N° d'ordre Année 2012

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE : EDISS (Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences Santé)

DIPLOME DE DOCTORAT

(Arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le jeudi 6 décembre 2012

Par **Mme Marie France LE GOAZIOU**

L'hypovitaminose D dans les populations adultes jeunes qui consultent le médecin généraliste.

Lien avec les douleurs musculo-squelettiques diffuses et chroniques.

Directeur de thèse : Madame la professeure Anne Marie Schott Pethelaz

JURY :
- Monsieur le professeur Jean François Mornex, Président du jury
- Madame la professeure Marie Hélène Lafage-Proust, Rapporteur
- Monsieur le professeur Gilles Clément, Rapporteur
- Monsieur le professeur Ambroise Martin
- Monsieur le professeur Christophe Bois

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	**M. François-Noël GILLY**
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe LALLE
Vice-président du Conseil Scientifique	M. le Professeur Germain GILLET
Secrétaire Général	M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Administrateur provisoire : M. le Professeur G. KIRKORIAN
UFR d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA.
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : M. le Professeur P. FARGE

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. le Professeur F. De MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. FLEURY
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme le Professeur H. PARROT
Département GEP	Directeur : M. N. SIAUVE
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : Mme S. FLECK
Département Sciences de la Terre	Directeur : Mme la Professeure I. DANIEL
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. C. COLLIGNON
Observatoire de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. P. FOURNIER
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. C. VITON
Institut Universitaire de Formation des Maîtres	Directeur : M. R. BERNARD
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : Mme la Professeure V. MAUME-DESCHAMPS

REMERCIEMENTS

Je remercie toutes les personnes qui ont acceptées de donner un peu de temps et d'énergie pour ces travaux.

Les internes devenus médecins généralistes : Sonia Bélaid, Gaëlle Contardo, Nicolas Martinand, Olivier Large, Pascal Quinault, Emilie Morel, Julie Lablanqui, Alexandre Gérard, Edwige Bodier.

Ceux qui travaillent actuellement sur des sujets concernant la vitamine D : Caroline Bernard, Aymeric Masselot, Loubna Amarroy.

Les médecins généralistes qui ont participé aux recueils des données et permis ces travaux:

S.FIGON, S. ERPELDINGER, S.BIOT, C.MORIN, M.BLANC, A.CLEMENT, A.MOREAU,

C. DUPRAZ, R.FAUCHE, C.PERDRIX, M.FLORI, A.CLEMENT, AM.BERNELIN, M. BERSCHANDY,

P.BLANC VANET, V.BRYS, G CIANCALEONI, P.DELORME, X.LAINE, PA.LAMASSE, MF. LARUE,

G.MARTIN, **S.PEYROT** N PROTHON, **C.PIGACHE,** G.SAVY, **G SOUWEINE,** Y.ZERBIB, E.VIRY,

C COMTE, JP DUBOIS, J DANANOUI, L LETRILLIART, D.BOYER, N.STEPHAN,

P MARISSAL, T.BRAILLON, A RICHET, D.MAURIN, N.PERINET, JP POMAREL

J PRAT, J.BARBIER et les docteurs CAMBRILLAT, SARTORI, TRAVANKOET, MEYER,

NOTELET, GARCIA, BENMESSAOUD, FAURE, GRENIER, JUVIN, MONTEIL, D'USSEL.

Marie Gabrielle Chautard la bibliothécaire qui m'a initiée à END NOTE et a été d'un grand secours pour cette partie importante.

Nadir Kellou, toujours disponible et **Thomas Le Goaziou** qui m'ont conseillé pour les insertions de textes et la table des matières.

Alain Moreau fidèle compagnon de route.

Je remercie tout particulièrement les membres de ce jury qui m'ont fait confiance, m'ont encouragée et soutenue toutes ces années.

Je souhaite que ce travail et ces résultats servent la cause des patients.

TABLE DES MATIERES

Introduction **10**

PREMIERE PARTIE

Données générales

1. Qu'est- ce que la vitamine D ? **12**

2. Le métabolisme de la vitamine D **15**

3. Les effets de la vitamine D sur la santé **16**

3.1 Le métabolisme phosphocalcique et osseux 16

3.2 Les autres effets de la vitamine D 17

4. Besoins nutritionnels **23**

DEUXIEME PARTIE:

L'hypovitaminose D, ses facteurs de risques

1. Définition de l'hypovitaminose D **25**

2. Liens entre Vitamine D, PTH et Calcium **26**

3. Les autres marqueurs biologiques **27**

4. Conséquences cliniques de l'hypovitaminose D **28**

4.1 Les douleurs musculaires 28

4.2 L'ostéomalacie 28

5. Les facteurs de risque d'hypovitaminose D **29**

5.1 Liés au phototype 29

5.2 Liés à l'âge 30

5.3 Liés aux maladies 30

5.4. Liés à l'obésité 31

5.5. Liés au sexe 31

5.6. Liés à la géographie 31

5.7. Liés à la pollution 33

5.8. Liés au mode de vie 33

5.9 Liés aux habitudes de protection cutanée 34

TROISIEME PARTIE

Prévalence de l'hypovitaminose D Travaux du département de médecine générale

1. Introduction.....35

2. Les jeunes femmes portants des vêtements couvrants.....36

2.1. Une hypovitaminose D sévère.....36

2.2 Des travaux anciens montraient que le voile est un facteur de risque d'hypovitaminose D43

2.3. Les travaux récents confirment l'importance du voile dans l'hypovitaminose D. 46

2.4 Idées forces.....50

3. L'hypovitaminose chez les femmes jeunes couvertes et non couvertes qui consultent en médecine générale : l'étude VESTAL 50

3.1. L'étude VESTAL 50

3.2 Travaux similaires dans la littérature.....58

3.3 Synthèse 64

4. Les autres travaux du département de médecine générale 64

4.1 Les personnes âgées.....64

4.2 Les hommes 65

4.3 Les femmes jeunes en fin d'été. 65

4.4 L'article paru dans la revue Biofutur reprend l'ensemble de nos travaux.....65

4.5 Prévalence de l'hypovitaminose D dans les populations qui consultent un médecin généraliste en Rhône Alpes.....72

QUATRIEME PARTIE

Lien entre douleurs musculo-squelettiques diffuses et déficit en vitamine D

1. Ce que dit la littérature.....73

1.1 En Allemagne et en Turquie 73

1.2 A Minéapolis 73
1.3. En Norvège 74
1.4. En Egypte 74
1.5. En Iran 75
2. Résultats de nos travaux concernant la douleur 75
3. La correction de l'hypovitaminose D améliore les patients dans des études avant/après 76
3.1 Au danemark 76
3.2. En Arabie Saoudite 76
3.3 Aux Emirats Arabes Unis 77
3.4. Dans l'état de New York 77
3.5. En Suisse 77
3.6. Aux USA 78
3.7. Au Canada 79
4. Nos résultats chez nos patients douloureux traités 79
4.1 A propos de 49 patients douloureux 79
4.2 Le suivi sur une année 82
5. Les controverses au sujet du lien douleur musculoquelettique / hypovitaminose D 82
5.1. Warner AE et al 82
5.2 Arvold D. et al 83
6. La méconnaissance de l'hypovitaminose D et ses conséquences 83
6.1 De faux diagnostics à travers des études étrangères 84
6.2 Les médecins généralistes ne pensent pas au diagnostic 85
7. Le cout induit par l'hypovitaminose D 85

CINQUIEME PARTIE

DISCUSSION

1. Limites et difficultés de nos travaux 87

1.1. Financement 87

1.2. Les difficultés 87

2. Points positifs de nos études..... 89

2.1. Des études pragmatiques..... 89

2.2. La mise en évidence d'une hypovitaminose D méconnue en médecine générale..... 89

2.3. Des facteurs de risques communs aux différentes populations 93

3. Lien hypovitaminose D et douleurs musculosquelettiques diffuses 96

3.1. De quelle population parle-t-on ? 96

3.2. L'évaluation de la douleur 97

3.3. La qualité de vie 98

3.4. Douleurs musculo-squelettiques et déficit 98

3.5. Pourquoi corriger le déficit ?..... 100

3.6. Comment corriger les déficits ?..... 101

Conclusion 104

Bibliographie 106

Tableaux

Tableau 1 Prévalence de l'hypovitaminose dans les populations de nos études 72

Tableau 2 Niveau serique de la vitamine d et de la PTH avant et après correction 80

Figure 1 Evaluation de la douleur avant/après traitement 81

Tableau 3 Consommation d'antalgiques avant et après supplementation en vitamine D 81

Tableau 4 Les modifications pour les actes de la vie courante 82

Tableau 5 Cout des soins avant après correction 86

Tableau 6 Pourcentage de personnes avec un taux sérique inférieur à 30nmol/L 12,5 ng/ml 90

Tableau 7 Pourcentage de personnes avec un taux sérique inférieur à 25nmol/L 10 ng/ml 91

Tableau 8 Douleurs et taux de vitamine D selon les études 99

Annexes

ANNEXE I : Recommandations de l'académie de médecine p115

ANNEXE II : Questions générales, étude Vestal p 120

ANNEXE III : SF12 P 121

ANNEXE IV : Ensoleillement p 122

ANNEXE V : Alimentation p 123

ANNEXE VI : Questionnaire étude douleur p 125

ANNEXE VII : Questionnaire Cartes WONCA p 126

ANNEXE VIII : Douleurs musculo-squelettiques diffuses chroniques et déficit sévère en vitamine D étude avant après p 128

ANNEXE IX : Correction de l'hypovitaminose et suivi pendant un an p 145

ANNEXE X : Cas clinique p 151

INTRODUCTION

La vitamine D fait l'objet de nombreux travaux depuis une dizaine d'années car son action va bien au-delà du système musculo-squelettique et osseux. En fait la vitamine D n'est pas une vitamine, c'est une pro-hormone présente dans de nombreux tissus de l'organisme et son rôle dans de nombreuses pathologies est de mieux en mieux connu.

L'hypovitaminose D semble le lot d'une grande majorité de la population (1) et s'accompagne de signes cliniques musculo-squelettiques peu spécifiques, sources de multiples consultations en soins primaires et en urgence (2).

L'hypovitaminose D est définie avec différents niveaux de gravité (cf. chapitre 2 l'hypovitaminose)

Un déficit sévère en vitamine D conduit

* au rachitisme chez l'enfant mais celui-ci a disparu en France du fait de la supplémentation bien codifiée les deux premières années de vie.

* à l'ostéomalacie chez les adultes jeunes, mais l'ostéomalacie est méconnue surtout au stade précoce où elle se caractérise par des douleurs musculo squelettiques non systématisées et diffuses et une fatigue chronique.

* et c'est un facteur qui augmente le risque de l'ostéoporose chez les femmes après la ménopause.

Cette thèse a pour objectif de faire la synthèse de plusieurs travaux de recherches que j'ai dirigé au sein du département de médecine générale de l'Université Claude Bernard Lyon 1 depuis 2004 sur l'hypovitaminose D (prévalence dans les populations adultes qui consultent en médecine générale, facteurs de risques, conséquences cliniques en particulier les douleurs musculo-squelettiques diffuses non systématisées et chroniques et leurs conséquences sur la qualité de vie).

Personnellement j'ai encadré 7 thèses et recruté des patients pour toutes les études.

Nous avons présenté les résultats dans différents congrès et réunions scientifiques et j'ai écrit et contribué à l'écriture de 5 articles publiés et un en cours de publication.

Dans une première partie je rappellerai le métabolisme de la vitamine D et son implication dans le métabolisme phosphocalcique et dans d'autres mécanismes biologiques.

Je définirai l'hypovitaminose D, les facteurs de risques, les conséquences connues et pressenties pour la santé.

Je présenterai l'ensemble des travaux effectués au département de médecine générale sur ce thème et détaillerai les travaux publiés et en cours de publication.

A partir de l'analyse de la littérature, la discussion permettra de montrer l'intérêt de diagnostiquer les carences sévères en soins primaires et de les traiter. Je proposerai des conseils pour les praticiens.

La recherche bibliographique a utilisé les mots clés suivants : hypovitaminosis D, prevalence, young people, musculo-skeletal pains, cardiovascular diseases, cancer, mortality , supplementation

en combinant les différents termes dans pubmed et le web of sciences.

J'ai réalisé une mise à jour des bibliographies en recherchant dans les années 2009 à 2012 dans les domaines de la prévalence de l'hypovitaminose et des douleurs. Je n'ai gardé que les articles des personnes jeunes excluant les enfants, adolescents et les études qui ne comportent que de personnes âgées.

J'ai conscience que devant le nombre important de publications, je n'ai pas été exhaustive.

PREMIERE PARTIE

DONNEES GENERALES

1. QU'EST- CE QUE LA VITAMINE D ?

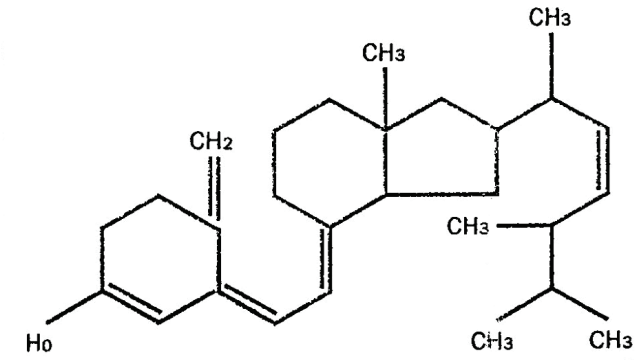
La vitamine D est une vitamine liposoluble, qui doit être considérée comme une pro hormone.

Elle existe sous deux formes, la vitamine D3 ou cholécalciférol synthétisée par la peau et la vitamine D2 ou ergocalciférol que l'on trouve dans les plantes.

Les unités de concentration sont de deux ordres : pour les dosages alimentaires et médicamenteux le microgramme (µg) ou les Unités Internationales (UI), pour les dosages sanguins le nanomole par litre (nmol/l) ou le nanogramme par millilitre (ng/ml) :

1 µg = 40 UI	**100 UI = 2,5 µg**
1 ng/ml = 2,5 nmol/L	**1 nmol/L = 0,4 ng/ml**

La vitamine D2 ou *Ergocalciférol* se trouve naturellement dans certains végétaux mais qui ne sont pas consommés par l'homme. En irradiant certaines levures, on obtient de la vitamine D2 pour enrichir l'alimentation ou produire des médicaments.

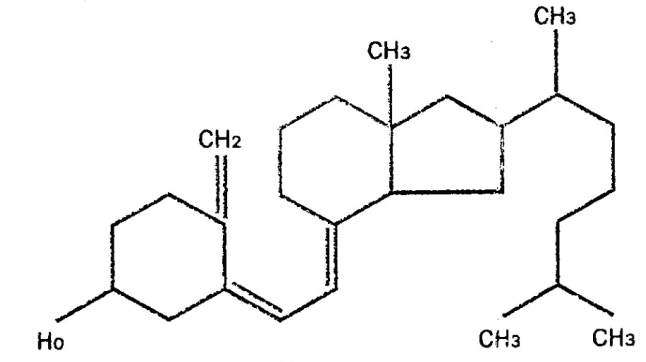


Vitamine D_2 : Ergocalciférol: C_{28} H_{44} O

La vitamine D3 ou C*holécalciférol* a deux origines.

Une origine exogène alimentaire, qui est faible en France, représentée par les poissons de mer dits gras (le saumon, les sardines, le hareng, le thon, le maquereau, le flétan, la truite arc en ciel, les huitres et l'anguille). Avec une concentration de 10 à 20 µg/100g, ce sont les principaux pourvoyeurs de vitamine D3.

Les jaunes d'œuf et les aliments à base d'œufs, les abats type foie, cœur, la charcuterie et quelques champignons comme les girolles ou chanterelles et les « Shiitake » ont des concentrations en vitamine D bien inférieures, de 0,2 à 3 µg/100g.



Vitamine D_3 : Cholécalciférol C_{27} H_{44} O

Aliment	Teneur en µg/100g
Huile de foie de morue	250
Saumon frais cuit vapeur	8,7
Hareng fumé	22
Sardine, truite arc en ciel	Autour de10
Thon albacore	6,1
Jaune d'œuf cuit	2,11 µg/œuf
Foie de veau	2,52
Lait enrichi	1
Margarine	1,5 µg/15g
Beurre	0,15 µg/15g

Références : Table de composition des aliments CIQUAL 2012.

http://www.afssa.fr/TableCIQUAL/index.htm.

La version 2012 de ces tables est très détaillée.

L'apport principal est d'origine endogène par la synthèse cutanée.

La peau humaine a une grande capacité de production de vitamine D qui peut suffire dans certaines conditions à assurer les besoins en vitamine D de l'organisme (3).

La vitamine D3 ou cholécalciférol est synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme sous l'effet des rayons solaires de type UV B de longueur d'onde de 290 à 315 nm. Sous l'action des UVB, le 7-déhydrocholestérol ou *ergostérol* est transformé, en pré-vitamine D3.

Cette synthèse cutanée est autorégulée, il ne peut pas y avoir de surdosage en vitamine D par surexposition solaire. Une fois la concentration maximale de pré-vitamine D3 atteinte, les UVB détruisent la pré-vitamine D3 excédentaire en *lumistérol* et *tachystérol*, métabolites inactifs (4).

Cette synthèse est liée à la qualité des UVB et donc à la latitude géographique. En France, la synthèse cutanée est efficace uniquement sur une période allant de juin en octobre.

2. LE METABOLISME DE LA VITAMINE D

L'absorption de la vitamine D se fait essentiellement au niveau du jéjunum et dépend de l'absorption des lipides (diminuée en cas d'insuffisance pancréatique, insuffisance de sécrétion des sels biliaires ou en cas d'ingestion alimentaire d'huiles minérales non absorbable).

Cette absorption est lente: 16 à 40 % de la dose administrée se retrouve dans le sang après 6 à 12 heures mais elle est importante avec seulement 20 % de perte dans les selles pendant les 3 premiers jours (5).

Le transport plasmatique de la vitamine D se fait par liaison à une protéine porteuse, la « Vitamin D- Binding Protein » ou DBP, jusqu'au foie où la vitamine D est hydroxylée sur le carbone 25 en 25- hydroxyvitamine D (25(OH)D) ou calcifédiol. Sa demi vie est dans le sérum est de 3 à 4 semaines. **Le taux de 25(OH)D représente le stock en vitamine D de l'organisme et est internationalement considéré comme le meilleur biomarqueur du statut de l'organisme en vitamine D.**

Puis la 25(OH)D circule jusqu'au rein (cellule du tubule proximal rénal) soit sous sa forme libre, soit associé à la DBP et elle se lie à une protéine de surface la mégaline. Elle subit une seconde hydroxylation sur le carbone 1 par une enzyme, la 1 alpha hydroxylase (CYP27B1), pour devenir la forme biologiquement active, la 1,25-dihydroxyvitamine D [(1,25(OH)2D] ou calcitriol).

Cette étape d'hydroxylation rénale est régulée. Elle est stimulée par la parathormone (PTH), par une hypophosphatémie et par de faibles apports en calcium. L'insuline, la prolactine ou l'hormone de croissance stimulent aussi la production de 1,25(OH)2D (4).

Elle est inhibée par FGF 23 (fibroblast growth factor 23) et une hyperphosphatémie.

La 1,25(OH)2D s'autorégule via une enzyme la 24 hydroxylase (CYP24) qui produit la [24,25(OH)2 vitamine D] et la [1,24,25(OH)3 vitamine D] , transformées en acide calcitroïque inactif.

La vitamine D est une vitamine liposoluble stockée majoritairement dans le tissu adipeux et dans les muscles. En cas de baisse d'apport (modification du régime alimentaire ou diminution de la synthèse cutanée en période hivernale) une libération de vitamine D stockée sera possible.

3. LES EFFETS DE LA VITAMINE D SUR LA SANTE

La vitamine D par l'intermédiaire d'un récepteur cytosolique, le *Vitamin D Récepteur* (VDR) présents dans plus d'une trentaine de tissus a des effets bien au-delà du système osseux. Ces VDR sont présents entre autre dans les cellules β du pancréas, les gonades, les kératinocytes, les lymphocytes activés B et T. La 1,25(OH)2D exerce des effets endocrines lorsque produite par le rein, elle est acheminée vers les tissus cibles. Dans les tissus où sont présents les VDR et la 1αhydroxylase, la 25(OH)D pénètre dans les tissus et est hydroxylée en 1,25(OH)2D qui agit localement en se liant au VDR, ces effets sont qualifiés d'autocrines. Ce complexe VDR-1,25(OH)2D s'associe dans le noyau cellulaire au récepteur rétinoïque (RXR). Cet ensemble modulerait la synthèse de nombreuses protéines (6, 7).

Actuellement de très nombreux travaux essaient de comprendre les liens entre les taux de vitamine D, le polymorphisme des récepteurs VDR et les pathologies en particulier les cancers et les maladies auto-immunes (1, 3, 6, 8-15).

3.1 LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE ET OSSEUX

Il est connu depuis longtemps. La vitamine D contrôle l'homéostasie phosphocalcique calcique. par son action sur l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

Dans l'entérocyte, la 1,25(OH)2D génère la synthèse de la protéine TRPV6, qui crée un canal calcique au niveau de la bordure apicale des entérocytes et permet ainsi l'entrée du calcium dans la cellule. Elle génère aussi la calbindine 9K qui transporte le calcium dans l'entérocyte et la protéine NPT2b qui favorise l'entrée du phosphore dans l'entérocyte (7).

Un taux de vitamine D élevé permet ainsi une bonne absorption du calcium et du phosphore favorable à une bonne minéralisation osseuse.

Un déficit sévère en vitamine D peut entrainer un défaut de minéralisation osseuse créant le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte.

L'ostéomalacie est un défaut général de minéralisation de l'os ostéoïde avec une définition histologique : les bordures ostéoïdes sont nombreuses et larges (en surface, épaisseur et volume) avec une prolifération ostéoblastique et une diminution du front de calcification sans ostéopénie.

Elle se manifeste par des douleurs diffuses musculaires et osseuses, allant, dans les cas les plus sévères, jusqu'à des déformations osseuses, des fissures (fissures de Milkmann) voire des fractures spontanées.

Un déficit sévère en vitamine D entraine une sécrétion importante de l'hormone parathyroïdienne, à cause de l'absence du rétrocontrôle négatif de la 1,25(OH)2D et de la diminution de l'absorption intestinale de calcium, avec une tendance à l'hypocalcémie. Cette hyperparathyroïdie secondaire va stimuler le remodelage osseux et augmenter la résorption osseuse. La vitamine D induit par l'activation du récepteur RANK (Receptor Activator of NFkB) et du ligand RANKL, présent sur les membranes cellulaires des ostéoblastes, une augmentation de l'ostéoclastogénèse. L'activation des ostéoclastes permet une élévation de la calcémie lorsque celle-ci est basse. Cette perte osseuse, majoritairement au niveau de l'os cortical, contribue au développement de l'ostéoporose chez le sujet âgé (4, 16). L'hyperparathyroïdie secondaire et la résorption osseuse qu'elle entraîne, ont, comme effet à long terme, une diminution de la densité minérale osseuse mesurée par ostéo-densitomètrie (17, 18).

3.2 LES AUTRES EFFETS DE LA VITAMINE D

Ils sont étudiés depuis la découverte des *Vitamin D Receptor* (VDR) dans de nombreuses lignées cellulaires et de la présence de la 1α-hydrolase ailleurs que dans le rein.

La1α-hydrolase de chaque tissu permet de fabriquer à partir de la 25(OH)D circulante. leur propre 1,25(OH)2D qui agit ensuite de manière autocrine. On ne sait pas actuellement quel est le taux optimum de vitamine D pour chaque tissu.

Nous évoquerons rapidement les différents domaines de recherche actuels sans exhaustivité.

3.2.1. EFFETS SUR LES MUSCLES

La vitamine D agit sur la maturation et la croissance des cellules musculaires. La faiblesse et les douleurs musculaires sont des signes cliniques du rachitisme et de l'ostéomalacie liés à la carence en vitamine D Cette faiblesse musculaire peut augmenter le risque de fracture de par la susceptibilité à chuter.

Une étude de Bischoff-Ferrari et al. a mis en évidence le fait qu'une supplémentation en vitamine D et calcium améliorait les capacités musculo-squelettiques (force musculaire de la flexion-extension du genou, force de la poignée de main et test du up-and-go) (19).

Une méta analyse publiée en 2010 confirme ces données. Elle regroupait 10 études, soit 2932 patients. Le risque relatif de chute pour une prise de vitamine D supérieure à 800 UI/j était de 0,80 (IC 95% 0,70-0,90) (20) L'allégation concernant la vitamine D et la diminution du risque de chute a reçu un avis favorable de l'Efsa (European Food Safety Authority) (21). http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2382.pdf

L'action de la vitamine D serait liée à un effet sur la taille et le nombre des cellules musculaires de type II et à une activation de la protéine kinase qui favorise l'entrée du calcium nécessaire aux contractions musculaires à l'intérieur de la cellule (7, 22).

3.2.2. LES CANCERS

Différentes études prospectives et rétrospectives ont mis en évidence que les populations vivant dans les hautes latitudes ont un risque accru de maladie de Hodgkin, de cancer du côlon, du pancréas, de l'ovaire, du sein. Ces populations sont donc plus susceptibles de mourir de ces maladies que les populations vivant dans de basses latitudes (6).

La 1,25(OH)2D a une rôle paracrine dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire (4) et un rôle antiprolifératif (23, 24).

Fleet J. reprend dans un article de 2008 les éléments qui mettent en évidence le rôle de la vitamine D dans l'apoptose et l'arrêt de croissance des cellules cancéreuses Il conclut en affirmant qu'il y a une forte évidence entre le niveau de vitamine D élevé et une protection contre les cancers, sans que tous les mécanismes d'action soient encore bien clairs (24).

Le rôle de la vitamine D a été étudié pour de nombreux cancers : le cancer colorectal, du poumon, de la prostate, de l'ovaire et les lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens (24-27).

Les données les plus probantes concernent le cancer colorectal. L'effet in-vitro de la vitamine D sur les lignées cancéreuses colorectales est affirmé et il semble bien exister un lien entre le taux circulant de vitamine D et l'incidence des adénomes ou leurs récurrences (8, 28, 29).

Giovannucci et al. ont montré, dans une étude prospective chez les hommes, qu'une augmentation de 25 nmol/l de la vitamine D était associé à une réduction de 17% de l'incidence des cancers totaux, à une réduction de 29% de la mortalité totale par cancer et à une réduction de 45% de la mortalité liée aux cancers digestifs (30).

Garland C et al. ont réalisé une analyse de plusieurs études concernant le cancer du sein. Ils montrent que le risque de cancer diminue avec l'élévation du niveau de vitamine D sérique. Les patientes qui ont un taux autour de 52 ng/ml ont deux fois moins de risque que celles dont le taux est inférieur à 13 ng/ml. Pour maintenir un taux élevé il faudrait consommer 2000 UI par jour ou s'exposer 12 minutes au soleil ce qui équivaut à 3000 UI de vitamine D (26).

Les mêmes constatations sont faites par l'équipe de Gilbert R en Grande bretagne .Le déficit en vitamine D est associé aux cancers de la prostate les plus agressifs (27).

T.Loke et al. en 2011 ont montré qu'en Australie, un moindre ensoleillement est corrélé à un nombre de cancer de la prostate plus élevé (31).

Ces études ont mis en évidence un lien entre la vitamine D et ces pathologies cancéreuses mais il est difficile de dire actuellement s'il existe un lien de cause à effet entre un déficit en vitamine D et l'apparition d'un cancer. Il est aussi difficile de dire quel est le taux optimum à maintenir pour se protéger.

3.2.3. VITAMINE D ET MALADIES AUTO-IMMUNES

Des VDR et la 1-alpha hydroxylase ont été trouvés dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène. La vitamine D inhibe les médiateurs pro-inflammatoires tels que certaines interleukines (IL-1, IL-6, IL-12) et le TNF-α (4). Ces cytokines entrent en jeux dans la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et T qui jouent un rôle dans de nombreuses

pathologies inflammatoires ou auto-immunes (4, 9). Expérimentalement chez l'animal, la vitamine D a montré sa capacité à inhiber et de prévenir la plupart des pathologies auto-immunes induites (4, 9).

Une revue de la littérature réalisée en 2002 par Pansonbuy conclut que vivre dans les hautes latitudes augmente le risque de diabète de type 1 et de sclérose en plaque (32).

Des études montrent un rôle bénéfique de la vitamine D dans des maladies comme la sclérose en plaque, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, ou le diabète de type I. Un traitement de 400 UI/j de vitamine D diminuerait de 42% le risque de survenue d'une sclérose en plaque chez les femmes (14) Une récente étude montre qu'une augmentation de10nmo/l réduit les rechutes de sclérose en plaque de 12% et un taux de 50 nmol/l pourrait réduire de 50% le risque de rechute (33).

La vitamine D stimule la production et la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des ilots de Langerhans. Une supplémentation en vitamine D chez les enfants réduit le risque de diabète de type 1 (34).

3.2.4. VITAMINE D ET SYSTEME CARDIO VASCULAIRE :

Cormier C. et al. ont fait le point en 2010 sur le risque cardiovasculaire et la vitamine D (27).

La 1,25OH2D agirait directement par l'intermédiaire des VDR et de la 1α-hydroxylase sur les cardiomyocytes et les fibroblastes cardiaques, sur les cellules endothéliales et les muscles lisses des vaisseaux sanguins et sur les macrophages. Par son action sur la résistance à l'insuline, sur le système rénine angiotensine, sur l'inflammation, sur les calcifications vasculaires et l'hyperparathyroidie la 1,25(OH)2D a des effets cardiovasculaires bénéfiques.

M.F.Holick rapporte une étude avec des patients exposés en double aveugle à des séances de photothérapie soit avec des UVA (longueurs d'onde sans effet sur la synthèse de vitamine D) soit avec des UVB, 3 fois par semaine pendant trois mois. Les patients du groupe UVB ont baissé leurs chiffres tensionnels systoliques et diastoliques de 6 mm de mercure et leur taux de calcifédiol a augmenté de 180% (6).

J.P.Forman trouve une relation significative inverse entre HTA et taux sérique en 25(OH)D. Ceci serait expliqué par la capacité de la vitamine D à inhiber la synthèse de rénine (12).

Une publication de 2008 fait état d'une analyse de 8351 sujets issus de la population du NHANES testés entre 2001 et 2004. Le taux moyen de vitamine D était de 24,3 ng/ml, il diminuait significativement avec l'âge tout en restant élevé (23,6 ng/ml de moyenne pour les plus de 75 ans). L'hypovitaminose était plus fréquente chez les personnes atteintes d'une maladie coronaire ou d'un infarctus. L'hypovitaminose était fixée comme un taux inférieur à 30 ng/ml (75 nmol/l) (35).
Une étude réalisée par Pilz a montré un lien entre le taux de vitamine D bas et la mortalité cardio vasculaire (RR à 5.38 (2.02-14.34; P = 0.001) Ces constatations pourraient s'expliquer par un effet sur la pression artérielle et sur le risque de diabète de type 2 (36).

Il reste à démontrer qu'un taux optimum de vitamine D, à définir, diminue les événements cardiovasculaires car si l'on constate qu'une hypovitaminose accompagne les pathologies cardiovasculaires, il n'est pas démontré qu'une supplémentation, et à quel niveau, serait bénéfique sur la mortalité cardiovasculaire (37, 38).

3.2.5. VITAMINE D ET DIABETE :

L'effet de la vitamine D sur l'activité des cellules β du pancréas a été montré in vitro. La vitamine D stimule la sécrétion d'insuline (23). Une diminution de la vitamine D s'accompagne d'une augmentation de la glycémie et d'une diminution de la sécrétion d'insuline associée à une insulino-résistance (39). Ceci a été montré il y a plus de 10 ans.

Hypponen E et al. ont relaté l'expérience finlandaise .Tous les enfants nés en 1966 ont été enrôlés dans une cohorte et suivis pendant un an. En décembre 1997, par l'intermédiaire des registres statistiques du pays, le devenir de tous ces enfants a été analysé en particulier le diabète de type I. L'évaluation a porté sur 10366 enfants, 81 avaient un diabète, 565 avaient émigrés et 215 étaient morts.

Un lien significatif entre la quantité de vitamine D absorbée la première année et la survenue d'un diabète à l'adolescence (en moyenne 14 ans) a été montré.

L'administration de vitamine D à 2000 UI/j pendant la première année de vie a permis de diminuer le risque de diabète de type 1 de 80% sur un suivi de 31 ans

Le rachitisme de la première année était fortement corrélé au risque de diabète (RR=3).

Les facteurs sociaux influençaient l'observance à la supplémentation (34).

Une autre étude chez des Norvégiennes enceintes a montré une diminution du risque de diabète chez leurs enfants par l'ingestion d'huile de foie de morue, produit très concentré en vitamine D (39).

Un essai contrôlé randomisé réalisé chez 90 sujets diabétiques, a comparé le statut glycémique chez des patients recevant soit 300mg de calcium par jour, soit 1000 UI de vitamine D et 300 mg de calcium par jour, soit 1000 UI de vitamine D et 500 mg de calcium par jour. Chez les patients recevant de la vitamine D, une amélioration du statut glycémique a été observée. Dans le groupe vitamine D et calcium 500 mg et dans le groupe vitamine D et Calcium 1000mg, l'hémoglobine glyquée a diminué respectivement de $0.4 \pm 1.2\%$ ($P < 0.001$) et de $0.4 \pm 1.9\%$ ($P < 0.001$) (40).

3.2.6. VITAMINE D ET INFECTIEUX

Les lymphocytes, les macrophages et les cellules dendritiques expriment le VDR.

La 1,25 (OH)2D inhibe la prolifération des lymphocytes T; modifie la sécrétion des cytokines (diminution de l'interleukine 2 et de l'interféron α et augmentation des interleukines 5 et 10), régule la sécrétion des anticorps par les lymphocytes B, favorise la différentiation des macrophages et bloque celle des cellules dendritiques.

Ceci entraine une modulation de la réponse immunitaire, réduisant le risque d'infection.

Par exemple, lorsque les monocytes et les macrophages sont exposés à Mycobacterium Tuberculosis, les gènes du VDR et de la 1 α Hydroxylase sont activés. Si la 25OHD est suffisante, la synthèse de calcitriol va augmenter et induire la production d'une protéine la Cathélicidine. Celle-ci se comporte comme un antibiotique naturel capable de détruire le Mycobacterium Tuberculosis. Ce phénomène n'est possible que lorsque le taux circulant de vitamine D est supérieur à 50 nmol/l (6).

3.2.7. VITAMINE D ET MORTALITE

Autier P dans une méta-analyse de 18 essais contrôlés randomisés, incluant 57 311 patients, a analysé la relation entre supplémentation en vitamine D et mortalité par maladies cardiovasculaires,

cancer et diabète. Ces pathologies représentaient 60 à 70 % de la mortalité totale dans les pays industrialisés. Prendre de la vitamine D semblait associé à une diminution de la mortalité (10). Des études complémentaires sont indispensables pour établir la relation entre le taux de vitamine D sérique souhaitable, les doses à prendre et le lien avec la mortalité. Il semble que trop de vitamine D pourrait au contraire augmenter le risque de cancer. Une récente analyse réalisée par A Zittermann suggère que le lien entre mortalité et taux de vitamine D n'est pas linéaire et que le taux optimum serait entre 75 et 87,5 nmol/l (41)

4. BESOINS NUTRITIONNELS

Ils sont définis dans 3 cadres :

-L'Apport Nutritionnel Conseillé ou ANC est l'apport d'un nutriment donné en quantité suffisante pour couvrir les besoins de 97% des individus d'un groupe homogène, c'est le BNM (Besoin Nutritionnel Moyen) auquel on ajoute deux écart-types. A partir de l'ANC (défini par groupe d'âge et de sexe), on définit l'Apport Journalier Recommandé (AJR), valeur d'étiquetage unique harmonisée au niveau européen et utilisée dans l'étiquetage des aliments. (Règlement Européen 1169/2011).

-Le Besoin Nutritionnel Moyen ou BNM est l'apport suffisant pour couvrir les besoins de 50% des individus, il correspond en général à 0,77 fois l'ANC.

-La Limite de sécurité : apport maximal chronique sûr, c'est-à-dire qui ne causera aucun problème sur la santé des individus d'un groupe. Elle est généralement définie à partir de la dose sans effet « No Observed Adverse Effect Level » à laquelle on applique un facteur de sécurité tenant compte des incertitudes résiduelles. Etablie en France à 25 µg/j en 1996, en Europe à 50 µg/j (Efsa, 2006), elle a récemment été revue à la hausse et fixée à 100 µg/j aussi bien aux USA qu'en Europe (Efsa 2012)

Les recommandations officielles concernant la vitamine D prennent en compte l'existence d'une photosynthèse cutanée. Cette production endogène devrait couvrir au moins 80 % des besoins quotidiens (5).

En France, les ANC pour un adulte de 18 à 50 ans sont fixés à **5 µg/j**, soit 200 UI/j. Ils pourraient être revus à la hausse en France (Rapport de l'Académie de Médecine 2012) (annexe I) et en Europe comme cela a été le cas aux USA.

	Apports conseillés en Vitamine D	
	en µg/j	en UI
Nourrisson	20 – 25	800 – 1 000
Enfant de 1 à 3 ans	10	400
Enfant de 4 à 12 ans	5	200
Adolescent(e) de 13 à 19 ans	5	200
Homme adulte	5	200
Femme adulte	5	200
Femme enceinte	10	400
Femme allaitante	10	400
Personne > 75 ans	10 – 15	400 - 600

Source : Apports nutritionnels conseillés pour la population Française (5)

Aux Etats unis et au Canada les apports ont été augmenté à 600 UI/J entre 1 an à 70 ans et à 800 UI/J au-delà (42).

En France, où les produits quotidiens ne sont pas systématiquement fortifiés en vitamine D, la consommation en vitamine D est habituellement basse.(43).

Depuis 2001 après un avis favorable donné par l'AFSSA et approuvé par la commission européenne, il existe, des laits et produits laitiers frais enrichis en vitamine D (à hauteur de

1 µg/100g pour le lait et de 1,25 µg/100g pour les produits frais), et depuis 2004 des huiles enrichies en vitamine D (à hauteur de 5 µg/100g).

Ces produits qui rentrent dans la mouvance des «alicaments» sont vendus par des entreprises privées agro-alimentaires à des coûts plus élevés.

DEUXIEME PARTIE:

L'HYPOVITAMINOSE D, SES FACTEURS DE RISQUES

1. DEFINITION DE L'HYPOVITAMINOSE D

Le stock en vitamine D de l'organisme est reflété par le taux sanguin de 25(OH)D qui est considéré au niveau international comme le meilleur marqueur du statut de l'organisme en vitamine D.

L'insuffisance en vitamine D a été définie comme étant un taux de vitamine D au-dessous duquel il existe des effets délétères pour la santé, et en particulier pour l'os. Cette méthode est dite « health-based reference values » (16, 44).

Ces définitions ont été reprises par un panel d'experts en 2010 et le seuil de 75 nmol/l (30 ng/ml) a été retenu comme le seuil optimum à atteindre (45).

Dans un article paru en 2011, le GRIO (groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose) propose les valeurs recommandées suivantes:

-carence en vitamine D < 10ng/ml soit < 25 nmol/l

-insuffisance en vitamine D de 10 à < 30 ng/ml soit de 25 à < à 75 nmol/l

-taux recommandés de 30 à 70 ng/ml soit de 75 à 175 nmol/l

-une possible intoxication surviendrait au-delà de 150 ng/ml soit 375 nmol/l (46).

Il n'y a pas actuellement de consensus pour le niveau de déficit sévère, certaines études prennent le seuil de 25 nmol/l soit 10ng/ml, d'autres 30 nmol/l soit 12 ng/ml .

Nous garderons ici les seuils qui ont servi à nos différentes recherches.

- la suffisance en vitamine D : 75 à 250 nmol/l (30 à 100 ng/ml) ;

- l'hypovitaminose D : < 75 nmol/l (< 30 ng/l) ;

  - *insuffisance* en vitamine D : 50 à 75 nmol/l (20 à 30 ng/ml) ;

  - *déficit* en vitamine D : 30 à 50 nmol/l (12 à 20 ng/ml) ;

  - *déficit sévère* en vitamine D : < 30 nmol/l (< 12 ng/ml) ;

  - vitamine D *indétectable* : < 10 nmol/l (< 4 ng/ml).

2. LIENS ENTRE VITAMINE D, PTH ET CALCIUM

La PTH augmente quand le taux de 25(OH)D descend en dessous de 75 nmol/l (30 ng/ml) et la définition de l'hypovitaminose D doit prendre en compte les effets délétères sur l'os.

Le seuil de 75 nmol/l pour la 25(OH)D a été retenu pour cette raison (44).

Il est admis qu'une concentration en vitamine D<30 nmol/l (12ng/ml) s'accompagne d'ostéomalacie (6, 16, 37).

L'insuffisance en vitamine D induit une élévation de la sécrétion de PTH et la PTH diminue chez ces sujets lorsqu'on leur donne de la vitamine D. JC Souberbielle et al. ont mesuré le taux de vitamine D dans une population de référence, en excluant tous les sujets ayant une vitamine D basse La limite supérieure des valeurs de référence de la PTH peut être baissée de 25 à 35%. Si on tient compte du statut vitaminique, la limite supérieure actuelle pour la PTH de 73 ng/l pourrait être diminué à 55 ng/l voire 48 ng/l (47). Une consommation importante de calcium permet une épargne vitaminique D mais n'est pas suffisante au long cours. Par contre, une alimentation pauvre en calcium aggrave les conséquences du déficit en vitamine D.

Steingrimsdottir et al. ont analysé, dans une étude transversale, la consommation de calcium alimentaire et le lien avec la PTH et la vitamine D. L'ingestion de calcium a été classée en 3 niveaux (< 800 mg/j, de 800 à 1 200 mg/j et > 1 200 mg/j). Chez les personnes avec un taux de vitamine D < 10 ng/ml (25 nmol/l), le taux de PTH était significativement plus élevé quand la consommation calcique était basse < 800 mg par rapport à des ingestas de calcium hauts > 1200

mg/j (p=0,04). Un taux de 25(OH)D > 18 ng/ml (45 nmol/l) était suffisant pour maintenir un taux de PTH idéal, quelle que soit la consommation calcique. Mais une consommation élevée de calcium, > 1 200mg/j, était insuffisante pour maintenir un taux idéal de PTH en présence d'une insuffisance en vitamine D (48).

3. LES AUTRES MARQUEURS BIOLOGIQUES

L'hypovitaminose D devrait s'exprimer biologiquement par la triade hypocalcémie, hypocalciurie, hypophosphorémie dues à l'hyperparathyroïdie secondaire ; une élévation des phosphatases alcalines (PAL) osseuses et des cross-laps urinaires. Les télopeptides C terminal du collagène de type I(CTx) et les télopeptides N terminal du collagène de type I (NTx) constituent les cross-laps dosés dans les urines et le sang. Ces télopeptides sont de petites protéines libérées lors de la dégradation du collagène osseux. Ce sont de bons marqueurs de la résorption osseuse. Leur concentration dans le sang et les urines est un reflet direct de la perte osseuse observée chez les femmes en période de ménopause (ostéoporose) et chez les patients traités par corticoïdes au long cours.

Plusieurs études ont montré que les examens biologiques de routine, comme la calcémie, la phosphorémie et les PAL n'étaient pas de bons marqueurs prédictifs d'hypovitaminose D.

Peacey et al, dans une étude rétrospective, ont calculé la fréquence de résultats anormaux de ces examens chez des patients avec une ostéomalacie biologique, (25(OH)D < 25 nmol/l et PTH > 54 ng/l.) La calcémie était normale chez 66% des patients, la phosphorémie chez 81% et les PAL chez 29%. Seulement 6% des patients avaient des résultats anormaux pour ces 3 examens et 20% d'entre eux avait ces 3 marqueurs normaux (49).

Dans l'étude de Steingrimsdottir et al., la calcémie était plus basse chez les patients avec un déficit sévère en vitamine D (<10 ng/ml) que chez les patients en insuffisance (> 18 ng/ml) mais de manière non significative (48).

Dans une étude prospective, Nisbet et al. ont comparé un score clinique aux examens biologiques de routine (25(OH)D, PTH, calcémie, phosphorémie et PAL) pour prédire une ostéomalacie. Celle-

ci était confirmée par une biopsie osseuse. Le score clinique a été très sensible mais peu spécifique. La PTH associée aux PAL ont été les meilleurs marqueurs pour diagnostiquer l'ostéomalacie (50).

