommandations du Dr. Holick [1], est très minoritairement utilisé dans l'étude. Ce protocole différencie différentes situations de carence, afin d'y remédier de façon appropriée :

- Si, lors du dosage initial de vitamine D, le taux est inférieur à 10 ng/ml, prescrire une ampoule de 100 000 UI toutes les deux semaines pendant deux mois (soit quatre ampoules au total)
- Si la concentration sérique est comprise entre 10 et 20 ng/ml, prescrire une ampoule de 100 000 UI toutes les deux semaines pendant un mois et demi (soit trois ampoules au total)
- Si la concentration sérique est entre 20 et 30 ng/ml, prescrire une ampoule de 100 000 UI toutes les deux semaines pendant un mois (soit deux ampoules au total).

A la suite de l'étape "correction de la carence", vient le traitement d'entretien : 100 000 UI tous les deux à trois mois, ou 800 UI quotidiennes.

Ce protocole préconise en outre de contrôler le dosage sanguin une semaine après la dernière ampoule de vitamine D, puis pour la troisième fois au cours du traitement d'entretien, juste avant la prise d'une ampoule régulière.

Notons que ce protocole a l'avantage d'exister, mais que son efficacité n'est pas complètement satisfaisante. Une étude récente visant à évaluer ce protocole [56], a montré que 20% des patients conservaient un taux insuffisant en vitamine D, au bout d'un mois après la recharge.

5.2.5 CONSEILS ALIMENTAIRES ET D'EXPOSITION SOLAIRE

Tous les supports traitant de la vitamine D, qu'ils soient en direction du grand public ou des professionnels de santé, recommandent l'exposition solaire. La notion de Minimal Erythemal Dose (MED) ou Dose Erythématogène Minimale, permet un compromis entre le bénéfice de l'exposition solaire sur la synthèse de vitamine D, et le risque de brûlure solaire et de conséquence à long-terme de l'exposition aux UV, comme les cancers cutanés. Le MED correspond à la dose minimale d'ultra-violets induisant un érythème. L'exposition du corps entier au MED pendant 24 heures produit 20 000 UI de vitamine D, relargués dans la circulation sanguine [4]. Le MED dépend du phototype et des UV concernés. La détermination du MED permet, pour un phototype donné, de calculer le temps d'exposition solaire (25 à 50% du MED), permettant de synthétiser une quantité suffisante de vitamine D, sans occasionner de brûlure. Par exemple, en exposant le visage, les bras et les jambes, au soleil au zénith, sans écran solaire, 5 minutes suffisent pour une peau claire pour synthétiser 1 000 UI de vitamine D. Il faudra en revanche 30 minutes pour une personne à la peau foncée, afin de synthétiser la même quantité de vitamine D [16]. N'oublions pas que cela n'est plus valable d'octobre à mars, en pays de la Loire, de par notre latitude. Cette stratégie d'exposition, brève, mais en milieu de journée, minimise le risque de développement ultérieur de carcinome baso-cellulaire et de mélanome, car ces cancers cutanés résultent davantage de l'exposition aux UVA. Le milieu de journée est le moment où le ratio UVB sur UVA est le plus important.

Au total, les conseils d'exposition solaire consisteraient à encourager l'exposition sans écran solaire, lorsque le soleil est à son zénith, pendant une période allant de 5 à 30 minutes selon le phototype cutané. L'information diffusée en prévention des mélanomes recommande justement d'éviter l'exposition solaire précisément lorsque le soleil est à son zénith. Afin d'éviter la confusion résultant d'informations ainsi contradictoires, il semble préférable de ne pas conseiller l'exposition solaire, et de prescrire une supplémentation orale en vitamine D, ou bien de consommer des aliments enrichis dans les pays où ceux-ci sont disponibles.