La clinique associée au dosage de la vitamine D et de la PTH semble être pour ces auteurs les meilleurs moyens d'évoquer et de poser le diagnostic d'ostéomalacie.

4. CONSEQUENCES CLINIQUES DE L'HYPOVITAMINOSE D

Le tableau clinique associe habituellement, en fonction du degré de carence des douleurs musculaires et osseuses à une fatigue.

4.1. LES DOULEURS MUSCULAIRES

Elles sont mal définies à type de lourdeur, avec sensation de faiblesse musculaire pouvant aller jusqu'à l'impotence fonctionnelle. Le patient a des difficultés pour enfiler son manteau, passer l'aspirateur, porter un cabas…

La sensation de faiblesse musculaire au niveau des ceintures peut aller jusqu'au trouble de la marche, de la simple difficulté de la marche, lente, précautionneuse au début, puis dandinante « en canard », nécessitant le recours à une canne plus tardivement ; cette symptomatologie musculaire ne s'accompagne d'aucun signe neurologique déficitaire mais signe une ostéomalacie.

4.2. L'OSTEOMALACIE

Elle se manifeste par un tableau clinique douloureux au niveau des os, des muscles, une asthénie constante, un amaigrissement habituel. Des fissures très douloureuses ou des fractures complètes peuvent apparaître, surtout au niveau du col fémoral et sont parfois révélatrices de la maladie.

Les déformations squelettiques sont plus tardives et se voient surtout dans les formes graves.

Les radiographies montrent une hyper transparence osseuse particulière par l'aspect flou, «cotonneux» des contours et de la structure osseuse, donnant l'impression que les clichés sont de mauvaise qualité, et par le manque de contraste entre l'os et les tissus mous.

Les fissures ou stries de Looser-Milkman, réalisent des images linéaires, transparentes, perpendiculaires à la corticale osseuse, entourées de zones opaques siégeant préférentiellement au bassin, fémur, côtes, omoplate et clavicule. Ce sont des signes tardifs de l'ostéomalacie comme les déformations osseuses et/ou les fractures multiples.

En soins primaires et en urgences, les plaintes pour douleurs diffuses et fatigue sont des motifs fréquents de consultations et de répétition de consultations. L'examen clinique est normal, sans déficit neurologique ni musculaire, et sans limitation des amplitudes articulaires ou signe inflammatoire local.

Parfois sont retrouvées des douleurs à la palpation musculaire, des enthésopathies par exemple de la face antérieure du tibia.

La pauvreté de la clinique explique que cette hypothèse diagnostique soit rare ou du moins l'était jusqu'à ces dernières années où la vitamine D fait beaucoup parler d'elle (51-53).

5. LES FACTEURS DE RISQUE D'HYPOVITAMINOSE D

5.1. LIES AU PHOTOTYPE

La synthèse cutanée de vitamine D se fait à partir des rayons UV B (longueur d'ondes 290-315 nm), qui transforment la pro-vitamine D3 (le 7 dehydrocholestérol) en pré-vitamine D3 (précholécalciférol) (3).

La mélanine, responsable de la pigmentation cutanée et du phototype, absorbe une grande partie des rayons UV B, donc plus la peau est foncée, plus la photosynthèse est difficile.

Les personnes avec un phototype noir ont un taux de vitamine D plus bas que ceux ayant un phototype blanc (54).

Dans une étude chez 90 femmes noires et blanches âgées de 20 à 40 ans, Harris et al. ont montré que les femmes noires avaient une concentration en vitamine D plus basse, avec les mêmes variations saisonnières (55).

Lucas et al., ont montré, que les personnes avec la peau très foncée (phototype VI) nécessitaient une exposition 6 fois plus longue que les personnes de phototype II pour produire la même quantité de vitamine D (56).

5.2. LIES A L'AGE

Les personnes âgées ont une capacité plus faible à réaliser la photosynthèse cutanée de la vitamine D, leur concentration en pro-vitamine D3 au niveau cutané est plus faible que les personnes jeunes (3). Lors d'une même exposition solaire, elles produisent moins de pré-vitamine D3. Holick et al. ont exposé 6 volontaires âgés de 20 à 30 ans et 6 autres âgés de 62 à 80 ans, de phototype III à une énergie solaire de 32 Mj/cm² sur le corps entier dans une cabine spécialement aménagée émettant un rayonnement entre 260 et 360 nm. Le taux de vitamine D a été mesuré pendant 7 jours. Chez les sujets jeunes le taux de vitamine D est passé de 2,6±2,0 ng/ml à 30±10 ng/ml au bout de 24 heures pour ensuite décroitre doucement. Chez les personnes âgées, le taux est passé de 1,5±1,0 à 7,6±2,6 ng/ml (57). Ces difficultés à synthétiser la vitamine D lorsque la peau vieillit, ont été confirmées depuis par de nombreux auteurs.

5.3. LIES AUX MALADIES

Toutes les pathologies de malabsorption peuvent affecter le taux circulant de 25(OH)D (6). Parmi les plus fréquentes, la mucoviscidose, la maladie de Crohn, la maladie de Whipple, la maladie cœliaque et actuellement les chirurgies bariatiques notamment la technique par bypass sont des pourvoyeuses d'hypovitaminose D sévère.

Le foie réalise la première hydroxylation indispensable au processus d'activation de la vitamine D, toutes les pathologies sévères du foie, diminuant de plus de 90% le fonctionnement hépatique, vont empêcher une synthèse suffisante de 25(OH)D (6).

Le rein est l'organe principal de la formation de la 1,25(OH)2D.

L'insuffisance rénale, avec une clairance de la créatinine < 89 ml/min, va entrainer une diminution des taux de 1,25(OH)2D, une hypophosphorémie, une hypocalcémie et une hyperparathyroidie secondaire (6). A long terme, cela crée l'ostéodystrophie rénale. Dès que la clairance devient inférieure à 50 ml/min, la PTH doit être dosée et les patients doivent être supplémentés en vitamine D.

Les syndromes néphrotiques vont également abaisser les taux circulants de vitamine D par son excrétion substantielle dans les urines (6).

Des médicaments tels que les corticoïdes, certains anticonvulsivants, la rifampicine, les diurétiques thiazidiques, certaines trithérapies anti VIH, certains traitements anti-rejet, vont entrainer la destruction des métabolites de la vitamine D (6).

5.4. LIES A L'OBESITE

L'obésité va entrainer une séquestration de la vitamine D au niveau du tissu adipeux, diminuant ainsi sa biodisponibilité (6, 58).

5.5. LIES AU SEXE

La grossesse, la multiparité, l'allaitement qui entrainent des surconsommations de vitamine D pour assurer la calcification du squelette du bébé sont des facteurs de risques supplémentaires d'hypovitaminose D méconnus en France.

5.6. LIES A LA GEOGRAPHIE

La quantité d'UV qui arrive à la surface de la terre, dépend de la situation sur le globe (de la latitude, de la saison), de l'heure de la journée et de la pollution (3).

Le taux de vitamine D est significativement corrélé avec la latitude : plus on se rapproche de l'équateur (plus la latitude est basse) et plus le taux de vitamine D est haut (59-61).

L'étude française SUVIMAX, réalisée chez des sujets de 35 à 65 ans, a trouvé une concentration de 25(OH)D significativement plus haute dans le sud (latitude 43° Nord), que dans le nord (51° Nord) avec respectivement une concentration moyenne de 94+/-38 vs 43+/- 21 nmol/l (59).

De nombreuses études ont mis en lumière la variabilité du taux de 25(OH)D en fonction de la saison : maximum en été et minimum en hiver (59-62) .

Vieth et al, a particulièrement mis en évidence la variation saisonnière à la latitude 43°Nord chez 796 femmes âgées de 18 à 35 ans, le taux de 25(OH)D était maximum en Août et minimum en Février. Entre Novembre et Avril, la prévalence d'une vitamine D < 50 nmol/l était de 20 à 28% alors que de Mai à Septembre elle était < à 5% .Le taux de 25(OH)D descendait doucement entre Septembre et Décembre alors qu'il remontait très rapidement entre Avril et Mai, coïncidant avec l'arrivée des beaux jours (62).

Selon la latitude et la saison, les heures dans la journée où les rayons UV sont suffisants pour la photosynthèse de la vitamine D sont très différentes.

Samanek et al., ont étudié la durée d'exposition solaire nécessaire pour produire une dose de 200 à 600 UI/j de vitamine D sans créer d'érythème solaire chez des personnes de phototype clair (Fitzpatrick II) âgées de 19 à 50 ans (63). En Australie, en Janvier (été), une exposition de 15% du corps d'une personne de phototype II, pendant 2 à 14 minutes 3 à 4 fois par semaine à midi suffit pour couvrir les besoins en vitamine D. L'érythème solaire arrive vers 8 min d'exposition. Une exposition de 10 à 15 min 3 à 4 fois par semaine en dehors de la période solaire dangereuse, de 10 h à 15 h, semblait suffisante pour la photosynthèse D. Ce temps était plus long, de 10 à 30 min, en période hivernale.

A Boston, 42°nord, la photosynthèse était efficace en été toute la journée (de 7 à 17 h) alors qu'elle ne l'était que de 10 à 15 h en hiver (3).

En situation réelle, Nair-Shalliker et al ont montré qu'un taux de 89 nmol/l est atteint avec une énergie reçue en moyenne, de 700 mJ/cm² par semaine (64).

Ces observations ne peuvent s'étendre aux autres parties du globe du fait d'une très grande variabilité liée à la latitude, à la couche d'ozone et au climat de chaque pays

5.7. LIES A LA POLLUTION

Certaines études ont montré que la pollution notamment par l'ozone, diminuait la photosynthèse de la vitamine D. La pollution absorbe les UVB qui deviennent indisponible pour la synthèse cutanée de vitamine D (3).

5.8. LIES AU MODE DE VIE

Malgré un ensoleillement important, la prévalence de la carence en vitamine D est élevée dans les pays du Moyen Orient

Fonseca et al. ont montré que le taux de vitamine D était corrélé avec le lieu d'habitation : le taux de 25(OH)D était plus bas chez les femmes saoudiennes vivant dans un appartement que chez les femmes habitant dans une villa ou en zone rurale Les auteurs ont interrogé les femmes sur le temps passé en dehors de la maison. La concentration de 25(OH)D était significativement plus basse chez les femmes qui passaient moins de 30 minutes par jour hors de chez elles (65).

Islam et al. au Bengladesh , avaient aussi retrouvé le temps passé en dehors de la maison comme facteur de risque de carence en vitamine D (66).

Ganage et al. ont montré, chez des volontaires âgés de 30 à 50 ans, que le déficit en vitamine D était plus fréquent chez les femmes habitant en ville. La vie urbaine était un facteur prédictif de carence en analyse multivariée (67).

Les personnes vivant en milieu rural ou en maison ont plus facilement la possibilité de s'exposer au soleil, soit par leur profession agricole, soit dans leur patio à l'abri des regards.

Le nombre de sorties du domicile et le temps passé en extérieur sont donc à évaluer, encore faut-il que ces sorties exposent la peau au soleil. Or dans beaucoup de pays du moyen orient mais aussi dans la plupart des pays actuellement, les vêtements couvrants portés en permanence diminuent voire empêchent la synthèse cutanée de vitamine D

Une étude in-vitro a été réalisée avec 15 sortes de tissus différents, pour recouvrir des cultures de cellules cutanées exposées au soleil. La synthèse de la pré-vitamine D a varié en fonction du type et de l'épaisseur du tissu. La production cellulaire a été nulle avec l'utilisation d'un tissu en polyester noir opaque, très souvent utilisé pour la confection de vêtements couvrants (68).

Ceci avait déjà été mis en évidence par une étude où des volontaires avaient été exposés à une dose définie d'UVB avec différents types de vêtements, coton, laine ou polyester, noirs ou blancs. Après une exposition par des UVB, durant 40 minutes, à une dose minimale érythémateuse (MED) ou même à 6 MED, aucun vêtement n'a permis la production de vitamine D, les vêtements noirs absorbent les UVB à 98,6% contre 47,7% pour les vêtements blancs (69).

5.9. LIES AUX HABITUDES DE PROTECTION CUTANEE

Des campagnes de sensibilisation informent régulièrement le grand public du risque de cancer en cas de surexposition solaire mais surtout des brûlures par coups de soleil.

La protection cutanée lors de l'exposition solaire comporte l'emploi systématique de crèmes solaires, notamment durant l'enfance, le port de vêtements longs et une exposition en dehors des heures les plus chaudes.

Les crèmes solaires sont considérées comme des écrans qui absorbent complètement les UVB et bloquent la synthèse de vitamine D. En fait, les crèmes solaires permettent la transmission d'une fraction des UV égale à 1/SPF (Sun Protection Factor) de la fraction totale (par exemple : un indice de protection 15 ne bloque pas 1/15ème soit 7% des UV) Pour avoir l'effet noté sur les notices, il faudrait une application de 2 mg/cm², quantité qui n'est pas appliquée dans la vraie vie (70) De ces considérations, il ressort que l'hypovitaminose D n'est pas liée à l'utilisation de crème solaire (70-73).

TROISIEME PARTIE

PREVALENCE DE L'HYPOVITAMINOSE D

TRAVAUX DU DEPARTEMENT DE MEDECINE GENERALE

1. INTRODUCTION

En France les recommandations de supplémentation en vitamine D concernent les nourrissons avant deux ans, les femmes enceintes et les personnes âgées institutionnalisées.

Pour le reste de la population, l'on considère que l'alimentation et le soleil suffisent.

L'enquête nationale SUVIMAX réalisée de novembre 1994 à avril 1995, a enrôlé 15 000 volontaires sains dont 13 000 sont allés au bout de l'étude. Un sous-groupe de 1569 sujets, 765 hommes (âge compris entre 45 à 65 ans) et 804 femmes (âge compris entre 35 et 60 ans) répartis dans toute la France a été étudié pour son statut vis-à-vis de la vitamine D.

Quatorze pour cent de cette population avait un taux de vitamine D < 30 nmol/l avec un gradient Nord/Sud significatif (déficience plus importante au Nord 29% qu'au Sud 7 %).

200 personnes étaient originaires de la région Rhône-Alpes, latitude 45°N. Dans ce sous- groupe, la prévalence d'un taux de vitamine D < 30 nmol/l était de 9% et la moyenne du taux de 25(OH)D a été mesuré à 62 ± 27 nmol/l (59)

L'enquête ENNS (Etude Nationale Nutrition Santé) réalisée en 2006 a inclus 3115 adultes âgés de 18 à 74 ans. Cinq mille neuf cent quarante-deux (5942) foyers ont eu un contact téléphonique sur les 6267 sélectionnés, 1675 enfants ont aussi été inclus. Dans cette enquête le seuil de normalité de la vitamine D a été fixé à 50 nmol/l. La déficience sévère était fixée < 5 ng/ml soit12,5 nmol/l et n'a été trouvée chez aucun sujet dans cette enquête. La déficience modérée entre 5 et 10 ng/ml soit 12,5 nmol/l à 25 nmol/l concernait 4,4% de cette population. Le déficit entre 10 et 20 ng/ml soit

25 à 50 nmol /l touchait 36,7% des personnes.(74, 75).

De très nombreuses études dans le monde trouvent une hypovitaminose sévère dans les populations jeunes

2. LES JEUNES FEMMES PORTANTS DES VETEMENTS COUVRANTS

2.1. UNE HYPOVITAMINOSE D SEVERE

Lors d'un remplacement, Sonia Belaid interne de médecine générale a été confrontée à une situation clinique de douleurs musculaires et osseuses, chez une jeune femme portant le voile.

Ne trouvant pas de cause évidente à ce tableau clinique qui perdurait, elle a hospitalisé cette patiente. Le diagnostic a été « carence sévère en vitamine D ». Le traitement a guéri cette patiente .Surprise, S.Belaid a voulu axer son travail de thèse sur la fréquence de cette carence chez les femmes portant des vêtements couvrants Directrice de thèse, j'ai accepté ce sujet. **Une hypovitaminose D sévère a été trouvée chez 99% des femmes couvertes incluses** (76).

Presse Med. 2008; 37: 201-206
© 2007 Elsevier Masson SAS.
Tous droits réservés.

en ligne sur / *on line on*
www.masson.fr/revues/pm
www.sciencedirect.com

La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale

Sonja Belaid[1], Ambroise Martin[1], Anne-Marie Schott[2], Martine Laville[3], Marie-France Le Goaziou[1]

1. Université Claude Bernard, F-69008 Lyon, France
2. DIM des hospices civils de Lyon, F-69003 Lyon, France
3. Hôpital Édouard Herriot, F-69437 Lyon Cedex 3, France

Reçu le 14 mars 2007
Accepté le 20 juin 2007

Disponible sur internet le :
3 décembre 2007

Correspondance :
Sonja Belaid, Université Claude Bernard, 8 avenue Rockefeller, F-69008 Lyon, France.
belsony@yahoo.fr

Summary

Hypovitaminosis D among 18-to-49-years-old women wearing concealing clothes, an ignored reality in general practice

Background > *Although the morbidity and mortality of vitamin D deficiency are well known in the elderly and among children, doctors are unlikely to consider it as a diagnosis in young adults, even when it is symptomatic. Numerous additional examinations are thus unnecessarily prescribed, while diagnosis is delayed. After observing several cases of severe vitamin D deficiency among women aged 18 to 49 years who wore concealing clothing, we conducted an investigation of the prevalence of this vitamin deficiency in this community. We asked ourselves 2 questions: What proportion of women in this population has a vitamin D deficiency and how severe is it? Are general practitioners (GPs) aware of this problem?*

Methods > *A cross-sectional study was conducted in Lyon, located at a latitude 45N. We included women aged 18 to 49 years, who wore concealing clothes, and consulted their GP from November 2005 through March 2006 and had no disease likely to cause hypovitaminosis D. Physicians completed a questionnaire and*

Résumé

Introduction > Après avoir diagnostiqué, au cours de notre pratique ambulatoire, plusieurs cas d'hypovitaminose D sévère chez les femmes de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, la réalisation d'une enquête de prévalence de la carence en vitamine D nous est apparue nécessaire. Le risque d'une hypovitaminose D sur le long terme est avant tout osseux, avec l'apparition insidieuse d'une fragilité osseuse pouvant conduire à une ostéoporose précoce.

Nous nous sommes posé 2 questions : les femmes voilées vivant dans la région lyonnaise sont-elles carencées, si oui, quel est le degré de ce déficit ? Les médecins généralistes connaissent-ils ce problème ?

Méthode > Une enquête de prévalence en région lyonnaise a inclus toutes les femmes de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants consultant en ambulatoire de novembre 2005 à mars 2006. Elles ne devaient pas avoir un état ou une maladie responsable d'une hypovitaminose D. Les médecins volontaires, après avoir reçu l'accord de leurs patientes, ont rempli un questionnaire et ont prescrit le dosage sérique de la vitamine 25 (OH)D. Des corrélations entre l'hypovitaminose D et l'âge, la parité, l'existence de pathologies associées, de signes cliniques, les traitements habituels ont été recherchées.

doi: 10.1016/j.lpm.2007.06.024

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 21/03/2010

collected serum for a vitamin 25 (OH)D assay. We looked for correlations between vitamin D deficiency and several factor: ages, parity, associated diseases, and clinical signs.

Results > The study included 96 women. Defining hypovitaminosis D at a threshold of 53 nmol/L or 75 nmol/L, we found a prevalence of 99%, and 72.6% of the women had symptoms. Using a stricter threshold of 30 nmol/L, below which secondary hyperparathyroidism can appear and reduce bone mass, we found a prevalence of 82.5%, 71% of whom were symptomatic. The failure to prescribe vitamin D supplementation during the previous 3 months for 99% of these women indicates that GPs are not aware of this issue.

Conclusion > These results highlight the endemic character of vitamin D deficiency in a population of young women of childbearing age, usually in good health. GPs must be involved in targeted activities to screen for and prevent vitamin D deficiency among this population, because food sources provide minimal quantities of vitamin D.

Résultats > Quatre-vingt-seize femmes ont été incluses dans l'étude. En considérant le seuil de 53 ou de 75 nmol/L, nous avons observé une prévalence de 99 % avec 72,6 % de femmes symptomatiques. Avec un seuil ≤ 30 nmol/L, en dessous duquel apparaît une hyperparathyroïdie secondaire réactionnelle, responsable d'une diminution du capital osseux, la prévalence était de 82,5 % de femmes dont 71 % symptomatiques. Concernant l'attitude des médecins généralistes, cette étude a mis en évidence que 99 % de ces femmes n'avaient reçu aucune supplémentation en vitamine dans les 3 mois précédents.

Conclusion > Nous avons mis en évidence le caractère endémique de cet état de carence en vitamine D dans une population jeune, habituellement en bonne santé et en âge de procréer, et montré que des efforts restent à faire dans le diagnostic et la prise en charge. Le médecin généraliste est au cœur de cette problématique par une action ciblée de prévention par la supplémentation en vitamine D, puisque, contrairement aux autres vitamines, elle est très peu apportée par l'alimentation.

La vitamine D peut être synthétisée par l'organisme, elle appartient au groupe des vitamines liposolubles (groupe ADEK). La vitamine D circulante a une origine exogène par l'alimentation et une origine endogène, par synthèse cutanée sous l'action des rayons ultraviolets. La voie endogène de la synthèse de la vitamine D constitue la principale source de vitamine D, elle est plus importante que la voie alimentaire. La production cutanée joue un rôle majeur dans la constitution des réserves en vitamine D. La vitamine D est à la fois une vitamine et une hormone, et elle a un rôle central dans l'homéostasie phosphocalcique [1].

Ce qui était connu

- **Le risque d'ostéomalacie existe** lorsque la concentration sérique en vitamine D est ≤ 30 nmol/L.
- **Quatorze pour cent de la population générale** selon l'étude Suvimax ont une concentration sérique ≤ 30 nmol/L.

Ce qu'apporte l'article

- **Le caractère endémique de l'hypovitaminose D sévère** chez les femmes de 19 à 49 ans portant des vêtements couvrants dans la région Rhône-Alpes.
- **La nécessité de réaliser un dosage de vitamine D** chez les femmes jeunes souffrant de douleurs ostéomusculaires et/ou de fatigue chronique, en particulier lorsqu'elles portent des vêtements couvrants.
- **L'absence de prescription de vitamine D** à titre préventif dans cette population par les médecins.

L'hypovitaminose D chez l'adulte jeune n'est pas toujours dépistée, voire envisagée comme diagnostic de première intention par les médecins lorsqu'elle est symptomatique. Ceci occasionne la prescription de nombreux examens paracliniques, dont certains sont invasifs et coûteux, mais également un retard au diagnostic [2]. Ce déficit chronique en vitamine D n'est pas sans complications sur l'organisme : une carence à long terme en vitamine D provoque une hyperparathyroïdie secondaire voire, lorsque la carence est installée, une ostéomalacie.

La découverte en pratique ambulatoire de plusieurs cas d'hypovitaminose D sévère chez des femmes de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, corroborée par une revue de la littérature, nous a conduits à la réalisation d'une étude descriptive du statut vitaminique des femmes portant des vêtements couvrants, afin de mesurer la réalité de ce phénomène et sa prévalence dans cette catégorie de femmes jeunes.

Méthodes

Nous avons effectué une recherche documentaire dans Medline, en anglais et en français, sans restriction sur la date de parution, avec les mots clés : « *vitamin D* », « *young* », « *women* », « *veiled* », « *deficiency* », « *complications* », « *cardiovascular disease* », « *cancer* », « *diabetes mellitus* », « *infection* ».

Population étudiée

Cette étude a été réalisée auprès de médecins généralistes libéraux de la région de l'Est lyonnais, choisis uniquement en fonction de leur lieu d'exercice, du mois de novembre 2005 au mois de mars 2006.

Il s'agissait d'une étude descriptive du statut vitaminique des femmes portant un vêtement couvrant. Les médecins volontaires ont rempli un questionnaire et ont prescrit un dosage sérique de la vitamine 25 (OH)D à toutes les femmes portant des vêtements

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 21/03/2010

couvrants ayant donné leur accord. Étaient éligibles toutes les femmes de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants qui consultaient au cabinet, quel que soit le motif. Le vêtement couvrant correspondait à tout type de voilage porté de manière permanente en précisant sur le questionnaire si le voile recouvrait le visage des femmes, pour mesurer l'influence de ce facteur sur la concentration sérique en vitamine D. Les critères d'exclusion étaient : tout facteur qui pouvait intervenir sur le métabolisme de la vitamine D, à savoir les antécédents d'insuffisance rénale ou hépatique, de malabsorption, de malignité, une aménorrhée > 3 mois, une anorexie, une grossesse ou une lactation en cours, un traitement affectant le métabolisme phosphocalcique (diurétique, anticonvulsivants, corticothérapie récente > 8 jours).

Le dosage sérique de la vitamine D était fondé sur le principe de la chimiluminescence. L'appareil de dosage et les réactifs étaient ceux de la société Sorin, l'automate utilisé a été le « Liaison ». Les normes du laboratoire Mérieux étaient comprises entre 53 et 150 nmol/L quels que soient l'époque de l'année et le sexe. Le seuil de détection des valeurs basses était à 7 nmol/L. Les variances de la répétabilité et de la reproductibilité du test utilisé étaient respectivement de 6 et de 11 %.

Statut sérique en vitamine D de la population étudiée

Selon la littérature, plusieurs stades d'hypovitaminose D sont définis. Bischoff *et al.* et Chapuy *et al.* ont proposé des seuils à 75 et 78 nmol/L [3,4], à partir desquels la parathormone commencerait à augmenter sans que l'on connaisse exactement l'impact sur l'os des femmes jeunes. La plupart des études sur les conséquences osseuses de l'hypovitaminose D ont été réalisées sur des personnes âgées voire très âgées, dont la physiologie est très différente de celle de la personne adulte. Les 2 principaux laboratoires français (Pasteur-Cerba et Mérieux) qui réalisent le dosage de la 25(OH) vitamine D ont défini les seuils :

- déficit sévère : concentration sérique ≤ 15 nmol/L ;
- déficit modéré : concentration sérique comprise entre 16 et 30 nmol/L ;
- insuffisance modérée : concentration sérique comprise entre 31 et 53 nmol/L.

Nous avons utilisé ces seuils. En dessous de 30 nmol/L, il existe une hyperparathyroïdie secondaire avec augmentation du renouvellement osseux et diminution de la masse osseuse au niveau de la hanche [4]. Entre 31 et 53 nmol/L, l'augmentation sérique réactionnelle de la parathormone existerait déjà, tout en restant dans les limites de la normale [5].

Analyse des données

Les données, recueillies manuellement par les médecins généralistes, ont été anonymisées puis saisies sur le logiciel EPI-Info. Les tests de χ^2, de Student et d'analyse de variance ont été utilisés pour mettre en évidence l'existence de corrélations entre l'hypovitaminose D et l'âge, la parité, l'existence de maladies associées, de signes cliniques, les traitements habituels.

Résultats

Caractéristiques de la population étudiée

Quatre-vingt-seize femmes ont été incluses dans cette étude par 11 médecins de la zone géographique définie. L'âge moyen était de 35 ans et 3 mois, avec un écart-type de 8 ans et 9 mois. L'âge médian était de 34 ans. Le nombre moyen de naissances par femme était de 2,51. La médiane était de 3 enfants par femme, avec un minimum à 0 et un maximum à 8 enfants par femme. Quatre-vingt-sept femmes (90,6 % de la population étudiée) ne portaient pas de voilage couvrant le visage.

Statut vitaminique

Le *tableau I* montre la répartition de la population étudiée selon le degré de carence. La concentration sérique moyenne en vitamine D de la population étudiée était de 19 nmol/L, avec un écart-type de 14 nmol/L, la médiane était de 16,5 nmol/L, autrement dit 50 % de la population étudiée avait une concentration sérique en vitamine D < 17 nmol/L. La concentration la plus élevée était à 85 nmol/L et concernait 1 seule femme ; la concentration la plus basse était indosable selon la méthode utilisée par le laboratoire (13 femmes étaient dans cette situation) et 99 % des autres femmes avaient une concentration sérique < 75 nmol/L.

Cette enquête n'a pas permis de mettre en évidence de corrélation statistiquement significative entre la concentration sérique moyenne de vitamine D et les différentes classes d'âge, le type de voilage (visage couvert/non couvert), et la parité.

Statut vitaminique et aspects cliniques

Soixante-douze virgule six pour cent (72,6 %) de la population carencée (ayant une concentration < 53 nmol/L) avaient un ou plusieurs signes cliniques (*tableau II*). L'item « Autre » regroupe des signes cliniques chroniques pour lesquels aucune cause n'a été trouvée, tels que des céphalées (2 femmes), des troubles des phanères (1 femme), une dyspnée (1 femme).

TABLEAU I

Répartition de la population selon le degré de carence en vitamine D

État	Effectif (%)
Déficit sévère	44 (45,8)
Déficit modéré	35 (36,5)
Insuffisance modérée	16 (16,7)
Normal (≥ 75 nmol/L)	1 (1)
Total	96 (100)

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 21/03/2010

TABLEAU II

Signes cliniques observés chez les patientes ayant une concentration sérique de vitamine D < 53 nmol/L

Clinique	Effectif (%)
Asthénie	48 (50)
Douleur osseuse	28 (29,2)
Douleur musculaire	25 (26)
Faiblesse musculaire	4 (4,2)
Autre	4 (4,2)

Discussion

Statut vitaminique

Avec 99 % de femmes ayant une concentration sérique < 53 nmol/L, nous avons observé le caractère endémique de la carence en vitamine D dans une population de femmes jeunes. Comparer ces résultats aux autres études a été difficile, car la définition des niveaux de carence variait selon les auteurs. Le seuil de 75 nmol/L [3] a été établi chez des personnes plus âgées dont on sait que le métabolisme osseux est différent de celui de la femme âgée de 18 à 49 ans, chez laquelle il existe l'intervention de nombreux facteurs, notamment hormonaux. Si nous avions retenu ce seuil comme seuil de normalité, nous aurions obtenu la même prévalence de 99 % d'hypovitaminose D dans cette population.

Les caractéristiques des populations étudiées dans la littérature étaient différentes de celles de notre population, notamment au niveau de l'âge, de la période d'étude, de la latitude, des origines ethniques, des habitudes de vie. Tous ces facteurs influencent la concentration sérique en vitamine D dans des proportions encore mal définies.

L'étude réalisée en hiver 1997 sur 200 individus, par Chapuy *et al*. [4] dans le cadre de l'enquête nationale Suvimax, a montré que 9 % de la population de la région Rhône-Alpes, latitude 45°N, avaient une concentration sérique de vitamine D $\leq$ 30 nmol/L. La concentration sérique moyenne en vitamine D du sous-groupe rhône-alpin a été mesurée à 62 $\pm$ 27 nmol/L. Dans la population globale étudiée (1569 individus), la proportion de la population avec une concentration $\leq$ 30 nmol/L passait à 14 %, avec un gradient nord/sud significatif (déficience plus importante au nord qu'au sud).

Une étude italienne de prévalence [6] réalisée en hiver auprès de 59 femmes en bonne santé, au mode de vie européen, a montré que 27,6 % de cette population avait une concentration sérique en vitamine D $\leq$ 30 nmol/L. Cette étude a mis en évidence, malgré son petit effectif, l'existence d'une hypovitaminose D dans un échantillon d'une population qui n'est pas considérée habituellement comme une population à risque. L'Italie fait partie des pays qui n'ont pas de politique de supplémentation des aliments d'usage quotidien, contrairement aux États-Unis. Cependant, une action globale ne semblerait pas être suffisante ; il persisterait, selon l'étude NHANES III, sur 2 418 femmes âgées de 19 à 59 ans, 40 % de carence en vitamine D (concentration sérique < 37,5 nmol/L) chez les femmes noires non hispaniques, contre 28,8 % dans la population globale, ce qui peut faire discuter une action plus ciblée pour les populations considérées « à risque » [7].

Le port de vêtements couvrants pourrait être un facteur aggravant, ce qui est difficile d'affirmer avec certitude étant donné l'absence, dans notre enquête, de population témoin. Des travaux *in vitro* [8] et *in vivo* [9–11] ont été réalisés pour étudier l'influence des vêtements couvrants sur la concentration sérique de la vitamine D. L'étude *in vitro* a mis en évidence l'impact de la luminosité directe sur la synthèse cellulaire de prévitamine D à partir du 7-déhydrocholestérol. La synthèse de prévitamine D variait en fonction du type et de l'épaisseur du tissu, avec une production cellulaire nulle lorsque l'atténuation solaire était totale (utilisation d'un tissu en polyester noir, très souvent utilisé pour la confection de vêtements) [8]. Une étude turque [9] comparative a permis de mettre en évidence l'existence d'une augmentation du risque de carence en vitamine D en fonction du mode vestimentaire. La concentration sérique moyenne en vitamine D était significativement plus faible dans le groupe portant des vêtements couvrants. Une seconde étude turque [10], réalisée chez 89 jeunes filles, a comparé la concentration sérique en vitamine D en fonction des différents styles vestimentaires, et a mis en évidence que le groupe de jeunes filles ayant des vêtements couvrants avait une concentration sérique moyenne en vitamine D significativement plus faible que le groupe au style vestimentaire occidental.

Notre étude a été réalisée durant la période hivernale ; il existe une variation de la concentration sérique en vitamine D en fonction des saisons, avec une concentration plus abaissée en hiver. Si l'on tenait compte d'une variation de 33 % entre été et hiver, obtenue à partir d'études qui ont porté sur la variation saisonnière de la concentration sérique en vitamine D, on observerait une concentration moyenne théorique attendue chez notre population de 25 nmol/L, avec un écart-type théorique de 19 nmol/L. Il a été constaté que plus les concentrations en vitamine D étaient basses, moins les écarts entre les valeurs saisonnières étaient significatifs, avec un aplatissement de la courbe de variation au cours de l'année [11,12]. Tout cela laisserait présager dans notre population un état carencé tout au long de l'année, sans retour vers un statut vitaminique normal, avec l'installation d'une hyperparathyroïdie secondaire, responsable sur le long terme d'une fragilisation de l'os d'apparition insidieuse. Peu d'informations sont disponibles pour définir le niveau sérique en 25(OH)D chez les adultes jeunes, à partir duquel le maintien d'un métabolisme normal du calcium et du pic de masse osseuse est assuré. Des études ayant permis de mettre en évidence une corrélation négative entre la DMO (densité minérale osseuse) et le statut vitaminique ont été menées [13], et laisseraient entendre

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 21/03/2010

qu'une carence en vitamine D est responsable d'une fragilisation de l'os et peut induire à long terme une ostéoporose chez l'adulte jeune. Des études plus approfondies sont nécessaires.

Notre étude a porté sur des femmes en âge de procréer. On connaît les conséquences maternelles et fœtales d'une telle hypovitaminose D [14], c'est pourquoi, au vu de nos résultats, il est urgent d'agir.

Manifestations cliniques

Il n'a pas été possible d'établir une corrélation entre le degré de carence en vitamine D et le nombre de signes cliniques des patients, du fait du manque de puissance de notre étude. Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre le type de signe clinique et la concentration sérique moyenne en vitamine D. Ainsi, parmi les femmes qui se plaignaient de faiblesse musculaire, la concentration sérique moyenne était de 12,7 nmol/L contre 19,2 nmol/L pour celles qui ne s'en plaignaient pas. La différence n'était pas significative selon le test de Student. Pour ce qui était des douleurs osseuses, il a été noté une concentration sérique moyenne de 15,7 nmol/L contre 20,3 nmol/L chez celles qui ne s'en plaignaient pas. La différence n'était pas significative, comme pour les autres manifestations fonctionnelles (asthénie et douleur musculaire).

Il demeure un grand nombre de femmes carencées qui peuvent être asymptomatiques, 28 % dans notre étude. L'hypovitaminose D, même lorsqu'elle est sévère, n'est pas un diagnostic facile à faire, parce qu'elle n'est pas toujours symptomatique et son expression n'est pas toujours spécifique. Avant que l'aspect clinique caractéristique de l'ostéomalacie, stade avancé de la carence en vitamine D, ne soit manifeste, l'hypovitaminose D sévère peut être silencieuse ou consister en un syndrome de douleur musculosquelettique persistante, banale.

Cette étude a bien mis en évidence cette problématique. Si 72,6 % de la population carencée était symptomatique, aucune corrélation significative n'a pu être établie entre le degré de la carence et les manifestations fonctionnelles répertoriées, même lorsque le déficit en vitamine D était sévère. La présence d'aucun des signes n'était corrélée de manière significative avec le statut vitaminique, alors que ces signes, isolés ou associés, étaient présents chez une part non négligeable de la population étudiée. L'asthénie demeure un signe peu spécifique, dont l'appréciation reste très variable selon les médecins et les patients. Il en est de même pour les autres signes cliniques étudiés.

Une étude nord-américaine [15] a montré que 91,6 % des patients symptomatiques (tableau chronique de douleur non spécifique depuis au moins 2 mois, réfractaire aux antalgiques habituels) avaient une déficience en vitamine D, c'est-à-dire une concentration sérique $\leq$ 50 nmol/L. La recherche d'une hypovitaminose D chez une personne ayant des douleurs chroniques semblerait nécessaire au vu de ces résultats.

Une étude française [16] a montré qu'aucune corrélation n'a été établie entre le statut vitaminique et les manifestations fonctionnelles étudiées, à savoir la recherche de douleurs des ceintures et/ou membres ; 78,3 % des hommes et des femmes, dont la concentration sérique en vitamine D était < 12,5 nmol/L, ne se plaignaient d'aucune douleur.

L'hypovitaminose D pourrait donc rester pendant une longue période non diagnostiquée. Une étude néerlandaise [2] a rapporté une durée moyenne de 59 mois, le piège potentiel étant de cataloguer les patients de « psychosomatiques », le fameux syndrome méditerranéen, un diagnostic trop souvent envisagé en première intention face à un tableau devenu chronique, peu spécifique, pouvant associer une asthénie, des douleurs diffuses, une faiblesse musculaire. Cela peut s'expliquer par la méconnaissance de ce problème par les médecins, qui n'envisagent pas devant un tel tableau de rechercher une hypovitaminose D chez des femmes jeunes en bonne santé, ce qui conduit ainsi à une chronicisation du tableau avec une dégradation de la qualité de vie. Deux études suisses du même auteur [17,18] ont confirmé cette situation. Trente-trois femmes, chez lesquelles une hypovitaminose sévère a été diagnostiquée, ont été incluses. Les médecins avaient d'abord diagnostiqué une maladie psychosomatique chez 90,9 % de la population étudiée, alors que ces femmes avaient une carence avérée en vitamine D (concentration < 21 nmol/L). La durée moyenne entre la première consultation et l'établissement du diagnostic était, dans ces études, de 2,53 années. Tous ces résultats viennent confirmer ceux obtenus, à savoir les faibles sensibilité et spécificité du tableau clinique d'hypovitaminose D et la difficulté à faire un diagnostic. La recherche d'une hypovitaminose D doit se faire si la patiente appartient à un groupe à risque, bien sûr lorsqu'elle est symptomatique, mais aussi lorsqu'elle ne l'est pas.

Le taux d'efficacité complète du traitement par supplémentation en vitamine D était de 66,7 % avec une diminution statistiquement significative des manifestations fonctionnelles et de la consommation médicamenteuse à visée antalgique [18].

De nombreuses questions se posent après ce travail.

- Qu'en est-il de la carence en vitamine D chez les autres femmes de 18 à 49 ans vivant en Rhône-Alpes ?
- Quelle est la posologie en vitamine D nécessaire pour rétablir des concentrations sériques normales ?
- Quelle dose de vitamine D faudrait-il ensuite donner chaque année à ces femmes ?

La normalisation de la concentration sérique de vitamine D est-elle susceptible de réduire, voire de supprimer les symptômes musculosquelettiques et la fatigue, symptômes souvent associés ?

Conflits d'intérêts : aucun

Remerciements : Ce travail a bénéficié de la logistique du département de médecine générale de Lyon. Nous remercions les médecins généralistes qui ont accepté de participer à cette étude et le Dr Zerbib du département de médecine générale de Lyon. Nous remercions également Mme Chapuy pour les compléments d'information qu'elle nous a fournis.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 21/03/2010

Références

[1] Basdevant A, Laville M, Lerebours E. Traité de nutrition clinique de l'adulte. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 2001.

[2] Nellen JF, Smulders YM, Frissen PH, Slaats EH, Silberbusch J. Hypovitaminosis D in immigrant women: slow to be diagnosed. Br Med J 1996;312:570-2.

[3] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006;84:18-28.

[4] Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 1997;7:439-43.

[5] Peacock M. Effects of calcium and vitamin D insufficiency on the skeleton. Osteoporos Int 1998;8:S45-51.

[6] Carnevale V, Modoni S, Pileri M, Di Giorgio A, Chiodini I, Minisola S *et al.* Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: Seasonal and gender differences. Osteoporos Int 2001;12:1026-30.

[7] Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. Bone 2002;30:771-7.

[8] Salih FM. Effect of clothing varieties on solar phtosyntheis of previtamin D3: an *in vitro* study. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2004;20:53-8.

[9] Budak N, Çiçek B, Sahin H, Tutus A. Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D level: Is there any difference according to the dressing style of the female university students. Int J Food Sci Nutr 2004;55:569-75.

[10] Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. J Womens Health Gend Based Med 2001;10:765-70.

[11] Miravet L, Gueris J. Références en biologie clinique. Elsevier: Paris; 1990. (p. 167–179).

[12] Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. Osteoporos Int 2001;12:931-5.

[13] Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. J Bone Miner Res 2000;15:1856-62.

[14] Daaboul J, Sanderson S, Kristensen K, Kitson H. Vitamin D deficiency in pregnant and breast-feeding women and their infants. J Perinatol 1997;17:10-4.

[15] Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of Severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. Mayo Clin Proc 2003;78:1463-70.

[16] Neveur L. Recherche d'une hypovitaminose D : étude comparative entre 3 groupes de population (turque, maghrébine et française). Thèse de médecine, Besancon. 1992.

[17] De Torrenté de la Jara G, Pécoud A, Favrat B. Female asylum seekers with Muskuloskeletal pain: the importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. BMC Fam Pract 2006;7:4.

[18] De Torrenté de la Jara G, Pécoud A, Favrat B. Muskuloskeletal pain in female asylum seekers and hypovitaminosis D3. BMJ 2004;329:156-7.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 21/03/2010

Ce premier travail était une étude pilote simple pour confirmer ou infirmer un phénomène méconnu des praticiens de soins primaires.

Bien que la littérature internationale révèle la fréquence de ces situations dans des zones géographiques (les banlieues) et des situations similaires (populations couvertes d'origine étrangères souvent) aucune donnée n'existait en France.

2.2. DES TRAVAUX ANCIENS MONTRAIENT QUE LE VOILE EST UN FACTEUR DE RISQUE D'HYPOVITAMINOSE D

Le vêtement couvrant comme facteur de risque d'hypovitaminose D est connu dans de nombreux pays où le voile est traditionnellement porté par les femmes.

2.2.1. EN TURQUIE

En 2001 Guzel R et ses collaborateurs ont réalisé une étude cas témoins. Entre Août et Septembre 1999, ils ont recruté 30 femmes portant un voile noir ne laissant voir que les yeux, les mains étaient couvertes par des gants et 30 témoins vêtues à l'occidentale.

Les deux groupes étaient non-fumeurs, avaient un BMI similaire, le même nombre d'enfants et les mêmes consommations alimentaires en particulier de calcium et un âge moyen de 30 ans.

Les femmes voilées s'exposaient moins au soleil, sortaient moins et avaient un niveau d'éducation plus bas que les femmes non voilées et ceci de manière très significative pour les trois items.

Les jeunes femmes voilées avaient un taux de vitamine D très inférieur au taux des femmes non voilées, 33,1±16 ng /ml contre 53,9 ±27,3 ng/ml ($p< 0,001$) mais cependant assez élevé. Les auteurs expliquent ces données par le fort ensoleillement de cette région, les biologies faites en été et la possibilité qu'avaient les femmes voilées de s'exposer au soleil dans les cours de leur maison. Le voile apparait bien comme le facteur principal à l'origine des taux inférieurs de vitamine D par rapport aux femmes non voilées (77).

2.2.2. AU LIBAN

MH Ganage-Yared a conduit cette étude de janvier à avril 1999; 99 hommes et 217 femmes âgées de 30 à 50 ans ont été recrutés sur le mode du volontariat dans un centre communautaire. Les participants venaient de différents lieux ruraux et urbains. 51 femmes portaient le voile. L'insuffisance en vitamine D dans cette étude a été définie inférieure à 12 ng/ml (30 nmol/l).

La moyenne du groupe était de 9,7 ± 7,1 ng/ml soit 25,25 ± 17,7 nmol/l.

72,8% de la population avait un taux < à 12 ng/ml (30 nmol/l) dont 82;9% des femmes et 48,5% des hommes et 30,7% de la population avait un taux < à 5 ng/ml (12,5nmol/l) dont 41,5% de femmes.

Le voile était le facteur principal de cet état puisque 61,8% des femmes voilées étaient très carencées contre seulement 7,1% des hommes.

Les ruraux avaient des taux de vitamine D meilleurs. La consommation alimentaire de vitamine D est très basse, en moyenne 100 UI/j. La PTH augmentait au fur et à mesure que la vitamine D diminuait (67).

2.2.3. EN JORDANIE

Une étude a été réalisée par Mishal A.A sur 124 femmes et 22 hommes en bonne santé, recrutés parmi les personnels et étudiants de l'hôpital d'Amman, âgés entre 18 et 45 ans. La norme pour cette étude a été fixée à 30 nmol/l, la déficience sévère étant à 12,5 nmol/l. les femmes ont été réparties en 3 groupes selon leur vêtement : vêtement occidental, hijab (voile qui découvre le visage et les mains) et niqab (qui ne découvre que les yeux).

En été, 83,3% des femmes portant le niqab, 54.8% des femmes portant le hijab et 30.8% des femmes habillées à l'occidentale étaient en dessous du seuil de 30 nmol/l. Cette prévalence atteignait 100% pour le seuil à 50 nmol/l.

En hiver, respectivement 81,8%, 77,6% et 74% des femmes étaient en dessous du seuil 30 nmol/l.

Les hommes quant à eux étaient déficitaires pour 18,2% d'entre eux en été et 45,5% en hiver.

Dans cette étude le seuil retenu comme normal était bas (30 nmol/l) et les différences entre les groupes étaient significatives (78).

En plus de ces travaux cités dans l'article rapportant notre travail, beaucoup d'autres études concernant ces populations ont été publiées, dont certaines sont décrites dans les paragraphes suivants.

2.2.4. AU KOWEIT

Déjà en 1996 El Sonbaty et al avaient réalisé une étude cas-témoin entre des jeunes femmes voilées et non voilées. L'hypovitaminose D chez les femmes voilées était plus sévère et deux diagnostics d'ostéomalacie méconnus ont été portés dans ce groupe (79).

2.2.5. EN IRAN

S.Hashemlpour et son équipe ont randomisé 1272 hommes et femmes en bonne santé, âgés de 20 à 69 ans dans 50 centres de Téhéran.1210 ont eu un dosage de vitamine D et rempli les questionnaires. Il y avait 41% d'hommes. Dans cette étude 12,5 nmol/l a été retenu comme seuil de déficience sévère, entre12,5 et 25 nmol/l comme seuil de déficience modérée et entre 25 et 35 nmol/l. comme seuil de déficience simple.

9,5% de cette population était en déficience sévère, 57,5 % en déficience modérée et 14,2% en déficience simple.

Ce sont les femmes les plus jeunes entre 20 et 29 ans qui avaient le taux moyen le plus bas 17 nmol/l. Les femmes au-delà de 60 ans avaient un taux moyen bien meilleur à 39 nmol/l. La consommation de calcium était significativement plus haute dans le groupe seulement déficient Paradoxalement ce travail ne mettait pas en évidence de lien entre un taux bas de vitamine D, les vêtements, le BMI et le temps d'exposition solaire.

Cette étude a été réalisée il y a plus de 10 ans ce qui peut expliquer les normes très basses retenues. Ces femmes étant en général toutes couvertes il semble assez logique que ce facteur ne soit pas mis en évidence (80).

2.2.6. EN TUNISIE,

N Meddeb et son équipe ont sélectionné 389 personnes âgées de 20 à 60 ans dans un quartier urbain de Tunis entre Janvier et Mars 2002. 67% étaient des femmes dont 29% portaient un voile. Dans cette étude l'hypovitaminose était définie < 37,5 nmol/l soit 15ng/ml et le déficit < 25 nmol /l soit 10 ng/ml. L'hypovitaminose concernait 47,6% du groupe et 18,5% étaient en déficit, mais les femmes voilées étaient 70,5% à être en hypovitaminose. Les femmes âgées entre 50 et 60 ans étaient plus déficitaire que les jeunes. L'apport alimentaire était très bas < 200 UI/j (81).

2.3. LES TRAVAUX RECENTS CONFIRMENT L'IMPORTANCE DU VOILE DANS L'HYPOVITAMINOSE D.

D'autres travaux ont été publiés qui concernent des populations émigrés vivant dans de grandes villes de pays occidentaux.

2.3.1. DANS L'ETAT DE WASHINGTON

Soixante-quinze femmes voilées originaire de l'est de l'Afrique ont été recrutées dans l'état de Washington, 71 dossiers complets ont été analysés. Parmi ces femmes, 12,3% avaient un taux ≤ 8 ng/ml (20 nmol /l), 40,9% étaient entre 8 et 15 ng/ml (20 à 37,5 nmol /l) et 44,9% étaient entre 15 et 30 ng/ml (37,5 à 75 nmol/l) (82).

2.3.2. DANS L'ETAT DE MICHIGAN

Hobbs RD et ses collaborateurs se sont intéressés, aux femmes américaines d'origine arabe vivant au Michigan. Quatre-vingt-sept femmes ont été recrutées pour cette étude et divisées en deux groupes voilées et non voilées et analysées en fonction de leur consommation de lait, de jus d'orange enrichi ou de comprimés de vitamine D.

Les femmes voilées non supplémentées avaient des taux moyen de vitamine D de 4 ng/ml (2 à 6,8 ng/l) soit 10 nmol/l (5 à 17 nmol/l), les femmes voilées supplémentées avaient un taux moyen de 7 ng/ml (4 à 11,5 ng/ml) soit 17,5 nmol/l (10 à 29,25 nmol/l) et les femmes non voilées avaient un taux moyen de 8,5ng/l (5,75 à 13,5 ng/ml) soit 21,25 nmol/l (14,37 à 33,75 nmol/l).

La consommation de jus d'orange enrichi était prédictif d'un taux sérique plus élevé de vitamine D (83)

2.3.3 DANS UNE SYNTHESE PARUE EN 2011,

Les auteurs ont sélectionnés par PUBMED des articles concernant les populations immigrées en particulier les populations turques, marocaines, sub-sahariennes et du continent Indien, vivant en Europe (84).

Toutes les études confirment des taux de vitamine D dans ces groupes de populations très inférieurs à ceux des populations du pays d'accueil.

Dans cette synthèse le seuil de 25 nmol/l a été considéré comme indiquant un déficit.

Parmi les études citées pour les populations jeunes dans cette synthèse, nous rapporterons celle d'Holvik en Norvège, celle de Moreno Reves en Belgique, celle de Ford-Hamson en Grande Bretagne et celle d'Erkal en Allemagne.

2.3.3.1. EN NORVEGE

Holvik K. et son équipe ont recherché la prévalence de l'hypovitaminose D dans 5 groupes de populations immigrés vivant à Oslo. 491 hommes et 509 femmes originaires de Turquie, Sri-Lanka, Iran, Pakistan et Vietnam, âgés de 31 à 60 ans ont été testés entre février et novembre 2002.

Le taux sérique moyen de vitamine D pour les hommes était de 30nmol/l et de 27 nmol/l pour les femmes. Ce sont les hommes et les femmes du Pakistan qui étaient les plus déficitaires avec un taux moyen à 23 nmol/l pour les hommes et 21nmol/l pour les femmes. Ce sont les personnes originaires du Vietnam qui avaient les meilleurs taux 40 nmol/l pour les hommes et 35 nmol/l pour les femmes. En été les moyennes s'élevaient un peu, de 30 à 39 nmol/l pour les hommes et de 26 à 31 nmol/l

pour les femmes. L'alimentation riche en poisson gras semblait le facteur protecteur pour les populations natives du Vietnam. Dans cette étude un BMI élevé et un bas niveau éducatif étaient corrélés à la carence en vitamine D et parmi les 101 jeunes femmes âgées en moyenne de 25 ans, 46% étaient en dessous du seuil avec un taux moyen à 26 nmol/l (85).

2.3.3.2. EN BELGIQUE,

Dans un groupe de 100 personnes hommes et femmes âgés de 52 ans en moyenne, 13% étaient en dessous du seuil de 25 nmol/l contre 53% dans un groupe d'immigrés de la première génération constitué de 101 hommes et femmes turcs âgés de 49 ans en moyenne. Dans une population d'origine marocaine composée de 100 personnes hommes et femmes âgées de 49 ans en moyenne, 54% étaient en dessous du seuil de 25 nmol/L Les populations d'origine asiatique étaient aussi carencées mais moins (86).

2.3.3.3. AU ROYAUME UNI

Plusieurs études font état de fort pourcentage (plus de 50 %) de sujets jeunes d'origine indienne en dessous du seuil de 25 nmol/l, voire 12,5nmol/L (87).

2.3.3.4. EN ALLEMAGNE

Erkal M.Z. a mesuré le taux de vitamine D dans un groupe de1025 personnes volontaires en bonne santé, recrutés en Allemagne et en Turquie. Il a étudié trois groupes: 327 personnes vivant en Turquie, 566 personnes d'origine turque vivant en Allemagne et 101 personnes d'origine germanique de la même région. Chaque groupe comptait des hommes et femmes dont l'âge variait entre 17 et 69 ans. La moyenne d'âge des 3 groupes allait de 30 à 38 ans.

Les deux groupes d'origine Turque avaient un niveau de vitamine D inférieur à 50 nmol/l contre

29 % du groupe d'origine germanique. Les femmes avaient des taux très bas liés au port du voile et au nombre d'enfants. Les femmes turques immigrées étaient plus carencées que les femmes vivant au pays, 31,2 versus 38,8 nmol/l, il en était de même pour les hommes.

La PTH suivait les valeurs de la vitamine D et était haute chez les femmes immigrées d'origine turque.

Le peu de sortie en extérieur s'ajoutait au voile et au nombre d'enfant comme facteur de risque (88).

2.3.4. EN NORVEGE,

Meyer H et ses collaborateurs ont étudié à partir de l'étude Oslo Health Study, la prévalence de l'hypovitaminose D dans les populations norvégiennes et pakistanaises. Les biologies ont été réalisées entre mai 2000 et janvier 2001. Le taux moyen des norvégiens était de 74,8 nmol/l±23,7 contre 25±13,6 nmol/l pour les pakistanais ; 86 % des norvégiens étaient au-dessus de 50 nmol/l contre 8% des hommes et 10% des femmes d'origine pakistanaise (89).

2.3.5. EN ARABIE SAOUDITE,

La publication récente de MY Elsammak de 2011 montre que des donneurs de sang issus d'une région ensoleillée de l'est de l'Arabie Saoudite sont déficitaires en vitamine D pour 65% d'entre eux bien qu'ils représentent une population en bonne santé, avec une bonne diététique et une exposition solaire qualifiée d'adéquat par les auteurs.

Dans ce groupe de 139 personnes (87 hommes et 52 femmes), le taux moyen de vitamine D chez les hommes étaient à 10,1±4,6 ng/ml (25,25±11,5 nmol/l) et celui des femmes à 9,9±4,5 ng/ml (24,75±11,25 nmol/l) (90).

2.3.6. AUX ETATS UNIS

Forrest K.Y et al. ont analysé sur 4495 personnes issues de l'étude NHANES des années 2005/2006 les taux de vitamine D dans 3 groupes, un groupe de population noire, un groupe hispanique et un groupe blanc. Dans cette population adulte il y avait 17% de personnes âgées de plus de 65 ans.

Le taux moyen de vitamine D était de 19,9±8,5 ng/ml, 20,1±7,9 ng/ml pour les hommes et 19,8±9 ng/ml chez les femmes. 41,6% de la population blanche, 69,2% de la population hispanique et 82,1% de la population noire était en dessous du seuil de 20ng/ml (50 nmol/l) (91).

2.4. IDEES FORCES

Toutes les études confirment dans ces groupes de populations immigrées, des taux de vitamine D très inférieurs à ceux des populations du pays d'accueil.

Le vêtement couvrant est bien un facteur, voire le facteur premier de risque de carence en vitamine D même et surtout dans les populations qui vivent dans les pays occidentalisés y compris pour les hommes.

3. L'HYPOVITAMINOSE CHEZ LES FEMMES JEUNES COUVERTES ET NON COUVERTES QUI CONSULTENT EN MEDECINE GENERALE : L'ETUDE VESTAL

La question suivante a été de savoir si cette hypovitaminose concernait d'autres femmes consultant les médecins généralistes. Nous avons donc construit avec G.Contardo une recherche concernant des femmes jeunes portant ou non des vêtements couvrants, en recherchant les facteurs de risques connus et le retentissement sur la fatigue, les douleurs musculo-squelettiques et la qualité de vie (ANNEXES 2-5)

3.1. L'ETUDE VESTAL

European Journal of General Practice, 2011; 17: 146–152

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20–50 years consulting in general practice: a cross-sectional study

MARIE FRANCE LE GOAZIOU[1], GAELLE CONTARDO[1], CHRISTIAN DUPRAZ[1], AMBROISE MARTIN[2], MARTINE LAVILLE[2] & ANNE MARIE SCHOTT-PETHELAZ[3]

[1]*Department of General Practice, University Claude Bernard, Lyon 1, France,* [2]*Nutrition, University Claude Bernard Lyon 1, France,* [3]*Epidemiology, University Claude Bernard Lyon 1, France*

Eur J Gen Pract Downloaded from informahealthcare.com by 80.9.166.119 on 11/10/11
For personal use only.

Abstract

Objective: Vitamin D deficiency is often unidentified, although treatment is simple and inexpensive. Our objective was to estimate the influence of concealing clothes and other risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20 to 50 years consulting general practitioners. *Methods:* 13 GPs in the Rhone Alps area planned to recruit 300 women (100 veiled and 200 non-veiled) from January to March 2008. Serum 25(OH)D and PTH were measured in one single laboratory (Biomnis®) by a radio-immunoassay method. A survey was administered about dietary habits, sun exposure, and quality of life. *Results:* Among 247 women enrolled, 196 were analysed: 61 wearing concealing clothes (31.2%) and 135 without (68.8%). As expected, 25(OH)D serum level was significantly lower in covered women (20.1 versus 38.9 nmol/l $P < 0.001$). Of women who did not wear concealing clothing, 39.3% had severe hypovitaminosis D (25(OH)D concentration < 30 nmol/l). Women wearing concealing clothes had more often other known risk factors such as dark skin ($P < 0.001$), less sunlight exposure, or a higher Body Mass Index ($P = 0.009$). Besides concealing clothing (OR 6.37, 95% CI: 1.35–30.09), multivariate analyses revealed two independent risk factors for vitamin D deficiency: no full-body sun exposure (OR: 3.06, 95% CI: 1.18–7.94) and no outdoor sports (OR: 2.81, 95% CI: 1.11–7.12) for threshold 52 nmol/l.

Conclusion: Young women consulting their GP had hypovitaminosis D more often than expected. Besides concealing clothing, absence of full body sun exposure during summer and of outdoor sports practice could suggest a possible vitamin D deficiency.

Key words: *Vitamin D deficiency, risk factors, young women, concealing clothes, lifestyle*

Introduction

As 80% to 100% of vitamin D is synthesized by the skin under sunlight exposure, insufficient exposure is expected to increase the risk of hypovitaminosis D. This condition is frequent in countries where concealing clothing is typically worn (1–6). Several studies have found higher than expected rates of vitamin D deficiency and other risk factors for hypovitaminosis D in the general population of Western countries (7–10). Actually, the ideal healthy blood level of 25-hydroxyvitamin D—25(OH)D—widely accepted, is above 75 nmol/l (30 ng/ml). These international recommendations enable a maximum result on bone tissue and contribute to the prevention of diseases like cancer (11,12).

In France, supplementation is recommended for babies, pregnant women, and elderly people. Other groups are not concerned (13). Chapuy and colleagues found that 14% of French women aged 30–60 years, had vitamin D concentrations below 30 nmol/l, whereas in the Rhone Alps area only 9% of women had such low concentrations (14). In 2006, in the same area, 82.5% of a cohort of 96 veiled women, who probably were not or under represented in Chapuy's study, were found with a vitamin D deep deficiency (25(OH) D < 30 nmol/l) and 72.6% were symptomatic (pain

Correspondence: Marie France Le Goaziou, University Claude Bernard Lyon 1, 121 Rue Professeur Beauvisage 69008 Lyon, France. Email: mf.legoaziou@medsyn.fr

(Received 13 July 2010; accepted 26 January 2011)

ISSN 1381-4788 print/ISSN 1751-1402 online © 2011 Informa Healthcare
DOI: 10.3109/13814788.2011.560663

RIGHTSLINK

and asthenia) (15). In 2006, a large sample of people has been questioned about their eating habits; in this sample only 4.4% had a vitamin D deficiency (16). This large discrepancy in vitamin D status depending on the population studied, led us to explore in more details vitamin D status in patients consulting GP whatever reason.

The objective of this study was to identify the effects of concealing clothing and other risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20–50 years who consulted general practitioners (GPs) and its consequences.

Methods

Study design and participants

This cross-sectional study was carried out by 13 GPs working in the Rhone Alps area at 45°N latitude. Eligible subjects were women (19–49 years old) who consulted their GP for any reason. The GPs invited all women who wore concealing clothing and the first woman without such clothing from each day's consultations during January through March 2008. Clothing covering the arms, legs, and head was considered to be concealing. The exclusion criteria were pregnancy, breast-feeding, malabsorption syndrome, hepatic, renal, or cutaneous diseases, and medication known to affect vitamin D metabolism.

Potential participants were informed of the study's goals and methods, which included free vitamin D and parathyroid hormone (PTH) tests. The women, who verbally agreed to participate in the study, provided a blood sample. After an interview and physical examination, the GPs collected data with a questionnaire. The study was conducted in accordance with the CNIL guidelines for medical research, the MR001 norm.

Measurements

The subjects were examined for body mass index (BMI), phototype, and clinical symptoms of hypovitaminosis D. Socio-demographic status and risk factors such as number of pregnancies, breast-feeding, use of concealing clothing, sports activities, dietary intake of vitamin D, and amount of sunlight exposure were recorded. Asthenia and musculoskeletal pain were measured with a visual analogue scale. Sunlight exposure was measured with a previously validated questionnaire (17,18). Quality of life was measured with the Short Form health survey (SF12) (19). Mean scores for each scale were determined. The population was divided into age groups.

All blood samples were analysed in the same laboratory (Biomnis, Lyon, France) using DiaSorin® kits. Serum 25(OH)D and PTH concentrations were measured by radio-immunoassay, which detects 25(OH)D2 and 25(OH)D3, to assess potential skeletal consequences. Calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase (PAL) were not measured because studies have shown no correlation between these levels and low 25(OH)D or high PTH levels (20).

Vitamin D deficiency was defined as a 25(OH)D concentration <75 nmol/l, with the following thresholds: mild (<50 nmol/l), medium (<30 nmol/l), and severe (<10 nmol/l) deficiency. PTH concentrations of 17–73 ng/l were considered normal.

Statistical analysis

All data were analysed using SPSS software (version 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistical significance was set at a 95% level. Group comparisons were performed with Student's *t*-test for independent samples (interval variables) and χ^2 tests (categorical variables). The Gaussian distribution of the variables was verified. We first tested the relationship between the potential risk factors and the existence of hypovitaminosis D with univariate analyses. Variables exhibiting significant contributions in the univariate model ($P < 0.05$) were retained in the multiple logistic regression models, where hypovitaminosis D was the dependant variable. Two regression models were performed with 25(OH)D thresholds <52 nmol/l and <30 nmol/l.

Results

Socio-demographic characteristics

A total of 247 women completed the questionnaire, while 51 did not supply a blood sample and thus were excluded. The final study sample included 196 women, of whom 61 (31.2%) wore concealing clothing and 135 (68.8%) did not. The women who wore concealing clothing on average were younger (33.4 ± 7.7 years versus 36.9 ± 8.6 years; $P = 0.008$), more frequently unemployed (36.1% versus 17.3%; $P < 0.001$), and more economically disadvantaged (42.6% versus 14.9%; $P < 0.001$) (Table I).

Serum 25(OH)D

The study population had very low 25(OH)D serum levels (mean = 33.0 nmol/l). Women who wore concealing clothing differed statistically significant from those who did not, for 25(OH)D serum level (mean = 20.1 nmol/l ± 13.2 versus 38.9 nmol/l ± 21.6; $P < 0.001$; Table II, Figure 1).

Eur J Gen Pract Downloaded from informahealthcare.com by 80.9.166.119 on 11/10/11
For personal use only.

RIGHTSLINK

Table I. Characteristics of the women included in this study.

		Whole study population *n* (%) *n* = 196	Women without concealing clothes *n* (%) *n* = 135	Women with concealing clothes *n* (%) *n* = 61	*P*
Age (years)	19–34	83 (42.6)	51 (38.1)	32 (52.5)	
	35–44	74 (37.8)	50 (37.3)	24 (39.3)	0.019
	44–49	38 (24.6)	33 (24.6)	5 (8.2)	
Pregnancy	≥3	67 (34.2)	38 (28.4)	29 (47.5)	0.018
Employment	Yes	132 (68.1)	110 (82.7)	39 (63.9)	<0.001
	No	62 (31.9)	23 (17.3)	22 (36.1)	
Socially disadvantaged	Yes	46 (23.6)	20 (14.9)	26 (42.6)	<0.001
	No	149 (76.4)	115 (85.1)	35 (57.4)	
BMI	<25	122 (62.3)	92 (69.7)	30 (50.0)	0.009
	>25	70 (35.7)	40 (30.3)	30 (50.0)	

Risk factors

Table III shows the risk factors for vitamin D deficiency among women who did or did not wear concealing clothing, respectively. Women who dressed in concealing clothing more frequently had dark skin (Fitzpatrick's phototypes IIIB, IV, or V; $P < 0.001$), higher mean BMI (BMI > 25; $P = 0.009$), and less sunlight exposure for each body component. Women who did not wear concealing clothing exposed large parts of their bodies more often, for longer periods (>1 week) in summer, and more frequently in the middle of the day (12:00–16:00). More than 50% of women without concealing clothing were exposed to sunlight at the seaside or in the mountains.

We found no difference between groups in vitamin D intake, which was lower than recommended for all women. Few women (10.7% $n = 20$) in either group used dietary supplements.

Determinants of vitamin D deficiency

Table IV shows the results of the univariate regression analyses.

A multivariate analysis including all significant risk factors was performed. Independent risk factors for the 25(OH)D threshold of 30 nmol/l were 'concealing clothing' (odds ratio (OR): 5.6, 95% CI: 2.3–13.6) and 'no full-body sun exposure' (OR: 4.5, 95% CI: 2.0–10.2).

Independent risk factors for the threshold 52nmol/l were 'concealing clothing' (OR: 6.37, 95% CI: 1.35–30.09), 'no full-body sun exposure' (OR: 3.06, 95% CI 1.18–7.94) and 'no outdoor sports' (OR: 2.81, 95% CI: 1.11–7.12).

Parathyroid hormone

The mean PTH concentration was higher in vitamin D–deficient women (25(OH)D < 30 nmol/l, 67.2 ± 28.8 versus 25(OH)D > 30 nmol/l, 46.1 ± 18.1; $P < 0.001$). 40% of vitamin D-deficient women presented biological signs of hyperparathyroidism ($P < 0.001$).

Clinical consequences

Of all women studied, 53% ($n = 103$) had asthenia and 45% ($n = 88$) had musculoskeletal pain. Women wearing concealing clothing complained more frequently of fatigue than those who did not (65% versus 47%; $P = 0.023$), but this was not significantly associated with the severity of vitamin D deficiency. Fatigue affected 58% of women below the 30 nmol/l threshold and 47% of women above the threshold ($P = 0.145$). More women wearing concealing clothing reported pain (59% versus 38.5%; $P = 0.008$), which differed significantly with the severity of deficiency (25(OH)D < 30 nmol/l, 53% versus 25(OH)D > 30 nmol/l, 35%; $P = 0.011$).

Table II. Prevalence of vitamin D deficiency based at different thresholds.

	Whole study population *n* (%)	Women without concealing clothes *n* (%)	Women with concealing clothes *n* (%)	*P*
Vitamin D < 30 nmol/l	105 (53.6)	53 (39.3)	52 (85.2)	<0.001
Vitamin D < 52 nmol/l	158 (80.6)	99 (73.3)	59 (96.7)	
Vitamin D < 75 nmol/l	188 (95.9)	128 (94.8)	60 (98.4)	<0.001
Vitamin D ≥ 75 nmol/l	8 (4.1)	7 (5.2)	1[a] (1.6)	0.245

[a]This woman received 100 000 UI one month before.

Eur J Gen Pract Downloaded from informahealthcare.com by 80.9.166.119 on 11/10/11
For personal use only.

RIGHTSLINK

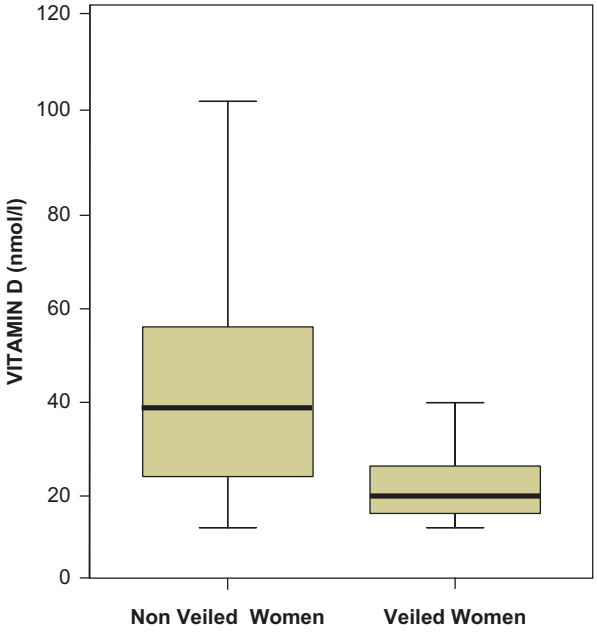


Figure 1. Blood plots of 25(OH)D concentrations.

Quality of life

The SF12 results were not entirely interpretable because the number of patients in each subgroup was too small. Thus, we only interpreted the mean physical and mental component scores (PCS, MCS) and the combined average. The PCS was significantly higher for women who did not wear concealing clothing, indicating better physical health (49.7, 95% CI: 48.2–51.4, versus 44.9, 95% CI: 42.5–47.3; $P = 0.001$), and was associated with the severity of vitamin D deficiency. Women with 25(OH)D < 30 nmol/l had lower PCS than women with 25(OH)D > 30 nmol/l (46.5, 95% CI: 44.6–48.3 versus 50.2, 95% CI: 48.2–52.3; $P = 0.006$). The mean MCS did not differ significantly between groups (43.0, 95% CI: 40.5–45.5 versus 42.9, 95% CI: 41.1–44.8; $P = 0.9$).

None of the SF12 scales differed significantly between groups (i.e. women with vs. without concealing clothing, and vitamin D-deficient vs. non-deficient women), except physical functioning (PF). PF scores were lower among women wearing concealing clothing as compared with those who did not (45.7 versus 50.4; $P = 0.002$), and among vitamin D-deficient women as compared to non-deficient women (47.5 versus 50.6; $P = 0.025$).

Discussion

In this study among 196 women, 61 (31.2%) were wearing concealing clothing. Women dressed in concealing clothing on average were younger, more frequently unemployed, and more economically disadvantaged. Serum levels of vitamin D—25(OH)D—were low (mean 33.0 nmol/l); for women wearing concealing clothing this was 20.1 nmol/l. For all women, vitamin D intake was lower than recommended. Women who dressed in concealing clothing more frequently had dark skin, higher mean BMI and less sunlight exposure for each body component. A multivariate analysis including all significant risk factors identified 'concealing clothing' (OR: 5.6) and 'no full-body sun exposure' (OR: 4.5) as independent risk factors for the 25(OH)D threshold of 30 nmol/l. For the 25(OH)D threshold of 52nmol/l these were 'concealing clothing' (OR: 6.37), 'no full-body sun exposure' (OR: 3.06) and 'no outdoor sports' (OR: 2.81). 40% of the vitamin D-deficient women presented biological signs of hyperparathyroidism. Women wearing concealing clothing complained more frequently of fatigue and more frequently reported pain, which was associated with vitamin D deficiency. As for the

Table III. Risk factors for vitamin D deficiency in women with and without concealing clothing.

Studied factor	Risk factor	Women with concealing clothing *n* (%)	Women without concealing clothing *n* (%)	*P*
Photo type	IV and V	39 (63.9)	40 (30.1)	<0.001
Sunshine exposure				
Proportion of skin	Not full body exposed	53 (86.9)	66 (39.6)	<0.001
Time of day	Not between 12:00 and 16:00	10 (56.7)	41 (30.6)	0.003
Duration	<1 week	33 (57.9)	38 (29.0)	<0.001
Location	City	32 (54.2)	33 (25.2)	<0.001
Time since exposure	>5 months	20 (40.8)	38 (32.5)	0.416
Sun cream use	No use	38 (65.5)	55 (41.0)	0.002
Outing frequency	<once per day	17 (28.8)	26 (19.4)	0.265
Sport practise	Not outdoor sports	57 (93.5)	104 (79.0)	0.003
Body mass index	>25	30 (50.0)	40 (30.3)	0.009
Vitamin D intake	<5 µg/day	57 (96.6)	129 (99.2)	0.065
Food supplement use	Yes	51 (88.0)	116 (90.0)	0.684
Employment	Without	39 (63.9)	23 (17.3)	<0.001
Socially disadvantaged	Yes	26 (42.6)	20 (14.9)	<0.001

Eur J Gen Pract Downloaded from informahealthcare.com by 80.9.166.119 on 11/10/11
For personal use only.

RIGHTSLINK

Table IV. Odds ratios of risk factors for two thresholds of vitamin D deficiency (univariable logistic regression).

Risk factor	25(OH)D < 52 nmol/l	25(OH)D < 30 nmol/l
Concealing clothing	1.32 (1.18–1.47)	2.17 (1.71–2.74)
Photo type: III	NS	0.57 (0.43–0.75)
IV or V	1.23 (1.08–1.39)	1.73 (1.35–2.21)
Sunlight exposure		
No full-body exposure	1.38 (1.15–1.62)	2.46 (1.67–3.60)
No exposure 12:00–16:00	1.19 (1.05–1.36)	1.61 (1.25–2.09)
<1 week summer exposure	1.23 (1.07–1.40)	1.65 (1.26–2.14)
City exposure	1.24 (1.09–1.41)	1.71 (1.32–2.20)
Time since exposure	NS	NS
Sun cream use	0.847 (0.73–0.97)	0.616 (0.46–0.82)
Outing frequency	NS	NS
Sport: no outdoor sports	1.48 (1.09–1.99)	2.18 (1.23–3.87)
Body mass index > 25	1.14 (1.00–1.31)	1.35 (1.04–1.75)
Dietary intake < 5 µg/day	NS	NS

CI, 95% confidence interval; NS, not significant.

Eur J Gen Pract Downloaded from informahealthcare.com by 80.9.166.119 on 11/10/11
For personal use only.

SF12, the physical components score (PCS) was significantly higher for women who did not wear concealing clothing, indicating better physical health and was inversely associated with the severity of vitamin D deficiency. The mean mental components score (MCS) did not differ significantly between groups.

Strengths and limitations

These results were obtained from a non-randomized sample of family physicians; selection bias may thus be present. In spite of regular phone calls to remind them, it is possible that GPs did not include every day, because they are busy working in winter.

Women who did not have a blood sample taken were interviewed on their reasons for refusal, which primarily was lack of time or interest. They did not significantly differ in age, number of children, or professional occupation from the study participants, but had significantly higher BMI.

Low Vitamin D status

Our multivariate analysis showed that wearing concealing clothing is an independent risk factor for vitamin D deficiency. Meddeb et al. found that 70.5% of women wearing concealing clothing in Tunisia had hypovitaminosis D, in contrast to 48.9% of women without such clothing, but did not establish concealing clothing as an independent risk factor (21). Gannage-Yared et al. found pronounced vitamin D deficiency in Lebanon, 62% of women wearing concealing clothing had 25(OH)D concentrations <12.5 nmol/l (versus 23.5% of women without concealing clothing), and concealing clothing was an independent risk factor (2). Mishal et al. found that 83.3% of women wearing concealing clothing in winter had 25(OH)D concentrations <30 nmol/l in Jordan (3). El-Sonbaty and Guzel obtained similar results in Kuwait and Turkey (4,5).

We found that 39.3% of women without concealing clothing had 25(OH)D concentrations <30 nmol/l, which differs markedly from the 9% obtained in the same region by Chapuy et al. (14). Our results are similar to those of other studies. In the United States, the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III; 1988–1994) found that 28.8% of 2418 women aged 19 to 59 years had serum 25(OH)D concentrations <37.5 nmol/l in winter at 32°N latitude. Furthermore, Looker et al. found that 25(OH)D concentrations were 5 to 20 nmol/lower in NHANES 2000–2004 than in NHANES III. Overweight, sun protection and lower milk intake appeared as possible explanations (22,23). Likewise these reasons could explain a part of the difference with the results of Chapuy. In the UK, Hyppönen et al. found a high prevalence of vitamin D deficiency in winter among 45-year-olds (serum 25(OH)D concentration <25 nmol/l, 15.5%; <40 nmol/l, 46.6%)(7). Carnevale et al. found that 27.6% of women in southern Italy were vitamin D deficient (<30 nmol/l) (24).

Known risk factors

Despite our small sample size, we demonstrated that overweight or obesity and not participating in outdoor sports were risk factors for hypovitaminosis D. These findings are consistent with those of other studies (7,23,25).

Sun exposure was the second most important risk factor in this study. Women who never exposed their full body (e.g. at the beach or outdoor swimming pool) during the previous summer were at higher risk of hypovitaminosis D. Gilchrest et al. showed that only 2–8 min of exposure were sufficient for vitamin D photosynthesis in mountain or seaside contexts from

RIGHTSLINK

June to September between 12:00 and 16:00, if a large area of skin was exposed (26). Holick et al. recommended 5–15 min of exposure between 10:00 and 15:00 during spring, summer, and autumn, followed by the application of sunscreen with an SPF below 15, to achieve a slight pinkness of the skin (27).

Physical and psychological well-being

Women wearing concealing clothing were significantly more tired and reported pain more frequently. Previous European studies have found that most young people with non-specific musculoskeletal pain are not screened for hypovitaminosis D, and that 30 to 59 months may elapse before the deficiency is diagnosed (28–30). Women wearing concealing clothing may have a long-term deficiency that does not improve in summer and consequently worsens over time. Another possible explanation is the erroneous diagnosis of anxiety or depression to explain the functional complaints (29). The SF12 questionnaire used in this study distinguishes complaints linked to somatic pathology from those linked to depression. Our study found no difference in depression scores (MCS) between groups divided by clothing or by serum 25(OH)D concentration thresholds. In contrast, women wearing concealing clothing and vitamin D-deficient women had worse physical health (PCS) and physical functioning (PF) scores. Therefore, vitamin D deficiency is associated with lower physical quality of life, but not with depression. This finding is similar to that of a retrospective study conducted in a chronic pain centre (31).

Women wearing concealing clothing and vitamin D-deficient women had significantly higher mean PTH serum values than women without concealing clothing or deficiency, as found in other studies (2–3,10,21). These results justify treatment of the deficiency before complications arise (12,32).

Conclusion

This cross-sectional study showed that many women in our region in France had hypovitaminosis D in winter. Concealing clothing was a strong risk factor for vitamin D deficiency, as were the lack of full-body sun exposure and non-participation in outdoor sports. We also found physical quality of life and physical functioning to be significantly lower in vitamin D-deficient women. In France, like in other countries, vitamin D deficiency is under-recognised. Our results provide information on easily assessed risk factors that may help GPs identifying women at high risk of hypovitaminosis D. They could be particularly attentive to women who wear concealing clothing, never expose their full body or only do so in the city, with a dark phototype, do not practise outdoor sports, and possibly do not have a job, or are socially disadvantaged.

Acknowledgments

The authors are grateful to our general practitioner colleagues who recruited patients and facilitated this study, DiaSorin® and Biomnis® laboratories for providing all the testing kit free of charge, and Mrs Dujet Isabelle for reading over the manuscript.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

1. Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, Benyahia B, Saoud B, El Kabbaj S, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. Semin Arthritis Rheum. 2009;38:444–51.
2. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: Relation to lifestyle and bone markers. J Bone Miner Res. 2000;15: 1856–62.
3. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. Osteoporos Int. 2001;12:931–5.
4. el-Sonbaty MR, Abdul-Ghaffar NU. Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. Eur J Clin Nutr. 1996;50:315–8.
5. Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. J Womens Health Gend Based Med. 2001;10:765–70.
6. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. J Nutr. 2005;135:218–22.
7. Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: Nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. Am J Clin Nutr. 2007;85:860–8.
8. MacFarlane GD, Sackrison JL, Jr, Body JJ, Ersfeld DL, Fenske JS, Miller AB. Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;89-90:621–2.
9. Gonzalez Solanellas M, Romagosa Perez-Portabella A, Zabaleta del Olmo E, Gudina Escudero N, Pozo Diaz C, Moreno Feliu R, et al. Vitamin D deficiency in women of reproductive age. Aten Primaria. 2008;40:393–9.
10. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Karkkainen MU, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: Could this be a concern in other parts of Europe? J Bone Miner Res. 2001;16:2066–73.
11. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr. 2008;87: 1080S–6S.
12. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. Autoimmun Rev. 2010;9:709–15.
13. INPES. PNNS 3. Available at: http://www.mangerbouger.fr (accessed 2010).

Eur J Gen Pract Downloaded from informahealthcare.com by 80.9.166.119 on 11/10/11
For personal use only.

RIGHTSLINK

14. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int. 1997;7:439–43.
15. Belaid S, Martin A, Schott AM, Laville M, Le Goaziou MF. Hypovitaminosis D among 18-to-49-years-old women wearing concealing clothes, an ignored reality in general practice. Presse Med. 2008;37:201–6.
16. Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006). Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers; 2007. p. 74.
17. Garabedian M, Menn S, Nguyen TM, Ruiz JC, Callens A, Uhlrich J. Prevention of vitamin D deficiency in the child and adolescent. I. Proposal and arguments for use of a decision tree. Arch Pediatr. 1999;6:990–1000.
18. Garabedian M, Menn S, Walrant-Debray O, Teinturier C, Delaveyne R, Roden A. Prevention of child and adolescent vitamin D deficiency. II. Validation of a decision-making abacus based on sun exposure and vitamin D intakes. Arch Pediatr. 2005;12:410–9.
19. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol. 1998;51:1171–8.
20. Smith GR, Collinson PO, Kiely PD. Diagnosing hypovitaminosis D: Serum measurements of calcium, phosphate, and alkaline phosphatase are unreliable, even in the presence of secondary hyperparathyroidism. J Rheumatol. 2005;32:684–9.
21. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. Osteoporos Int. 2005;16:180–3.
22. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. Bone 2002;30:771–7.
23. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. Am J Clin Nutr. 2008;88:1519–27.
24. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, Di Giorgio A, Chiodini I, Minisola S, et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. Osteoporos Int. 2001;12:1026–30.
25. Florez H, Martinez R, Chacra W, Strickman-Stein N, Levis S. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103:679–81.
26. Gilchrest BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. Am J Clin Nutr. 2008;88:570S–7S.
27. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004;80:1678S–88S.
28. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. Mayo Clin Proc. 2003;78:1463–70.
29. de Torrente de la Jara G, Pecoud A, Favrat B. Female asylum seekers with musculoskeletal pain: The importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. BMC Fam Pract. 2006;7:4.
30. Nellen JF, Smulders YM, Jos Frissen PH, Slaats EH, Silberbusch J. Hypovitaminosis D in immigrant women: Slow to be diagnosed. Br Med J. 1996;312:570–2.
31. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. Pain Med. 2008;9:979–84.
32. Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: What is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23:789–95.

Eur J Gen Pract Downloaded from informahealthcare.com by 80.9.166.119 on 11/10/11
For personal use only.

RIGHTSLINK

3.2. TRAVAUX SIMILAIRES DANS LA LITTERATURE

De très nombreuses études ont fait état et continuent de le faire, de ces déficits plus ou moins profonds, des facteurs de risques et de leurs conséquences cliniques.

3.2.1. PARMI LES TRAVAUX ANCIENS

3.2.1.1. EN FINLANDE

Christel J.E.Lamberg-Allardt et ses collaborateurs ont recruté 328 personnes entre Février et Mars 1998. Ces sujets faisaient partie d'une grande étude randomisée (FINSRIK) au sein de laquelle 877 sujets âgés de 30 à 42 ans ont été invités à participer à cette étude sur la vitamine D et sur la densité minérale osseuse ; 40% ont répondu dont 202 femmes et 126 hommes âgés de 31 à 43 ans.

Les apports alimentaires de vitamine D étaient importants 5,6±3,2 µg chez les hommes et 4,7±2,5 µg chez les femmes, de même que ceux de calcium 962±423 mg/j pour les femmes et 1037±489 mg/j pour les hommes.

Le taux sérique moyen de vitamine D était de 47±34 nmol/l chez les femmes et 45±35 nmol/l chez les hommes.

La déficience en vitamine D a été dans cette étude fixée à 25 nmol/l. 26,2% des femmes et 28,6% des hommes étaient en dessous de ce seuil.

Les taux de PTH étaient dans les normes sauf deux, mais étaient inversement corrélés aux taux de vitamine D (92).

3.2.1.2. EN GRANDE BRETAGNE

E.Hypponen et al. ont réalisé une étude incluant 7.457 personnes britanniques, blanches, âgées de 45 ans (année de naissance 1958). Ils ont mis en évidence une prévalence d'hypovitaminose D sévère plus importante en hiver et au printemps.

3725 hommes et 3712 femmes ont été recrutés, les prélèvements ont été effectués sur 18 mois entre 2002-2004. En hiver et printemps, 87,4% des personnes présentaient un taux de vitamine inférieur à

75 nmol/l, 46,6% un taux inférieur à 40 nmol/l et 15,5% un taux inférieur à 20 nmol/l. En été, les proportions de population en fonction de ces taux étaient respectivement de 60,9%, 15,4% et 3,2 %. Les femmes avaient 40% de risque supplémentaire d'être en dessous de 40 nmol/l. Les personnes obèses étaient deux fois plus déficientes que les non obèses. L'usage de crème solaire et le temps passé à l'extérieur en été étaient des facteurs protecteurs d'hypovitaminose D. Cette population s'est révélée plus carencée que celle du Canada et des USA où l'alimentation est supplémentée (60).

3.2.1.3. A BRUXELLES.

En 2004 G.D Mac Farlane et ses collaborateurs ont confirmé la carence en vitamine D chez des hommes et des femmes jeunes en fin d'hiver à Bruxelles.

Cette étude a été réalisée chez 126 personnes volontaires, 39 hommes et 87 femmes, âgées de 21 à 65 ans, à Bruxelles dans un centre de santé urbain l'hiver 2003.

Le seuil d'insuffisance était à 40 nmol/l (15 ng/ml) dans cette étude et les hommes étaient beaucoup plus en déficit que les femmes. 72% des hommes étaient en dessous de 15 ng/ml contre 17% des femmes (93).

3.2.2. LES ETUDES RECENTES MONTRENT QUE L'HYPOVITAMINOSE RESTE D'ACTUALITE

3.2.2.1. AU LIBAN

MH Gannagé-Yared et son équipe ont étudié le statut vitaminique d'une population d'étudiants de l'université. 381 étudiants âgés de 29,3±3,9 ans ont été randomisés au long de l'année; 22,9% des hommes avaient un taux entre 10 et 20 ng/ml (25 et 50 nmol/l) et 13,9% des femmes, 35,8% des hommes avaient un taux entre 50 et 75 nmol/l (20 à 30 ng/ml) et 40,8% au-dessus de 75 nmol/l (30ng/ml). Pour les femmes, elles étaient 29,4% entre 50 et 75 et 56,6% au-dessus de 75 nmol/l.