Les recommandations alimentaires sont moins bien diffusées en direction du grand public. Le PNNS recommande de consommer du poisson. Le pourcentage, dans l'enquête, de médecins déclarant donner des conseils alimentaires, concernant la consommation de vitamine D, reflète une confusion qui semble fréquente dans l'esprit des médecins. En effet, après m'avoir indiqué qu'ils donnaient des conseils alimentaires, beaucoup citaient en exemple

les produits laitiers. Or, si les produits laitiers sont reconnus contenir du calcium, ils ne sont pas très riches en vitamine D, sauf produits spécifiques enrichis. Il aurait été intéressant de demander systématiquement aux médecins quels aliments ils conseillaient.

Etant donné la faible quantité de vitamine D alimentaire, il n'apparaît pas productif de diffuser des conseils alimentaires de consommations d'aliments riches en vitamine D. Ceci pourrait être revu si davantage d'aliments étaient enrichis en vitamine D.

5.2.6 BENEFICES ATTENDUS DE LA PRESCRIPTION DE VITAMINE D

Si la vitamine D est quasi-unanimement identifiée comme moyen de lutter contre l'ostéoporose, ses autres effets sont beaucoup moins connus. Pourtant, comme nous l'avons vu en première partie, les effets sur le muscle sont établis depuis longtemps. Les médecins connaissant les bénéfices autres qu'ostéo-musculaires représentent un peu plus d'un quart des médecins interrogés. Ces médecins ont tous eu une réponse identique concernant ces bénéfices extra ostéo-musculaires, ce qui a permis de les représenter ensemble sur le graphique, pour une lecture simplifiée.

Certains médecins m'ont spontanément cité d'autres effets qu'ils attendaient de leur prescription:

- Amélioration de l'état général (4%)
- Lutte contre les douleurs (5%).
- Prévention de l'apparition d'engelures (1%).

Des études montrent en effet l'efficacité de la supplémentation en 25 (OH)D dans des syndromes douloureux musculo-squelettiques persistants, non-spécifiques, et réfractaires aux thérapies standards [16].

Les différents effets physiologiques de la vitamine D ne se manifestent pas pour les mêmes concentrations sanguines en vitamine D. L'ostéomalacie ne survient pas pour des concentrations sanguines supérieures à 25 nmol/L (10 ng/ml). Les effets osseux nécessitent une concentration de plus de 75 nmol/L (30 ng/ml). Il semble que les effets extra-osseux se manifestent à des concentrations plus élevées que les effets osseux.

5.2.7 SOURCES D'INFORMATION CONCERNANT LA VITAMINE D

La plupart des médecins (toutes tranches d'âges confondues) jugent que leur formation médicale initiale n'a pas assez insisté sur le rôle de la vitamine D. La participation à des formations continues ou la lecture de revues médicales permet dans la majorité des cas de compléter leurs connaissances. L'utilisation de sites comme Pubmed ne fait pas partie des stratégies d'auto-formation courantes.

D'autres sources d'information ont été spontanément citées par les médecins, mais sans que je leur demande spécifiquement, ce qui ne permet pas d'intégrer des réponses dans les résultats de l'enquête:

- les visiteurs médicaux (11%)
- les courriers des rhumatologues (4%)
- l'expérience personnelle (2%)

- l'interne en stage chez le praticien (1%)
- la capacité de gériatrie (1%)
- la thèse de médecine générale (1%)
- la formation d'ostéo-acupuncteur (1%).

Certains pourcentages peuvent sembler anormalement bas. Ils sont à prendre à titre indicatif, étant donné qu'il s'agit d'ajouts spontanés des médecins. On peut cependant noter l'importance relative de l'information médicale dispensée par les visiteurs médicaux.

5.2.8 TENTATIVE D'ELABORATION DE RECOMMANDATIONS

Le recours aux recommandations existantes, ainsi que le besoin ressenti d'avoir à disposition des recommandations plus complètes, portant en particulier sur la nécessité ou non de doser la vitamine D en fonction des situations, et la supplémentation à adopter en cas de carence avérée, a fait émerger des réactions contrastées. De nombreux médecins ont exprimé un sentiment de perte de confiance envers les comités d'experts qui émettent des avis, émettant des doutes sur leur indépendance et la transparence. Il faut tout de même rappeler que, sauf associée aux biphosphonates, la vitamine D n'est pas un produit couteux, et donc peu susceptible d'être l'objet de conflit d'intérêts. D'autres raisons avancées par les médecins étaient également le manque de temps et la somme des recommandations reçues, ou tout simplement le fait qu'ils ne ressentaient pas de besoin de nouvelle information sur le sujet de la vitamine D. Au total cependant, près de deux tiers des médecins déclare souhaiter des recommandations officielles sur le sujet.