L'ensemble avait un taux moyen de 26,1±8,7 ng/ml en hiver, 29,9±11,9 ng/ml au printemps, 35,9±10,1 ng/ml en été et 41,6±13,8 ng/ml en automne. Les facteurs de risque étaient la saison et le BMI. Cette population était éduquée, en bonne santé apparente. Le point étonnant était le taux meilleur chez les femmes que chez les hommes. Par rapport à d'autres études, cette population avait des taux assez élevés, bien que 50% restaient en dessous du seuil optimal.

Un seul participant avait un taux en dessous de 10 ng/ml (25nmo/l) (94).

3.2.2.2. EN AUTRICHE

ST Kaehler et ses collaborateurs se sont intéressés au statut en vitamine D et en folates de jeunes femmes en bonne santé travaillant dans les milieux de la santé.

Cette étude récente publiée en 2011 concernait 215 jeunes femmes volontaires en bonne santé recrutées parmi les professions de santé en Autriche. Le seuil de l'hypovitaminose a été fixé à 30nmol/l dans cette étude et l'insuffisance à un taux inférieur à 75 nmol/l. Un jour de fin d'hiver toutes ces jeunes femmes ont eu une prise de sang et un interrogatoire concernant leur alimentation. L'apport journalier en vitamine D dans ce groupe était de 2,25 µg, celui du calcium de 749 mg.

6,9% de ces jeunes femmes avaient un taux de vitamine D < à 30 nmol/l en fin d'hiver et 89,3% étaient en dessous de 75 nmol/l. Comme pour les autres études le taux de PTH évoluait en sens inverse du taux de vitamine D (95).

3.2.2.3. EN AUSTRALIE

Daly RM et ses collaborateurs ont étudié la prévalence de l'hypovitaminose D dans une population australienne, âgée de 25 ans et plus. Une grande étude «AusDiab» a enrôlé 11247 Australiens qui ont eu un dosage de leur vitamine D. Ces personnes étaient représentatives de l'ensemble de la population australienne.

Le taux moyen de vitamine D a été de 63 nmol/l avec seulement 4% de cette population en dessous de 25 nmol/l mais 31% en dessous de 50 nmol/l et 73% en dessous de 73 nmol/l.

La déficience en vitamine D était plus importante et fréquente chez les femmes, les personnes âgées, les patients d'origine non européenne, les obèses, les inactifs. Le déficit était aussi plus important en hiver et au printemps et dans le sud (latitude supérieure à 35°S) (96).

3.2.2.4. AU DANEMARK

Thuesen B et ses collaborateurs ont étudié le statut vitaminique de la population adulte danoise. Un échantillon de 6784 personnes ayant participé à l'étude «Inter 99 Study» entre 1999 et 2001 a été analysé. Dans ce groupe 13,8% avait un taux de vitamine D inférieur à 25 nmol/l et 52,2% un taux inférieur à 50 nmol/l. Les variations saisonnières étaient retrouvées ainsi que les facteurs de risque obésité, tabagisme et vie sédentaire. Le taux moyen du groupe était de 48 nmol/l allant de 10 à 255 nmol/l mais 95% des résultats étaient entre 16 et 100 nmol/l. La consommation moyenne de vitamine D était de 3 µg/j.

A noter que ces résultats ont été obtenus avec des sérums conservés depuis 1999/2001 et que les populations d'origine non européenne étaient exclues (97).

3.2.2.5. EN ESTONIE

Mart Kull et al. ont étudié le statut vitaminique de la population d'Estonie. A partir des registres des centres de santé, 367 personnes dont 200 femmes ont été randomisées. La moyenne d'âge était de 48,9 ±12,2 ans, le taux moyen de vitamine D en hiver a été de 43,7 ±15 nmol/l: et en été de 59,3±18 nmol/l. En hiver 73% des personnes ont un taux inférieur à 50 nmol/l et 8% en dessous de 25 nmol/l. En été ces pourcentages sont de 29 et 1%. Le BMI, l'âge, le tabagisme sont des facteurs de risque d'hypovitaminose D et les bains de soleil sont protecteurs (98).

3.2.2.6. A ABOU DHABI

Une autre étude réalisée à Abu Dhabi a mis en évidence une hypovitaminose sévère dans une population de jeunes étudiants; 208 femmes et 70 hommes ont été testés. Les hommes étaient âgés de 21,0 ±4,6 ans, avaient un taux moyen de vitamine D à 27,3±15,7 nmol/l, tandis que les femmes étaient âgées de 20,8±4 ans avec un taux moyen de vitamine D à 20,9±14,9 nmol/l.

Une variation saisonnière a été mesurée chez les femmes avec un taux moyen de vitamine D à 31,3±12,3 nmol/l en hiver contre 20,9±14,9 nmol/l en été.

Les auteurs expliquent ces différences par une très faible exposition solaire en été liée à une trop grande chaleur et aux vêtements couvrants portés par les femmes et les hommes (99).

3.2.2.7. EN FINLANDE,

En hiver 2008, Islam a étudié les liens entre le statut vitaminique d'émigrées du Bangladesh, de Somalie et de finlandaises âgées de 20 à 48 ans. Parmi les femmes d'origine somalienne 89,6% avaient un taux inférieur à 50 nmol/l et un taux de PTH au-dessus de 65 ng/l était observé chez 79,1% d'entre elles contre 16% des femmes finlandaises. La mesure de densité osseuse était significativement plus basse chez les femmes d'origine somalienne avec des risques d'ostéoporose. Les auteurs expliquaient ces résultats par le phototype foncé des femmes somaliennes (100).

3.2.2.8. AU CANADA

A.Gozdzik et al. se sont intéressés aux adultes jeunes âgés entre 18 et 35 ans, étudiants ou employés à l'université de Toronto, en automne et hiver 2007 et 2008 ; 351 participants ont été recrutés en automne (25 femmes et 126 hommes) et 322 en hiver. (202 femmes et 120 hommes)

Cette population a été classée en 3 groupes: origine européenne, origine du sud de l'Asie et origine de l'Est de l'Asie.

En automne, le taux moyen de vitamine D du groupe était de 54,4±1,3 nmol/l et en hiver le taux moyen était de 38,4±1,1 nmol/l.

Les personnes d'origine européennes avaient de meilleurs taux que celles de l'Asie de l'est et que celles de l'Asie du Sud.

Pour 18% des personnes originaires d'Asie du Sud, 2% d'Asie de l'Est et 0% des Européens, le taux de vitamine D était en dessous du seuil de 25 nmol/l en automne.

En hiver ces pourcentages étaient respectivement de 50%, 33% et 7%.

Dans cette étude ce sont les apports alimentaires et la pigmentation de la peau qui ont été notés comme facteur de risque (101).

3.2.2.9. EN GRECE

Une publication de janvier 2012 à partir d'un panel de 489 personnes en bonne santé âgées de 43,9 ans en moyenne a retrouvé 43% du groupe en dessous de 20 ng/ml et 5% en dessous de 10 ng/ml, pour un taux sérique de vitamine D déterminé entre Avril et Mai.

Les femmes étaient plus déficitaires que les hommes et l'obésité apparaissait comme un facteur de risque.

Le travail en extérieur et les bains de soleil étaient des facteurs protecteurs (102).

3.2.2.10. EN GRANDE BRETAGNE,

L'étude de Julie Mytton et al. réalisée à partir des patientèles de 4 centres médicaux du nord de Bristol, a analysé les patients diagnostiqués avec une hypovitaminose D.

La recherche s'est faite à partir d'une liste de 34 684 personnes enregistrées dans 4 centres médicaux sur les patients diagnostiqués avec une hypovitaminose D, un rachitisme ou une ostéomalacie entre Janvier 2003 et Septembre 2005.

299 cas d'hypovitaminose D ont été recensés, 31 patients avaient moins de 15 ans, 75,7% étaient des femmes et 206 patients étaient d'origine étrangère. Parmi ceux-là 88,3 % venaient d'Afrique surtout de Somalie.

228 patients étaient âgés de 15 à 64 ans et présentaient un taux moyen de vitamine D à 6,8 ±3,61 ng/ml. Les femmes âgées entre 18 et 44 ans avaient un taux moyen à 5,9±2,89 ng/ml.

Soixante-dix patients avaient des douleurs chroniques des membres inférieurs, 67 du dos et 105 des douleurs musculaires diffuses avec une fatigue persistante pour 47 d'entre eux.

Cette étude rétrospective a probablement « oublié » des cas où le taux de vitamine D était limite et un certain nombre d'informations sur les apports alimentaires, le vêtement, le phototype, les sorties n'étaient pas renseigné. Néanmoins les auteurs soulèvent le problème de ces déficits sévères chez de jeunes femmes en âge de procréer, le service de santé britannique a émis des recommandations pour supplémenter les enfants, les femmes enceintes et les femmes avec des facteurs de risque.

Les auteurs nous rejoignent dans la nécessité que les médecins de premier recours dosent la vitamine D chez les patients qui se plaignent de douleurs musculo-squelettiques trainantes, surtout s'ils ont des facteurs de risque (103).

3.3. SYNTHESE

Avec 95% des jeunes femmes non couvertes consultant un médecin généraliste en hiver en hypovitaminose D dont 40% en carence sévère, il existe bien un problème à examiner.

Les facteurs de risque de carence sévère sont outre les vêtements couvrants, le phototype, la précarité, l'obésité, une vie passée en intérieur (maison, travail, transport, loisir).

En France les personnes à phototypes foncés sont pour la plupart d'origine africaine ou antillaise. Ces personnes vivent le plus souvent en banlieues, en situation précaire, sortent peu, prennent peu de vacances au soleil et ne font pas de sport en extérieur. Ceci se retrouve dans les autres pays occidentaux.

L'étude de J Mytton et al. et les nôtres font apparaitre que les populations qui consultent des soignants sont plus carencées que celles recrutées hors soin. Une attention toute particulière doit leur être apportée, en particulier la recherche des facteurs de risque de carence : les facteurs génétiques comme le phototype foncé, les facteurs culturels comme le vêtement couvrant et les facteurs sociaux comme la précarité sociale ou l'obésité. Les déficits sévères en vitamine D altèrent la santé et la qualité de vie.

4. LES AUTRES TRAVAUX DU DEPARTEMENT DE MEDECINE GENERALE

L'article paru dans la revue BIOFUTUR fait état des autres recherches concernant la vitamine D.

4.1. LES PERSONNES AGEES

Nous avons étudié les femmes âgées de 50 à 80 ans, consultant leur médecin généraliste et mesuré la prévalence du déficit en vitamine D (104) Ce domaine est davantage connu mais un point très important est apparu dans ce travail qui concernaient 419 femmes. **Ce sont les femmes âgées entre 50 et 60 ans qui sont le plus carencées.** Ceci se retrouve dans l'étude de Forrest (91).

4.2. LES HOMMES

Avec le docteur DUPRAZ nous avons regardé le statut vitaminique D des hommes âgés entre 20 et 60 ans (105). **Les hommes aussi ont des déficits sévères en vitamine D puisque 27 % ont un taux inférieur à 30nmol/l.** Ceci a été mis en évidence dans de nombreuses études mixtes citées précédemment.

4.3. LES FEMMES JEUNES EN FIN D'ETE.

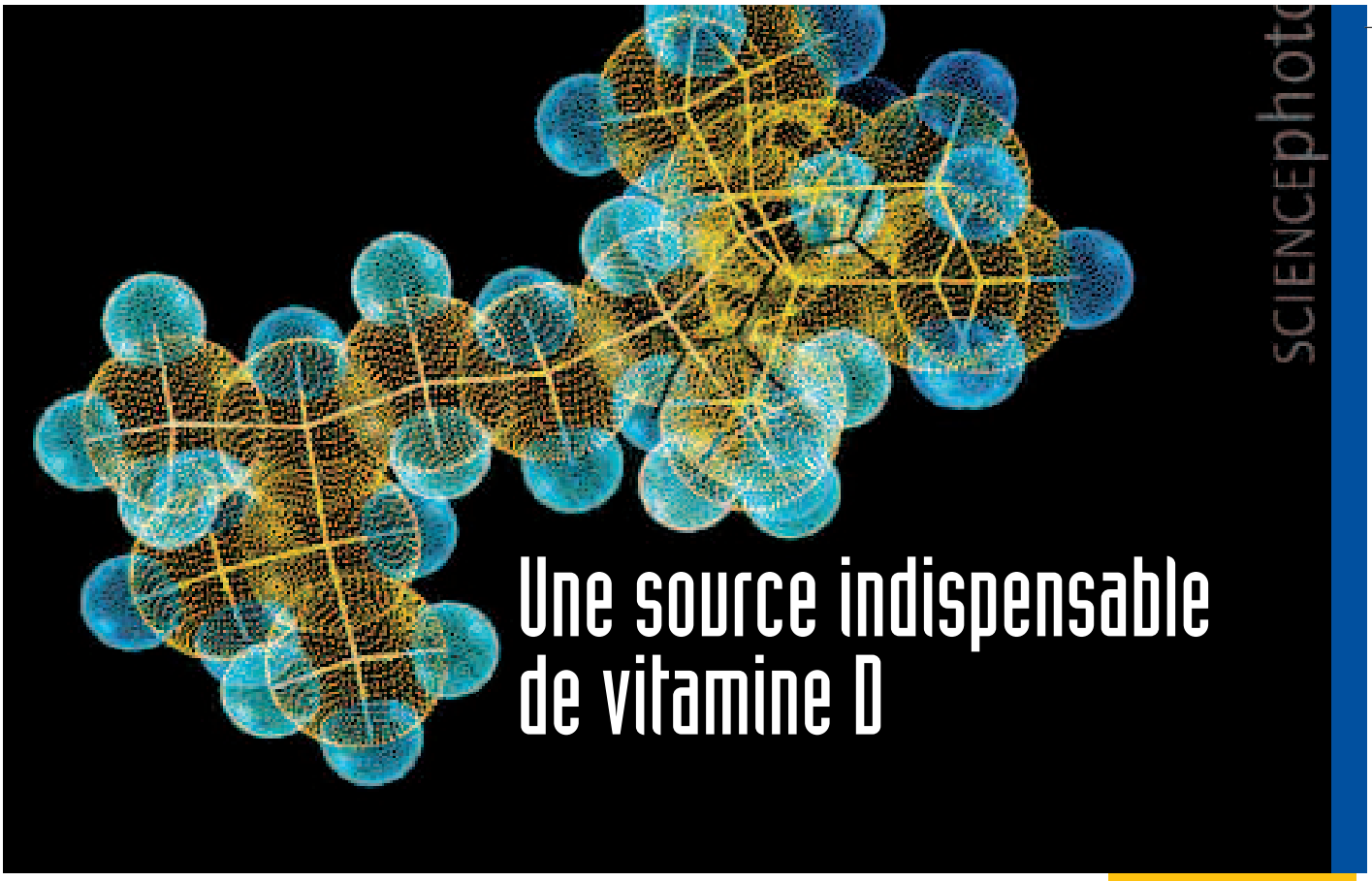
Nous avons cherché à savoir si les femmes retrouvaient en fin d'été un taux de vitamine D satisfaisant leur permettant d'aborder l'hiver (106). Nous avons trouvé un déficit sévère chez

16,1% des 168 femmes âgées de 18 à 50 ans, recrutés entre le début octobre et mi-novembre 2008,

30,3% étaient en hypovitaminose D et seulement 17,3% étaient au- dessus du seuil de 75 nmol/l. Parmi ces femmes, seules 10% portaient un vêtement couvrant, 17,3% avaient la CMU et 26% avaient un phototype foncé (classes IV,V et VI de la classification de Frizpatrick) Il y a donc un réel problème d'hypovitaminose D dans cette population de femmes jeunes, en âge de procréer que les pouvoirs publics devraient prendre en compte.

4.4. L'ARTICLE PARU DANS LA REVUE BIOFUTUR REPREND L'ENSEMBLE DE NOS TRAVAUX

29-34_dossier3_323.qxp 17/06/11 14:47 Page 29



Une source indispensable de vitamine D

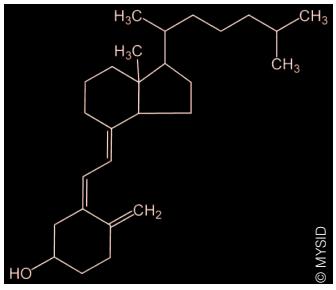
Alors même que nous sommes dotés d'une véritable usine, la peau, capable de synthétiser la vitamine D grâce à une énergie présente en abondance, le soleil, la carence en cette hormone n'est pas rare sous nos latitudes, générant douleurs, fatigue, et autres pathologies osseuses parfois sévères. D'où la nécessité de mettre en place des mesures de prévention efficaces.

Marie-France Le Goaziou, Gaëlle Contardo, Nicolas Martinand, Sophie Figon, Marie Flori, C. Perdrix, R. Fauche, Ambroise Martin, Christian Dupraz

Département de médecine générale, Université Claude Bernard, 8 avenue Rockefeller, 69008 Lyon
mf.legoaziou@medsyn.fr

L'exposition aux rayons solaires est la source la plus importante de vitamine D. Exposée, la peau humaine est capable de produire une grande quantité de précurseurs de cette vitamine. Dans des conditions normales, elle subvient aux besoins de l'organisme à hauteur de 80 à 100 %. Une vitamine D particulière, la vitamine D3 ou cholécalciférol, est synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme lors d'une exposition aux rayons solaires de type UVB **(figure ci-contre)**. Elle provient de la transformation du 7-déhydrocholestérol (ou ergostérol), un précurseur du cholestérol, en pré-vitamine D3, qui est ensuite hydroxylée par le foie (par la 25 hydroxylase) et le rein (par la 1-α-hydroxylase). Cette synthèse cutanée est autorégulée : une fois la concentration maximale de pré-vitamine D3 atteinte, les UVB ont une action destructrice : la pré-vitamine D3 est transformée en lumistérol et tachystérol, qui sont des métabolites inactifs. Ainsi, il ne peut pas se produire de surdosage en vitamine D par surexposition solaire.

Sous nos latitudes (45° Nord en France), la synthèse cutanée de vitamine D est efficace uniquement de juin à octobre, avec un maximum d'intensité entre 12 h et 16 h. On trouve aussi la vitamine D3 dans l'alimentation, principalement dans les poissons de mer gras (saumon, sardine, hareng, thon, maquereau, flétan, truite arc-en-ciel, anguille) et dans les huîtres, à une concentration de 10 à 20 µg/100g[*1]. Une autre vitamine D, la vitamine D2 (ou ergocalciférol), qui dif-



Structure moléculaire de la vitamine D3 (cholécalciférol)

[*1] Les quantités de vitamine D sont exprimées en microgramme (µg) ou en Unités internationales (UI) pour les dosages alimentaires et médicamenteux, en nanomole par litre (nmol/L) ou nanogramme par litre (ng/L) pour les dosages sanguins.
1 µg = 40 UI et 100 UI = 2,5 µg
1 ng/mL = 2,5 nmol/L et 1 nmol/L = 0,4 ng/mL

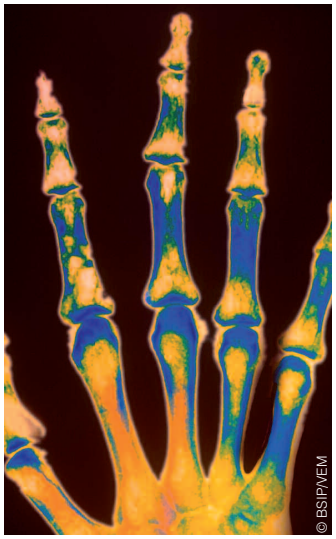
29-34_dossier3_323.qxp 17/06/11 14:47 Page 30

fère de la vitamine D3 par un groupe méthyle supplémentaire sur la chaîne latérale, est quant à elle présente dans quelques végétaux et certaines préparations médicamenteuses.

Le 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25 (OH)2D), ou calcitriol, est le métabolite actif des deux formes D2 et D3. La pré-vitamine D est d'abord hydroxylée par le foie en calcifédiol (25(OH)D) qui repasse dans la circulation, avec une demi-vie d'environ trente jours. Le taux de 25(OH)D est actuellement le meilleur marqueur pour évaluer le stock en vitamine D de l'organisme. Le calcifédiol est ensuite hydroxylé au niveau rénal pour donner le calcitriol. Ce dernier est stocké dans le tissu adipeux et les muscles principalement. Le rein métabolise le calcitriol en 24,25(OH)$_2$D, éliminée dans la bile par voie fécale. La vitamine D agit à la manière des hormones stéroïdes sur de nombreux tissus, grâce à des récepteurs intracellulaires (1).

Hypovitaminose D et santé publique

L'insuffisance en vitamine D est définie comme un taux de vitamine D au-dessous duquel apparaissent des effets délétères, pour l'os notamment, avec des risques d'hyperparathyroïdie secondaire **(photo ci-dessus)** et d'augmentation du remodelage osseux **(tableau ci-dessous) (2-4)**. Bien connue chez les enfants, pour être à l'origine du rachitisme, et chez les personnes âgées, chez qui elle est responsable de l'ostéoporose **(photo p. 31, en haut)**, l'hypo- vitaminose D était méconnue chez les sujets jeunes jusque très récemment. Elle est pourtant très répandue dans le monde et de très nombreuses publications en font état chez ces sujets, aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays ensoleillés du sud. Une étude réalisée durant l'hiver 1998 par des chercheurs de l'Université d'Helsinki montrait chez 328 personnes (202 femmes et 126 hommes) âgées de 31 à 43 ans, dont les apports alimentaires quotidiens en vitamine D étaient à l'époque considérés comme satisfaisants (soit environ 4,7 µg chez les femmes et 5,6 µg chez les hommes), un taux sérique de vitamine D à 47 ± 34 nmol/L pour les femmes et 45 ± 35 nmol/L pour les hommes. 26,2 % des femmes et 28,6 % des hommes présentaient une carence sévère (< 25 nmol/L) (5).


© BSIP/VEM

L'insuffisance en vitamine D génère des risques d'hyperparathyroïdie secondaire.

Durant l'hiver 1999, Marie-Hélène Gannagé-Yared et son équipe de l'hôpital Hôtel Dieu de France à Beyrouth, au Liban, ont relevé, dans un groupe de 217 femmes et 99 hommes âgés de 30 à 50 ans, un taux de vitamine D moyen de 25,3 nmol/L ± 17,7. 72,8 % de la population présentait une carence (82,9 % des femmes et 48,5 % des hommes), voire une carence sévère dans 30,7 % des cas, dont 41,5% de femmes (6). Au Bangladesh en 2004, 77,7 % des 121 femmes étudiées âgées de 18 à 60 ans avaient un taux de 25(OH)D inférieur à 40 nmol/L, sans différence significative entre les femmes voilées ou non (7). Aux États-Unis, des études ont montré des insuffisances en vitamine D chez les populations jeunes avec une aggravation des carences au fil des ans (8). En 2004, à Bruxelles, Gordon MacFarlane, de l'Université de Toronto, confirmait la carence en vitamine D chez des hommes et des femmes jeunes en fin d'hiver (9). En France, l'équipe Inserm de Marie-Claire Chapuy, impliquée en 1996 dans l'étude de supplémentation nutritionnelle Suvimax, a montré que 9 % des volontaires sains étaient en dessous de 30 nmol/L en région Rhône-Alpes et jusqu'à 30 % dans la région Nord (10). Une étude réalisée par deux chercheurs de l'Institut pour la santé de l'enfant, à Londres, chez 7 457 sujets britanniques blancs, âgés de 45 ans (nés en 1958) a mis en évidence une prévalence d'hypovitaminose D très sévère, plus importante en hiver et au printemps. Pendant les deux saisons, 87,4 % des personnes présentaient un taux de vitamine D inférieur à 75 nmol/L, 46,6% un taux inférieur à 40 nmol/L et 15,5% un taux inférieur à 20 nmol/L. En été, ces taux atteignaient respectivement 60,9 %, 15,4 % et 3,2 % (11). Même en Italie, par 40° de latitude Nord, Vincenzo Carnevale, de l'hôpital italien de San Giovanni Rotondo, trouvait en hiver 17,8 % de sa population avec un taux inférieur à 30 nmol/L (27,8 % chez les femmes), une statistique chutant à 2,2 % en été (3,4 % chez les femmes) (12).

En France, chez les enfants de moins de deux ans, la supplémentation systématique et l'enrichissement obligatoire des laits infantiles en vitamine D a fait disparaître le rachitisme. Mais pour les adolescents, des études révèlent que 14 à 35 % d'entre eux ont un taux de 25(OH)D inférieur à 12 ng/mL (30 nmol/L) à la fin de l'hiver (13). Le phénomène est donc universel et les facteurs de risques expliquant la carence en vitamine D connus (14).

NIVEAUX DE VITAMINE D	Valeurs en nmol/L	Valeurs en ng/mL
Suffisance	75 à 250	30 à 100
Hypovitaminose	< 75	< 30
Insuffisance	50 à 75	20 à 30
Déficit	30 à 50	12 à 20
Déficit sévère	< 30	< 12
Indétectable	< 10	< 4

Facteurs de risque

L'âge est le premier facteur de risque car, à exposition solaire équivalente, les personnes âgées ont une capacité réduite à réaliser la « photosynthèse » cutanée à partir des précurseurs de la vitamine D.

Vient ensuite le phototype. Bien qu'ils aient la même capacité de synthèse du précurseur de la vitamine D au niveau cutané, dans des conditions identiques d'exposition solaire, les patients de phototype foncé produisent moins de 25(OH)D que ceux de phototypes

(1) Lips P (2006) *Prog Biophys Mol Biol* 92, 4-8
(2) Cormier C, JC Souberbielle (2006) *Rev Med Interne* 27, 684-9
(3) Dawson-Hughes B *et al.* (2005) *Osteoporos Int* 16, 713-6
(4) Souberbielle J *et al.* (2010) *Autoimmun Rev* 9, 709-15
(5) Lamberg-Allardt CJ *et al.* (2001) *J Bone Miner Res* 16, 2066-73
(6) Gannage-Yared MH *et al.* (2000) *J Bone Miner Res* 15, 1856-62
(7) Islam MZ *et al.* (2006) *Asia Pac J Clin Nutr* 15, 81-7
(8) Looker AC *et al.* (2002) *Bone* 30, 771-7
(9) MacFarlane GD *et al.* (2004) *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90, 621-2
(10) Chapuy MC *et al.* (1997) *Osteoporos Int* 7, 439-43
(11) Hyppönen E, Power C (2007) *Am J Clin Nutr* 85, 860-8
(12) Carnevale V *et al.* (2001) *Osteoporos Int* 12, 1026-30
(13) Rovner AJ *et al.* (2008) *Arch Pediatr Adolesc Med* 162, 513-9
(14) Holick MF, Chen TC (2008) *Am J Clin Nutr* 87, 1080S-6S

clairs, une partie de l'énergie lumineuse étant absorbée par les pigments cutanés. Il leur faut donc une plus longue durée d'exposition solaire pour synthétiser la même quantité de vitamine.

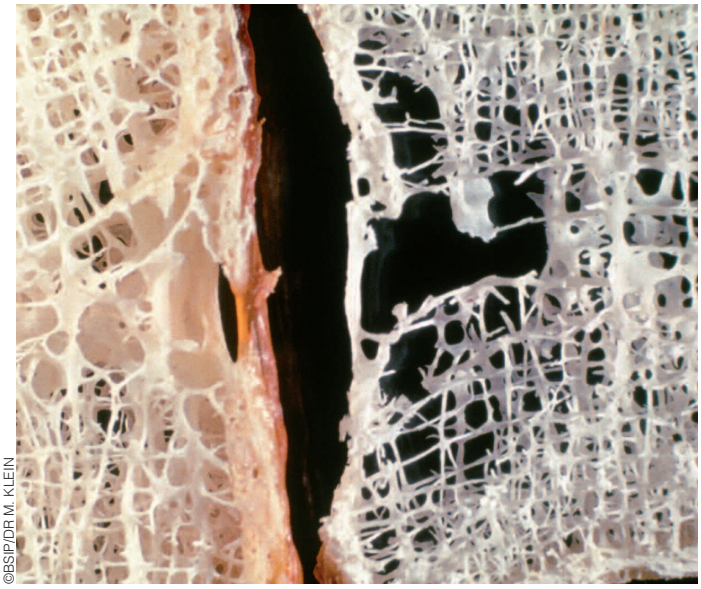
Certaines maladies, en particulier celles qui entraînent une malabsorption des graisses, peuvent également affecter le taux circulant de 25(OH)D en limitant l'absorption de la vitamine D d'origine alimentaire. Le foie, qui réalise la première hydroxylation, est indispensable au processus d'activation de la vitamine D. Toute pathologie sévère du foie diminuant de plus de 90 % le fonctionnement de l'organe empêche donc une synthèse suffisante de 25(OH)D. Quant au rein, qui produit la forme active de la vitamine D, toute altération de son fonctionnement a des conséquences importantes sur les métabolismes calcique et osseux. Enfin, l'obésité entraîne une séquestration de la vitamine D au niveau du tissu adipeux, diminuant ainsi sa biodisponibilité.

Des médicaments tels que les corticoïdes, certains anticonvulsifs, la rifampicine (antibiotique), les diurétiques thiazidiques, certaines trithérapies anti-VIH ou encore certains traitements immunosuppresseurs entraînent la destruction des métabolites de la vitamine D.

La géographie joue également un rôle important. La quantité de rayons UV qui arrive à la surface de la Terre dépend notamment de leur angle d'incidence par rapport à la couche d'ozone et de la distance qu'ils doivent parcourir à travers l'atmosphère, donc directement de la localisation (latitude), de la saison et de l'heure de la journée. Plus on se rapproche de l'équateur, donc des latitudes basses, plus le taux de vitamine D sérique est élevé.

Le type d'habitat est fréquemment retrouvé comme facteur de risque indépendant. Les personnes vivant en milieu rural ou en maison ont plus facilement la possibilité de s'exposer au soleil et sont moins carencées. Complétant l'influence de l'habitat, la pollution, notamment par l'ozone, absorbe les rayons UVB nécessaires à la photosynthèse de la vitamine D. Vivre dans les grandes villes polluées représenterait donc un facteur supplémentaire de risque de carence en vitamine D **(15)**.

Le port de vêtements couvrants, les différents types de voiles religieux notamment, est un facteur de risque de carence en vitamine D connu depuis de nombreuses années. De même, faire du sport en salle ne permet pas de synthétiser correctement la vitamine D alors qu'en extérieur, l'activité physique assure une exposition minimale.



©BSIP/DR M. KLEIN

Chez les personnes âgées, la carence en vitamine D peut causer l'ostéoporose. À gauche, vertèbre lombaire normale. À droite, avec ostéoporose.

Une vitamine à deux visages

De nombreux effets potentiels ont été découverts depuis quelques années. Mais les effets les mieux documentés depuis très longtemps sont ceux sur l'os et les muscles. Une carence en vitamine D est cause de rachitisme chez l'enfant **(photo à droite)** et d'ostéomalacie*2 chez l'adulte **(photo p. 32)**. La seconde se caractérise cliniquement par des douleurs diffuses, allant jusqu'à la déformation du squelette voire des fractures spontanées dans les cas les plus sévères. La carence en vitamine D entraîne aussi une sécrétion plus importante d'hormone parathyroïdienne, en raison de l'absence du rétrocontrôle négatif de 1,25(OH)2D et de la diminution de l'absorption intestinale de calcium. Cette hyperparathyroïdie secondaire stimule le remodelage et augmente la résorption de l'os, faisant le lit de l'ostéoporose chez les personnes plus âgées. La vitamine D joue également un rôle important dans les muscles et la force musculaire. Les effets combinés sur l'os et les muscles expliquent l'augmentation du risque de fractures chez les personnes âgées carencées.

Depuis la découverte, dans les années 1980, des récepteurs de la vitamine D dans de nombreuses lignées cellulaires et de la présence de la 1α-hydroxylase ailleurs que dans le rein, de nombreuses autres fonctions possibles de la vitamine D sont étudiées. Elle semblerait ainsi jouer un rôle protecteur contre de nombreux cancers, notamment le cancer colorectal, le cancer du poumon, de la prostate **(16)**, de l'ovaire et les lymphomes. Il est cependant important de souligner qu'à ce jour, les études ont seulement mis en évidence un lien entre la vitamine D et ces pathologies cancéreuses, sans en prouver la causalité.

La vitamine D a la capacité d'inhiber et de prévenir la plupart des pathologies auto-immunes induites expérimentalement chez l'animal. Des études montrent ainsi qu'elle pourrait jouer



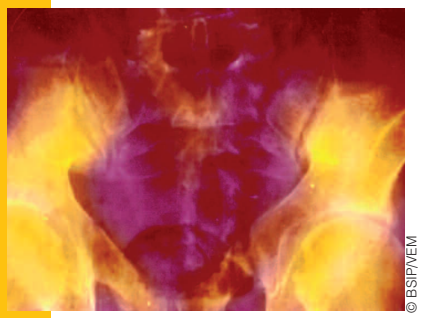
© BSIP/VEM

L'hypovitaminose D est à l'origine du rachitisme chez les enfants.

*2 Décalcification due à un défaut général de minéralisation de l'os. Se distingue de l'ostéoporose qui est une raréfaction ou déminéralisation du tissu osseux.

(15) Lucas RM, Ponsonby AL (2002) *Med J Aust* 177, 594-8
(16) Giovannucci E *et al.* (2006) *J Natl Cancer Inst* 98, 451-9

29-34_dossier3_323.qxp 17/06/11 14:47 Page 32


© BSIP/VEM

L'ostéomalacie peut être due à une carence en vitamine D chez l'adulte.

un rôle dans le traitement de maladies telles que la sclérose en plaque **(17)**, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou le diabète de type 1.

Un lien entre la vitamine D et la réduction de la tension artérielle serait expliqué par la capacité de la vitamine à inhiber la synthèse de rénine, enzyme catalysant la synthèse de l'angiotensine **(18)**. Une méta-analyse récente de 18 essais incluant 57 311 patients, a analysé la supplémentation en vitamine D et la mortalité par maladies cardiovasculaires, cancer et diabète, qui représente 60 à 70 % de la mortalité totale dans les pays industrialisés. Les résultats semblent indiquer que la prise de vitamine D est associée à une diminution de la mortalité due à ces pathologies, mais il est nécessaire de conduire des études complémentaires pour valider ces premiers résultats **(19)**.

Signes cliniques d'hypovitaminose D

Le tableau clinique de l'hypovitaminose associe habituellement plusieurs signes, en fonction du degré de carence. En premier lieu, des douleurs osseuses symétriques, qui s'installent progressivement, lentement, sans début précis, qui diminuent voire disparaissent au repos, localisées d'abord au niveau du bassin et qui s'étendent progressivement au thorax, aux épaules, au dos et aux membres. Des douleurs musculaires à type de pesanteur – comme si les bras étaient trop lourds à mobiliser, les jambes trop pesantes pour monter un escalier voire marcher – pouvant aller jusqu'à l'impotence fonctionnelle. L'individu carencé est alors incapable de saisir un objet placé en hauteur ou de se lever d'une chaise, et il ressent une faiblesse musculaire au niveau des épaules, hanches. Des troubles de la marche ensuite, d'intensité variable mais progressivement croissante. La marche devient lente, précautionneuse, dandinante et confine peu à peu le patient chez lui. Cette symptomatologie musculaire ne s'accompagne d'aucun signe d'atteinte neurologique. La carence en vitamine D induit encore une fatigue chronique accentuée par l'effort et une ostéomalacie constituée, caractérisée par une hypertransparence osseuse en radiographie, un aspect flou, cotonneux des contours et de la structure osseuse et un manque de contraste entre l'os et les tissus mous, donnant l'impression que les clichés sont de mauvaise qualité.

Au stade d'hypovitaminose simple, l'examen clinique ne révèle aucun symptôme, ce qui explique la fréquence des retards dans le diagnostic. Il est donc important de bien connaître les facteurs de risque de l'hypovitaminose D pour être en mesure d'établir un diagnostic fiable.

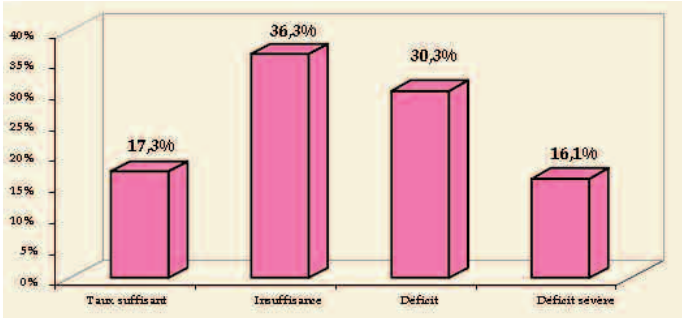
L'exemple de la région Rhône-Alpes

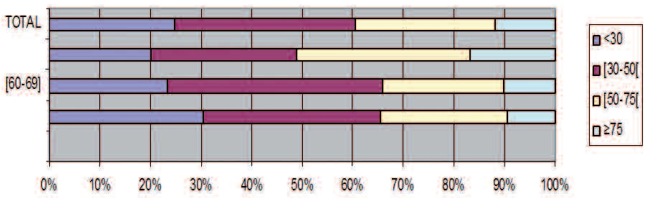
La prévalence de l'hypovitaminose D est bien documentée chez les personnes âgées en maison de retraite ou les femmes ménopausées. Elle est en revanche mal connue dans tout le reste de la population et la sévérité de la carence dépend de l'appartenance à un groupe à risque.

Suite à plusieurs diagnostics de carence sévère en vitamine D, une première étude a été réalisée dans la région lyonnaise chez 96 femmes âgées de 19 à 49 ans, portant des vêtements couvrants ne laissant apparaître que l'ovale du visage et les mains, et ayant consulté leur médecin traitant entre novembre 2005 et mars 2006. 82,5 % d'entre elles avaient un taux de 25(OH)D inférieur à 30 nmol/L et 99 % un taux inférieur à 52 nmol/L. Par ailleurs, 50 % d'entre elles présentaient des douleurs musculo-squelettiques Un vêtement couvrant serait donc un facteur important de carence en vitamine D en France. **(20)**.

À partir de ce groupe de femmes, une deuxième étude, médico-économique celle-ci, a montré une diminution des consultations de 50 % dans l'année qui a suivi le traitement de la carence et une diminution du coût des ordonnances. Le traitement des carences en vitamine D serait donc bénéfique pour les finances publiques **(21)**.

Une troisième étude, toujours dans la région lyonnaise, a comparé un groupe de femmes non couvertes avec un groupe de femmes portant des vêtements couvrants. Les 196 femmes de 19 à 49 ans incluses entre janvier et mars 2008 devaient répondre à plusieurs questionnaires permettant de mettre en évidence d'éventuels facteurs de risques de carence. 54 % d'entre





(17) Munger KL *et al.* (2006) *J Am Med Assoc* 296, 2832-8
(18) Holick MF (2007) *N Engl J Med* 357, 266-81
(19) Autier P, Gandini S (2007) *Arch Intern Med* 167, 1730-7
(20) Belaid S *et al.* (2008) *Presse Med* 37, 201-6
(21) Martinand N (2009) *Supplémentation de la carence en vitamine D chez la femme jeune: une étude médico-économique*

S'exposer ou ne pas s'exposer, telle est la question

Les recommandations de l'Afsset soulignent l'importance d'une exposition raisonnée et de l'usage de crèmes solaires photoprotectrices, surtout chez les enfants **(1)**. Mais plusieurs études soulignent également qu'une exposition modérée présente des effets bénéfiques sur la santé. « *La mortalité de plusieurs cancers semble plus faible, à l'intérieur d'un même pays, dans les régions les plus ensoleillées* », souligne Christelle Comte, médecin attachée en cancérologie cutanée à l'Hôpital Saint-Louis. Il n'existe pas d'explication univoque à cette observation. Une hypothèse envisage un effet protecteur de la vitamine D **(2)**.

La polémique liée à l'exposition solaire vient également de l'observation, relevée par un nombre croissant d'études, d'une carence en vitamine D des populations dans diverses parties du monde, surtout en période hivernale.

L'exposition recommandée par les médecins pour pallier l'hypovitaminose est de 10 à 15 minutes sur le visage et le dos des mains, deux à trois fois par semaine. Mais est-ce suffisant pour rétablir des niveaux optimaux de vitamine D ? Une étude a récemment répondu négativement : après avoir modélisé les conditions d'ensoleillement du Royaume-Uni en plein été, les auteurs concluent que cette exposition, en milieu de journée (lorsque l'ensoleillement est maximal), rétablit des niveaux suffisants (> 20 ng/ml) mais pas optimaux de 25-hydroxyvitamine D, principale forme circulante de vitamine D **(3)**.

Faut-il donc revoir les recommandations d'exposition ? Au Royaume Uni, la polémique de « l'arnaque au soleil » (*sunlight robbery*, les bénéfices du soleil pour la santé seraient sous-estimés par les autorités sanitaires) existe depuis plusieurs années mais les recommandations officielles restent inchangées faute d'arguments scientifiques. Et en France ? « *Pour le moment, nous rencontrons plus de problèmes liés à une surexposition qu'à une carence en soleil*, explique le Dr Comte. *Mais il ne faut pas passer d'un extrême à l'autre. Quand les dermatologues parlent de photoprotection, ils pensent surtout à l'été.* »

Silvia Pei

(1) www.afsset.fr/upload/bibliotheque/673788001319306411110452321233/rayonnements_ultraviolets.pdf
(2) Gillie O, British J (2006) *Dermatol* 154, 1052-61
(3) Rhodes LE *et al.* (2011) *J Investig Dermatol* 130, 1411-8

elles présentaient une carence sévère en vitamine D, 81 % un taux inférieur à 52 nmol/L et 96 % un taux inférieur à 75 nmol/L. L'étude a confirmé le port du voile comme facteur majeur et indépendant de la carence profonde en vitamine D. Elle a également confirmé les facteurs de risques déjà connus. Outre la sensibilité des femmes au phototype foncé, les plus carencées avaient une qualité de vie physique moindre que les autres. Leur qualité de vie psychique, en revanche, demeurait identique quels que soient la longueur des vêtements portés et le taux sérique de vitamine D : elles n'apparaissaient ni dépressives ni angoissées. La précarité, l'absence d'exposition solaire l'été, de sport en extérieur, ou le fait de ne pas avoir de balcon ou de jardin sont donc des facteurs à prendre en compte pour penser à une possible hypovitaminose D chez des jeunes femmes **(22)**.

Une quatrième étude s'est penchée sur le statut vitaminique D des jeunes femmes en fin d'été **(figure A, p. 32)**. Une diminution de la prévalence de l'hypovitaminose D était logiquement attendue après la restauration estivale théorique des réserves. Mais selon cette étude, les carences sont très loin d'être suffisamment corrigées : 82,7 % des femmes présentent à cette période une hypovitaminose D persistante, dont 17 % une carence sévère. Ces femmes en déficit en fin d'été ont une forte probabilité de se trouver en déficit sévère en fin d'hiver, avec la fatigue et les douleurs musculo-squelettiques associées. Les apports alimentaires français sont faibles et les aliments enrichis à un niveau modeste (40 ou 50 UI par 100 g selon les produits), onéreux et peu nombreux, ne permettent pas de maintenir le taux sanguin en vitamine D **(23)**.

Entre janvier et mars 2009, une cinquième étude a recruté, dans la région Rhône-Alpes, 457 femmes âgées de 50 à 80 ans pour connaître leur statut vitaminique en hiver et leurs facteurs de risques **(figure B, p. 32)**. 88 % d'entre elles présentaient un taux de vitamine D inférieur à 75 nmol/L, 61 % un taux inférieur à 50 nmol/L et 25 % étaient sévèrement carencées. Dans cette population, les principaux facteurs de risque étaient l'obésité, le port d'un vêtement couvrant et la précarité, repérée par le bénéfice de la Couverture maladie universelle. Les facteurs protecteurs étaient l'exposition solaire en maillot de bain au moins une semaine pendant l'été, la pratique du sport et la supplémentation en vitamine D. Les plus jeunes de cette population (50-60 ans) étaient plus carencées que les plus âgées, le régime de ces dernières étant davantage supplémenté en calcium et vitamine D par leur médecin **(24)**.

Et les hommes dans tout ça ? 334 d'entre eux, âgés de 18 à 60 ans, ont été recrutés pendant l'hiver 2008-2009 dans les régions de Lyon et Bordeaux afin de savoir si les plus jeunes étaient concernés par l'hypovitaminose D et de connaître leurs facteurs de risques. La prévalence de l'affection dans cette population était de 94 %, dont 27 % présentaient un déficit sévère **(25)**.