Les connaissances concernant la vitamine D ont énormément progressé ces dernières années, et les doses officiellement recommandées en supplémentation apparaissent de plus en plus inadéquates au vu des taux sanguins en vitamine D permettant un fonctionnement physiologique optimal. Afin d'initier l'évolution des recommandations de pratique au sujet de la vitamine D, 25 chercheurs internationaux se sont réunis en novembre 2009 à Paris, pour tenter d'élaborer en concertation des recommandations de pratique actualisées [58].

Les consensus qui sont ressortis de cette rencontre concernent le taux sanguin en vitamine D visé par la supplémentation : entre 30 et 40 ng/ml. On ne connait pas d'intérêt physiologique à chercher à augmenter le taux sanguin au-delà de 50 ng/ml, cependant la certitude est acquise qu'il n'y a aucun risque avec un taux pouvant aller jusqu'à 100 ng/ml.

Il apparait souhaitable de prescrire une supplémentation en vitamine D pour toutes les personnes de plus de 65 ans. Cette supplémentation peut être prescrite sous forme de 100 000 UI de vitamine D3 tous les trois mois (apport moyen d'environ 1 000 UI de vitamine D par jour). Il n'apparait pas nécessaire d'effectuer un dosage sanguin au préalable.

Le dosage de la 25(OH)D apparait souhaitable dans plusieurs circonstances, concernant des pathologies pour lesquelles s'assurer de l'existence d'un taux sanguin suffisant de vitamine D est particulièrement important: pathologies musculo-squelettiques (ostéoporose, chutes), pathologies cardio-vasculaires (y compris les facteurs de risque tels que diabète et hypertension artérielle), maladies auto-immunes, et cancers.

Par ailleurs, certains médicaments ou pathologies, particulièrement à même de causer une carence en vitamine D, apparaissent nécessiter également une surveillance du taux sanguin de vitamine D: il s'agit de l'obésité, des néphropathies, de la prise de traitements tels que les corticoïdes, les médicaments antirejet de greffe, etc.

En cas de carence constatée en vitamine D, la phase initiale de correction de cette carence peut utiliser le protocole du Dr. Holick [1], qui recommande de prescrire 50 000 UI de vitamine D2, une fois par semaine, pendant 8 semaines. Cela est équivalent à la prescription de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les deux semaines pendant huit semaines, puisqu'en France la dose de 50 000 UI de vitamine D2 recommandée par le Dr. Holick n'est pas commercialisée.

Par la suite, la supplémentation par 100 000 UI de vitamine D3 tous les trois mois, per annuelle, peut être poursuivie, sous couvert de surveillance du taux sanguin de vitamine D, le dosage étant à effectuer en fin de dose, avant la prise de l'ampoule suivante

CONCLUSION

L'intérêt suscité actuellement par la vitamine D dans la recherche trouve son écho dans les pratiques des médecins généralistes. Cependant, l'absence de recommandations adaptées à l'état des connaissances donne lieu à des prescriptions de doses de vitamine D variant considérablement en fonction du prescripteur. La vitamine D apparaît comme très fortement identifiée à son rôle de prévention et de traitement de l'ostéoporose. Cette forte identification peut constituer un frein pour l'appréhension des autres rôles biologiques de la vitamine D.

La question qui se pose est celle de la meilleure attitude actuellement, au regard de ce que l'on connaît au sujet de la vitamine D. Doit-on supplémenter toutes les personnes à partir de 65 ans? Quel événement justifie un dosage de la vitamine D sanguine? Dans l'attente de recommandations officielles guidant la pratique, une attitude raisonnable ne consisterait-elle pas à prescrire une supplémentation à toutes les personnes, étant donné la carence quasi-généralisée? S'il existe des pathologies ou des événements nécessitant indubitablement de doser la vitamine D sanguine, ce dosage n'est probablement pas nécessaire chez une personne en bonne santé. Ces pistes de réflexion, ouvertes dans les discussions avec les médecins généralistes, sont reprises dans un courrier qui leur a été adressé. L'évolution des connaissances viendra certainement affiner nos pratiques.

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

DRASS : Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales

FMC : Formation Médicale Continue

FMI : Formation Médicale Initiale

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

MDR : Maison De Retraite

MG : Médecin Généraliste

NOF : National Osteoporosis Foundation

PA : Personne Agée

PNNS : Programme National Nutrition Santé

LETTRE ADRESSEE AUX MEDECINS GENERALISTES AYANT PARTICIPE A L'ETUDE

Nantes, le 21 septembre 2010

Cher confrère,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon étude sur la supplémentation en vitamine D chez les personnes âgées en Médecine Générale.

Cette étude m'a amenée à interroger 100 Médecins Généralistes (MG) libéraux en Pays de la Loire, contactés dans l'ordre d'une liste randomisée. Cet échantillon de MG interrogés correspond aux caractéristiques des MG exerçant en Pays de la Loire, au niveau de la répartition des âges et des sexes.

Ma thèse revient en détail sur les réponses obtenues. Voici en résumé les éléments de réponse qui m'ont paru les plus significatifs.

- A qui prescrivez-vous de la vitamine D ?

Vous prescrivez à 98% de la vitamine D aux personnes présentant de l'ostéoporose. Les personnes vivant en Maison de retraite, et celles ayant chuté au moins deux fois dans l'année bénéficient dans la majorité des cas de supplémentation en vitamine D. Par contre, seuls 8% d'entre vous déclarent prescrire systématiquement de la vitamine D à toutes les personnes, à partir de 65 ans.

- A qui prescrivez-vous un dosage de la vitamine D ?

Ce dosage est surtout prescrit aux personnes ostéoporotiques et aux chuteurs. A l'opposé, les personnes en maison de retraite, ainsi que celles de plus de 80 ans, sont le plus souvent supplémentées sans dosage sanguin au préalable.

- Comment prescrivez-vous la vitamine D ?

En prise quotidienne, ou par ampoules régulières, la supplémentation en vitamine D est prescrite suivant des modalités très diversifiées. La plupart d'entre vous prescrit 100 000 UI de vitamine D tous les trois mois, tout au long de l'année. Les doses utilisées en supplémentation, rapportées à l'année, varient énormément d'un Médecin à un autre, avec, entre les deux extrêmes, un coefficient de multiplication de 15. En cas de carence constatée, la moitié d'entre vous déclare utiliser un protocole de recharge, avant de prescrire une supplémentation dans la durée.

Pour faire suite à ce résumé de l'étude, vous trouverez, dans la page qui suit, des informations qui m'ont parues importantes. Je le rappelle, les recommandations officielles concernant la supplémentation en vitamine D n'existent pas à ce jour, et ce qui suit est simplement issu de ma recherche documentaire.

Merci également pour nos échanges et vos encouragements, qui ont soutenu la réalisation de ma thèse. Bien cordialement,

Cécile Breysse

Proposition de supplémentation en vitamine D chez les personnes de plus de 65 ans[1]:

Il apparait souhaitable de prescrire une supplémentation en vitamine D pour toutes les personnes de plus de 65 ans. Cette supplémentation peut être prescrite sous forme de 100 000 UI de vitamine D3 tous les trois mois (apport moyen d'environ 1 000 UI de vitamine D par jour). Il n'apparait pas nécessaire d'effectuer un dosage sanguin au préalable.