L'ensemble de ces travaux soulève un réel problème de santé publique en France quant au taux de vitamine D des patients qui consultent leur médecin généraliste. Non seulement l'hypovitaminose concerne la majorité des patients mais la carence profonde est beaucoup plus répandue que dans les autres pays industrialisés. Bien sûr, ces chiffres ne sont pas extrapolables à l'ensemble de la population française : l'enquête nationale nutrition santé, réalisée en 2006 par l'Institut de veille sanitaire sur un échantillon de 3115 adultes, indique seulement 4,4 % de sujets ayant un taux inférieur à 10 ng/ML (soit 25 nmol/L), et un tiers des sujets ayant un taux compris entre 10 et 20 ng/mL (soit 25 à 50 nmol/L). Ainsi, le simple fait d'avoir à consulter son médecin pour un problème de santé, quel qu'il soit, pourrait presque être considéré comme un facteur de risque **(26)** ! Sans doute les patients qui consultent ont-ils un état de santé moins bon que la population générale.

	Apports conseillés en Vitamine D	
	en µg/j	en UI
Nourrisson	20-25	800-1 000
Enfant de 1 à 3 ans	10	400
Enfant de 4 à 12 ans	5	200
Adolescent(e) de 13 à 19 ans	5	200
Homme adulte	5	200
Femme adulte	5	200
Femme enceinte	10	400
Femme allaitante	10	400
Personne > 75 ans	10-15	400-600

(22) Le Goaziou MF *et al.* (2011) *Eur J GenPract*
(23) Lablanqui J (2010) *Prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes âgées de 19 à 49 ans en fin d'été. Etude des facteurs de risque et des conséquences cliniques de la carence en vitamine D* (Thèse), Lyon
(24) Morel E (2010) *Les facteurs de risque d'osteoporose notamment l'hypovitaminose D chez les femmes ménopausées. Etude à partir de 457 patientes en médecine générale* (Thèse), Lyon
(25) Gérard A (2010) *Prévalence et facteurs de risque de l'hypovitaminose D chez les hommes entre 19 et 59 ans qui consultent en médecine générale*
(26) Usen (2007) *Étude nationale nutrition santé*, Institut de veille sanitaire, Université Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers.

29-34_dossier3_323.qxp 17/06/11 14:47 Page 34

L'alimentation au secours de la carence

Les recommandations nationales et internationales pour les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine D prennent en compte de façon variable la photosynthèse cutanée de la molécule, ce qui explique que les ANC varient de 0 à 10 µg/j **(27)**. En France, on considère que cette production endogène couvre 50 à 80 % des besoins quotidiens. Les ANC établis en 2001 pour un adulte de 18 à 50 ans sont donc de 5 µg/j **(tableau p. 33)**. Les États-Unis sont les premiers à avoir revu fortement à la hausse leurs recommandations au début de cette année (800 UI/j soit 20 µg).

Les études publiées depuis 1999 tendent à confirmer l'utilité d'une supplémentation quotidienne en vitamine D. Un apport de 20 µg, voire 25 µg, serait nécessaire pour maintenir un taux de 25(OH)D supérieur à 75 nmol/L chez les personnes à risque de carence comme dans le reste de la population. En France, où les produits usuels ne sont pas systématiquement enrichis en vitamine D, la consommation de cette vitamine est habituellement basse. Après un avis favorable de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments*[3] et de la Commission européenne, il existe depuis 2001 des laits et produits laitiers frais et, depuis 2004, des huiles enrichis en vitamine D, à hauteur de 1 µg/100g pour le lait, de 1,25 µg/100g pour les produits frais et de 5 µg/100g pour les huiles **(encadré)**.

Deux études lyonnaises ont cherché à définir la prise en charge des carences sévères en vitamine D. La première a suivi pendant un an, en 2008-2009, un groupe de jeunes patientes très carencées. La quantité de vitamine D nécessaire pour atteindre le niveau optimal de 75 nmol/L était très importante et les apports réguliers tout au long de l'année **(28)**. La deuxième étude a suivi, pendant l'hiver 2010, des hommes et des femmes de 18 à 50 ans, venus consulter un médecin pour des douleurs musculaires diffuses qui duraient depuis plusieurs semaines sans raison apparente. Les résultats ont révélé une sévère carence en vitamine D puisque la moyenne du groupe était de 25 nmol/L avant traitement. Après administration de 400 000 à 600 000 UI, elle est passée à 116 nmol/L et l'intensité des douleurs a diminué. Ces résultats restent néanmoins à confirmer par de nouvelles études **(29)**.

À côté de l'alimentation, l'exposition au soleil est indispensable. Mais si c'est là le meilleur moyen pour recharger ses stocks de vitamine D, l'exposition aux UV solaires représente aussi le plus important facteur de risque de développer un cancer de la peau **(encadré p. 46)**. Les nombreuses campagnes de sensibilisation destinées à informer le grand public sur ce risque recommandent d'employer systématiquement des crèmes solaires, spécialement chez les enfants, de porter des vêtements longs et surtout d'éviter de s'exposer aux heures les plus dangereuses. Mais cela pose un problème, car les crèmes solaires absorbent complètement les UVB et bloquent la synthèse de vitamine D. Plus précisément, elles laissent passer une fraction des UV inversement proportionnelle à l'indice de protection (SPF, pour *Sun Protection Factor*). Par exemple, une crème d'indice de protection 15 laisse passer $^1/_{15}$ soit 7 % des UV. L'indice indiqué sur les tubes d'écran total reste cependant théorique car il ne correspond pas à l'usage courant. Lors des tests, en effet, l'application se fait à raison de 2 mg/cm², une dose qu'il est difficile de quantifier sur la plage ! Plusieurs études ont montré que l'hypovitaminose D n'est pas liée à l'utilisation de crème solaire. Les patients sont donc incités, si leur phototype le leur permet, à s'exposer sans crème solaire de deux à huit minutes, trois à quatre fois par semaine pendant les mois d'été, afin de maintenir une synthèse de vitamine D suffisante, puis d'utiliser une crème solaire d'indice minimum 15 **(18,30)**.

Associer une alimentation plus riche en vitamine D grâce à des produits supplémentés et accessibles aux populations qui en ont le plus besoin, sortir quotidiennement au soleil en exposant bras, jambes et visage entre juin et septembre en se protégeant devrait logiquement se traduire par des améliorations en termes de santé publique **(31)**.

Des mesures à prendre

L'hypovitaminose D est extrêmement fréquente et très souvent sévère sous nos latitudes, du fait d'un retard diagnostique souvent considérable. Source de douleurs musculo-squelettiques et de fatigue, elle peut conduire à l'ostéomalacie chez les jeunes, aggrave l'ostéoporose des plus âgées et semble être un facteur défavorable pour certaines maladies auto-immunes, cardiovasculaires et cancéreuses. Le port de vêtements couvrants, un phototype foncé, la précarité, le manque de sport en extérieur, l'obésité, l'absence de vacances au soleil ou le simple fait d'habiter un appartement sans balcon constituent d'importants facteurs de risque. Les carences sévères n'étant pas suffisamment corrigées par l'exposition solaire spontanée, des mesures de santé publique doivent être mises en place, comme l'enrichissement en vitamine D d'un plus grand nombre d'aliments sans pénalité économique. Enfin, réhabiliter une exposition solaire minimale serait un moyen de corriger ces carences de manière durable, sans faire prendre de risque cutané à la population concernée. ●

(27) Doets EL *et al.* (2008) *Eur J Nutr* 47 (Suppl 1), 17-40
(28) Large O (2009) *Prise en charge de la carence en vitamine D chez les femmes de 19 à 49 ans : étude prospective d'un schéma de supplémentation*
(29) Bodier E (2011) : *Effets de la correction d'un déficit en vitamine D sur les douleurs musculo-squelettiques de patients de 18 à 50 ans*
(30) Gilchrest BA (2007) *J Steroid Biochem Mol Biol* 103, 655-63
(31) Bischoff-Ferrari HA (2007) *J Steroid Biochem Mol Biol* 103, 614-9

*[3] Devenue l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Du pain supplémenté pour pallier les carences

Il est généralement admis que pour les régions situées entre 42 degrés de latitude nord et 42 degrés de latitude sud, une exposition quotidienne de 30 minutes des mains et du visage suffit à faire produire à l'organisme la quantité journalière requise de vitamine D. En revanche, dans les régions plus éloignées de l'équateur, notamment en France, des carences sont très souvent constatées dans une grande partie de la population. Ce déficit peut être corrigé par l'alimentation. Malheureusement, les denrées contenant de la vitamine D en abondance sont peu nombreuses. Il s'agit essentiellement des poissons gras : flétan, carpe, saumon...

D'où l'idée de supplémenter des produits du quotidien, comme le pain. C'est ce qu'a fait une équipe américaine emmenée par Émilie Hohman, du département d'alimentation et de nutrition de l'Université de Purdue, dans l'Indiana. Après avoir fabriqué du pain à partir de levures enrichies en vitamine D, les scientifiques l'ont donné à consommer à des rats. Puis ils ont comparé la qualité des os de ces rongeurs avec ceux de rats témoins n'ayant pas bénéficié d'une alimentation enrichie. Résultat : les os des rongeurs « survitaminés » ont montré une meilleure solidité et une plus grande densité **(1)**.

La commercialisation de ce type de denrées supplémentées est-elle la solution aux carences en vitamine D ? Peut-être, même si dans ce cas précis, la vitamine D contenue dans le pain (vitamine D2 ou ergocalciférol) est moins bien assimilée que la vitamine D d'origine animale (vitamine D3 ou cholécalciférol).

Lionel Cavicchioli

(1) Hohman E *et al.* (2011) *J Agr Food Chem* 59, 2341–6

4.5. PREVALENCE DE L'HYPOVITAMINOSE D DANS LES POPULATIONS QUI CONSULTENT UN MEDECIN GENERALISTE EN RHONE ALPES

TABLEAU 1 PREVALENCE DE L'HYPOVITAMINOSE DANS LES POPULATIONS DE NOS ETUDES

Etudes	N	<30 nmol:l <12 ng/ml	<50 nmol:l <20 ng/ml	<75nmol:l <30 ng/ml	>75nmol:l >30 ng/ml
Femmes Couvertes Jeunes hiver	157	133 84,7%	156 99%	156 99%	1 1%
Femmes jeunes non couvertes hiver	135	57 39,3%	99 73,3%	128 94,8%	7 5,2%
Femmes âgées, hiver	419	104 25%	254 60,6%	369 88%	50 12%
Hommes, hiver	281	77 27,4%	191 67,9%	264 94%	17 6%
Femmes jeunes fin été	168	27 16,1%	78 46,4%	139 82,7%	29 17,2%

Ces résultats issus de populations qui consultent un médecin généraliste éclairent une réalité méconnue et pas suffisamment prise en considération à ce jour.

QUATRIEME PARTIE

LIEN ENTRE DOULEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES DIFFUSES

ET DEFICIT EN VITAMINE D

1. CE QUE DIT LA LITTERATURE

Le lien entre déficit en vitamine D et douleurs musculaires et osseuses est appréhendé de deux manières. Dans quelques études épidémiologiques, il apparait que les personnes les plus déficitaires ont des douleurs. Un certain nombre d'études ont été réalisées à partir de la plainte douleur et des cas isolés ont donné lieu à publication.

1.1. EN ALLEMAGNE ET EN TURQUIE

Erkal M.Z.et al. ont mesuré le taux de vitamine D dans un groupe de1025 personnes en bonne santé volontaires, recrutées en Allemagne et en Turquie (paragraphe 2.3.3.4).

Les immigrés turcs se plaignaient de douleurs osseuses, musculaires et de céphalées plus que les non immigrés. Ceux-ci étaient 60 % à se plaindre contre 19% des allemands (88).

1.2. A MINEAPOLIS

Une des premières publications alertant sur un lien possible entre douleurs musculo-squelettiques et carence en vitamine D a été réalisée par Plotnikoff et al. chez des patients qui consultaient pour des douleurs musculo-squelettiques, non spécifiques, chroniques, dans un centre de soins primaires rattaché à l'université.

150 patients des deux sexes âgés de 10 à 65 ans ont été inclus dans cette étude entre Février 2000 et Juin 2002, 83 immigrants et 67 locaux, hommes et femmes Toutes ces personnes avaient un taux de vitamine D inférieur à 20 ng/ml (50 nmol/ml), 140 d'entre elles avaient un déficit sévère (moyenne à 12,08±0,91 ng/ml) et 42 personnes (28%) avaient un taux inférieur à 8 ng/ml (20 nmol/l) dont 55% de femmes de moins de 30 ans.

Il n'y avait pas de différence entre l'hiver et l'été et cette étude a montré que le risque de déficit en vitamine D s'étendait aux catégories considérées comme jusque-là à bas risque : les personnes jeunes, non immigrants, ayant une vie extérieure, d'un sexe ou l'autre (107).

1.3. EN NORVEGE

Knusten K.V.et al. ont sélectionné 572 patients consultant pour des céphalées, de la fatigue et/ou des douleurs musculo-squelettiques dans un centre de santé au Nord Est d'Oslo à 60°de latitude N. Cinquante et une ethnies constituaient ce groupe qui a été divisé en 3 parties : un groupe norvégien G1 , un groupe issu du Moyen Orient, d'Afrique et de de l'Asie du Sud G2 (phototype foncé et vêtements couvrants) et un groupe issu d'Europe, d'Amérique et du Sud Est asiatique G3 .

Cinquante-huit pourcent de l'ensemble du groupe étaient en dessous du seuil de 50 nmol/l, 83% des patients du groupe 2, 58% du groupe 3 et 37% du groupe 1. Les femmes du groupe 2 étaient les plus carencées et la moitié d'entre elles étaient en dessous de 25 nmol/l.

Dans cette étude, il existait une corrélation significative entre les signes cliniques et le niveau de vitamine D

Les auteurs recommandaient une attention particulière des médecins sur ces symptômes et en fonction des groupes ethniques (108).

1.4. EN EGYPTE

Lotfi et al. ont réalisé une étude d'Avril à Octobre 2004 et ont analysé le profil vitaminique D de 60 femmes égyptiennes souffrant de lombalgies chroniques depuis au moins 3 mois dont certaines depuis 8 ans et celui de 20 femmes non douloureuses. Les patientes souffrant de lombalgies chroniques étaient en hypovitaminose D (< 40 ng/ml) pour 81,7% d'entre elles avec une différence

significative par rapport au groupe contrôle Les facteurs de risques étaient le vêtement couvrant et le nombre de grossesses. Les facteurs protecteurs étaient une large exposition solaire, peu de grossesses, et des apports alimentaires riches en vitamine D (109).

1.5. EN IRAN

Heidari et al. ont comparé dans une étude parue en octobre 2010, le statut vitaminique de 276 patients souffrant de douleurs osseuses non spécifiques à 202 patients d'un groupe contrôle. Le taux moyen de vitamine D des patients douloureux était significativement plus bas et la proportion de patients carencés (<20 ng/ml) significativement plus importante. Une forte association positive entre la carence en vitamine D et les douleurs des jambes, les arthralgies et les douleurs diffuses a été mise en évidence, mais pas d'association avec les douleurs lombaires et la fibromyalgie (110).

2. RESULTATS DE NOS TRAVAUX CONCERNANT LA DOULEUR

Dans les travaux du Département, nous avons chaque fois demandé aux patients inclus s'ils avaient des douleurs et étudié leur qualité de vie, soit avec le SF12 (Short health Survey) (annexe 3), soit avec les cartes WONCA (annexe 7).

Les femmes couvertes de notre première série avaient pour 54,5% d'entre elles des douleurs musculo-squelettiques et 50,5% se plaignaient de fatigue.

Dans l'étude VESTAL, 77% des femmes couvertes se plaignaient de symptômes fonctionnels (douleurs, fatigue) contre 57% des femmes non couvertes, ces chiffres étaient significativement différents. Plus le taux de vitamine D était bas, plus les plaintes de douleurs étaient fréquentes sans qu'un seuil ait pu être mis en évidence.

La qualité de vie physique était significativement diminuée lorsque le taux sérique de vitamine D était inférieur à 30 nmol/l (12,5 ng/ml).

Chez les hommes la qualité de vie était significativement meilleure chez les patients avec un taux sérique élevé (condition physique, activités quotidiennes et état de santé global).

Quarante-huit pourcent des hommes en déficit sévère se plaignaient de douleurs musculo-squelettiques.

3. LA CORRECTION DE L'HYPOVITAMINOSE AMELIORE LES PATIENTS DANS DES ETUDES AVANT/APRES

3.1. AU DANEMARK

Glerup H et al. ont réalisé des tests musculaires chez 55 femmes voilées d'origine arabe vivant au Danemark et chez 22 femmes danoises. Ils ont montré que pour les déficiences sévères en vitamine D il faut de grosses doses pour normaliser les taux sériques et que la force musculaire se récupère en 3 à 6 mois. Les auteurs concluent que l'augmentation des phosphatases alcalines n'est pas un bon marqueur d'une hypovitaminose retentissant sur la physiologie musculaire, car trop tardive (111).

3.2. EN ARABIE SAOUDITE

3.2.1. AL SAID Y A

L'amélioration de la faiblesse musculaire liée à la carence en vitamine D a été retrouvée dans cette étude réalisée en Arabie Saoudite sur 40 jeunes femmes voilées âgées de 13 à 46 ans, avec un taux de vitamine D < 20 ng/ml. Ces femmes ont été améliorées par 800 UI par jour de vitamine D associé à 1200 mg de calcium pendant 3 mois. Pour les plus atteintes qui souffraient d'une faiblesse musculaire qui les confinaient au fauteuil, il a fallu jusqu'à 6 mois Malheureusement le texte ne donne pas les taux de vitamine D mais dans cette étude tous les patients avaient des profils biologique en faveur d'une ostéomalacie (112).

3.2.2. AL FARAJ ET AL

Les auteurs ont suivi 360 patientes souffrant de lombalgies depuis 6 mois, sans raison apparente en dehors d'une hypovitaminose D sévère (< 22,5 nmol/l). Ces patientes ont été observées avant et après correction du déficit. Ces femmes jeunes portaient le hijab ou le niqab.

Elles ont reçu 10 000 UI/j pendant trois mois pour les femmes de plus de 50 kg soit 900 000 UI au total et 5 000 UI/j pendant trois mois pour les femmes de moins de 50 kg soit 450 000 UI au total. Quatre-vingt-quinze pourcent de ces patientes ont vu leur symptomatologie disparaitre. A noter que les plus déficientes ont toutes été «guéries» (113).

3.3. AUX EMIRATS ARABES UNIS

Dans une étude réalisée en 2007 Badsha et al. avaient recruté 139 patients dont 95% de femmes, et la moitié de celles-ci portant le voile se plaignant de douleurs musculaires non spécifiques ou étiquetées fibromyalgie. 74% des patients présentaient un déficit en vitamine D sévère, moyenne à 4,5 nmol/l et ont reçu une supplémentation de 600 000 unités de vitamine D en une fois. Les symptômes s'étaient améliorés chez 90% d'entre eux après traitement (114).

3.4. DANS L'ETAT DE NEW YORK

Une revue de 5 cas de myopathie sévère chez des patientes Newyorkaises avec de multiples et sévères comorbidités montre que toutes les patientes ont été améliorées au niveau de leur force musculaire après traitement par ergocalciférol avec 50 000 UI/semaine pendant 6 semaines ou par une injection intramusculaire de 500 000 UI (115).

3.5. EN SUISSE

3.5.1. DEUX PUBLICATIONS DANS PRAXIS,

En date de 2008 et 2009, elles font état de cas de patientes jeunes avec des douleurs musculo-squelettiques d'origine inconnue associée à une hypovitaminose D sévère. Celle-ci était liée à une

exposition solaire insuffisante dans les 3 cas cités et au phototype noir. La correction du déficit a, dans ces trois situations, guéri ces patientes (116).

3.5.2. DE TORRENTE DE LA JARA ET AL.

Dans cette étude, les auteurs avaient supplémenté en vitamine D (un traitement oral de 800 UI/jour de D3 + 1000 mg de calcium ± 2 doses de 300 000 UI de vitamine D3 en IM) 33 femmes âgées en moyenne de 39 ans, présentant des symptômes douloureux musculo-squelettiques associés à une sévère hypovitaminose D. Une résolution complète des douleurs a été observée chez 66,7% des patientes, 18,2% ont eu une résolution partielle et 15,1 % seulement n'avaient aucune modification des symptômes.

Les auteurs montraient que la supplémentation vitaminique permettait une diminution des prescriptions d'antalgiques et du recours aux visites médicales d'urgence, ce qui peut représenter une diminution des coûts de santé (53).

3.6. AUX USA

Cette étude, parue en 2008, a utilisé le SF-36 et a montré les conséquences de l'hypovitaminose D sur la qualité de vie et la consommation de traitements antalgiques.

Sur 267 patients traités par des opiacés pour des douleurs chroniques dans un centre spécialisé, 26% avaient un taux de vitamine D < 45 nmol/l. La dose de morphine était plus élevée chez les patients carencés en vitamine D (133,5 mg/j vs 70 mg/j, p=0,001), et la durée de prescription d'opioïdes étaient également plus longue (71,1 mois vs 43,8 mois, p=0,023). L'activité physique était plus mauvaise (p=0,041) et la santé perçue était moins bonne (p=0,003) chez les patients carencés en vitamine D.

Les auteurs ont ainsi montré que la carence en vitamine D était une source sous-estimée de nociception et de dysfonctionnement neuromusculaire chez les patients douloureux (117).

3.7. AU CANADA

Dans une partie d'étude randomisée réalisée chez 66 patients, Vieth R. et al. démontraient qu'une supplémentation hivernale quotidienne en vitamine D permettait une amélioration globale du bien-être des patients (118).

4. NOS RESULTATS CHEZ NOS PATIENTS DOULOUREUX TRAITES

4.1. A PROPOS DE 49 PATIENTS DOULOUREUX

Nous avons, avec E Bodier (119) réalisé l'observation de patients jeunes, âgés de 18 à 50 ans, qui consultaient pour des douleurs musculaires diffuses, trainantes, non systématisées, entre le 1er Février 2010 et le 30 Avril 2010. Les médecins volontaires pour participer à ce travail devaient doser chez ces patients la vitamine D totale dans le laboratoire habituel du patient en plus de leur bilan personnel pour étayer un diagnostic. Un taux de vitamine D inférieur à 75 nmol/l donnait lieu à une correction. La correction variait en fonction de l'importance du déficit allant de 200 000 à

600 000 unités en une à 3 prises espacées de 10 jours. Plusieurs questionnaires étaient remplis concernant les variables morphologiques, sociales, les habitudes alimentaires, de sorties, et les douleurs, leurs conséquences, les médicaments absorbés et la qualité de vie (annexes 6,7)

Quarante-neuf dossiers complets ont pu être analysés. Plusieurs points importants ressortaient de ces observations :

- **L'âge moyen des patients étaient de 34,99±8,99 ans** avec 71,4% de femmes. Seulement 8,2% de femmes étaient voilées et leur taux de vitamine D était identique aux autres et 12,2% des personnes avaient la CMU.

- Les phototypes IV mat, ou V asiatique ou métisse, ou VI noir concernaient 36% des patients.

- L'IMC moyen était normal.

- La consommation de laitage variait de 1 à 2 rations par jour pour 55% des patients à 3 et plus pour 26%.

- Habiter une maison avec jardin et prendre des vacances au soleil étaient corrélés à un taux meilleur de vitamine D.

- Le taux moyen de vitamine D a été mesuré à 25,9 nmol/l (10,36 ng/ml) avec 12,2% des patients en dessous de 10 nmol/l soit 4 ng/ml, (une seule personne atteignait 50 nmol/l et 6 étaient à 10 nmol/l).

- Malgré la forte supplémentation, 87,5% seulement des patients ont atteint 75 nmol/l, il n'y a eu aucun surdosage.

Niveau de carence	N	Taux moyen 25(OHD		N		Taux moyen de PTH	
		AVANT	APRES	AVANT	APRES	AVANT	APRES
≤10 nmol/L	6	10	96,33 (± 56,3)	5	4	60,2 (±24,0)	31,75 (±14,8)
10-30 nmol/L	16	21,68 (±5,5)	117,79 (±35,7)	20	13	66,24 (±34,8)	58,14 (±32,5)
>30nmol/L	27	37,69 (±6,1)	121,81 (±31,5)	8	6	60,6 (±25,5)	43,12 (±19,3)
TOTAL	49	25,48 (±10,8)	116,47 (±37,3)	33	23	63,96 (±30,7)	50,29 (±27,8)

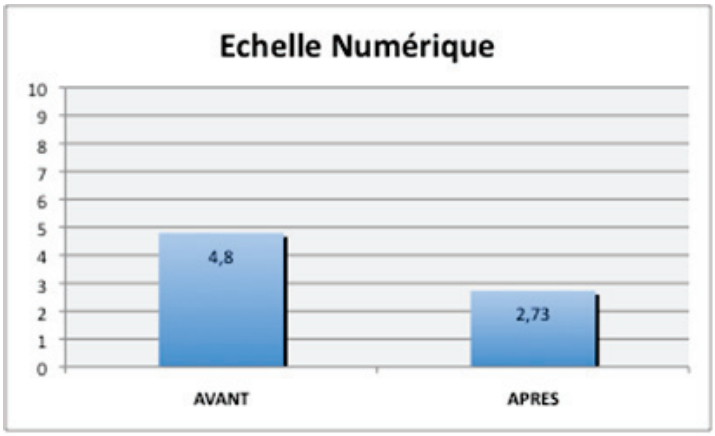
TABLEAU 2 NIVEAU SERIQUE DE LA VITAMINE D ET DE LA PTH AVANT ET APRES CORRECTION

- Plus le déficit était profond, plus il était difficile de remonter le taux sérique de vitamine D.

- Deux mois après les prises de vitamine D 38,8% des patients ne présentaient plus de douleurs, 53,1 % avaient une amélioration partielle, 22,5% n'avaient aucune amélioration.

Globalement 53,1 % des patients avaient une amélioration de 50% au moins.

FIGURE 1 NOTATION DE LA DOULEUR SUR UNE ECHELLE ANALOGIQUE VISUELLE AVANT ET APRES TRAITEMENT



P<0,001

-La consommation d'antalgiques avait diminué de façon significative après la supplémentation p=0,002.

ANTALGIQUES	AVANT		APRES	
	N	Rythme	N	Rythme
Paracetamol 1g	14	1 à 4 fois/j (n=7) 1 à 3 fois /sem (n=4) occasionnel (n=3)	5	1 fois/j (n=1) 1 à 3 fois/sem (n=4)
Ibuprofène 400mg	3	1 à 3fois/j (n=1) occasionnel (n=2)	1	1 à 3fois/j (n=1)
AINS	5	par cure	0	
Myorelaxant	1	par cure	0	

TABLEAU 3 CONSOMMATION D'ANTALGIQUES AVANT ET APRES SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D

-La qualité de vie s'était améliorée de façon significative pour le ménage, les courses, la marche, la condition physique et émotionnelle globale.

AVQ	p-value
Courses	<0,001
Ménage	<0,001
Marche >1km	<0,001
Habillage	0,012
Monter escalier	0,328

AVQ =activité de la vie quotidienne

TABLEAU 4 LES MODIFICATIONS POUR LES ACTES DE LA VIE COURANTE

Les résultats de nos observations rejoignent donc ceux des autres études.

Ce travail a donné lieu à un article accepté par la Presse Médicale qui sera publié prochainement (Annexe 8)

4.2. LE SUIVI SUR UNE ANNEE

Dans le suivi pendant un an d'un groupe de femmes carencées en vitamine D, O.Large avait montré une corrélation entre le niveau de fatigue et de douleurs diffuses exprimé par une évaluation visuelle de 0 à 10, et le taux sérique de vitamine D. Le petit nombre de patientes n'avait pas permis d'atteindre la significativité (120). Ce travail a donné lieu à un texte soumis à une «open revue» et accepté (Annexe 9).

5. LES CONTROVERSES AU SUJET DU LIEN DOULEUR MUSCULOQUELETTIQUE / HYPOVITAMINOSE D

Plusieurs études ne retiennent pas le lien douleurs musculo-squelettique et hypovitaminose D

5.1. WARNER AE ET AL

Dans une étude publiée en 2008, les auteurs ne trouvaient pas de lien entre l'hypovitaminose D et les douleurs diffuses musculo-squelettiques (121).

Dans cette étude les patients les plus carencés : vitamine D < 8ng/ml soit 20 nmol/ml ont été exclus de la randomisation et les deux groupes randomisés avaient un taux de vitamine D à 15,9±3.6 ng/ml et 16,8±2,9 ng/ml pour les témoins, donc des taux beaucoup plus élevés que ceux d'autres études. L'âge moyen des deux groupes était de 56,7±11,3 et 58±7,3 ans beaucoup plus âgés que dans d'autres études.

5.2. ARVOLD D. ET AL

Pour cette étude, 610 patients d'un centre de soins primaires au Minnesota ont été recrutés, 46,2% ayant une hypovitaminose D. Cent patients qui avaient un déficit modéré en vitamine D (entre 10 et 25 ng/ml soit 25 et 50 nmol/l) ont été randomisés pour avoir soit un placebo soit un traitement.

Les plus déficients (taux sérique de vitamine D inférieur à 10 ng/ml (25 nmol/l) soit 38 patients ont été exclus de la randomisation et traités en ouvert.

Dans ce travail il existait un facteur confondant avec la fibromyalgie et cependant le groupe traité améliorait de façon significative (p = 0,03) les scores du questionnaire de fibromyalgie (122).

Deux publications font état de sévère carence chez des patients fibromyalgiques (123, 124) alors que deux autres ne trouvent pas de différences entre les fibromyalgiques et les autres (125, 126).

La fibromyalgie est un syndrome qui repose sur un ensemble de symptômes avec une notion de dépression, ce qui n'existe pas pour les douleurs musculo-squelettiques (127).

Il n'est pas judicieux de mélanger ces deux types de patients avec des profils différents.

6. LA MECONNAISSANCE DE L'HYPOVITAMINOSE D ET DE SES CONSEQUENCES

Non seulement les patients carencés ont des douleurs méconnues, mais les patients douloureux sont très carencés et ceci n'est pas reconnu.

6.1. DE FAUX DIAGNOSTICS A TRAVERS DES ETUDES ETRANGERES

6.1.1. UNE MALADIE PSYCHOSOMATIQUE

De Torrente G et al. ont rapporté dans leur travail sur 33 femmes souffrant de douleurs musculo-squelettiques associées à une sévère hypovitaminose D que le diagnostic avait erré très longtemps. Ces femmes présentaient une carence avérée en vitamine D (taux < 21 nmol/l), Les médecins avaient d'abord pensé à une maladie psychosomatique chez 90,9% de la population étudiée, et la durée moyenne entre la première consultation et l'établissement du diagnostic était de 2,53 années (53).

6.1.2. UN SYNDROME MEDITERRANEEN

Une étude néerlandaise a rapporté une durée moyenne de 59 mois écoulés entre les premières plaintes des patients et le diagnostic. Face à un tableau devenu chronique, peu spécifique, pouvant associer une asthénie, des douleurs diffuses, une faiblesse musculaire, le corps médical pose souvent le diagnostic de « syndrome méditerranéen » (51).

6.1.3. UN CANCER ET UNE DEPRESSION

Dans un article publié en 2008 dans le BMJ, J.L.Sievenpiper raconte le cas deux de femmes dont le diagnostic a erré longuement. La première âgée de 53 ans avait eu un cancer du sein traitée par radiothérapie et Tamoxifène®. Pendant deux ans elle s'est plainte de douleurs erratiques, diffuses. Un diagnostic de métastases osseuses a été porté et elle a reçu une anti-aromatase et un biphosphonate sans résultat. Une chimiothérapie a été programmée mais elle est partie 6 mois au Pakistan dans sa famille Au retour elle n'avait plus de douleur et le scanner montrait des fissures pelviennes mais pas de métastases. Ses symptômes sont réapparus en hiver et elle a reçu à nouveau des biphosphonates. Devant les effets secondaires elle a été envoyée dans un service d'endocrinologie où un dosage de vitamine D et de PTH ont été réalisés confirmant une sévère hypovitaminose D à 19 nmol/l et une PTH à 474 ng/l, signant une ostéomalacie.

Une correction de son hypovitaminose D a été réalisée avec un apport calcique et cette femme a guéri de ses douleurs et 4 ans après, elle allait bien.

Une autre patiente de 35 ans, d'origine Pakistanaise, enceinte de son troisième enfant avait des douleurs inexpliquées, migratrices, diffuses, musculaires et osseuses. Après l'accouchement le

diagnostic de dépression du post partum a été porté et elle a reçu des antidépresseurs. Il a fallu encore deux ans pour qu'une consultation en endocrinologie pose le diagnostic d'ostéomalacie avec une PTH à 864 ng/l et une vitamine D à 7 nmol/l.

Elle a reçu 10 000 unités de vitamine D par jour.

Les auteurs notent que ces douleurs diffuses affectant les épaules, le bassin, le dos et les côtes sont souvent mal diagnostiquées et confondues avec les fibromyalgies, les spondylarthrites, les polyarthrites. La faiblesse musculaire peut être interprétée comme une maladie dégénérative neurologique et les lésions osseuses comme des métastases. Et ces plaintes récurrentes conduisent aussi au diagnostic de dépression.

Il est donc indispensable de doser la vitamine D devant des tableaux douloureux et des facteurs de risque comme dans ces deux cas : le phénotype foncé, la multiparité, la recrudescence des douleurs en hiver, une faible exposition solaire (128).

6.2. LES MEDECINS GENERALISTES NE PENSENT PAS AU DIAGNOSTIC

Ceci a été mis en évidence dans le travail de P. Quinault réalisé au département de médecine générale.

Un cas clinique décrivant une jeune femme d'origine jordanienne, mère de deux petits enfants, voilée et se plaignant de douleurs musculaires chroniques, a été adressé à 150 médecins généralistes tirés au sort, installés dans les départements de l'Ain et de la Loire (annexe 10).

Soixante-dix-sept ont répondu, seulement 4% envisageaient d'emblée une possible hypovitaminose, 79% pensaient à une fibromyalgie, 58% à une dépression masquée et 23% à un syndrome méditerranéen.

Vingt-six pourcent demandaient en seconde intention un dosage de vitamine D (52).

J Mytton concluait son travail en demandant au médecin de penser à doser la vitamine D (103), il est indispensable que nous y pensions aussi.

7. LE COUT INDUIT PAR L'HYPOVITAMINOSE

Dans le cadre de son travail de thèse au sein du département de médecine générale, N.Martinand a

étudié les coûts de santé, 6 mois avant et 1 an après le traitement, chez 63 patientes pour lesquelles une hypovitaminose avait été diagnostiquée et traitée (129).

Les résultats sont éloquents puisque les coûts baissent de 50% (consultation médicale, médicaments, biologie, exploration. Ce travail mériterait d'être reproduit sur des périodes plus longues et avec de plus grandes séries.

	1er semestre (avant diagnostic)	2ème semestre (après diagnostic)	3ème semestre (après diagnostic)
Coût global	17 147,30 €	10 051,60 €	8 490,10 €
Coût CCV	7 704,30 €	5 019,30 €	4 220,10 €
Nombre CCV	387 - **1C/mois**	253 - **1C/1,5mois**	202 – **1C/2mois**
Nombre Cs	11	2	6
Coût pharmacie	3 816,10 €	3 227,30 €	2 494,10 €
Coût Bio	3 339,90 €	959,60 €	1 174,50 €
Coût Rx	2 218,30 €	828,90 €	519,50 €
Coût Kiné	68,80 €	16,50 €	81,80 €

Tableau 5 : Evolution des coûts et consommation de soins avant et après diagnostic d'hypovitaminose D.

CINQUIEME PARTIE

DISCUSSION

1. LIMITES ET DIFFICULTES DE NOS TRAVAUX

1.1. FINANCEMENT

Les travaux que nous avons mis en route et accompagnés, ont été réalisés sans financement en dehors du soutien du laboratoire DIA SORIN qui a fourni les kits de dosages pour trois études et du laboratoire Biomnis qui a réalisé les dosages.

Probablement qu'une indemnisation du temps passé par les médecins aurait pu les mobiliser davantage pour le suivi des études dans la durée.

Je n'ai aucun conflit d'intérêt dans ces travaux comme l'ensemble des internes et médecins généralistes qui ont participé.

1.2. LES DIFFICULTES

1.2.1. DE LA PART DES MEDECINS

Nos études ont eu un certain nombre de difficultés dont il faudra à l'avenir tenir compte davantage.

La première est de garder les médecins mobilisés alors qu'ils ont déjà beaucoup de travail, pourtant ce type d'observation de la pratique courante révèle des situations difficiles à prendre en charge par manque de connaissance. Mais la médecine générale n'a pas encore en France une culture

« recherche » et pas encore une organisation qui permettrait comme dans d'autres pays des recherches pragmatiques. Ceci devrait s'améliorer avec la filière universitaire.

1.2.2. DE LA PART DES PATIENTS

Les patients ont eu dans les études de suivi, des difficultés à donner de leurs nouvelles et surtout à faire des investigations régulières d'une part parce qu'ils vont mieux donc oublient, d'autre part parce qu'ils ne comprennent pas l'intérêt d'analyser des pratiques pour en tirer un enseignement.

Ceci a été observé dans d'autres études dont celle de Vieth et al. qui constataient 16,4% de perdus de vue ou mauvais observant au bout du troisième mois de traitement et 51% au bout de 5 mois, dans un groupe de 61 patients canadiens (130).

1.2.3. LIES A LA BIOLOGIE

Les modalités des dosages sanguins varient d'un laboratoire à l'autre. Nous avons pu obtenir des kits DiaSorin pour 3 de nos études mais pour les autres nous avons utilisé les laboratoires ambulatoires dans lesquels les patients réalisent habituellement leur prise de sang et analyses biologiques. Ceci a l'inconvénient d'une moins grande fiabilité des résultats mais selon Binkley et al., cette variabilité semble acceptable et améliorée par la prescription de dosage de la vitamine D totale (D2+D3) (131).

1.2.4. LIES A LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La recherche bibliographique a été difficile sur ce sujet car il y a beaucoup de publications dont certaines sont redondantes. Les unités de dosages ne sont pas standardisées, elles apparaissent soit en nmol/l, soit en ng/ml et les seuils d'insuffisance sont variables. Les populations sont disparates. Ceci a rendu difficile la comparaison des résultats mais ceci rend aussi compte de la diversité des recherches et des travaux et de l'intérêt pour cette question.

2. POINTS POSITIFS DE NOS ETUDES

2.1. DES ETUDES PRAGMATIQUES

Ces recherches ont été faites dans le cadre des soins primaires pour des patients consultant leur médecin.

Cette pratique a l'avantage de rendre compte de la réalité des conditions de prise en charge des patients et ces études sont définies comme «études pragmatiques» (132).

L'objectif principal est de prendre en charge plus correctement les patients les plus carencés et ceux se plaignant de douleurs ou de fatigue inexpliquées par ailleurs.

La question essentielle pour des médecins de soins primaires est de reconnaître cette situation devant des tableaux mal définis, trainants, de douleurs musculaire et osseuse et ou de fatigue.

Cette difficulté a été montrée par plusieurs auteurs et dans sa thèse P Quinault a bien mis en évidence que cette hypothèse diagnostique est encore peu présente chez les médecins français.

2.2. LA MISE EN EVIDENCE D'UNE HYPOVITAMINOSE MECONNUE EN MEDECINE GENERALE

La plupart des travaux concernent des patients recrutés dans la population générale donc à priori en bonne santé.

Nos populations sont particulières car recrutées uniquement dans les cabinets médicaux donc à priori des patients qui se «sentent» malades.

J'ai essayé de comparer les résultats de différentes études avec le niveau (25 nmol/l 10 ng/ml) et 30nmol/l (12 ng/ml) pour situer nos résultats

Auteurs	Année	Saison	Pays	Age	Sexe	< 30 mmol/l 12ng/ml	Moyenne ng /mL	Particularités
Chapuy MC	1992/95	année	France	35/60	H F	14% 9% en RA	24,8±10,8 en RA*	Volontaires sains
Gannage Yared MH	1999	Hiver	Liban	30 /50	H F	72,8% 82,9% F 48,5% H	9,71±7,07	Femmes BS voilées et non voilées
Carnavale	2001	Hiver	Italie		H F	27,8% F 17 ,8 H		
Belaid S	2006	Hiver	France	18/50	F voilées	**82,5%**	**7,6**	Consultant un MG
Contardo G	2007	Hiver	France	18/50	F	**39,3% non voilées** **85% voilées**	**12,36** **9,24**	Consultant un MG
Gerard A	2008	Hiver	France	18/60	H	**27%**	16,88±7,6	Consultant un MG
Lablanqui J	2008	Automne	France	18/50	F	**27%**	21,61±9,54	Consultant un MG
Fatma El Anouti	2011	Octobre	Abou Dubai	21±4,6 H 20 ,8±4 F	H F		10,92±6,28 H 8,32±5,96 F	Etudiant(e)s couvert(e)
Gannage Yared MH	2010	Hiver Automne	Liban	23,9±3,9			26,12±8,7 41,6±13,8	Etudiants universitaires
Kaelher S T	2011	Hiver	Autriche	18/30	F	6.9%		Soignants étudiant

- RA = RHONE ALPES
- Tableau 6 : Pourcentage de personnes avec un taux sérique inférieur à 30 nmol/L = 12 ng/ml

Pour comparer avec les études qui ont pris 25 nmol/l comme norme, j'ai refait les calculs pour l'étude Vestal.

Auteurs	Année	saison	Pays	Age	sexe	<25nmol/l 10ng/ml	Particularités
Meddeb		Hiver	Tunisie	20/60		18,5%	Population BS*
Lamberg Allardt C			Finlande	31/43 ans	H F	26,2%F 28,6% H	Population BS
Nesby o del			USA NHANES		F noires	12,2%	
ENNS	2006	Année	France			4,4%	Population BS
Contardo G	2008	Hiver	France	18/60	F	F voilées 73,37% F non- voilées 34,07%	Consultant MG
Holvik k	2005	Printemps	Norvege	20/60	H F	43% F 31,2% H	Emigrés BS De 5 régions
Pazaitou-Panayiotou	2012	printemps	Grèce	43,9ans	H F	5%	Population BS
Thuesen B	2012	Année	Danemark	30/60	H F	13 ,8%	Sérums 1999/2000 Population BS

*BS= bonne santé

TABLEAU 7 POURCENTAGE DE PERSONNES AVEC UN TAUX SERIQUE INFERIEUR A 25NMOL/L

12 NG/ML

Il est difficile de comparer ces études car les seuils de normalité varient beaucoup de 12,5 à 37,5 nmol/l soit 5 à 15 ng/ml. Les populations ne sont pas exactement les mêmes au niveau des âges et les habitudes vestimentaires n'apparaissent pas toujours.

Mais nos résultats rejoignent ceux des autres études de populations couvertes et émigrées.

Ce qui est surprenant ce sont les pourcentages très importants des jeunes femmes non couvertes, des hommes et des jeunes femmes en automne en déficit sévère, population ordinaire mais qui consulte son médecin.

Parmi la population d'hommes, seuls 11,2% avaient la CMU, parmi les femmes non couvertes de l'étude Vestal 17,3% avaient la CMU, et parmi les femmes de la fin d'été 17,3% l'avaient et seulement 10% étaient voilées.

Les phototypes IV V et VI représentaient 26 % des femmes de la fin d'été et 36 % des femmes non couvertes de l'étude Vestal.

Parmi les femmes non couvertes de l'étude Vestal 82,7% travaillaient et 76,1% des femmes du groupe fin d'été.

C'est donc une population ordinaire, jeune qui se retrouve avec un déficit sévère qui n'est pas corrigé en fin d'été dans nos études réalisées dans la région Rhône Alpes.

Dans un travail en cours, il apparait que les patients qui ont consulté un médecin ont des taux sérique de vitamine D plus bas, et ceci tout au long de l'année, que les personnes qui donnent leur sang. Les personnes de l'EFS (établissement français du sang) ont statistiquement ($p=0,05$) des taux plus élevés de vitamine D mais les moyennes restent < 75 nmol/l), Les personnes de l'EFS ont une moyenne à 68,36 nmol/l contre 55,26 nmol/l pour les personnes qui ont consulté (moyenne des 3 mois d'été) (Thèse en cours).