Le dosage de la 25(OH)D apparait souhaitable dans plusieurs circonstances, concernant des pathologies pour lesquelles s'assurer de l'existence d'un taux sanguin suffisant de vitamine D est particulièrement important: les pathologies musculo-squelettiques (ostéoporose[2], chutes[3],[4]), les pathologies cardio-vasculaires[1] (y compris les facteurs de risque tels que diabète[5] et hypertension artérielle[6]), les maladies auto-immunes[1], et les cancers[7]. Par ailleurs, certains médicaments ou pathologies, particulièrement à même de causer une carence en vitamine D, apparaissent nécessiter également une surveillance du taux sanguin de vitamine D: il s'agit de l'obésité[5], des néphropathies[5], de la prise de traitements[5] tels que les corticoïdes, les médicaments antirejet de greffe.

Le taux sanguin de vitamine D visé se situe au dessus de 30 ng/ml, avec une zone de sécurité allant jusqu'à 100 ng/ml. En cas de carence constatée en vitamine D, le protocole élaboré par le Dr Souberbielle peut être utilisé: Si la concentration sérique en vitamine D est inférieure à 10 ng/ml, prescrire 1 ampoule de 100.000 UI toutes les 2 semaines pendant 2 mois (soit 4 ampoules au total). Si la concentration sérique est comprise entre 10 et 20 ng/ml, prescrire 1 ampoule de 100.000 UI toutes les 2 semaines pendant 1 mois et demi (soit 3 ampoules au total). Si la concentration sérique est entre 20 et 30 ng/ml, prescrire 1 ampoule de 100.000 UI toutes les 2 semaines pendant 1 mois (soit 2 ampoules au total).

Par la suite, la supplémentation par 100 000 UI de vitamine D3 tous les trois mois, per annuelle, peut être poursuivie, sous couvert de surveillance du taux sanguin de vitamine D, le dosage étant à effectuer en fin de dose, avant la prise de l'ampoule suivante.

---

[1] SOUBERBIELLE J.-C., BODY J.-J., LAPPE J. M., PLEBANI M., SHOENFELD Y., WANG T. J., BISCHOFF-FERRARI H. A. et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews*, 2010, 9, p. 709-715

[2] BISCHOFF-FERRARI H. A., WILLET W., WONG J. B., GIOVANUCCI E., DIETRICH T., DAWSON-HUGHES B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Med. Assoc.*, 2005, 293, p. 2257-2264

[3] BISCHOFF-FERRARI H. A., DAWSON-HUGHES B., WILLETT W. C., STAEHELIN H., BAZEMORE M., ZEE R. et al. Effects of vitamin D on falls. A meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.*, 2004, 291, p. 1999-2006

[4] BERRUT G. Effet de la vitamine D sur la survenue de chutes chez la personne âgée: une revue de la littérature. *Ann. Gérontol.*, 2008, 1, (1), p. 27-37

[5] HOLICK M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, p. 266-281

[6] SOUBERBIELLE J.-C. et al. Actualités sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Ann. Endocrinol.*, 2008, 69, p. 501-510

[7] LAPPE J. M., TRAVERS-GUSTAFON D., DAVIES K. M., RECKER R. R., HEANEY R. P. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr*., 2007, 85, p. 1586-1591

BIBLIOGRAPHIE

[1] HOLICK M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, p. 266-281

[2] HOLICK M. F., CHEN T. C. Vitamin D deficiency: a worlwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr*., 2008, 87, (suppl.), p. 1080S-1086S

[3] CALVO M. S., WHITING S. J., BARTON C. N. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80, (suppl.), p. 1710S-1716S

[4] HOLLIS B. W. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels Indicative of Vitamin D Sufficiency: Implications for Establishing a New Effective Dietary Intake Recommendation for Vitamin D. *J. Nutr*., 2005, 135, p. 317-322

[5] GRANT W. B., HOLICK M. F. Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. *Alternative Medicine Review*, 2005, 10, (2), p. 94-111

[6] HOLICK M. F. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995, 61, (suppl.), p. 638S-645S

[7] MATSUOKA L. Y., WORTSMAN J., HADDAD J. G., HOLLIS B. W., et al. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol*., 1991, 127, p. 536-538

[8] JABLONSKI N. G., CHAPLIN G. The evolution of human skin coloration. *J. Hum. Evol.*, 2000, 39, (1), p. 57-106

[9] DAWSON-HUGHES B. Racial/ethnic considerations in making recommendations for vitamin D for adult and elderly men and women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 80, (6), p. 1763S-1766S

[10] HARRIS S. Symposium: Optimizing Vitamin D Intake for Populations with Specials Needs: Barriers to Effective Food Fortification and Supplementation. Vitamin D and African Americans. *J. Nutr*., 2006, 136, p. 1126-1129

[11] TISSANDIE E., GUEGUEN Y., SOUIDI M. et al. Vitamine D: métabolisme, régulation, et maladies associées. *Médecine Sciences*, 2006, 22, p. 1095-1100

[12] SOUBERBIELLE J.-C. et al. Actualités sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Ann. Endocrinol.*, 2008, 69, p. 501-510

[13] BOUILLON R., BISCHOFF-FERRRARI H., WILLETT W. Vitamin D and Health: Perspectives From Mice and Man. *J. Bone Min. Res*., 2008, 23, (7), p. 974-979

[14] DAWSON-HUGHES B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am. J. Clin. Nutr*., 2008, 88, (suppl.), p. 537S-540S

[15] DAWSON-HUGHES B., HARRIS S. S., KRALL E. A., DALLAL G. E. Effects of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N. Engl. J. Med*., 1997, 337, p. 670-676

[16] HEIKINHEIMO R. J., INKOVAARA J. A., HARJU E. J., HAARISTO M. V., KAARELA R. H. et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif. Tissue Int*., 1992, 51, p. 105-110

[17] CHAPUY M. C., ARLOT M. E., DELMAS P. D., MEUNIER P. J. Effects of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly womens. *Br. Med. J*., 1994, 308, p. 1081-1082

[18] BISCHOFF-FERRARI H. A., WILLET W., WONG J. B., GIOVANUCCI E., DIETRICH T., DAWSON-HUGHES B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Med. Assoc.,* 2005, 293, p. 2257-2264

[19] PRESCRIRE REDACTION. Vitamine D et prévention des fractures. *Rev. Prescrire,* 2006, 26, (277), p. 764-765

[20] JACKSON R. D., LA CROIX A. Z., GASS M., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N. Engl. J. Med*., 2006, 354, p. 669-83

[21] RECORD trial group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or Vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 365, p. 1621-1628

[22] PORTHOUSE J., COCKAYNE S., KING C., et al. Randomized controlled trial of supplementation with calcium and cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *Br. Med. J*., 2005, 330, p.1003-1006

[23] BERRUT G. Effet de la vitamine D sur la survenue de chutes chez la personne âgée: une revue de la littérature. *Ann. Gérontol.,* 2008, 1, (1), p. 27-37

[24] BISHOFF-FERRARI H. A., GIOVANNUCCI E., WILLETT W. C., DIETRICH T., DAWSON-HUGHES B. Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr*., 2006, 84, (1), p. 18-28

[25] VENNING G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *Br. Med. J*., 2005, 330, p. 524-526

[26] JANSSEN H., SAMSON M., VERHAAR H. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am. J. Clin. Nutr*., 2002, 75, (4), p. 611-615

[27] DAWSON-HUGHES B. Calcium and Vitamin D Nutritional Needs of Elderly Women. *J. Nutr*., 1996, 126, p. 1165S-1167S

[28] BISCHOFF-FERRARI H. A., DIETRICH T., ORAV E. J., ZHANG Y., KARLSON E. W., DAWSON-HUGHES B. Higher 25-hydroxyvitamin D levels are associated with better lower extremity function in both active and inactive adults 60+ years of age. *Am. Clin. J. Nutr*., 2004, 80, p. 752-758

[29] ANNWEILER C., BEAUCHET O., BERRUT G., FANTINO B., BONNEFOY M., HERRMANN F. R., SCHOTT A. M. Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strenght among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS Study. *J. Nutr. Health Aging*, 2009, 13, (2), p. 90-95