L'enquête ENNS qui ne trouve que 4,4% de personnes avec un taux inférieur à 10 ng/ml a été réalisée à partir de volontaires non consultants, plus éduqués que la population française moyenne.

L'absence de diplôme ou le certificat d'études primaires concernait 9,8% des inclus, le niveau BEPC, CAP, BEP ou le brevet 36,1% et le Baccalauréat (général, technique), Bac+2, 32,5% contre respectivement 23,7%, 42,9% et 21,6% dans les statistiques de l'INSEE.

Ceci a pu créer un biais en sous estimant les populations les plus précaires et les moins éduquées. Les études récentes sur les étudiants libanais et les professionnels de santé autrichiens montrent que ces populations éduquées sont légèrement en dessous de la 30 ng/ml bien loin de ce qui est trouvé dans nos populations.

Il y a donc bien un vrai problème de santé pour ces populations qui consultent donc qui ont une raison d'aller voir un médecin.

L'étude du NHANES a montré que le taux sérique de vitamine D de la population avait significativement diminué en 10 ans de 5 à 9 nmol/l (2 à 3,6 ng/ml). L'augmentation du BMI, une moindre consommation de lait et une meilleure protection cutanée expliqueraient ce phénomène (133).

Le taux moyen trouvé par MC Chapuy en Rhône Alpes en 1994/95 était de 24,8±10,8 ng/ml. Notre moyenne, la meilleure, est à 21,61±9,54 ng/ml en début d'automne, soit une diminution de 1,6 à 4,8 ng/ml (4 à 12 ng/ml).

La différence est un peu plus importante que dans l'étude NHANES mais il faut prendre en compte que nous avons très peu de produits supplémentés par rapport aux USA et bien sûr la population de Suvimax n'est pas celle des médecins généralistes. Il semble bien y avoir une baisse des taux sérique de vitamine D au fil des ans.

2.3. DES FACTEURS DE RISQUES COMMUNS AUX DIFFERENTES POPULATIONS

Les facteurs de risques que nous avons trouvés sont retrouvés dans la plupart des études.

2.3.1. LE VETEMENT COUVRANT

Si le vêtement couvrant est le facteur principal, indépendant des autres et non modifiable souvent, une attention toute particulière doit être apportée à ces femmes jeunes, en âge de procréer. En France, en 2008 il y avait plus de 5 millions de personnes immigrées dont presque 2 millions originaire d'Afrique du Nord. Le port de vêtement couvrant doit être pris en compte non seulement dans ces populations mais aussi chez certaines religieuses occidentales.

2.3.2. LE PHOTOTYPE

Une peau foncée demande plus de temps pour synthétiser la vitamine D et sous nos latitudes, l'exposition solaire est efficace de Juin à Septembre. De 26 à 36% des populations de nos études sont des phototypes IV V et VI. Ce qui devrait être mieux pris en compte par les médecins comme facteur de risque d'hypovitaminose D sévère.

2.3.3. LES MODES DE VIE

Le mode de vie le plus répandu actuellement explique en partie ces déficits : se lever, prendre un transport en commun ou sa voiture, travailler huit heures dans un lieu clos, rentrer par les mêmes moyens, faire une ou deux heures de sports en salle, faire ses courses dans les grandes surfaces et passer son temps de repos au ménage ou devant la télévision sont des réalités communes.

Nos études montrent que le fait de sortir, de faire du sport en extérieur, d'aller au soleil l'été sont des facteurs protecteurs et nous rejoignons d'autres auteurs (58, 66, 67).

Travailler dans le métro, dans une grande surface, aller faire sa gymnastique en salle ou à la piscine, sont des facteurs de risques d'hypovitaminose D, poser ces questions peut orienter le médecin vers la cause des plaintes de douleurs et fatigue inexpliquées.

2.3.4. LA PRECARITE

Dans nos travaux la précarité apparait comme un facteur de risque, peut-être parce qu'en ville les femmes sortent peu, mais surtout parce qu'elles ne partent pas en vacances au soleil et ont peu d'argent et de connaissances pour acheter des produits supplémentés peu présents dans les rayons.

Ceci rejoint le constat de MH Ganage qui dans sa première étude trouvait des déficits sévères en vitamine D dans une population peu instruite, pauvre et rurale et qui chez des étudiants à l'université a trouvé des taux bien meilleurs même s'ils restent inférieurs à 30ng/ml (67, 94).

2.3.5. L'OBESITE

Ce facteur est à considérer car le surpoids et l'obésité sont en augmentation en France et le risque d'hypovitaminose par séquestration de la vitamine D dans les graisses est réel. La mise en place d'anneau comme traitement de l'obésité morbide doit aussi rendre les médecins très vigilants sur un relargage massif de vitamine D au cours d'un amaigrissement rapide et ensuite sur une carence par malabsorption au long cours.

2.3.6. LES FAIBLES APPORTS ALIMENTAIRES

Les apports alimentaires sont faibles en France et il y a peu d'aliments supplémentés, ceux qui le sont, apportent peu de vitamine D et leur prix est aussi plus élevé. D'autre part ces aliments supplémentés restent encore confidentiels ce qui ne permet pas aux plus précaires qui en auraient le plus besoin, d'en bénéficier.

Dans nos études nous avons utilisé une partie des questionnaires que Mme M. Garabédian avait validés pour ses études sur les adolescents. Ils ont l'avantage d'être simple et de permettre une approche des quantités d'aliments consommés contenant de la vitamine D.

Tous nos travaux retrouvent des apports alimentaires moyens équivalents à la moitié des apports recommandés, rejoignant les données de la récente enquête ENNS (74).

Les compléments alimentaires jouent un rôle dans le maintien d'un taux moyen de vitamine (83) comme une consommation importante de poissons gras dans les populations d'origine asiatique (85).

Si l'on considère que les apports nécessaires pour un adulte sont de 5 µg (200 UI) par jour, ce qui est totalement insuffisant pour maintenir un taux acceptable de vitamine D en l'absence de soleil, il faudrait consommer quotidiennement 4 à 5 yaourts enrichis ou 3 yaourts et 200 cc de lait enrichis. Les sardines, le saumon, et les autres poissons gras ne sont pas consommés assez souvent, une cuillère à soupe d'huile enrichie n'apporte que 0,46 µg.

Il est donc indispensable comme dans d'autres pays d'enrichir d'autres aliments. Les risques de surdosage sont quasiment nuls puisqu'il faudrait consommer tous les jours 10 000 UI pour avoir des effets secondaires (134, 135). La mise en application du règlement européen 1925/2006 sur

l'addition de vitamines et minéraux pourrait améliorer la situation, mais cette application est en retard du fait des Etats membres à trouver un accord sur les doses à employer.

3. LIEN HYPOVITAMINOSE D ET DOULEUR MUSCULO-SQUELETTIQUES DIFFUSES

Si pour les tableaux avancés d'ostéomalacie plusieurs publications à propos d'un ou quelques cas laissent à penser que c'est bien cette correction qui améliore voire guérit le patient, pour les douleurs musculo-squelettiques diffuses (« widepread pain »), il y a quelques difficultés.

3.1. DE QUELLE POPULATION PARLE-T-ON ?

Nous avons vu que dans certaines études les populations sont douloureuses, fibromyalgiques et avec des pathologies rhumatismales ce qui n'est pas le cadre de nos études. Les patients qui ont été inclus n'avaient pas de maladie particulière hormis les douleurs chroniques plus ou moins accompagnées de fatigue. Ces patients avaient de bons scores de vie psychique au SF12 comme avec les cartes WONCA même si l'on peut imaginer que des douleurs trainantes sur lesquelles les antalgiques ont peu d'effet puissent affecter la joie de vivre et le dynamisme. Vieth a aussi montré que le traitement des hypovitaminoses améliore le bien être (136).

L'âge aussi est important à considérer car le vieillissement s'accompagne souvent d'arthrose ou d'ostéoporose précoce pour certaines femmes après la ménopause, c'est pourquoi notre choix a été de ne considérer que les patients jeunes sans pathologie rhumatismale connue.

Les douleurs sont des motifs de consultations fréquents en soins primaires et aux urgences, elles entrainent un absentéisme, une consommation de soins importante. Cimmino et al décrivent ces douleurs chroniques musculo-squelettiques et évaluent leur fréquence de 13,5% à 47% (2).

La Société Française de Médecine Générale estime à environ 5% les consultations pour douleurs musculo-squelettiques inexpliquées Ce chiffre exclut les cervicalgies, dorsalgies, lombalgies.

Chaque médecin généraliste fait en moyenne 5000 consultations par an, si l'on prend le pourcentage de 5 %, chaque médecin ferait 250 C pour ce type de douleur par an. Si l'on admet que

les patients viennent chercher des antalgiques 4 fois par an, cela fait 60 personnes par an par médecin. Avec 50 000 médecins nous aurions 3 000 000 de personnes concernées.

Si 50% d'entre elles sont améliorés par la correction de leur carence, ce serait à la fois un soulagement pour elles, une satisfaction pour les médecins et un gain pour l'assurance maladie.

Il paraissait donc important de s'intéresser à cette population qui a été beaucoup moins étudiée que celle des personnes âgées ou celle des enfants et adolescents et de bien cerner le cadre d'où l'on parle : population qui consulte donc différente de la population générale, patients jeunes pour ne pas avoir ou le moins possible d'interférence avec les périodes de ménopause, source de troubles fonctionnels divers pour les femmes, et les douleurs d'arthrose qui apparaissent autour de la cinquantaine.

3.2. L'EVALUATION DE LA DOULEUR

Dans nos études, nous avons utilisé l'échelle visuelle analogique qui a permis de mesurer une différence avant/après traitement.

Et nous avons dans la dernière étude affiné l'analyse des plaintes en utilisant des questions du SF36, car les douleurs exprimées spontanément par les patients ne sont pas répertoriées dans les cours de sémiologie ce qui déconcerte les médecins et fait errer les diagnostics.

Mais pour un patient monter plus facilement un escalier, mettre son manteau plus aisément, passer l'aspirateur ou faire ses courses sans souffrir est un réel progrès.

Ces douleurs musculaires seraient liées à la présence de récepteurs VDR sensible aux variations de vitamine D; l'hypovitaminose entraînerait une hypersensibilité des fibres nerveuses du muscle, hypersensibilité douloureuse, une faiblesse musculaire avec difficulté pour marcher et chute (137-139).

Dans un travail de Ward KA et al. sur des adolescentes âgées de 12 à 14 ans, pubères, le taux sérique moyen de la vitamine D était de 21,3 nmol/ml allant de 2,5 à 88,5 nmol/l.

Les tests musculaires réalisés concernaient la vitesse et la hauteur du saut, la puissance musculaire et la force musculaire.

Les filles carencées avaient des tests significativement moins bons que les filles avec un taux normal, la force et la puissance musculaire étaient faibles si le taux de vitamine D était bas (140).

Cette faiblesse musculaire est bien connue chez les personnes âgées et la supplémentation diminue les chutes et améliore la force musculaire (141). Ceci a été mesuré aussi dans l'étude de H. Glerup dans laquelle 55 femmes voilées d'origine arabe vivant au Danemark et 22 femmes danoises ont subi des tests musculaires avant et après correction des déficits. La force musculaire se récupérait en 3 à 6 mois selon le taux sérique (111) et HA Bischoff-Ferrari dans une revue publiée en 2012 a conclu à la nécessité d'un meilleur taux de vitamine D pour une meilleure santé des muscles (142).

Toutes les études et les nôtres aussi montrent une corrélation entre le taux de vitamine D et le taux de PTH. L'augmentation du taux de PTH signe une détérioration de l'os. La correction de l'hypovitaminose D diminue le taux de la PTH. Nos patients femmes et hommes avec des carences très sévères et des taux de PTH élevés sont en «pré ostéomalacie», ceci nous incite à demander que des recommandations soient faites pour augmenter l'apport vitaminique dans les populations jeunes afin d'améliorer l'état de santé des os, des muscles et par là les douleurs et la faiblesse musculaires.

3.3. LA QUALITE DE VIE

Nous avons utilisé le SF12 qui a l'avantage d'être assez court et permet d'appréhender la condition physique et la condition psychique (Annexe 2), mais pour les populations recrutées, il s'est avéré que ces questions étaient difficiles, nous avons donc réalisé les dernières études avec les cartes WONCA (annexe 7) qui présentent des dessins plus parlant et qui permettent aussi d'apprécier la dimension physique et la dimension psychique.

3. 4. DOULEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DEFICIT

Nous avons essayé de comparer les données des études concernant les patients douloureux

Auteurs	Année	Saison	Pays	Age	Sexe	Moyenne ng/ml	
Plotnikoff	2003		USA	10/65	H F	12,08±0,90	28%<8 ng/ml 100%<20 ng/ml
De Torrente	2006	Année	Suisse	38,8	F émigrés	4,52±1,82	
Mytton	2007	Année	UK	15/64	F émigrés	6,80±3,61	
Bodier	2008	Hiver	France	18/50	H F	10,40±4,30	67,30%<12,5 ng/ml 100%<20 ng/ml
Turner	2008	HIVER	USA		H F		26%<20 ng/ml
Heidari	2010	Année	Iran	44,3±15	H+F	23,80±29,10	
Atherton	2009	Mars	UK	45	F+H		14,40%<10 ng/ml

TABLEAU 8 NIVEAU DE VITAMINE D SERIQUE CHEZ LES PATIENTS PRESENTANT DES DOULEURS MUSCULO SQUELETTIQUES DIFFUSES

La profondeur des déficits accompagnant les douleurs est impressionnante et pourtant cette population est ordinaire. Les douleurs sont des motifs de consultations fréquents en soins primaires et aux urgences, elles entrainent un absentéisme, une consommation de soins importante. Cimmino et al décrivent ces douleurs chroniques musculo squelettiques et évaluent leur fréquence de 13,5% à 47% (2).

3.5. POURQUOI CORRIGER LE DEFICIT ?

3.5.1. POUR AMELIORER LES DOULEURS

Les deux études citées de Warner et d'Arvold réalisées contre placebo ont des biais méthodologiques (populations non homogènes et non inclusion des patients les plus carencés) qui rendent difficile la prise en compte de leur résultat négatif.(121, 122).

Les études avant/ après ont toutes des résultats très positifs qui oscillent autour de 90% de bons résultats pour les études au Moyen Orient, à 66% pour l'étude de De Torrente alors que notre étude montrait 53% de patients très améliorés.(53, 114, 119).

Si l'on considère que ces douleurs musculo-squelettiques qui accompagnent un déficit sévère en vitamine D sont annonciatrices de l'ostéomalacie chez ces personnes adultes jeunes, traiter pour corriger le déficit et ramener le taux sérique à 30 ng/ml semble la meilleure solution préventive.

Si toutes les plaintes ne disparaissent pas au moins 50% des patients voire 90% pourraient être améliorés; les risques de surdosages sont infimes voire nuls.

Idéalement il faudrait réaliser une étude vitamine D contre placebo dans la cadre bien précis de patients jeunes avec des douleurs diffuses musculo-squelettiques chroniques sans explication et sans autre anomalie biologique qu'un sévère déficit en vitamine D pour mesurer le rôle précis de la vitamine D dans ce cadre. Ceci pose une question éthique car ces douleurs s'accompagnent de déficits sévères et même si attendre 3 à 4 mois de plus pour traiter n'est pas une réelle perte de chance, les médecins ont des difficultés à proposer ceci à leurs patients et les patients risquent d'avoir du mal à admettre qu'il faut attendre encore.

3.5.2. POUR DIMINUER LE COUT DES SOINS ET LA CONSOMMATION D'ANTALGIQUES

Le constat que les personnes qui consultent sont plus carencées que celles qui ne consultent pas, le lien entre une hypovitaminose D sévère et les douleurs musculo-squelettiques des sujets jeunes laissent à penser que corriger les déficits et surtout les prévenir pourrait entrainer une baisse de consommation de soins et de médicaments, c'est ce que Turner et N.Martinand ont mis en évidence (117, 129). Grant évalue à 187 000 millions d'euros l'économie sur les soins si une supplémentation en vitamine D était généralisée avec un optimum à 40 ng/ml en Europe (143).

3.5.3. POUR PRENDRE EN COMPTE LES AUTRES EFFETS DE LA VITAMINE D

Si l'on considère que la vitamine D a une action beaucoup plus large sur de nombreux systèmes, il parait logique pour des médecins de chercher à dépister les patients à risque de sévère déficit et ensuite de les corriger et de les maintenir à un taux le plus proche possible de 30ng/ml ce qui est très difficile en dehors de la période estivale.

3.6. COMMENT CORRIGER LES DEFICITS

3.6.1. ENRICHIR L'ALIMENTATION

Il faut créer des conditions pour que le taux sérique ne baisse pas trop car c'est en dessous de

20 ng/ml (50 nmol/l) que les douleurs apparaissent dans la plupart des travaux.

Pour ce faire l'alimentation est un bon moyen à condition de supplémenter plus de produits et de veiller à leurs coûts.

Plusieurs études montrent que les aliments enrichis ou la consommation poissons gras permet d'avoir de meilleurs taux de vitamine D même si le seuil de 30 ng/ml n'est pas atteint.

Actuellement en France et dans les pays où peu d'aliments sont supplémentés les consommations quotidiennes de vitamine D sont en moyenne de 2 à 3 µg par jour bien en deçà des 5 µg recommandés, or ces 5 µg sont insuffisants.

Pour maintenir un taux adéquat il faudrait consommer deux à trois fois cette dose.

Un autre facteur est à prendre en compte, c'est la consommation de calcium.

Dans nos études la grande majorité des patients consommaient de 1 à 3 rations de laitages par jour et il était assez facile de faire augmenter d'une ration. La plupart des études montrent des apports calciques inférieurs aux recommandations et dans certains cas le recours à une supplémentation médicamenteuse peut être utile bien que l'observance au long cours soit difficile.

3.6.2. REHABILITER LE SOLEIL

Il faudrait aussi réhabiliter le soleil qui reste quand même la meilleure source de vitamine D et la plupart de auteurs s'accordent sur une exposition courte, de quelques minutes selon le phototype, aux heures chaudes, au moins bras et jambes découverts, et ensuite sur la nécessité de se protéger avec une crème solaire index 15 (6, 144-146).

E.Linos décrit dans un article publié en 2011 les habitudes des populations de l'étude NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) 2003-2006 vis-à-vis du soleil et l'effet sur les taux sérique de vitamine D

Porter des vêtements à manches, rester à l'ombre double le risque d'être en hypovitaminose D et utiliser des crèmes solaires n'est pas lié à l'hypovitaminose D , ce que nous avions constaté dans l'étude Vestal (147).

3.6.3. SUPPLEMENTER

J Aloia a travaillé sur des protocoles de supplémentation pour que les patients soient à 80 nmol/l, il arrive à la conclusion qu'avec un taux inférieur à 50 nmol/l il faut une dose quotidienne de 4000 UI et pour se maintenir autour de 80 nmol/l il faut 2000 UI /j bien loin de nos 200 UI/J (148).

Des conseils plus prudents sont prodigués par Holick, JC Souberbeille et al. une dose de 100 000 unités tous les 2 à 3 mois serait suffisante pour se maintenir à 75nmol/l (1, 45).

Nos deux expériences de supplémentation m'incitent à penser que ces doses ne sont suffisantes que si les patients ont une alimentation supplémentée l'hiver et prennent le soleil en été pour démarrer l'hiver avec des réserves.

Pour les autres, une dose de 100 000 UI mensuelle ce qui ne représente que 3300 unités/j ou toutes les 6 semaines environ 2000 UI/J seraient nécessaires.

Par ailleurs, un taux de vitamine D optimum améliore la qualité de vie globale, une raison supplémentaire pour prendre en compte ce problème de santé publique particulièrement important en France.

Aux USA la recommandation des apports quotidiens en Vitamine D est passée de 200 à 600 UI/J.

Cette recommandation a donné lieu à de fortes critiques car ces doses ne permettent pas d'atteindre le seuil de 75 nmol/l qui semble le seuil optimum pour la santé des os des muscles et des autres maladies. Pour R Vieth il faudrait plutôt consommer 2000 UI/J (149).

Il rejoint les auteurs italiens qui préconisent de 800 à 2000 UI/J (150) et RP Haeney (151).

Les recommandations d'octobre 2011 de la société d'endocrinologie des Etats Unis «l'Endocrine Society Clinical Practice Guideline» font une synthèse intéressante des différentes situations. Selon les facteurs de risques des personnes âgées entre 18 et 50 ans, les auteurs préconisent des doses allant jusqu'à 6000 UI/J pendant 8 semaines pour corriger les déficits sévères et des doses de 600 UI/J à 2000 UI/J pour maintenir le niveau sérique de vitamine D autour de 75 nmol/l (152). Ceci correspond à notre expérience en soins primaires.

3.6.4. LE CAS PARTICULIER DE LA FEMME ENCEINTE

Beaucoup de ces jeunes femmes en sévère hypovitaminose ont eu ou auront des enfants. Plusieurs études ont montré les effets délétères des déficits sévères sur l'accouchement et pour le nouveau-né (153-155).

Une récente étude danoise montre que les femmes enceintes et nouvellement accouchées ont des hypovitaminoses D sévères (156)

Il me parait indispensable de doser à toutes les femmes lors de la déclaration de grossesse la vitamine D car la dose actuellement conseillé de 100 000 unités au 7 ième mois ne sera pas suffisante pour corriger les déficits sévères et prévenir les complications de la naissance.

CONCLUSION

A partir des résultats de nos travaux de recherche confirmant de nombreux articles scientifiques parus dans le monde entier, nous pouvons dire que des déficits modérés et sévères en vitamine D existent en France comme ailleurs. Seuls les pays où existent des aliments supplémentés (laitage, jus d'orange) ou dans les populations habitués à consommer des poissons gras, ont en moyenne des niveaux sériques de vitamine D meilleurs.

Les patients qui consultent un médecin semblent plus carencés que ceux qui ne consultent pas, les médecins de soins primaires et les urgentistes devraient donc être très attentifs aux motifs de consultation qui peuvent évoquer un déficit profond: les douleurs musculaires et osseuses erratiques, diffuses, chroniques qui s'accompagnent de fatigue voire de maux de tête sans explication chez des patients jeunes.

Les facteurs de risques de l'hypovitaminose D devraient aussi attirer l'attention des médecins : le vêtement couvrant et le phototype foncé étant les deux plus importants, mais aussi l'obésité, la précarité, le mode de vie (travail et sport en intérieur, pas de vacances au soleil)

Le dosage de la vitamine D dans la population qui consulte est nécessaire voire indispensable car on ne peut corriger une carence profonde avec de petites doses de vitamine D.

Informer les médecins sur la nécessité de doser la vitamine D devant des symptômes musculaires ou de la fatigue sans cause évidente chez des adultes jeunes leur permettrait de mieux orienter leur diagnostic. La peur du surdosage doit donner lieu à une information à la fois des soignants mais aussi des patients.

Traiter les patients en soins primaires en fonction des plaintes et carences repérées ne suffit pas. Il faut développer une politique de prévention primaire et améliorer le taux sérique de toute la population car les carences en vitamine D apparaissent de plus en plus comme un facteur de risque dans beaucoup de pathologies. De nombreux travaux mettent l'accent sur son rôle protecteur vis-à-vis de nombreuses maladies comme les cancers, les maladies auto immunes ou les facteurs de risques comme l'HTA. Toutes ces données incitent à demander que des recommandations soient faites en France pour supplémenter davantage l'alimentation pour l'ensemble de la population afin de maintenir un taux meilleur de vitamine D tout au long de l'année.

Il semblerait judicieux de passer des 200 UI/J recommandés actuellement à 800 voire 1000 UI/J au moins de Novembre à Avril pour les personnes sans facteurs de risque et toute l'année pour les autres.

Enrichir davantage les aliments courants, s'exposer un peu plus au soleil en respectant les règles de prudence et en utilisant les crèmes solaires et si nécessaire prendre 100 000 unités toutes les 6 à 8 semaines sont des mesures simples qui pourraient réduire le nombre de consultations médicales, de consommation de soins et de médicaments tout en améliorant la santé globale et le bien-être physique de ces populations adultes jeunes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr. 2008 Apr;87(4):1080S-6S. PubMed PMID: 18400738. Epub 2008/04/11. eng.
2. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Apr;25(2):173-83. PubMed PMID: 22094194. Epub 2011/11/19. eng.
3. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. Am J Clin Nutr. 1995 Mar;61(3 Suppl):638S-45S. PubMed PMID: 7879731.
4. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol. 2006 Sep;92(1):4-8. PubMed PMID: 16563471.
5. A.Martin. Apports nutritionnels conseillés pour la popupaltion française. 3ème édition ed. Doc T, editor. Paris2001.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81. PubMed PMID: 17634462.
7. Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al. [Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status]. Ann Endocrinol (Paris). 2008 Dec;69(6):501-10. PubMed PMID: 18804195. fre.
8. Cross HS, Bises G, Lechner D, Manhardt T, Kallay E. The Vitamin D endocrine system of the gut--its possible role in colorectal cancer prevention. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Oct;97(1-2):121-8. PubMed PMID: 16081282.
9. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. Faseb J. 2001 Dec;15(14):2579-85. PubMed PMID: 11726533.
10. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2007 Sep 10;167(16):1730-7. PubMed PMID: 17846391. Epub 2007/09/12. eng.
11. Barreto AM, Schwartz GG, Woodruff R, Cramer SD. 25-Hydroxyvitamin D3, the prohormone of 1,25-dihydroxyvitamin D3, inhibits the proliferation of primary prostatic epithelial cells. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 Mar;9(3):265-70. PubMed PMID: 10750664.
12. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension. 2007 May;49(5):1063-9. PubMed PMID: 17372031.
13. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum. 2004 Jan;50(1):72-7. PubMed PMID: 14730601.
14. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. Jama. 2006 Dec 20;296(23):2832-8. PubMed PMID: 17179460.
15. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. Mol Aspects Med. 2008 Dec;29(6):361-8. PubMed PMID: 18801384. Pubmed Central PMCID: 2629072. Epub 2008/09/20. eng.
16. Cormier C, Souberbielle JC. [New definition of optimal vitamin D status and redefening serum parathyroid hormone reference range]. Rev Med Interne. 2006 Sep;27(9):684-9. PubMed PMID: 16713028. Nouvelles definitions de l'insuffisance vitaminique D, retentissement sur les normes de PTH.
17. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007 Aug(158):1-235. PubMed PMID: 18088161.
18. Bischoff-Ferrari HA. The 25-hydroxyvitamin D threshold for better health. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007 Mar;103(3-5):614-9. PubMed PMID: 17227709. Epub 2007/01/18. eng.
19. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Dick W, Theiler R, Stähelin HB. [Effect of vitamin D on muscle strength and relevance in regard to osteoporosis prevention]. Z Rheumatol. 2003 Dec;62(6):518-21. PubMed PMID: 14685712. ger.

20. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2010 Jul;58(7):1299-310. PubMed PMID: 20579169. Pubmed Central PMCID: PMC3125705. eng.
21. Panel of Dietetic Products NaAN. Scientific opinion on the substantation of a health claim related to vitamin D and risk of falling pursuant to article 14 of regulation. EFSA JOURNAL. 2011;9(2382):1-18.
22. Franzini C. *Vitamine D. Ses effets moins connus.* FORUM MEDICAL SUISSE. 2009;9(13):260-4.
23. Shinchuk LM, Holick MF. Vitamin d and rehabilitation: improving functional outcomes. Nutr Clin Pract. 2007 Jun;22(3):297-304. PubMed PMID: 17507730.
24. Fleet JC. Molecular actions of vitamin D contributing to cancer prevention. Mol Aspects Med. 2008 Dec;29(6):388-96. PubMed PMID: 18755215. Pubmed Central PMCID: PMC2613446. eng.
25. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Aug;27(23):3757-63. PubMed PMID: 19451439. eng.
26. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007 Mar;103(3-5):708-11. PubMed PMID: 17368188. eng.
27. Gilbert R, Metcalfe C, Fraser WD, Donovan J, Hamdy F, Neal DE, et al. Associations of circulating 25-hydroxyvitamin D with prostate cancer diagnosis, stage and grade. Int J Cancer. 2011 Oct. PubMed PMID: 22033893. ENG.
28. Grant WB, Garland CF. A critical review of studies on vitamin D in relation to colorectal cancer. Nutr Cancer. 2004;48(2):115-23. PubMed PMID: 15231446.
29. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Nov;17(11):2958-69. PubMed PMID: 18990737. eng.
30. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 5;98(7):451-9. PubMed PMID: 16595781.
31. Loke TW, Sevfi D, Khadra M. Prostate cancer incidence in Australia correlates inversely with solar radiation. BJU Int. 2011 Nov;108 Suppl 2:66-70. PubMed PMID: 22085133. eng.
32. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. Toxicology. 2002 Dec;181-182:71-8. PubMed PMID: 12505287. eng.
33. Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010 Aug;68(2):193-203. PubMed PMID: 20695012. eng.
34. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet. 2001 Nov;358(9292):1500-3. PubMed PMID: 11705562. eng.
35. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). Am J Cardiol. 2008 Dec;102(11):1540-4. PubMed PMID: 19026311. eng.
36. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD, Snijder MB, et al. Vitamin D and mortality in older men and women. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Nov;71(5):666-72. PubMed PMID: 19226272. eng.
37. Cormier C, Courbebaisse M, Maury E, Thervet E, Souberbielle JC. [Effect of vitamin D deficiency on cardiovascular risk]. J Mal Vasc. Jul;35(4):235-41. PubMed PMID: 20570456. Epub 2010/06/24. Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire. fre.
38. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Nov;75(5):575-84. PubMed PMID: 21682758. eng.
39. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? Br J Nutr. 2003 May;89(5):552-72. PubMed PMID: 12720576. Epub 2003/05/02. eng.
40. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. Am J Clin Nutr. 2011 Apr;93(4):764-71. PubMed PMID: 21289226. eng.

41. Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. American Journal of Clinical Nutrition. 2012 Jan;95(1):91-100. PubMed PMID: WOS:000298402100013.
42. Rosen CJ, Gallagher JC. The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for north america: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density. J Clin Densitom. Apr-Jun;14(2):79-84. PubMed PMID: 21787514. Epub 2011/07/27. eng.
43. Enquète INCA. 2000:105-9.
44. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int. 2005 Jul;16(7):713-6. PubMed PMID: 15776217.
45. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. Autoimmun Rev. Sep;9(11):709-15. PubMed PMID: 20601202. Epub 2010/07/06. eng.
46. Benhamou C-L et al.-Le. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. La Presse Médicale. 2011. Epub doi:10.1016/j.lpm.2011.04.001.
47. Souberbielle JC, Boudou P, Cormier C. Lessons from second- and third-generation parathyroid hormone assays in primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2008 May;31(5):463-9. PubMed PMID: 18560266. Epub 2008/06/19. eng.
48. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. JAMA. 2005 Nov 9;294(18):2336-41. PubMed PMID: 16278362. Epub 2005/11/10. eng.
49. Peacey SR. Routine biochemistry in suspected vitamin D deficiency. J R Soc Med. 2004 Jul;97(7):322-5. PubMed PMID: 15229256. Pubmed Central PMCID: PMC1079523. eng.
50. Nisbet JA, Eastwood JB, Colston KW, Ang L, Flanagan AM, Chambers TJ, et al. Detection of osteomalacia in British Asians: a comparison of clinical score with biochemical measurements. Clin Sci (Lond). 1990 Apr;78(4):383-9. PubMed PMID: 2160356. Epub 1990/04/01. eng.
51. Nellen JF, Smulders YM, Jos Frissen PH, Slaats EH, Silberbusch J. Hypovitaminosis D in immigrant women: slow to be diagnosed. BMJ. 1996 Mar 2;312(7030):570-2. PubMed PMID: 8595292. Pubmed Central PMCID: 2350329. Epub 1996/03/02. eng.
52. Quinault P. L'hypovitaminose D :les médecins y pensent ils? [Thèse]. Université Claude Bernard LYON I; 2008.
53. de Torrente de la Jara G, Pecoud A, Favrat B. Female asylum seekers with musculoskeletal pain: the importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. BMC Fam Pract. 2006;7:4. PubMed PMID: 16430783. Pubmed Central PMCID: 1397839. Epub 2006/01/25. eng.
54. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am J Med. 2004 May 1;116(9):634-9. PubMed PMID: 15093761.
55. Harris SS. Vitamin D and African Americans. J Nutr. 2006 Apr;136(4):1126-9. PubMed PMID: 16549493. eng.
56. Lucas RM, Ponsonby AL. Ultraviolet radiation and health: friend and foe. Med J Aust. 2002 2002 Dec 2-16;177(11-12):594-8. PubMed PMID: 12463975. eng.
57. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet. 1989 Nov 4;2(8671):1104-5. PubMed PMID: 2572832. Epub 1989/11/04. eng.
58. Florez H, Martinez R, Chacra W, Strickman-Stein N, Levis S. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007 Mar;103(3-5):679-81. PubMed PMID: 17267209. Epub 2007/02/03. eng.
59. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int. 1997;7(5):439-43. PubMed PMID: 9425501. Epub 1997/01/01. eng.
60. Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. Am J Clin Nutr. 2007 Mar;85(3):860-8. PubMed PMID: 17344510. Epub 2007/03/09. eng.

61. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, Di Giorgio A, Chiodini I, Minisola S, et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. Osteoporos Int. 2001 Dec;12(12):1026-30. PubMed PMID: 11846328. Epub 2002/02/16. eng.
62. Vieth R, Cole DE, Hawker GA, Trang HM, Rubin LA. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. Eur J Clin Nutr. 2001 Dec;55(12):1091-7. PubMed PMID: 11781676. Epub 2002/01/10. eng.
63. Samanek AJ, Croager EJ, Giesfor Skin Cancer Prevention P, Milne E, Prince R, McMichael AJ, et al. Estimates of beneficial and harmful sun exposure times during the year for major Australian population centres. Med J Aust. 2006 Apr 3;184(7):338-41. PubMed PMID: 16584368.
64. Nair-Shalliker V, Clements M, Fenech M, Armstrong BK. Personal Sun Exposure and Serum 25-hydroxy Vitamin D Concentrations. Photochem Photobiol. 2012 Jul. PubMed PMID: 22780860. ENG.
65. Fonseca V, Tongia R, el-Hazmi M, Abu-Aisha H. Exposure to sunlight and vitamin D deficiency in Saudi Arabian women. Postgrad Med J. 1984 Sep;60(707):589-91. PubMed PMID: 6483701. Pubmed Central PMCID: 2418001. Epub 1984/09/01. eng.
66. Islam MZ, Akhtaruzzaman M, Lamberg-Allardt C. Hypovitaminosis D is common in both veiled and nonveiled Bangladeshi women. Asia Pac J Clin Nutr. 2006;15(1):81-7. PubMed PMID: 16500882. Epub 2006/02/28. eng.
67. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. J Bone Miner Res. 2000 Sep;15(9):1856-62. PubMed PMID: 10977006. Epub 2000/09/08. eng.
68. Salih FM. Effect of clothing varieties on solar photosynthesis of previtamin D3: an in vitro study. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2004 Feb;20(1):53-8. PubMed PMID: 14738534. Epub 2004/01/24. eng.
69. Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. J Clin Endocrinol Metab. 1992 Oct;75(4):1099-103. PubMed PMID: 1328275. eng.
70. Gilchrest BA. Sun protection and Vitamin D: three dimensions of obfuscation. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007 Mar;103(3-5):655-63. PubMed PMID: 17222550. Epub 2007/01/16. eng.
71. Scarlett WL. Ultraviolet radiation: sun exposure, tanning beds, and vitamin D levels. What you need to know and how to decrease the risk of skin cancer. J Am Osteopath Assoc. 2003 Aug;103(8):371-5. PubMed PMID: 12956250. Epub 2003/09/06. eng.
72. Reichrath J, Nurnberg B. Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development: The Janus faces of solar UV-radiation. Dermatoendocrinol. 2009 Sep;1(5):253-61. PubMed PMID: 20808512. Pubmed Central PMCID: 2836430. Epub 2010/09/03. eng.
73. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? Br J Dermatol. 2009 Oct;161(4):732-6. PubMed PMID: 19663879. eng.
74. ENNS. ETUDE NATIONALE NUTRITION SANTE. 2007. Français.
75. Vernay M. et al.. Statut en vitamine D de la population adulte en France.L'étude nationale Nutrition Santé ENNS 2006-2007. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire BEH. 2012 (16-17):189-94.

76. Belaid S.et al. prevalence de la carence en vitamine D chez les femmes portant des vêtements couvrants.Etude pilote auprès de 96 femmes âgées de 18 à 49 ans de la région lyonnaise 2006.
77. Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. J Womens Health Gend Based Med. 2001 Oct;10(8):765-70. PubMed PMID: 11703889. Epub 2001/11/13. eng.
78. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. Osteoporos Int. 2001;12(11):931-5. PubMed PMID: 11804019. Epub 2002/01/24. eng.
79. el-Sonbaty MR, Abdul-Ghaffar NU. Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. Eur J Clin Nutr. 1996 May;50(5):315-8. PubMed PMID: 8735313. Epub 1996/05/01. eng.
80. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Pajouhi M, et al. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. BMC Public Health. 2004 Aug 25;4:38. PubMed PMID: 15327695. Pubmed Central PMCID: 517720. Epub 2004/08/26. eng.

81. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. Osteoporos Int. 2005 Feb;16(2):180-3. PubMed PMID: 15197539. Epub 2004/06/16. eng.
82. Reed SD, Laya MB, Melville J, Ismail SY, Mitchell CM, Ackerman DR. Prevalence of vitamin D insufficiency and clinical associations among veiled East African women in Washington State. J Womens Health (Larchmt). 2007 Mar;16(2):206-13. PubMed PMID: 17388737. Epub 2007/03/29. eng.
83. Hobbs RD, Habib Z, Alromaihi D, Idi L, Parikh N, Blocki F, et al. Severe vitamin D deficiency in Arab-American women living in Dearborn, Michigan. Endocr Pract. 2009 Jan-Feb;15(1):35-40. PubMed PMID: 19211395. Epub 2009/02/13. eng.
84. van der Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. Osteoporos Int. Apr;22(4):1009-21. PubMed PMID: 20461360. Pubmed Central PMCID: 3046351. Epub 2010/05/13. eng.
85. Holvik K, Meyer HE, Haug E, Brunvand L. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in five immigrant groups living in Oslo, Norway: the Oslo Immigrant Health Study. Eur J Clin Nutr. 2005 Jan;59(1):57-63. PubMed PMID: 15280907. Epub 2004/07/29. eng.
86. Moreno-Reyes R, Carpentier YA, Boelaert M, El Moumni K, Dufourny G, Bazelmans C, et al. Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in relation to ethnicity: a cross-sectional survey in healthy adults. Eur J Nutr. 2009 Feb;48(1):31-7. PubMed PMID: 19030910. eng.
87. Ford L, Graham V, Wall A, Berg J. Vitamin D concentrations in an UK inner-city multicultural outpatient population. Ann Clin Biochem. 2006 Nov;43(Pt 6):468-73. PubMed PMID: 17132277. Epub 2006/11/30. eng.
88. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bodeker RH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. Osteoporos Int. 2006;17(8):1133-40. PubMed PMID: 16718398. Epub 2006/05/24. eng.
89. Meyer HE, Falch JA, Sogaard AJ, Haug E. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway, The Oslo Health Study. Bone. 2004 Aug;35(2):412-7. PubMed PMID: 15268891. Epub 2004/07/23. eng.
90. Elsammak MY, Al-Wossaibi AA, Al-Howeish A, Alsaeed J. High prevalence of vitamin D deficiency in the sunny Eastern region of Saudi Arabia: a hospital-based study. East Mediterr Health J. Apr;17(4):317-22. PubMed PMID: 22259890. Epub 2012/01/21. eng.
91. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. Nutrition Research. 2011 Jan;31(1):48-54. PubMed PMID: WOS:000287613900008.
92. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Karkkainen MU, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? J Bone Miner Res. 2001 Nov;16(11):2066-73. PubMed PMID: 11697803. Epub 2001/11/08. eng.
93. MacFarlane GD, Sackrison JL, Jr., Body JJ, Ersfeld DL, Fenske JS, Miller AB. Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004 May;89-90(1-5):621-2. PubMed PMID: 15225851. Epub 2004/07/01. eng.
94. Gannage-Yared MH, Chedid R, Halaby G. [Vitamin D status in Lebanese university students]. J Med Liban. Oct-Dec;58(4):191-4. PubMed PMID: 21409940. Epub 2011/03/18. eng.
95. Kaehler ST, Baumgartner H, Jeske M, Anliker M, Schennach H, Marschang P, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and folate deficiency in healthy young female Austrian students in a health care profession. Eur J Nutr. Nov 25. PubMed PMID: 22116202. Epub 2011/11/26. Eng.
96. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: A national, population-based study. Clin Endocrinol (Oxf). Dec 15. PubMed PMID: 22168576. Epub 2011/12/16. Eng.
97. Thuesen B, Husemoen L, Fenger M, Jakobsen J, Schwarz P, Toft U, et al. Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. Bone. Mar;50(3):605-10. PubMed PMID: 22227435. Epub 2012/01/10. eng.

98. Kull M, Jr., Kallikorm R, Tamm A, Lember M. Seasonal variance of 25-(OH) vitamin D in the general population of Estonia, a Northern European country. BMC Public Health. 2009;9:22. PubMed PMID: 19152676. Pubmed Central PMCID: 2632995. Epub 2009/01/21. eng.
99. Al Anouti F, Thomas J, Abdel-Wareth L, Rajah J, Grant WB, Haq A. Vitamin D deficiency and sun avoidance among university students at Abu Dhabi, United Arab Emirates. Dermatoendocrinol. Oct;3(4):235-9. PubMed PMID: 22259650. Pubmed Central PMCID: 3256339. Epub 2012/01/20. eng.
100. Islam MZ, Viljakainen HT, Karkkainen MU, Saarnio E, Laitinen K, Lamberg-Allardt C. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism during winter in pre-menopausal Bangladeshi and Somali immigrant and ethnic Finnish women: associations with forearm bone mineral density. Br J Nutr. Jan;107(2):277-83. PubMed PMID: 21824446. Epub 2011/08/10. eng.
101. Gozdzik A, Barta JL, Weir A, Cole DE, Vieth R, Whiting SJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations fluctuate seasonally in young adults of diverse ancestry living in Toronto. J Nutr. Dec;140(12):2213-20. PubMed PMID: 20980651. Epub 2010/10/29. eng.
102. Pazaitou-Panayiotou K, Papapetrou PD, Chrisoulidou A, Konstantinidou S, Doumala E, Georgiou E, et al. Height, Whole Body Surface Area, Gender, Working Outdoors, and Sunbathing in Previous Summer are Important Determinants of Serum 25-hydroxyvitamin D Levels. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 2012 Jan;120(1):14-22. PubMed PMID: WOS:000299495600003.
103. Mytton J, Frater AP, Oakley G, Murphy E, Barber MJ, Jahfar S. Vitamin D deficiency in multicultural primary care: a case series of 299 patients. Br J Gen Pract. 2007 Jul;57(540):577-9. PubMed PMID: 17727752. Pubmed Central PMCID: 2099642. Epub 2007/08/31. eng.
104. Morel E. Les facteurs de risque d'ostéoporose, notamment l'hypovitaminose D chez les femmes ménopausées.Etude à partir de 457 patients consultant en médecine générale. Université Claude Bernard LYON 1; 2009.

105. Gerard A. Prévalence et facteurs de risque de l'hypovitaminose D chez les hommes entre 109 et 59 ans qui consultent en médecine générale. Université Claude Bernard LYON 1; 2009.
106. Lablanqui J. Prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes âgées de 19 à 49 and en fin d'été.Étude des facteurs de risque et des conséquences cliniques de la carence en vitamine D. Université Claude Bernard LYON 1; 2010.