[30] ANNWEILER C, SCHOTT-PETELAZ A. M., BERRUT G., KRESSIG R. W., BRIDENBAUGH S., HERRMANN F. R., BEAUCHET O. Vitamin D deficiency-related quadriceps weakness: results of the Epidemiologie De l'Osteoporose cohort. *J. Am. Geriatr. Soc*., 2009, 57, (2), p. 368-369

[31] ANNWEILER C., SCHOTT A. M., MONTERO-ODASSO M., BERRUT G., FANTINO B., HERRMANN F. R., BEAUCHET O. Cross-sectional association between serum vitamin D concentration and walking speed measured at usual and fast pace among older women: The EPIDOS study. *J. Bone Miner. Res*., 2010, 25, (8), p. 1858-1866

[32] ANNWEILER C., SCHOTT A. M., BERRUT G., FANTINO B., BEAUCHET O. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. *J. Nutr. Health Aging*, 2009, 13, (10), p. 893-898.

[33] ANNWEILER C., BRIDENBAUGH S., SCHOTT A. M., BERRUT G., KRESSIG R. W., BEAUCHET O. Vitamin D and muscle function: new prospects? *Biofactors*, 2009, 35, (1), p. 3-4.

[34] BISCHOFF-FERRARI H. A., DAWSON-HUGHES B., WILLETT W. C., STAEHELIN H., BAZEMORE M., ZEE R. et al. Effects of vitamin D on falls. A meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.*, 2004, 291, p. 1999-2006

[35] LAPPE J. M., TRAVERS-GUSTAFON D., DAVIES K. M., RECKER R. R., HEANEY R. P. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr*., 2007, 85, p. 1586-1591

[36] CAVALIER E., DELANAYE P., CHAPELLE J.-P., SOUBERBIELLE J.-C. Vitamin D: current status and perspectives. Clin. Chem. Lab. Med., 2009, 47, (2), p. 120-127

[37] SOCIETE CANADIENNE DU CANCER. Vitamin D. [en ligne]. Disponible sur : http://www.cancer.ca/Canada-wide/Prevention/Vitamin D [4 février 2010]

[38] MILLER J. W. Vitamin D and cognitive function in older adults: Are we concerned about vitamin D-mentia? *Neurology*, 2010, 74, p. 13-15

[39] SCHENK F., LEUBA G., BÜLA C. Mécanismes intra-cellulaires de la mort neuronale. *In : Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer. Autour de la notion de plasticité.* Bruxelles: Edition De Boeck Université, 2004, p. 113-116

[40] BUELL J. S., DAWSON-HUGHES B. Vitamin D and Neurocognitive Dysfunction: Preventing "D"ecline? *Mol. Aspects Med.*, 2008, 29, (6), p. 415-422

[41] MAC LAUGHLIN J. A., HOLICK M. F. Aging decreases the capacity of the skin to produce vitamin D3. *J. Clin. Invest*., 1985, 76, p. 1536-1538

[42] DAWSON-HUGHES B. Calcium and Vitamin D Nutritional Needs of Elderly Women. J. Nutr. 1996; 126: 1165-1167

[43] PARFITT A. M., GALLAGER J. C., HEANEY R. P., JOHNSTON C. C., NEER R., WHEDON G. D. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1982, 36, p. 1014-1031

[44] BERRUT G. La vitamine D: de la biologie à la pratique. *Ann. Gérontol.*, 2009, Numéro Spécial septembre 2009, p. 4-16

[45] HAS. Société française de documentation et de recherche en médecine générale. Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée. Recommandations pour la pratique clinique. Novembre 2005. [en ligne]. Disponible sur : http://www.medetic.com/docs/07/Prevention_chutes_rap.pdf [consulté le 26 juin 2010]

[46] PNNS. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé, Guide nutrition à partir de 55 ans. Septembre 2006. [en ligne]. Disponible sur : http://www.mangerbouger.fr

[47] HAS. Synthèse des recommandations professionnelles. Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Avril 2009. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_793371/evaluation-et-prise-en-charge-des-personnes-agees-faisant-des-chutes-repetees [consulté le 26 juin 2010]