107. Plotnikoff GA. Vitamin D deficiency is not associated with nonspecific musculoskeletal pain syndromes including fibromyalgia - Reply. Mayo Clinic Proceedings. 2004 Dec;79(12):1586-7. PubMed PMID: WOS:000225481200020.
108. Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerlov P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: A cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 2010 Sep;28(3):166-71. PubMed PMID: WOS:000281925800007.
109. Lotfi A, Abdel-Nasser AM, Hamdy A, Omran AA, El-Rehany MA. Hypovitaminosis D in female patients with chronic low back pain. Clinical Rheumatology. 2007 Nov;26(11):1895-901. PubMed PMID: WOS:000249813700017.
110. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. International Journal of Rheumatic Diseases. 2010 Oct;13(4):340-6. PubMed PMID: WOS:000282570200017.
111. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. Calcif Tissue Int. 2000 Jun;66(6):419-24. PubMed PMID: 10821877. Epub 2000/05/24. eng.
112. Al-Said YA, Al-Rached HS, Al-Qahtani HA, Jan MM. Severe proximal myopathy with remarkable recovery after vitamin D treatment. Can J Neurol Sci. 2009 May;36(3):336-9. PubMed PMID: 19534335. Epub 2009/06/19. eng.
113. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. Spine (Phila Pa 1976). 2003 Jan;28(2):177-9. PubMed PMID: 12544936. eng.

114. Badsha H, Daher M, Ooi Kong K. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. Clin Rheumatol. 2009 Aug;28(8):971-3. PubMed PMID: 19277814. Epub 2009/03/12. eng.
115. Gloth FM, Lindsay JM, Zelesnick LB, Greenough WB. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? Arch Intern Med. 1991 Aug;151(8):1662-4. PubMed PMID: 1872673. eng.
116. Muhlebach S, Bischoff-Ferrari HA. [Myalgia and proximal muscle weakness in a young patient]. Praxis (Bern 1994). 2009 Apr 15;98(8):447-50. PubMed PMID: 19373764. Epub 2009/04/18. Myalgien und proximale Muskelschwache bei einer jungen Patientin. ger.
117. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. Pain Med. 2008 Nov;9(8):979-84. PubMed PMID: 18346069. Epub 2008/03/19. eng.
118. Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. Nutr J. 2004 Jul 19;3:8. PubMed PMID: 15260882. Pubmed Central PMCID: 506781. Epub 2004/07/21. eng.
119. Bodier E.. Effets de la correction d'un déficit en viatmine d sur les douleurs musculo-squelettiques de patients de 18 à 50 ans. Université Claude Bernard LYON 1; 2011.
120. Large O. Prise en charge de la carence en vitamine D chez les femmes de 19 à 49 ans. Université Claude Bernard LYON 1; 2009.

121. Warner AE, Arnspiger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. J Clin Rheumatol. 2008 Feb;14(1):12-6. PubMed PMID: 18431091. Epub 2008/04/24. eng.

122. Arvold DS, Odean MJ, Dornfeld MP, Regal RR, Arvold JG, Karwoski GC, et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. Endocr Pract. 2009 Apr;15(3):203-12. PubMed PMID: 19364687. Epub 2009/04/15. eng.
123. Abokrysha NT. Vitamin D Deficiency in Women with Fibromyalgia in Saudi Arabia. Pain Med. 2012 Jan 5. PubMed PMID: 22221390. Epub 2012/01/10. Eng.
124. Bhatty SA, Shaikh NA, Irfan M, Kashif SM, Vaswani AS, Sumbhai A, et al. Vitamin D deficiency in fibromyalgia. J Pak Med Assoc. 2010 Nov;60(11):949-51. PubMed PMID: 21375201. eng.
125. de Rezende Pena C, Grillo LP, das Chagas Medeiros MM. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with fibromyalgia. J Clin Rheumatol. 2010 Dec;16(8):365-9. PubMed PMID: 21085020. Epub 2010/11/19. eng.
126. Tandeter H, Grynbaum M, Zuili I, Shany S, Shvartzman P. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. Isr Med Assoc J. 2009 Jun;11(6):339-42. PubMed PMID: 19697583. eng.
127. Boomershine CS. A comprehensive evaluation of standardized assessment tools in the diagnosis of fibromyalgia and in the assessment of fibromyalgia severity. Pain Res Treat. 2012;2012:653714. PubMed PMID: 22110942. Pubmed Central PMCID: PMC3200128. eng.
128. Sievenpiper JL, McIntyre EA, Verrill M, Quinton R, Pearce SH. Unrecognised severe vitamin D deficiency. BMJ. 2008 Jun;336(7657):1371-4. PubMed PMID: 18556320. Pubmed Central PMCID: PMC2427091. eng.
129. Martinand N. Supplémentation de la carence en vitamine d chez les femmes jeunes : une étude médico économique. LYON: CLAUDE BERNARD LYON1; 2008.
130. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. Am J Clin Nutr. 2001 Feb;73(2):288-94. PubMed PMID: 11157326. eng.
131. Binkley N, Krueger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. Clin Chim Acta. 2010 Dec;411(23-24):1976-82. PubMed PMID: 20713030. Pubmed Central PMCID: PMC3058672. eng.
132. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials--guides to better patient care? N Engl J Med. 2011 May;364(18):1685-7. PubMed PMID: 21542739. eng.

133. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. Am J Clin Nutr. 2008 Dec;88(6):1519-27. PubMed PMID: 19064511. Pubmed Central PMCID: PMC2745830. eng.
134. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr. 2003 Jan;77(1):204-10. PubMed PMID: 12499343. eng.
135. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. Eur J Endocrinol. 2009 Jul;161(1):189-93. PubMed PMID: 19383807. Epub 2009/04/23. eng.
136. Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. Nutr J. 2004 Jul;3:8. PubMed PMID: 15260882. Pubmed Central PMCID: PMC506781. eng.
137. Tague SE, Clarke GL, Winter MK, McCarson KE, Wright DE, Smith PG. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation. J Neurosci. 2011 Sep 28;31(39):13728-38. PubMed PMID: 21957236. Epub 2011/10/01. eng.
138. Bouvard B, Annweiler C, Salle A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, et al. Extraskeletal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, and controversies. Joint Bone Spine. 2011 Jan;78(1):10-6. PubMed PMID: WOS:000286136400004.
139. Perez-Lopez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. Maturitas. 2007 Oct 20;58(2):117-37. PubMed PMID: 17604580. Epub 2007/07/03. eng.
140. Ward KA, Das G, Berry JL, Roberts SA, Rawer R, Adams JE, et al. Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb;94(2):559-63. PubMed PMID: 19033372. eng.
141. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;339:b3692. PubMed PMID: 19797342. Pubmed Central PMCID: PMC2755728. eng.
142. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. Rev Endocr Metab Disord. 2012 Mar;13(1):71-7. PubMed PMID: 22020957. eng.
143. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. Prog Biophys Mol Biol. 2009 2009 Feb-Apr;99(2-3):104-13. PubMed PMID: 19268496. eng.
144. Gilchrest BA. Sun exposure and vitamin D sufficiency. Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):570S-7S. PubMed PMID: 18689404. eng.
145. Webb AR, Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. Photochem Photobiol. 2006 2006 Nov-Dec;82(6):1697-703. PubMed PMID: 16958558. eng.
146. Webb AR, Engelsen O. Ultraviolet exposure scenarios: risks of erythema from recommendations on cutaneous vitamin D synthesis. Adv Exp Med Biol. 2008;624:72-85. PubMed PMID: 18348448. eng.
147. Linos E, Keiser E, Kanzler M, Sainani KL, Lee W, Vittinghoff E, et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. Cancer Causes Control. 2012 Jan;23(1):133-40. PubMed PMID: 22045154. eng.
148. Aloia JF, Patel M, Dimaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. Am J Clin Nutr. 2008 Jun;87(6):1952-8. PubMed PMID: 18541590. eng.
149. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug;25(4):681-91. PubMed PMID: 21872808. Epub 2011/08/30. eng.
150. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Reumatismo. 2011;63(3):129-47. PubMed PMID: 22257914. eng.
151. Heaney RP. Vitamin D: criteria for safety and efficacy. Nutr Rev. 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S178-81. PubMed PMID: 18844846. eng.
152. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30. PubMed PMID: 21646368. eng.

153. Hyppönen E. Preventing vitamin D deficiency in pregnancy: importance for the mother and child. Ann Nutr Metab. 2011;59(1):28-31. PubMed PMID: 22123634. eng.
154. Finer S, Khan KS, Hitman GA, Griffiths C, Martineau A, Meads C. Inadequate vitamin D status in pregnancy: evidence for supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Feb;91(2):159-63. PubMed PMID: 22007763. eng.
155. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D: role in pregnancy and early childhood. Ann Nutr Metab. 2011;59(1):17-21. PubMed PMID: 22123632. eng.
156. Milman N, Hvas AM, Bergholt T. Vitamin D status during normal pregnancy and postpartum. A longitudinal study in 141 Danish women. J Perinat Med. 2011 Nov. PubMed PMID: 22098305. ENG.

Annexe I

ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

16, RUE BONAPARTE – 75272 PARIS CEDEX 06

TÉL : 01 42 34 57 70 – FAX : 01 40 46 87 55

Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D

Rapport et recommandations

Au nom d'un groupe de travail

Sous la direction de Bernard Salle, Jean François Duhamel et Jean Claude Souberbielle

Composition du groupe : Pr A Lapillonne (Paris) - Pr JF Duhamel (Caen) (secrétaire) -Pr JC Souberbielle (Paris)-Pr P Godeau ANM - Pr F. Tron (Rouen)- Pr J Menkès ANM- Pr JP Viard (Paris)- Pr JP Bonhoure ANM - Pr JM Bourre ANM - Pr Edgard Delvin (Montréal)- Pr B Salle ANM (rapporteur) - Pr D. Fouque (Lyon) - Pr JP Nicolas ANM - Pr M. Espie (Paris)

Mai 2011 – Février 2012

Recommandations de l'administration de Vitamine D

Actions de la vitamine D

- L'Académie rappelle que la vitamine D joue un rôle prépondérant dans le métabolisme phospho-calcique : absorption intestinale du calcium et fixation du calcium dans l'os. La carence en vitamine D entraine un rachitisme chez l'enfant et l'adolescent et ostéamalacie ou ostéopénie chez l'adulte.

- L'Académie souligne que la vitamine D aurait d'autres effets : prévention dans le développement de certaines maladies infectieuses, de certaines maladies auto-immunes ou à composante auto-immnune (SEP, diabète de type 1, polyarthrite rhumatoïde et lupus), du syndrome métabolique chez l'enfant et chez l'adulte, du diabète de type 2 ; rôle dans la différentiation cellulaire avec peut être un rôle préventif dans l'apparition de certains cancers par inhibition de la prolifération des cellules tumorales surtout au niveau colo-rectal mais peut-être aussi du sein , et de la prostate.

Évaluation du statut vitaminique D

-Comme admis par la communauté scientifique internationale, l'Académie rappelle que le statut vitaminique D d'un individu est défini par la mesure de la 25 (OH)D sérique .

- Les méthodes de détermination de la 25(OH)D ont évolué au cours des 40 dernières années, passant de la protéine de liaison, aux immuno-essais, à la chromatographie à haute performance associée plus récemment à la spectrométrie de masse. Les performances analytiques de chaque méthode ainsi que les variations inter-laboratoires peuvent rendre difficile l'interprétation clinique du statut vitaminique D. Le programme de contrôle de qualité externe DEQAS (http://www.deqas.org/), qui répertorie les résultats de plus de 600 laboratoires pratiquant 12 méthodes de dosage, illustre la diversité des résultats. Aussi, l'Académie recommande comme

conséquence qu'une méthode de référence de dosage de la 25(OH)D soit développée en France afin de pouvoir harmoniser les résultats obtenus.

-L'Académie Nationale de Médecine recommande que des études épidémiologiques soient entreprises en France afin de connaître l'état du statut vitaminique D dans la population française selon les régions, selon l'âge, selon la saison, ce qui permettrait d'émettre des recommandations adaptées. Comme accepté par une majorité d'auteurs, le taux de 25OHD sérique doit être supérieur à 75 nmol/L pour admettre un statut vitaminique normal.

- L'Académie Nationale de Médecine recommande que la décision de supplémenter un patient soit accompagnée d'une évaluation nutritionnelle préalable et dans certains cas d'un dosage de la 25-hydroxyvitamine D sérique en particulier au cours de certaines pathologies osseuses, digestives ou rénales couplé selon les cas au dosage de la parathormone sérique.

Toxicité

- Outre quelques données anecdotiques portant sur la toxicité due à l'administration massive de vitamine D, l'Académie souligne que le manque d'informations récentes sur les effets à long terme d'une consommation excessive en vitamine D appelle à la prudence en ce qui concerne les apports recommandés. En effet, des apports élevés en vitamine D (de l'ordre de 4000 UI/jour) entraîneraient une élévation des taux circulants de 25OHD qui, bien qu'inférieurs à ceux habituellement associés à la toxicité pourraient néanmoins être parfois supérieurs aux valeurs considérées comme physiologiques

En l 'absence d'études cliniques à long terme et bien contrôlées chez l'homme, l'Académie Nationale de Médecine ne peut donc pas définir aujourd'hui la concentration sérique de 25OHD considérée comme toxique. Compte tenu des études de la littérature, il devient évident qu'un apport de 4000 UI/jour serait sans danger mais néanmoins, l'Académie recommande dans ce cas un suivi périodique de la 25 OHD sérique

Recommandations d'apport en vitamine D

- L'Académie rappelle que l'apport de vitamine D doit tenir compte de plusieurs facteurs : outre le statut vitaminique D initial, l'exposition solaire, l'âge, la couleur de la peau, les habitudes

alimentaires et vestimentaires, l'existence de pathologies altérant l'absorption intestinale de la vitamine D ou son métabolisme.

- L'Académie Nationale de Médecine retient, tout comme l'Institute of Medicine (IOM) dans son rapport publié en 2011 et l'Endocrine Society en 2011 le système musculo-squelettique comme cadre de référence pour ses recommandations et les lignes de conduite de suppléments en vitamine D.

- L'Académie Nationale de Médecine recommande dans le tableau ci dessous un apport quotidien selon l'âge. Cet apport semble pouvoir être apporté par des doses journalières ou l'administration intermittente de doses cumulées mensuelles ou bimensuelles. Ces recommandations ne tiennent pas compte de la pathologie de l'individu c'est à dire des maladies hépatiques, rénales ou intestinales et surtout osseuses. Dans ces pathologies, un dosage de la 25(OH) D peut être pratiqué, avec une supplémentation adaptée en fonction de la valeur mesurée afin d'atteindre une valeur de 25(OH)D≥75 nmol/L.

Tableau : Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'Académie de Médecine

	Recommandations (UI)			
Groupes	AA	BME	AQR	NS
Nourrissons				
0 -6 mois	400-800		800	1000
6 – 12 mois	400-800		800	1500
Enfants				
1 – 3 ans		400	600	2500
4 – 8 ans		400	600	3000
Adolescents Garçons				
9 – 13 ans		400-800	800	4000
14- 18 ans		400-800	800	4000
Adultes Hommes				
19 – 30 ans	400	400	600	4000
31 – 50 ans		400	600	4000

51 – 70 ans	600	1000-1500	1500	4000
> 70 ans		>1500	>1500	4000
Adolescents Filles				
9 – 13 ans	400	400-800	800	4000
14- 18 ans	400	400-800	800	4000
Adultes Femmes				
19 – 30 ans	400	400	600	4000
31 – 50 ans	400	400	600	4000
51 – 70 ans	600	1000-1500	1000-1500	4000
> 70 ans		>1500	>1500	4000
Grossesse				
14 – 18 ans	400	400	800	4000
19 – 30 ans	400	400	800	4000
31 – 50 ans	400	400	800	4000
Allaitement				
14 – 18 ans	400	400	800	4000
19 – 30 ans	400	400	800	4000
31 – 50 ans	400	400	800	4000

Nota bene : Les suppléments en vitamine D sont conditionnés à un apport approprié en calcium. Un supplément en vitamine D en absence d'un apport calcique adéquat peut être délétère en stimulant la résorption osseuse.

AA : Apports Adéquats ; BME : besoins moyens estimés ; AQR : Apports Quotidiens Recommandés ; NS : Niveaux Supérieurs sans dangers.

Pour convertir les UI en µg diviser par 40.

Université Claude Bernard Lyon 1 — Hôpitaux de Lyon — CLGE

Etude Vestal (vitamine D statut des femmes jeunes)

On **rappelle** que les femmes **à inclure** sont les femmes de 18 à 49 ans résidant en France, venant quelque soit le motif de consultation, **sans** ATCD d'insuffisance rénale et/ou hépatique, de malabsorption, de malignité, d'aménorrhée supérieure à 3 mois, d'anorexie, de grossesse d'âge supérieur à 14 SA ou de lactation en cours, ni traitement affectant le métabolisme phospho-calcique (diurétique, anti-convulsivants, corticothérapie récente >8J…)

Date d'inclusion :

1- Nom : _ _ _ Prénom : _ _ **2**- Année de naissance : **3**- Phototype :

PHOTOTYPE	MORPHOTYPE(COULEUR DES CHEVEUX ET DES YEUX)
☐ **I**	roux, blond pâle
☐ **II**	blond, yeux clairs, peau claire
☐ **III**	Châtain IIIa: yeux clairs IIIb: yeux foncés
☐ **IV**	brun, yeux foncés, peau mate
☐ **V**	peau mate, yeux et cheveux foncés asiatique mat, métisse
☐ **VI**	noir

4- Profession : **5**- CMU ☐ Oui ☐ Non

6- Port de vêtements couvrants :☐ Non ☐ Oui Si oui, visage couvert: ☐ Oui ☐ Non

7- Parité : **8**- Date dernière grossesse :

9- Allaitement lors de la dernière grossesse : ☐ Oui ☐ Non

10- Existence de signes cliniques chroniques (>3 mois) d'étiologie non déterminée : ☐Oui ☐Non

Si oui, lesquels : Asthénie ☐ Douleur musculo-squelettique diffuse ☐
EVA : ____/ 1O Autre ☐ Précisez :

11- Poids: **12**- Taille :

13- Avez-vous pris des compléments alimentaires ces 3 derniers mois ☐Oui ☐ Non

14- Dosage sanguin de la **25(OH)D :**

ANNEXE III : QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE SF12

Q.1 Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

□ Excellente □ Très bonne □ Bonne □ □ Médiocre □ Mauvaise

Q.2 En raison de votre état de santé **actuel**, êtes-vous limité pour :

- des efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules ?

□ Oui, beaucoup limité □ Oui, un peu limité □ Non, pas du tout limité

- monter **plusieurs étages** par l'escalier ?

□ Oui, beaucoup limité □ Oui, un peu limité □ Non, pas du tout limité

Q.3 Au cours de ces **4 dernières semaines**, et en raison de votre état **physique :**

- avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?

□ Toujours □ La plupart du temps □ Souvent □ Parfois □ Jamais

- avez-vous été limité pour faire certaines choses ?

□ Toujours □ La plupart du temps □ Souvent □ Parfois □ Jamais

Q.4 Au cours de ces **4 dernières semaines**, et en raison de votre état **émotionnel** (comme vous sentir triste, nerveux ou déprimé) :

- avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?

□ Toujours □ La plupart du temps □ Souvent □ Parfois □ Jamais

- avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire **avec autant de soin et d'attention** que d'habitude

□ Toujours □ La plupart du temps □ Souvent □ Parfois □ Jamais

Q.5 Au cours de ces **4 dernières semaines**, dans quelle mesure vos **douleurs physiques** vous ont-elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

□ Pas du tout □ Un petit peu □ Moyennement □ Beaucoup □ Enormément

Q.6 Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti au cours de ces **4 dernières semaines**. Pour chaque question, indiquez la réponse qui vous semble la plus appropriée.

- y a t-il eu des moments où vous vous êtes senti calme et détendu ?

□ Toujours □ La plupart du temps □ Souvent □ Parfois □ Jamais

- y a t-il eu des moments où vous vous êtes senti débordant d'énergie ?

□ Toujours □ La plupart du temps □ Souvent □ Parfois □ Jamais

- y a t-il eu des moments où vous vous êtes senti triste et abattu ?

□ Toujours □ La plupart du temps □ Souvent □ Parfois □ Jamais

Q.7 Au cours de ces 4 dernières semaines, y a t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre **vie sociale** et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

□ Toujours □ La plupart du temps □ Souvent □ Parfois □ Jamais

ANNEXE IV : ENSOLEILLEMENT

Merci de répondre à ce questionnaire en ne cochant qu'une seule case par question.

Si plusieurs réponses sont possibles, tenir compte uniquement de la réponse la plus côtée.

Exposition dans **l'année précédant l'interrogatoire**, quelle que soit l'activité (jardinage, match de football, terrasse de café, etc… en plein air, en vacances ou au travail), entre le 1er juin et 30 septembre dernier en France métropolitaine (ou pays de même latitude), ou quelle que soit la période, si pays chauds :

1- Avez-vous exposé ?

Tête ☐ Tête, bras, jambes ☐ Corps entier ☐

2- Pendant la plage horaire 12 à 16 heures :

Non ☐ Parfois ☐ Oui ☐

3- Pendant une durée totale sur toute la période du 1er juin au 30 septembre de :

Une semaine ou moins ☐ Plus d'une semaine ☐

4- Lieu d'exposition :

Agglomération ☐ Campagne ☐ Montagne-Mer ☐

5- Avez-vous utilisé une crème solaire (Indice de protection IP > 15) ?

Non ☐ Oui ☐

FACTEUR ANCIENNETE :

Cette exposition solaire remonte à combien de mois N = Nbre de mois =__ __

ANNEXE V : ALIMENTATION – APPORTS EN VITAMINE D

Merci de répondre en cochant une seule case par question

Evaluez votre consommation des aliments suivants (portion moyenne considérée)

(exemple dans la semaine 1 fois par semaine du saumon, 1 fois du hareng et 1 fois des sardines, cocher 2 ou plus/ semaine)

- **POISSONS FRAIS OU CONGELES :**

sardine, saumon, hareng, truite arc-en ciel

Non☐ 1-2/mois ☐ 1/semaine☐ 2 ou plus/semaine☐

Anguille, flétan, huitres (douzaine), maquereau, thon

Non☐ 1-2/mois ☐ 1/semaine☐ 2 ou plus/semaine☐

- **POISSONS FUMES ou MARINES :**

saumon

Non☐ 1-2/mois ☐ 1/semaine☐ 2 ou plus/semaine☐

Hareng, maquereau, truite.

Non☐ 1-2/mois ☐ 1/semaine☐ 2 ou plus/semaine☐

- **POISSONS EN CONSERVE :**

sardine, hareng

Non☐ 1/semaine ☐ 2/semaine☐ 3 ou plus/semaine☐

Thon, maquereau, anchois

Non☐ 1/semaine ☐ 2/semaine☐ 3 ou plus/semaine☐

- **ŒUFS** (nombre œufs consommés)

-2/semaine☐ 2à5/semaine ☐ 6à10/semaine☐ plus de 10/semaine☐

- **ALIMENTS AVEC ŒUFS** (sandwichs, gâteaux : quatre quarts, brioche, quiches….)

-2/semaine☐ 2à5/semaine ☐ 6à10/semaine☐ plus de 10/semaine☐

- **ABATS – CHARCUTERIE** (foie, cœur,, pâtés de foie, lard, jambon fumé, saucisse, viande porc…)

Non ☐ 1 à3/semaine ☐ 4à6 /semaine☐ plus de 6/semaine☐

- **CHAMPIGNONS :** chanterelles-girolles, ou « Shiitake » uniquement

Non☐ 1 /mois ☐ 1/semaine☐

- **PRODUITS LAITIERS (**une ration = 1/4l lait ou 1 yaourt)

Non enrichis en vit D ou < ou = à 1/j ☐ Enrichis en vit D : 1-2 /j ☐ ou 2-3/j ☐

HUILE (une ration = 1 cuillère à soupe)

Non enrichie en vit D ou < ou = à 1/semaine ☐ enrichie en vit D 1 à 3 /semaine ☐ enrichie 3-5/semaine ☐

ANNEXE VI : DOULEUR ET CARENCE EN VITAMINE D

Questionnaires à remplir seul (e)ou avec le médecin

1) Consommez-vous des produits laitiers ? (1 ration = ¼ litre de lait, 1 yaourt ou 1 part de fromage ou un plat au lait ou un dessert lacté):

Moins 1 ration/jour : ☐ 1 ou 2 ration(s)/jour : ☐ 3 ou plus rations/jour : ☐
Lait enrichi en vitamine D : Oui ☐ Non ☐

2) Mangez-vous des poissons gras ? (Saumon, sardine, hareng, truite arc-en-ciel, maquereau, anguille ou flétan):

Moins 1 fois/mois : ☐ 1 à 2/mois : ☐ 1/semaine : ☐ 2 à 3/semaine ☐

3) **Vous êtes-vous exposée en maillot de bain, plus d'une semaine au soleil cet été ?**

- Oui ☐
- Non ☐

Si oui, où vous êtes-vous exposée ?
A la mer, à la montagne ou à la campagne : ☐ En ville : ☐

4) Pratiquez-vous un sport régulièrement ?

- Oui ☐
- Non ☐

Si oui, précisez :
Dehors : ☐ En salle : ☐

5) Douleur : siège (bras, jambes, épaules, hanche, dos, autre) articulation, muscle. (entourer les zones douloureuses)

Durée : depuis □ semaines ou □ mois

Niveau de vos douleurs : peu intense □ supportable □ forte □ insupportable

Noter de 0 (pas de douleur) à 10 (maximum) :

Antalgiques consommés : si oui lesquels, doses, rythme (paracétamol ; AINS, opioïdes)

6) Habitat : maison + jardin☐ maison ☐ appartement + balcon ☐ appartement ☐

7) Vos douleurs ou votre fatigabilité vous limite pour

0 = pas de gène

1 = un peu limitée

2 = moyennement limitée

3 = impossible à faire

- Faire le marché, les courses ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
- Faire la lessive ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
- Faire la cuisine ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
- Faire la vaisselle ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
- Passer l'aspirateur ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
- Faire les lits ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
- Faire le ménage ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
- Marcher plus de 1 km ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
- Enfiler votre manteau ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
- Monter un escalier ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

ANNEXE VII : CARTE WONCA QUALITE DE VIE

Cochez le dessin qui vous correspond le mieux dans chaque tableau.

CONDITION PHYSIQUE

Au cours des deux dernières semaines…

Quel est l'effort physique le plus dur que vous ayez pu accomplir durant au moins deux minutes ?

1 **Très intense, par ex : courir à toute allure**



2 **Intense, par ex : courir à allure modérée**



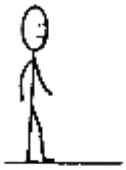
3 **Modéré, par ex : marcher d'un bon pas**



4 **Léger, par ex : marcher d'un pas tranquille**



5 **Très léger, par ex : marcher d'un pas lent**



ÉMOTIONS

Au cours des deux dernières semaines…

Dans quelle mesure avez-vous été touché par des problèmes émotionnels au point de vous sentir anxieux, déprimé, irritable ou abattu et triste ?

1 **Pas du tout**



2 **Un peu**



3 **Modérément**



4 **Assez bien**



5 **Fortement**



ACTIVITÉS QUOTIDIENNES

Au cours des deux dernières semaines…

Quelle difficulté avez-vous eue à réaliser vos activités habituelles, dans et hors de la maison, en fonction de votre condition physique et de votre état émotionnel ?

1 **Aucune difficulté**



2 **Peu de difficulté**

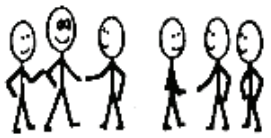


ACTIVITÉS SOCIALES

Au cours des deux dernières semaines…

Votre condition physique ou émotionnelle a-t-elle limité vos activités sociales en famille, avec des amis, des voisins ou en groupe ?

1 **Pas du tout**



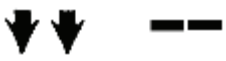
2 **Légèrement**



Quelques difficultés		3	**Modérément**		3
Beaucoup de difficultés		4	**Assez bien**		4
Ne peut le faire		5	**Fortement**		5

CHANGEMENT D'ÉTAT DE SANTÉ

Comment jugez-vous votre état général actuel par rapport à celui d'il y a deux semaines ?

Bien meilleur		1
Un peu meilleur		2
A peu près le même		3
Un peu moins bon		4
Pire		5

ÉTAT DE SANTÉ EN GÉNÉRAL

Au cours des deux dernières semaines…

Comment estimeriez-vous votre état de santé en général ?

Excellent		1
Très bon		2
Bon		3
Assez mauvais		4
Mauvais		5

ANNEXE VIII ARTICLE ACCEPTE A PARAITRE DANS LA PRESSE MEDICALE

Douleurs musculo-squelettiques non systématisées diffuses et déficit sévère en vitamine D. Etude avant-après en médecine générale.

Musculoskeletal chronic pains and Vitamin D deficiency Study before after in general practice.

Marie France Le Goaziou[1], E. Bodier 5, G Souweine[1], A. Moreau[2],C.Perdrix4 ,M.Flori[3] C. Dupraz[3].

[1] Professeur associé Médecine générale, [2] Professeur de médecine générale, [3] Maitre de conférence médecine générale, 4 Chargée d'enseignement, 5 Médecin généraliste

Université Médicale LYON EST 8 avenue Rockefeller 69008 LYON

Abstract

De nombreux travaux confirment le rôle de la vitamine D dans la fatigue musculaire, les douleurs musculo-squelettiques persistantes et les douleurs osseuses allant jusqu'à l'ostéomalacie.

Une étude prospective pragmatique a été réalisée en région Rhône-Alpes, au sein de 13 cabinets de médecine générale, chez des patients âgés de 18 à 50 ans consultant pour des douleurs musculo-squelettiques diffuses chroniques et/ou une fatigue inexpliquée, avec comme seule anomalie un déficit sérique en vitamine D.

Tous les patients présentant ce tableau et acceptant de remplir les questionnaires sur leur qualité de vie, l'évaluation de leur douleur et de contrôler leur taux de vitamine D à l'issue du traitement ont été recrutés entre le 1ER février et le 30 avril 2009.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'effet de la correction du déficit en vitamine D (défini par un taux ≤ 50 nmol/l) sur ces douleurs, la fatigue et la qualité de vie.

49 dossiers complets ont été analysés. La carence était très sévère (moyenne 26nmol/l).

De fortes doses de vitamine D (de 400 000 à 600 000 unités), ont été nécessaires pour corriger ces déficits.

La correction du déficit en vitamine D a permis une diminution significative du niveau d'intensité douloureuse selon l'Echelle Verbale Simple ($p=0,034$) et l'Echelle Numérique ($p<0,001$), de la consommation d'antalgiques ($p=0,002$) et de la gêne à la réalisation des activités de la vie quotidienne suivantes : les courses, le ménage, une marche de plus d'un kilomètre ($p<0,001$) et

l'habillage (p=0,012).
La correction a eu un impact positif tant au niveau physique, psychique, que social.
Tout syndrome douloureux musculo-squelettique non spécifique ou toute asthénie inexpliquée, motifs de consultation fréquents en soins primaires doivent bénéficier d'un dosage de la vitamine D et d'une correction avant de se lancer dans des bilans et thérapeutiques complexes et coûteux.

More studies confirm the role of vitamin D in muscle tiredness and bone pain up to osteomalacia. A pragmatic prospective study was conducted in Rhone-Alpes area, in general practices between February 1 and April 30, 2009. All patients aged 18 to 50 years consulting for diffuse musculoskeletal pain and / or chronic unexplained fatigue, with the only abnormality deficient serum vitamin D were enrolled in this study; They might agree to complete questionnaires on quality of life, pain assessment and control their vitamin D levels after treatment.
The objective of this study was to evaluate the effect of the correction of vitamin D deficiency (defined by a rate ≤ 50 nmol/l) on the pain, fatigue and quality of life
49 complete records were analyzed. The deficiency was severe (mean 26nmol/l). High doses of vitamin were necessary to correct deficiency, between 400 000 to 600 000units
The correction of vitamin D deficiency resulted in a significant decrease in the level of pain intensity according to verbal rating scale ($p = 0.034$) and the Digital Scale ($p < 0.001$), consumption of analgesics ($p = 0.002$) and discomfort in carrying out activities of daily living following: the shopping, cleaning, walking for more than a kilometer ($p < 0.001$) and dressing ($p = 0.012$). The correction has had a positive impact both physical, mental, and social activities. Nonspecific musculoskeletal pain or unexplained asthenia are, common in primary care.
Make a dosage of vitamin d and correct deficits is a necessity before performing complex and expensive examinations.

Keys words vitamin D deficiency, musculo-skeletal pain, quality of life, young adult patients, general practice.

La vitamine D joue un rôle important pour la minéralisation du squelette et pour le métabolisme musculaire (1,2).Grâce à la supplémentation vitaminique des nourrissons et petits enfants le rachitisme n'existe quasiment plus dans les pays développés. De nombreuses études observationnelles montrent que des déficits sévères en vitamine D peuvent conduire à des tableaux d'ostéomalacie chez les adultes jeunes. Avant que cet état ne soit atteint, des douleurs chroniques, non systématisées, musculo-squelettiques peuvent faire évoquer des déficits sévères (3-7). Certains auteurs ont associés la fatigue à ces déficits sévères (8). Des patientes jeunes qui consultaient leur médecin généraliste en fin d'hiver ont des taux de vitamine D très bas accompagnés de douleurs, de fatigue et de mauvaise qualité de vie physique sans altération de la qualité de vie psychique (9).Les douleurs musculo-squelettiques sont un motif de consultation fréquent et répétitif en soins primaires et donnent lieu à de multiples prescriptions médicamenteuses, radiologiques et de soins de kinésithérapie (10)

Notre hypothèse était que parmi les patients qui présentent un tableau de douleurs diffuses, non caractérisées, non rattachable à une pathologie particulière, la plupart auraient un taux de vitamine D inférieur à 50nmol/l (20ng/ml) et que la correction améliorerait ces douleurs.

L'objectif principal de cette étude observationnelle et pragmatique était d'évaluer l'effet de la correction d'un déficit en vitamine D sur les douleurs musculo-squelettiques et/ou la fatigue, chez les patients âgés de 18 à 50 ans, consultant en médecine générale.
Les objectifs secondaires étaient de mesurer la variation de consommation d'antalgiques et l'évolution de la qualité de vie après correction de la carence.

Méthode

Un groupe médecins généralistes de la région Rhône Alpes a accepté d'inclure, entre le 1er° février et le 30 avril 2009, des patients hommes ou femmes âgés de 18 à 50 ans qui consultaient pour le motif de douleurs musculo squelettiques diffuses non systématisées et/ou une fatigue. Ces douleurs

devaient évoluer depuis plusieurs semaines sans raison apparente et sans tableau clinique évocateur d'une pathologie spécifique. La limitation des observations aux patients jeunes sans antécédents ou maladies rhumatismales étiquetés, permet d'avoir un groupe homogène. Les médecins généralistes s'appuyaient sur les critères du tableau « douleurs non caractérisées de la SFMG (Société française de médecine générale) ce sont des douleurs diffuses, à localisations multiples, sans symptômes ou caractéristiques évoquant un autre résultat de consultation

Ces patients devaient effectuer un dosage de la vitamine D totale dans leur laboratoire habituel. Chaque médecin avait la liberté de prescrire ce qui lui semblait nécessaire pour étayer son diagnostic. Les patients qui avaient comme seule anomalie biologique un taux de vitamine D < 50 nmol /l (25 ng/ml) étaient invités à répondre à un questionnaire. Pour le traitement après une revue de la littérature, les auteurs ont opté pour des doses de 200000 unités par prise espacées de 10 jours, une, deux ou trois fois selon la sévérité du déficit. Quarante à 60 jours après la dernière prise de vitamine D, un contrôle clinique et biologique était effectué. Les patients étaient informés que ces données allaient servir à comprendre le lien possible entre leur déficit sévère en vitamine D et leur douleur.

Les données recueillies par les médecins ont été l'âge, le sexe, le phototype selon la classification de Fitzpatrick, l'IMC, le port d'un vêtement couvrant, le bénéfice ou non de la CMU (couverture médicale universelle) qui est un marqueur de précarité.

Les données recueillies par le questionnaire rempli par les patients concernait les douleurs, la fatigue et le retentissement de celles-ci sur la vie quotidienne et la qualité de vie, l'alimentation, l' exposition au soleil.

L'ensoleillement et les apports alimentaires de vitamine D et Calcium ont été appréciés par des questionnaires issus des travaux de l'équipe française du Dr Garabédian, validés pour l'estimation du risque de carence en vitamine D chez l'adolescent (11). Les douleurs musculo-squelettiques ont

été évaluées selon 5 critères: siège, durée, intensité, utilisation d'antalgiques, répercussion sur les activités instrumentales de la vie quotidienne. L'intensité de la fatigue, associée ou non à des douleurs, a été mesurée sur une échelle numérique de 1 à 10. L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée avec les cartes COOP-WONCA validées par le comité WONCA, qui sont d'utilisation simple en ambulatoire, présentent une bonne cohérence et fiabilité. Les six cartes explorent successivement : la condition physique, l'état émotionnel, les activités de la vie quotidienne, les activités sociales, un changement de l'état de santé et l'état de santé global. Les réponses sont cotées de 1 (meilleur état) à 5 (pire état)(12).

Les données recueillies à partir des fiches de recueil de données et des questionnaires ont été rendues anonymes et saisies sur le logiciel Excel 2008. L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences. Les variables quantitatives ont été interprétées en termes de moyenne et d'écart-type. Les variables quantitatives ont été interprétées en termes de fréquence et de pourcentage. Un test T pour la comparaison des variables continues et un test du Chi^2 pour la comparaison des variables catégorielles ont été utilisés. L'analyse des tendances a été faite par régression linéaire. Une différence avec un « p » strictement inférieur à 0,05 était considérée comme significative

Résultats

Treize médecins généralistes ont inclus 69 patients consultant pour un tableau de douleurs musculo-squelettiques diffuses et chroniques et /ou de fatigue, sans cause apparente, au cours du premier trimestre 2009. Quarante neufs patients ont effectué leur contrôle biologique et ont rempli les questionnaires après le traitement et seuls ces dossiers complets ont été analysés. Trente-cinq

patients étaient des femmes dont 4 portaient des vêtements couvrants. L'âge moyen était de 34,7±9 ans et 6 (12,2%) de ces patients étaient bénéficiaires de la CMU.

Avant traitement, la moyenne du taux de 25(OH)D était de 25,99 nmol/l ± 10,76 nmol/l.

La majorité de ces patients douloureux présentaient un déficit sévère, c'est à dire un taux inférieur à 30 nmol/l (n= 33/49) (Graphique 1).Les résultats ont été analysés en fonctions des caractéristiques et facteurs de risque d'hypovitaminose D. (Tableau 1) Les patients les plus carencés étaient aussi ceux qui ne s'exposaient pas au soleil l'été et ceux qui consommaient le moins de produits laitiers. Seuls 4 patients de ce groupe consommaient du lait enrichi en vitamine D. Trente-trois patients sur 49 ont bénéficié d'un dosage inaugural de parathormone (PTH). Pour ces patients, le taux moyen de PTH était de 63,96 ± 30,7 ng/l, avec un maximum de 150 ng/l et un minimum de 27 ng/l (normes 17-73 ng/l).

Les douleurs comme la fatigue évoluaient depuis au moins trois mois pour 35 patients à plusieurs années pour 6. Les localisations étaient multiples touchant surtout le dos (graphique 2) Pour 48,9% des patients la douleur a été qualifiée de forte et pour 11,1% d'insupportable, la moyenne sur l'échelle numérique était à 4,8/10 pour l'ensemble du groupe. Seulement 6 patients avaient consulté pour une fatigue dont 4 non associée à des douleurs. Vingt patients consommaient des antalgiques, paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et myorelaxants, soit de façon quotidienne, soit en cures. Les symptômes limitaient les activités quotidiennes telles qu'effectuer le ménage (38,8%), passer l'aspirateur (34,7%), faire la cuisine, les lits (30,6%) et marcher plus d'un kilomètre (28,6%). L'analyse des carte WONCA a montré que 53,1% des patients avec une atteinte sévère à très sévère de leur état de santé général, 49% avaient des troubles émotionnels (sentiment d'anxiété, irritabilité ou tristesse) et 59,2% se disaient pas ou peu limité dans leurs activités sociales.

Après traitement, la moyenne du taux de vitamine D après le traitement était de 116,47 (±37,3) nmol/l.

Quinze patients ont reçu400 000 unités et 34 patients 600 000unités de vitamine D.

Le taux maximal dosé après correction a été de 195 nmol/l. Six patients (12,2 %) n'ont pas remonté leur taux au- dessus du seuil de 75 nmol/l Un patient dont le taux initial était inférieur à 10 nmol/l n'a pas atteint 50 nmol/l malgré le traitement correcteur. (Tableau 2).

Après correction de la carence en vitamine D, le taux moyen de PTH était de 50,29 (±27,8) ng/l. La consommation de produits laitiers a un peu augmenté mais de manière non significative (p=0,38).Après l'intervention thérapeutique, 32 des 45 (71%) patients douloureux ont déclaré une amélioration de l'intensité des douleurs d'au moins un niveau selon l'Echelle Verbale Simple (p= 0,0034) et 22 sur 45 (48%) ont eu une amélioration de l'intensité des douleurs d'au moins 50% selon l'Echelle Numérique (p=0,001).(Graphique 3) Les patients souffrant d'asthénie ne s'en plaignaient plus et donc sur l'échantillon total, une amélioration des douleurs et /ou de l'asthénie a été d'au moins 50% chez 53% des patients (n= 26/49). Une diminution significative de la consommation d'antalgiques après intervention thérapeutique a été observée (p=0,002) (Tableau 3) La gêne à la réalisation des courses (p<0,001), du ménage (p<0,001), de la marche (p<0,001) et de l'habillage (p = 0,012) a été très diminuée mais il n'y a pas eu d'amélioration significative pour la montée des escaliers. La condition physique (p= 0,036), les émotions (p=0,036) et les activités sociales (p=0,019) ont été significativement améliorés après le traitement mais pas les activités quotidiennes (p=0,100) ni l'état de santé en général (p=0,275)

Discussion

Ce groupe de patients jeunes consultant pour des douleurs MSD avaient pour 67% d'entre eux un déficit sévère en vitamine D et aucun n'était au-dessus de 50nmol/l (25ng/ml).

Les patients n'avaient pas de maladie particulière hormis les douleurs chroniques plus ou moins accompagnées de fatigue. Leurs douleurs ne répondaient pas aux critères de la fibromyalgie. Les douleurs sont des motifs de consultations fréquents en soins primaires et aux urgences, elles

entrainent un absentéisme, une consommation de soins importante. Cimmino et al ont évalué leur fréquence entre 13,5% à 47% (13) La Société Française de Médecine Générale estime à environ 5% les consultations pour douleurs musculo-squelettiques inexpliquée en France. Ce chiffre exclut les cervicalgies, dorsalgies, lombalgies.

Cette population a été beaucoup moins étudiée que celle des personnes âgées ou celle des enfants et adolescents. C'est une population qui consulte un médecin pour des symptômes donc différente de la population générale. Du fait de son âge entre 18 et 50 ans il y a peu d'interférences avec des douleurs d'arthrose plus tardives ou liées à la ménopause chez les femmes. Le lien douleur MSD et déficit sévère en vitamine D chez des sujets jeunes a été trouvé dans de nombreuses études anciennes et récentes, comme celles d'El Sonbaty au Koweit, de Erkal en Turquie, de Mytton en Grande Bretagne, de Knutsen en Norvège, de Heidari en Iran (4, 6, 8, 14, 15).

La correction a été réalisée avec des ampoules à 200 000 unités de vitamine D3. Les patients ont reçu 400 000 unités pour les déficits modérés à 600 000 unités pour les déficits sévères. En 2004 De Torrente avait montré une régression des douleurs musculo-squelettiques avec deux injections de 300 000 unités (7). Al Faraj avait donné 10 000 unités par jour pendant 3 mois soit 900 000 unités a des femmes fortement carencées et douloureuses avec de bons résultats sur les douleurs(16).

Badsha avait donné des doses entre 400 000 et 600 000 unités(17). Holick a montré que pour des carences sévères (<25 nmol/l) 800 000 unités sont nécessaire pour atteindre un taux entre 75 et 125nmol/l(18). Les doses utilisées étaient importantes mais le seuil toxique n'a jamais été atteint et aucun effet secondaire n'a été signalé ceci est confirmé par plusieurs études (19-21). La forme orale de 200 000 UI avait l'avantage d'adapter la correction à la sévérité du déficit et de favoriser l'observance. Il est possible cependant que toutes les prescriptions n'aient pas été respectées puisque un patient n'a pas réussi à corriger son déficit.

Le référentiel de « l'Endocrine Society Clinical Practice Guideline »publié en 2011 fait état de doses allant jusqu'à 6000UI/J pendant 8 semaines pour corriger les déficits sévères et de doses de

600UI/J à 2000UI/J pour maintenir le niveau sérique de vitamine D autour de 75 nmol/l selon les facteurs de risques des personnes âgées entre 18 et 50 ans(22) .

Pour caractériser la gêne provoquée par les douleurs, des questions du SF36 concernant la vie quotidienne ont été utilisées. Pour un patient monter plus facilement un escalier, mettre son manteau plus aisément, passer l'aspirateur ou faire ses courses sans souffrir est un réel progrès. Ces douleurs musculaires seraient liées à la présence de récepteurs VDR sensible aux variations de vitamine D ; l'hypovitaminose entrainerait une hypersensibilité des fibres nerveuses du muscle, hypersensibilité douloureuse (23) D'autres auteurs expliquent bien ce lien hypovitaminose/ faiblesse musculaire (24) Dans un travail de Ward et al sur des adolescentes âgées de 12 à 14 ans pubères, le taux sérique moyen de la vitamine D était de 21,3nmol/ml allant de 2,5 à 88,5 nmol/l. Les tests musculaires réalisés concernaient la vitesse et la hauteur du saut, la puissance musculaire et la force musculaire. Les filles carencées avaient des tests significativement moins bons que les filles avec un taux normal, la force et la puissance musculaire étaient faibles si le taux de vitamine D est bas. (25). Cette faiblesse musculaire est bien connue chez les personnes âgées et la supplémentation diminue les chutes et améliore la force musculaire , Bischoff Ferrari dans une revue publiée en 2012 a conclu à la nécessité d'un meilleur taux de vitamine D pour une meilleure santé des muscles (26).

Le contrôle entre 45 jours et 2 mois après la dernière prise était peut-être un peu court pour bien mesurer les effets musculaires et l'amélioration globale. Dans l'étude de. Glerup dans laquelle 55 femmes voilées d'origine arabe vivant au Danemark et 22 femmes danoises ont subi des tests musculaires avant et après correction des déficits. La force musculaire se récupérait entre 3 et 6 mois lorsque les carences étaient sévères et les douleurs anciennes(27).

Dans ce groupe de patients la consommation d'antalgiques a baissé de façon significative De Torrente avait fait le même constat et avait noté aussi une diminution du nombre de consultations (7).

Grant a évalué à 187 000 millions d'euros l'économie sur les soins si une supplémentation en vitamine D était généralisée avec un optimum à 40ng/ml (110nmol /l) en Europe.(28) Ce seuil est très élevé mais il est raisonnable de penser qu'une correction des déficits et le maintien d'un taux sérique aux valeurs les plus consensuelles actuellement de 75nmol/l (30ng/ml) permettrait d'améliorer ces symptômes et la santé globale de ces patients jeunes. Outre son effet sur le système osseux et sur les muscles, la vitamine D a des effets sur différents systèmes et l'article de Briot paru en 2008 fait une synthèse des bénéfices d'un taux sérique de vitamine D à 75nmol/l (29),

Turner avait lui aussi noté une amélioration de la qualité de vie après correction des déficits (30).

Limites et biais de cette étude

Vingt patients ne sont pas revenus pour le contrôle de leur taux de vitamine D après traitement. Ces patients ne différent pas significativement des patients qui sont revenus. (Tableau 4).Les médecins ont interrogés ces «perdus de vue »et pour la plupart il s'agit de négligence de leur part et d'un manque d'intérêt, aucun n'a évoqué une aggravation de son état l'ayant conduit à consulter un autre médecin. Dans les études pragmatiques, il est difficile d'obtenir un suivi de la part d'une population qui si elle est un peu améliorée ne prend pas le temps de refaire les examens. Ceci se retrouve dans d'autres études en milieu ouvert. Ces auteurs avaient perdu plus de 50% de leur cohorte entre le début et la fin de leur étude (21, 31).

Les dosages ont été réalisés dans les laboratoires habituels des patients. Il peut y avoir des différences de dosages mais pas assez importantes pour fausser les résultats..(32)Ces études pragmatiques permettent d'être au plus près des réalités des populations soignées.

Pour les médecins ces tableaux de douleurs musculo-squelettiques diffuses erratiques, chroniques, non systématisés, n'évoquant aucun tableau clinique faisaient souvent porter le diagnostic de dépression masquée ou de psychosomatique, voire de métastases cancéreuses car le dosage de la vitamine D n'était pas demandé et les examens courant de biologie étaient normaux, ainsi que les

radiographies.(7, 33, 34). Ethiquement il nous est apparu difficile de dire à des patients qui souffrent depuis plus de 3 mois et pour un certain nombre depuis plusieurs années avec des diagnostic erronés qu'il faudra encore attendre 3 mois pour être traité et un groupe contrôle placebo nécessiterait un financement dont cette étude pragmatique n'a pas bénéficié

Conclusion

Le traitement curatif des déficits sévères en vitamine D qui accompagnaient les douleurs musculo-squelettiques diffuses, non systématisées, chroniques avec ou sans fatigue a amélioré l'état de santé de ces 49 patients consultant leur médecin généraliste. Les douleurs et la fatigue ont été améliorées de façon significative pour 53% des patients, la consommation d'antalgiques a baissé de façon significative et la qualité de vie a été améliorée. Ces résultats rejoignent ceux d'autres auteurs qui obtenaient des améliorations plus importantes de l'ordre de 90% avec un temps d'observation plus long. Il est donc important que devant de tels tableaux les médecins dosent la vitamine D, voire la PTH et corrigent ces déficits. La correction demande de grosses doses de vitamine D, sans effets secondaire notables chez des patients jeunes et un suivi doit être assuré selon les facteurs de risques de carences pour éviter de revenir en déficit sévère, car la vitamine D est peu présente dans l'alimentation en France et l'ensoleillement est insuffisant pour assurer un taux sérique correct au long de l'année. Prendre en compte ce lien douleurs musculo-squelettiques / fatigue et déficit sévère en vitamine D non seulement est susceptible d'améliorer l'état de santé des patients mais aussi de diminuer les dépenses de santé

. Cette étude rentre dans le cadre des études non interventionnelles définies par les articles L.1121-1 et R1121-2 du code de la santé publique. Les patients ont tous donné un accord verbal pour l'utilisation anonyme des données les concernant.

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt et remercient les 13 médecins qui ont acceptés de participer à ce recueil de données.

BIBLIOGRAPHIE

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul;357(3):266-81. PubMed PMID: 17634462. eng.
2. C. De Jaeger PC. Vitamine D : effets sur la santé . Recommandations de bon usage La Presse Medicale. 2010;2(4):182-99.
3. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr. 2008 Apr;87(4):1080S-6S. PubMed PMID: 18400738. Epub 2008/04/11. eng.
4. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bodeker RH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. Osteoporos Int. 2006;17(8):1133-40. PubMed PMID: 16718398. Epub 2006/05/24. eng.
5. Plotnikoff GA. Vitamin D deficiency is not associated with nonspecific musculoskeletal pain syndromes including fibromyalgia - Reply. Mayo Clinic Proceedings. 2004 Dec;79(12):1586-7. PubMed PMID: WOS:000225481200020.
6. Mytton J, Frater AP, Oakley G, Murphy E, Barber MJ, Jahfar S. Vitamin D deficiency in multicultural primary care: a case series of 299 patients. Br J Gen Pract. 2007 Jul;57(540):577-9. PubMed PMID: 17727752. Pubmed Central PMCID: 2099642. Epub 2007/08/31. eng.
7. de Torrente de la Jara G, Pecoud A, Favrat B. Female asylum seekers with musculoskeletal pain: the importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. BMC Fam Pract. 2006;7:4. PubMed PMID: 16430783. Pubmed Central PMCID: 1397839. Epub 2006/01/25. eng.
8. Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerlov P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: A cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. Scandinavian Journal of Primary Health Care. 2010 Sep;28(3):166-71. PubMed PMID: WOS:000281925800007.
9. Le Goaziou MF, Contardo G, Dupraz C, Martin A, Laville M, Schott-Pethelaz AM. Risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20-50 years consulting in general practice: a cross-sectional study. Eur J Gen Pract. 2011 Sep;17(3):146-52. PubMed PMID: 21348788. eng.
10. FENINA. Cinquante-cinq années de dépenses de santé.Une rétropolationde 1950 à 2005. résultats Ee, editor2007 mai;572:1-7.
11. Garabédian M, Menn S, Walrant-Debray O, Teinturier C, Delaveyne R, Roden A. Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. II Validation d'un abaque décisionnel non invasif prenant en compte l'exposition solaire et les apports exogènes de vitamine D. . Arch Pediatr. 2005 Apr;12(4):410-9. PubMed PMID: 15808430. fre.
12. Committee WC. Functional status measurement in primary care, Berlin, Springer-Verlag, 1990. 1990.
13. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Apr;25(2):173-83. PubMed PMID: 22094194. Epub 2011/11/19. eng.
14. el-Sonbaty MR, Abdul-Ghaffar NU. Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. Eur J Clin Nutr. 1996 May;50(5):315-8. PubMed PMID: 8735313. Epub 1996/05/01. eng.
15. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. Int J Rheum Dis. 2010 Oct;13(4):340-6. PubMed PMID: 21199469. eng.
16. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. Spine (Phila Pa 1976). 2003 Jan;28(2):177-9. PubMed PMID: 12544936. eng.

17. Badsha H, Daher M, Ooi Kong K. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. Clin Rheumatol. 2009 Aug;28(8):971-3. PubMed PMID: 19277814. Epub 2009/03/12. eng.
18. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006 Mar;81(3):353-73. PubMed PMID: 16529140. eng.
19. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr. 2003 Jan;77(1):204-10. PubMed PMID: 12499343. eng.
20. Ebeling PR. Megadose therapy for vitamin D deficiency. Med J Aust. 2005 Jul;183(1):4-5. PubMed PMID: 15992326. eng.
21. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. Am J Clin Nutr. 2001 Feb;73(2):288-94. PubMed PMID: 11157326. eng.
22. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30. PubMed PMID: 21646368. eng.
23. Tague SE, Clarke GL, Winter MK, McCarson KE, Wright DE, Smith PG. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation. J Neurosci. 2011 Sep 28;31(39):13728-38. PubMed PMID: 21957236. Epub 2011/10/01. eng.
24. Perez-Lopez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. Maturitas. 2007 Oct 20;58(2):117-37. PubMed PMID: 17604580. Epub 2007/07/03. eng.
25. Ward KA, Das G, Berry JL, Roberts SA, Rawer R, Adams JE, et al. Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb;94(2):559-63. PubMed PMID: 19033372. eng.
26. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. Rev Endocr Metab Disord. 2012 Mar;13(1):71-7. PubMed PMID: 22020957. eng.
27. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. Calcif Tissue Int. 2000 Jun;66(6):419-24. PubMed PMID: 10821877. Epub 2000/05/24. eng.
28. Grant WB, Cross HS, Garland CF, Gorham ED, Moan J, Peterlik M, et al. Estimated benefit of increased vitamin D status in reducing the economic burden of disease in western Europe. Prog Biophys Mol Biol. 2009 2009 Feb-Apr;99(2-3):104-13. PubMed PMID: 19268496. eng.
29. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. [Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice]. Presse Med. 2009 Jan;38(1):43-54. PubMed PMID: 19004609. fre.
30. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. Pain Med. 2008 Nov;9(8):979-84. PubMed PMID: 18346069. Epub 2008/03/19. eng.
31. Levis S, Gomez A, Jimenez C, Veras L, Ma F, Lai S, et al. Vitamin d deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar;90(3):1557-62. PubMed PMID: 15634725. eng.
32. Binkley N, Krueger DC, Morgan S, Wiebe D. Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. Clin Chim Acta. 2010 Dec;411(23-24):1976-82. PubMed PMID: 20713030. Pubmed Central PMCID: PMC3058672. eng.
33. Nellen JF, Smulders YM, Jos Frissen PH, Slaats EH, Silberbusch J. Hypovitaminosis D in immigrant women: slow to be diagnosed. BMJ. 1996 Mar 2;312(7030):570-2. PubMed PMID: 8595292. Pubmed Central PMCID: 2350329. Epub 1996/03/02. eng.
34. Sievenpiper JL, McIntyre EA, Verrill M, Quinton R, Pearce SH. Unrecognised severe vitamin D deficiency. BMJ. 2008 Jun;336(7657):1371-4. PubMed PMID: 18556320. Pubmed Central PMCID: PMC2427091. eng.

Ce que l'on savait

L'hypovitaminose D est fréquente

Les consultations pour douleurs musculo-squelettiques diffuses sont fréquentes

Ce que l'on apprend

Le déficit sévère en vitamine D peut être une cause des douleurs musculo-squelettiques diffuses chronique des adultes jeunes

La correction du déficit améliore plus de la moitié des patients et diminue significativement la consommation d'antalgiques.

Le traitement de ces déficits sévères en vitamine D accompagnant des douleurs musculo-squelettiques demande de fortes doses de vitamine D qui vont dans le sens des recommandations internationales actuelles.

TABLEAU 1 Résultats de la biologie en fonction des facteurs de risques des patients

FACTEURS DE RISQUE		**VITAMINE D**						
		Totaux		**≤30 nmol/l**		**>30 nmol/L**		**Moyenne** (± écart-type)
		N	%	N	%	N	%	
Age:	18-30 ans	18	36,7	12	66,7	6	33,3	26,93 (± 12,21)
	31-40 ans	16	32,6	12	75	4	25	23,73 (± 7,83)
	41-50 ans	15	30,7	9	60	6	40	25,6 (± 12,08)
Sexe:	F	35	71,4	25	71,4	10	28,6	25,74 (± 9,78)
	H	14	28,6	8	57,1	6	42,9	24,82 (± 13,38)
Phototype:	I	1	2	5	41,7	7	58,3	32,46 (±11,81)
	II	11	22,4					
	IIIa	9	18,4	13	68,4	6	31,6	25,21 (±10,22)
	IIIb	10	20,4					
	IV	9	18,4	12	80	3	20	20,33 (± 8,46)
	V	6	12,3					
	VI	3	6,1	2	66,7	1	33,3	25 (± 9,64)
IMC:	Maigreur	1	2	1	100	0	0	28
	Normal	26	53,1	16	61,5	10	38,5	26,74 (± 11,82)
	Surpoids	9	18,4	7	77,8	2	22,2	20,55 (± 7,87)
	Obésité	7	14,3	5	71,4	2	28,6	28,28 (± 10,37)
	Non renseigné	6	12,2					
CMU:	OUI	6	12,2	5	83,3	1	16,7	20 (±7,01)
	NON	43	87,8	28	65,1	15	34,9	26,24 (± 11,06)
Vêtement couvrant:	OUI	4	8,2	3	75	1	25	25,82 (± 7,48)
	NON	45	91,8	30	66,7	15	33,3	25,45 (± 11,1)

Graphique 1 : Répartition des effectifs en fonction du degré de carence en 25(OH)D

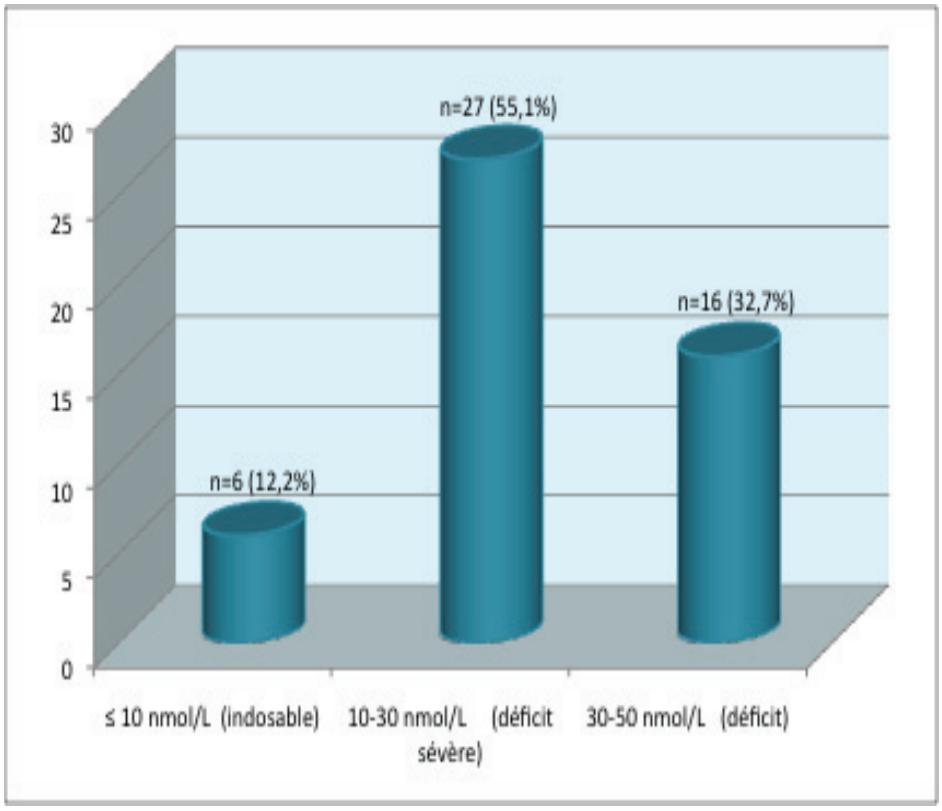


Tableau 2 Effet du traitement sur le niveau sérique de vitamine D

Niveau de déficit	N	Taux moyen de vitamine D	
		AVANT	APRES
≤10nmol/l	6	≤10	96,33±56,3
10-30 nmol/l	16	21,68±5,5	117,79±35,7
30-50 nmol/l	27	37,69±6,1	121,81±31,5
Total	49	25,48±10,8	116±37,3

Tableau 3 Antalgiques consommés avant après traitement

ANTALGIQUES	AVANT		APRES	
	N	Rythme	N	Rythme
Paracetamol 1g	14	1 à 4 fois/j (n=7) 1 à 3 fois /sem (n=4) occasionnel (n=3)	5	1 fois/j (n=1) 1 à 3 fois/sem (n=4)
Ibuprofène 400mg	3	1 à 3fois/j (n=1) occasionnel (n=2)	1	1 à 3fois/j (n=1)
AINS	5	par cure	0	
Myorelaxant	1	par cure	0	

Tableau IV : Comparaison entre les perdus de vue et l'échantillon final

	Age moyen	Taux moyen vitamine D (nmol/L)	CMU	Vêtement couvrant	Echelle numérique douleur
Perdus de vue (20)	35,40 (±10,59)	29,98 (±10,91)	5%	8,16%	4,2 (±2,4)
Echantillon (49)	34,69 (±8,99)	25,99 (±10,76)	12%	10%	4,8 (±2,5)
p-value	0,261	0,894	0,667	0,643	0,695

Vol.2, No.3, 312-317 (2012)
doi:10.4236/ojpm.2012.23045

Open Journal of Preventive Medicine

Management of vitamin D deficiency in young women with 1-year follow up

C. Perdrix[1], O. Large[2], R. Fauché[1], C. Dupraz[1], M. F. LeGoaziou[1*]

[1]Collège des Enseignants Généralistes, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France;
[*]Corresponding Author: mf.legoaziou@medsyn.fr
[2]Rue joseph Ricard, Sainte Foy les Lyon, Lyon, France

Received 7 April 2012; revised 13 May 2012; accepted 18 June 2012

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is very frequently observed among young women. This study reports the follow up of 68 women over a period of 1 year. The objective of this study was to observe doses of vitamin D can correct and preserve blood levels of vitamin D near 75 nmol/L. It was found that large amounts of vitamin D are needed to correct and then maintain vitamin D blood levels (≥530,000 units), particularly in veiled women (~720,000 units). Parathyroid hormone (PTH) levels decreased as blood levels of vitamin D increased. Quality of life measured with the SF12® Health Survey questionnaire, improved when the patients' vitamin D deficiencies were corrected. This work highlights the need for the development of guidelines to treat and correct vitamin D deficiency for the long term in young adult women.

Keywords: Hypovitaminosis D; Treatment; Adult Women; Follow up

1. INTRODUCTION

In our prior 2008 study [1] examining young women who were found to have severe vitamin D deficiencies by their general practitioners (GPs), we identified known risk factors for vitamin D deficiency, such as wearing clothes that leave little or no skin exposed, having a high body mass index (BMI), having a dark skin phototype, practicing indoor sports exclusively or no sports at all, and social insecurity. Several studies reported major improvements in highly deficient patients experiencing pain or poor health outcomes before treatment, when their deficiency was corrected [2-4].

We followed a group of women who had been recruited for the VESTAL study with the aim of bringing their vitamin D levels to ≥75 nmol/L, and maintaining improved levels for 1 year. We also analysed how serum levels of vitamin D are related to pain and the quality of life.

This study was a pragmatic observation study that consisted of following a cohort of deficient women originating from the VESTAL study for a period of 1 year. For this study, women were followed by their GP as part of the usual visits. This study fulfils the criteria for a non-interventional study as defined by articles L.1121-1 and R.1121-2 of the public health code.

2. METHOD

2.1. Population Studied

The vitamin D deficient women in the study were between 19 and 49 years old. They agreed to be followed for a year.

The criteria for exclusion were: an on-going pregnancy; a psychiatric pathology that could seriously interfere with her ability to understand what she was consenting to; or any pathology that developed following enrolment in the study that could interfere with phosphocalcic metabolism (e.g., liver deficiency, kidney deficiency, absorption deficiency, skin disease).

Women were followed as part of their routine visits to their GPs. The deficiency was treated with vitamin D supplementation, and a biological and clinical assessment was carried out every 3 months for 1 year. GPs agreed to communicate the data necessary to carry out this observational study. The patients were informed orally that data concerning the correction of their hypovitaminosis would be disseminated anonymously, and that a visit every 3 months would be required to ensure that their serum levels of vitamin D were normal. A refusal of these conditions led to the rejection from the study.

2.2. Parameters Studied

2.2.1. Vitamin D and PTH

The BIOMIS® and DIASORIN® laboratories elected to continue the collaboration started for the VESTAL

Copyright © 2012 SciRes.

study. The treatments were free for the patients. 25(OH) vitamin D was measured by the chemiluminescence analyzer of DIASORIN, the LIAISON® 25OH Vitamin D analyser which have sensitivity at 0.970 and specificity at 0.987. Vitamin D2 + D3 were to be taken for 1 month following the last oral intake of vitamin D. This supplementation regime was repeated every 3 months for 1 year. Normal values fell in the range of 75 - 200 nmol/L. The toxic threshold was set at 250 nmol/L. A single dose of PTH was administered upon inclusion into the VESTAL study. To limit costs, PTH was only measured at the end of the study for patients who had an abnormal PTH level at the start of the study. PTH levels in the range of 15 - 65 ng/L were considered normal.

2.2.2. Others Data

At the beginning and the end, patients filled out an SF12® Health Survey questionnaire on quality of life. This questionnaire measure the variation for physical components summary (PCS) and the mental components summary (MCS) [5]. Pain evolution and fatigue data were collected at each visit, using 0 - 10 scales (with 10 being maximum fatigue and maximum pain). Supplement doses taken by the patients were recorded. And, at the end of the study, the patients were asked to assess their health. All of these data were collected in an anonymous grid that was filled out by the GPs. Advice concerning D3 supplementation in relation to patient vitamin D levels, based on the literature [6] was provided to the GPs as follows:

- when vitamin D is <30 nmol/L: prescribe 100,000 UI of vitamin D3 every 15 days for 2 months, corresponding to 400,000 UI in 2 months.
- when vitamin D is between 30 and 50 nmol/L: prescribe 100,000 UI of vitamin D3 every month for 2 months, corresponding to 200,000 UI in 2 months.
- when vitamin D is between 50 and 75 nmol/L: prescribe a single dose of 100,000 UI, corresponding to 100,000 UI in 2 months.
- when vitamin D is >75 nmol/L: no supplementation is needed.

Each GP was free to follow those recommendations or to prescribe the supplementation doses according to his or her own established practices. In any case, the patients were informed of the dosage they were prescribed.

2.2.3. Data Analysis

The data were analysed using software SAS Institute software (Cary, NC). The patients were described based on their main characteristics expressed as means, medians, and standard deviations for the quantitative variables, and as frequency and percent for qualitative variables. The data were rendered anonymous and the study followed the norm MR001 of the CNIL (Commision National Informatique et Liberté). This work was not financed beyond the free supplements provided by DIASORIN and BIOMNIS. The authors declare no conflicts of interest.

3. RESULTS

3.1. Subjects

Among 186 women initially included in the study, 113 participated up to the first control time point and 65 were tested three times during the year Among the 121 missing women at the end of the year, 15 had become pregnant, 6 moved residence, 15 never collected their first treatment, 7 had a serious illness independent of their hypovitaminosis, 4 refused to continue the study, 2 reached the age limit, 6 were lost due to their GP leaving the study together, 18 were considered lost as their GPs did not hear from them despite several reminders, and 48 participated to only one or two controls and they were declared non-observable. The cohort of 65 women who took at least 3 dosages and who filled the questionnaire of end of study were followed-up. The number of veiled and non-veiled women varied similarly throughout the study. The mean age of the group was 36.7 years old and 18% received benefits from Couverture Médicale Universelle (CMU), a free medical coverage for very low income populations.

3.2. Evolution of Serum Levels of Vitamin D

At visit 1, 2, 3 and 4, veiled women had respectively a mean of 20.27 ± 12.70, 68.07 ± 28.57, 63.07 ± 18.51 and 68.13 ± 27.80 nmol/L in comparison with non-veiled women who had 33.76 ± 17.1; 85.58 ± 28.57; 69.88 ± 29.60, 76.86 ± 37.90 nmol/L (**Figure 1**).

Among women who presented a level ≥75 nmol/L and who therefore were not prescribed a new treatment dose, serum levels of vitamin D evolved in a saw-like fashion (**Figures 2** and **3**).

The serum levels of vitamin came to exceed 200 nmol/L in 4 patients, but never surpassed 250 nmol/L.

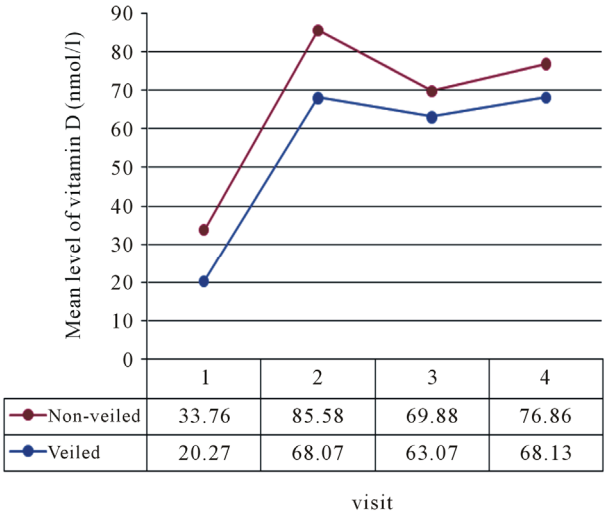
3.3. Quantity of Vitamin D Consumed

Over a year, veiled woman were given a mean cumulative dose of 720,000 UI of vitamin D, while unveiled women consumed 530,000 UI of vitamin D. Hence, wearing covering clothes was associated with prescription of larger doses of vitamin D. Regardless, the serum levels of vitamin D remained lower in veiled women (**Figure 4**).

3.4. PTH

PTH levels evolved in a manner that was opposite to the pattern observed with vitamin D (**Figure 5**). The

Copyright © 2012 SciRes.



	1	2	3	4
Non-veiled	33.76	85.58	69.88	76.86
Veiled	20.27	68.07	63.07	68.13

Figure 1. Evolution of vitamin D levels following inclusion in the study in veiled patients versus non-veiled patients.

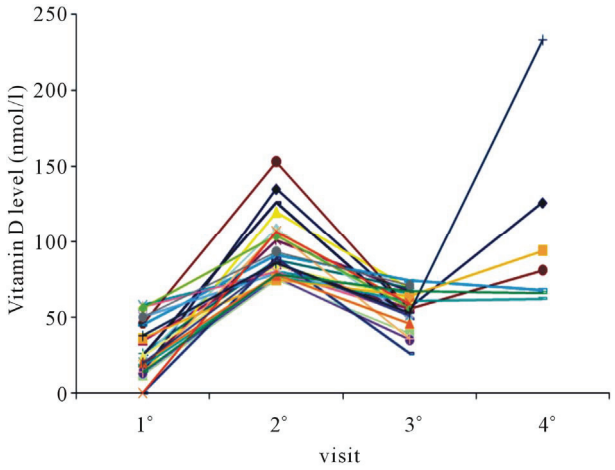


Figure 2. Evolution of vitamin D levels in women who not provided with a dose of vitamin D following their first doctor's visit.

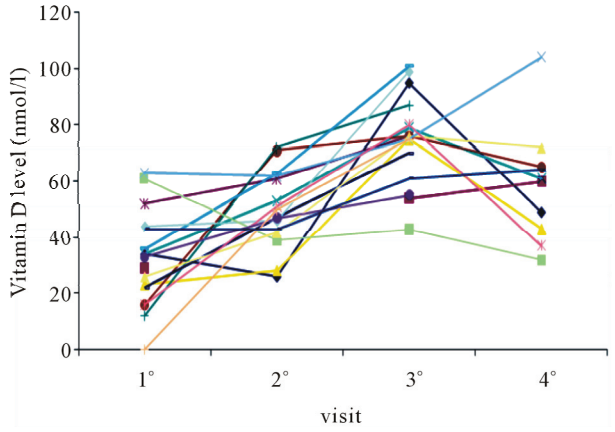


Figure 3. Evolution of vitamin D levels in women who were provided with a single dose of vitamin D following their first doctor's visit.

(mean PTH level was maximal (58 ± 21.6 ng/L) at the first measurement (V1), when the mean vitamin D level was at its lowest (30.4 ± 18.3 nmol/L). Conversely, the mean PTH level was at its lowest (52.6 ± 22.9 ng/L) at the second measurement (V2), when the mean vitamin D level was at its highest (82.1 ± 39.8 nmol/L).

3.5. Pains and Asthenia

No difference was observed for these two items. At the first time, the mean of the pain and the asthenia was at 2.5. After the first correction, this value decreased to 2 but after, it returned to 2.5.

3.6. Quality of Life

No significative differences in quality of life were observed after correction, perhaps due to there being an insufficient number of subjects to reveal such differences. At the beginning mean for PCS was at 47.8 and for MCS at 41.3. At the end of the year values were respectively 48.2 and 41.8. The p values with the Wilcoxon test were 0.91 for the PCS and 0.94 for the MCS. However, an improvement of the quality of life correlated to higher serum vitamin D level was observed.

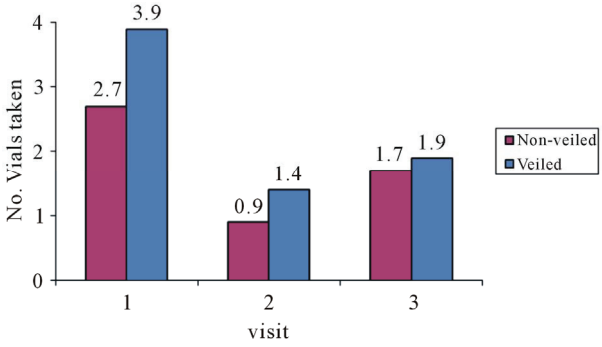


Figure 4. Mean number of vials of vitamin D taken by veiled and non-veiled patients.

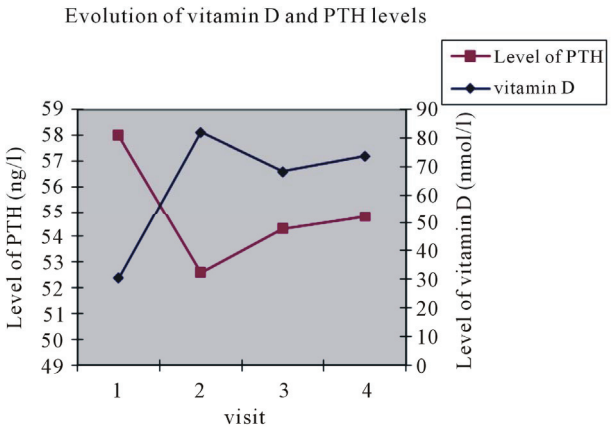


Figure 5. Evolution of vitamin D and PTH levels.

Copyright © 2012 SciRes.

4. DISCUSSION

4.1. Limitation of the Study

A large portion of patients was lost during the course of the study. A comparison between women who left the study (N = 121) and those who completed it (N = 65) did not reveal differences in age, phototype, type of clothes worn, or enrolment in the CMU program. Mean vitamin D level, mean PTH level, and initial level of pain also did not differ between women who completed the study versus those who did not. Therefore, the dropping out of patients did not appear to alter the overall pattern of result. Many patients mentioned that they felt better and did not feel the necessity to consult their GP again.

The difficulty we encountered in terms of following patients in primary care is one that was also met by prior researchers, including Vieth and Levis in their respective studies. Indeed, Vieth lost half of his cohort of patients in a 5 months-long study [7] and Levis lost 53% of his patients between winter and summer [8].

4.2. Correction of the Deficiency and Preservation of the Level

The quantity of vitamin D prescribed to correct deficiencies and maintain serum vitamin D levels above 75 nmol/L was very high in our cohort, and vitamin D supplementation was even higher in veiled women than non-veiled women. As described in the literature, keeping vitamin D levels in the normal range appears to require not waiting to intervene until levels fall below 75 nmol/L For example, in a study performed in the United Arab Emirates, Saadi *et al.* reported a high prevalence of vitamin D deficiency (mean level of 19 nmol/L at inclusion) and also confirmed the importance of vitamin D supplementation in patients that are rarely exposed to the sun [9].

In a double-blind study using two supplementation dosages [25 µg/day (= 1000 UI/day) or 100 µg/day (4000 UI/day)] and an initial mean level of vitamin D higher than that in our study (40.7 vs. 30.4 nmol/L), Vieth *et al.* concluded that a daily intake of 1000 UI/day was not sufficient to ensure attainment of levels ≥75 nmol/L in most patients, whereas an intake of 4000 UI/day was sufficient [4].

Aloia *et al.* also studied the dose of vitamin D necessary to reach serum levels of at least 75 nmol/L. A protocol was set up and analysed over a 6-month period in a cohort of 138 patients. Based on their results, the authors recommended an intake of 95 µg/day (3800 UI/day) for patients with a serum vitamin D level of 55 nmol/L or higher, and an intake of 125 µg/day (5000 UI/day) for patients with a level lower than 55 nmol/L [10].

Holick *et al.* proposed that hypovitaminosis D be treated with 50,000 UI/week for 8 weeks to reach levels in the range of 75 - 125 nmol/L. Following a second measurement, it is then possible to give a dose of 50,000 UI every 2 weeks thereafter [6]. These studies show the diversity of possible therapeutic corrections and the high quantity of supplements required to treat serious deficiencies. The quantities consumed by our patients were similar to these proposed dosage regimens. Implementation of ~100,000 UI per week doses, offers the advantage of producing effects that are more readily observable.

4.3. Innocuity of Vitamin D

No vitamin D toxicity was found despite some cases of high serum levels. A bibliographic review by Vieth showed that hypercalcemia is always accompanied by serum vitamin D levels higher than 220 nmol/L [7-11].

Heaney *et al. s*upplemented patients who presented with serum levels close to 70 nmol/L for 20 weeks at dosages of 5500 and 11,000 UI/day. None presented with hypercalcemia, however a patient had a serum vitamin D concentration of 220 nmol/L [12].

Indeed, in a literature review, Hathcock *et al.* assessed the upper limit of vitamin D intake that can be tolerated. The absence of toxicity in trials conducted on healthy men led them to propose an upper limit tolerance of 250 µg/day (10,000 UI/day) [13].

Moreover, Vieth has indicated that sun exposure can lead to levels of vitamin D higher than 200 nmol/L without triggering hypercalcemia [7].

According to Holick the rare cases of hypervitaminosis that have been observed were the consequence of accidental massive ingestion of vitamin D; doses of ~50,000 UI/day appeared to be necessary to increase a patient's serum vitamin D level to 374 nmol/L. Doses of 10,000 nmol/L do not appear to be toxic [6].

Hathcock *et al.* have confirmed that toxicity is linked to accidental ingestion, an interaction between medicines (e.g., mixture with a thiazidic compound), or an unfavourable biological background (e.g., kidney insufficiency) [13].

4.4. Evolution of PTH

Our study confirmed that serum level of vitamin D is inversely associated with PTH level. Indeed, PTH levels diminish when vitamin D levels increase. This inverse relation is widely acknowledged in the literature [14].

In a study aimed at testing various supplementation protocols, Heaney *et al.* showed that it is important to treat a hypovitaminosis to reduce a secondary hyperparathyroidism. They found that variation of PTH levels consistently correlated inversely with variation of vitamin D levels ($p < 0.01$) [15].

Lips *et al.* made a similar observation in a study car-

Copyright © 2012 SciRes.

ried out with 7564 patients in 25 countries. After treatment with 400 - 600 UI/day for 6 months, PTH levels decreased significantly depending upon the patient's level of vitamin D at inclusion. When vitamin D levels were <25 nmol/L, 25 - 50 nmol/L, or over 50 nmol/L, PTH levels decreases by 0.8, 0.5, and 0.2 pmol/L, respectively ($p < 0.001$). Decreases in PTH levels are all the more important when initial serum levels of vitamin D are low [16].

4.5. Improvement of Clinical Signs

We did not observe a significant improvement of clinical signs (asthenia and pain), however a trend was observed. Indeed, the analysis of the patients' answers to the SF12 questionnaire showed that patients who experienced stronger increases in vitamin D levels between V1 and V3 also had improvements in their physical summary score (PSS). A similar association was not found with the mental summary score (MSC), indicating that the physical improvement observed was not attributable to improvement of an underlying psychiatric disorder.

The symptom of tiredness in veiled patients generally decreased over the course of the study; however pain did not decrease. The persistence of pain might be due to that doses of vitamin D administered being too low to maintain constant levels throughout the year. Non-regularly supplemented high risk women saw their serum levels diminish. Over the course of a randomised study, Vieth *et al.* showed an effect of vitamin D3 intake on the well-being of patients, with a dose of 4000 UI/day being more efficient than a dose of 600 UI/day for improvement of well-being [4].

Guidelines currently appear to correct deficiency and maintain optimal vitamin level with high doses 6000 UI/day during 8 weeks to correct and 600 to 2000 UI/day to maintain according to risk factors [17].

5. CONCLUSION

This study of young women deficient in vitamin D who consulted their GPs underscores the difficulty involved with correcting hypovitaminosis D and maintaining long-term circulating levels of vitamin D within the normal range. Vitamin D supplementation must be delivered at high doses to correct severe deficiencies. Continuity of supplementation seems to be particularly important for patients presenting with risk factors. Such low sun exposure, obesity, dark phototype as hypovitaminosis is adequately corrected, PTH levels are reduced, fatigue may diminish, and the quality of life may improve. In the absence of a sufficient intake of vitamin D through food or sufficient exposure to the sun, regular vitamin D supplementation is necessary. In the long term, it will be of interest to assess the gains in general health and health care costs associated with delivery of vitamin D supplementation. Currently guidelines appear for correction and supplementation adapted to risk factors.

6. ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the doctors who agreed to participate in patient monitoring.

REFERENCES

[1] Le Goaziou, M.F., Contardo, G., Dupraz, C., Martin, A., Laville, M. and Schott-Pethelaz, A.M. (2011) Risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20-50 years consulting in general practice: A cross-sectional study. *European Journal of General Practice*, **17**, 146-152.

[2] De Torrente de la Jara, G., Pecoud, A. and Favrat, B. (2006) Female asylum seekers with musculoskeletal pain: The importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *BMC Family Practice*, **7**, 4. doi:10.1186/1471-2296-7-4

[3] Turner, M.K., Hooten, W.M., Schmidt, J.E., Kerkvliet, J.L., Townsend, C.O. and Bruce, B.K. (2008) Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Medicine*, **9**, 979-984. doi:10.1111/j.1526-4637.2008.00415.x

[4] Vieth, R., Kimball, S., Hu, A. and Walfish, P.G. (2004) Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutrition Journal*, **3**, 8. doi:10.1186/1475-2891-3-8

[5] Gandek, B., Ware, J.E., Aaronson, N.K., Alonso, J., Apolone, G., Bjorner, J., Brazier, J., Bullinger, M., Fukuhara, S., Kaasa, S., Leplège, A. and Sullivan, A. (1998) Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: Results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment*. *Journal of Clinical Epidemiology*, **51**, 1149-1158. doi:10.1016/S0895-4356(98)00106-1

[6] Holick, M.F. (2007) Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, **357**, 266-281.

[7] Vieth, R., Chan, P.C. and MacFarlane, G.D. (2001) Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *American Journal of Clinical Nutrition*, **73**, 288-294.

[8] Levis, S., Gomez, A., Jimenez, C., Veras, L., Ma, F., Lai, S., Hollis, B. and Roos, B.A. (2005) Vitamin D deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **90**, 1557-1562. doi:10.1210/jc.2004-0746

[9] Saadi, H.F., Dawodu, A., Afandi, B.O., Zayed, R., Benedict, S. and Nagelkerke, N. (2007) Efficacy of daily and monthly high-dose calciferol in vitamin D-deficient nulliparous and lactating women. *American Journal of Clinical Nutrition*, **85**, 1565-1571.

[10] Aloia, J.F., Patel, M., Dimaano, R., Li-Ng, M., Talwar, S.A., Mikhail, M., Pollack, S. and Yeh, J.K. (2008) Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvi-

Copyright © 2012 SciRes.

tamin D concentration. *American Journal of Clinical Nutrition*, **87**, 1952-1958.

[11] Vieth, R. (1999) Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *American Journal of Clinical Nutrition*, **69**, 842-856.

[12] Heaney, R.P. (2008) Vitamin D: Criteria for safety and efficacy. *Nutrition Reviews*, **66**, S178-S181. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00102.x

[13] Hathcock, J.N., Shao, A., Vieth, R. and Heaney, R. (2007) Risk assessment for vitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition*, **85**, 6-18.

[14] Aloia, J.F., Talwar, S.A., Pollack, S., Feuerman, M. and Yeh, J.K. (2006) Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *American Journal of Clinical Nutrition*, **84**, 602-609.

[15] Heaney, R.P., Davies, K.M., Chen, T.C., Holick, M.F. and Barger-Lux, M.J. (2003) Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *American Journal of Clinical Nutrition*, **77**, 204-210.

[16] Lips, P., Duong, T., Oleksik, A., Black, D., Cummings, S., Cox, D. and Nickelsen, T. (2001) A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: Baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**, 1212-1221. doi:10.1210/jc.86.3.1212

[17] Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H. and Weaver, C.M. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 1911-1930. http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385

Copyright © 2012 SciRes.

Annexe X : Cas clinique

Une femme de 30 ans se présente à votre cabinet avec un tableau clinique évoluant depuis environ 3 mois associant asthénie, douleurs osseuses et musculaires, faiblesse musculaire.

Il s'agit d'une femme d'origine jordanienne, bien insérée socialement et participant activement à la vie associative locale, dont le mari a un travail régulier (chauffeur de bus). Elle porte un élégant voile, a 2 enfants, a allaité le dernier âgé de 2 ans pendant 6 mois durant lesquels elle a pris une supplémentation à base de calcium et vitamine D. Elle garde elle-même ses enfants dans un appartement agréable à vivre.

Pas d'antécédent médicochirurgical particulier, pas d'anémie connue. Est sous contraceptif oestro-progestatif.

L'examen clinique est normal, en particulier pas d'infiltration cutanée, pas de constipation ; l'examen neurologique est strictement normal.

Les douleurs musculo-squelettiques diffuses sont principalement pelvi-crurales, responsables de troubles de la marche, symétriques, osseuses et non articulaires, réfractaires aux antalgiques simples habituels.

Quel(s) diagnostic(s) envisagez-vous ? :

- Dépression masquée.
- Fibromyalgie.
- Syndrome méditerranéen.
- Autres :

Quel(s) bilan(s) complémentaire(s) envisagez-vous ?

1) biologique :

- NFP : oui / non
- Ferritine : oui/non
- TSH : oui/non
- Ionogramme sanguin, Créatinine, transaminases : oui/non
- Vitamine D : oui/non
- Autres :

2) imagerie : si oui, la ou lesquelles ?

Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

- Complexes vitaminiques type Berocca.
- Calcium, fer
- Antidépresseurs
- Antalgiques, AINS.
- Autres