[48] AFSSAPS. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique, Recommandations. Actualisation 2006. [en ligne]. Disponible sur : http://www.afssaps.fr [consulté le 26 juin 2010]

[49] CNOM (Conseil National de l'Ordre des Médecins). Atlas de la Démographie Médicale en région Pays de la Loire. Situation au premier janvier 2009. [en ligne]. Disponible sur http://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/Pays-de-la-Loire.pdf [consulté le 26 juin 2010]

[50] IOM (Institute of Medicine). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: The National Academies Press, 1997

[51] QUEBEC SANTE ET SERVICES SOCIAUX. Plan d'action gouvernemental de promotion des saines habitudes de vie et de prévention des problèmes reliés au poids 2006-2012 – Investir pour l'avenir. Guide alimentaire canadien. [en ligne]. Disponible sur : http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/nutrition/index.php?guide_alimentaire [consulté le 26 juin 2010]

[52] NOF (National Osteoporosis Foundation). Vitamin D and Bone Health. [en ligne]. Disponible sur : http://www.nof.org/aboutosteoporosis/prevention/vitamind [consulté le 26 juin 2010]

[53] SOCIETE CANADIENNE DU CANCER. Vitamin D. [en ligne]. Disponible sur : http://www.cancer.ca/Canada-wide/Prevention/Vitamin D [4 février 2010]

[54] DAWSON-HUGHES B., HEANEY R., HOLICK M., LIPS P., MEUNIER P.J., VIETH R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*., 2005, 16, p. 713-716

[55] ROMAGNOLI E., MASCIA M. L., CIPRIANI C., FASSINO V., MAZZEI F. et al. Short and Long-Term Variations in Serum Calciotropic Hormones after a Single Very Large Dose of Ergocalciférol (Vitamin D2) or Cholecalciferol (Vitamin D3) in the Elderly. *J. Clin. Endocrinol. Metab*., 2008, 93, (8), p. 3015-3020

[56] BOUILLON R., BARON D., CORMIER G., DUBOURG G., GAUVAIN J.-B., GLEMAREC J., GUILLOT P. Supplémentation du déficit en vitamine D: évaluation du protocole Souberbielle. *Rev. Rhum*., 2009, 76, p. 983 (abstract)

[57] BERRUT G., BEAUCHET O. Vitamine D et efficacité des biphosphonates dans l'ostéoporose. *Ann. Gérontol.,* 2009, Numéro Spécial septembre 2009, p. 17-18

[58] SOUBERBIELLE J.-C., BODY J.-J., LAPPE J. M., PLEBANI M., SHOENFELD Y., WANG T. J., BISCHOFF-FERRARI H. A. et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmunity Reviews*, 2010, 9, p. 709-715

NOM: BREYSSE PRENOM : CECILE

Titre de Thèse : LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D CHEZ LES PERSONNES DE PLUS DE 65 ANS : ETUDE DES PRATIQUES DE 100 MEDECINS GENERALISTES EN PAYS DE LA LOIRE

RESUME

La vitamine D exerce de nombreuses actions physiologiques, osseuses et extra-osseuses. Il existe des recommandations d'apport en vitamine D, mais qui sont trop faibles par rapport aux doses nécessaires au fonctionnement optimal de l'organisme.

Afin d'évaluer la façon dont les médecins généralistes supplémentent en vitamine D les personnes âgées à partir de 65 ans, nous avons réalisé une enquête auprès de 100 médecins généralistes exerçant en Pays de la Loire, au moyen d'un questionnaire téléphonique.

Les résultats indiquent que les médecins généralistes s'intéressent à la vitamine D, qui reste fortement identifiée à son rôle de renforcement osseux. La prescription systématique de vitamine D à partir de 65 ans est très minoritaire. Les doses utilisées en supplémentation présentent une importante variabilité entre les médecins. Il apparait nécessaire d'unifier les pratiques, au travers de l'élaboration de recommandations officielles portant sur la supplémentation en vitamine D.

MOTS-CLES

Vitamine D
Personne âgée
Médecin généraliste
Supplémentation