

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**PREVALENCE DE LA CARENCE EN VITAMINE D
CHEZ L'HOMME AGE DE 65 ANS ET PLUS**

Présentée et soutenue publiquement
Le 3 Juillet 2013
Par Arnaud Roussel
Né le 16 Février 1984 à Lille

Jury

Président : Monsieur le Professeur François Puisieux

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Raymond Glantenet
Monsieur le Professeur Eric Boulanger
Monsieur le Professeur Philippe Wartel**

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur David Dombrowski

Travail de l'Institut Catholique de Lille

SOMMAIRE

A) INTRODUCTION	14
B) MISE AU POINT	16
I) CARENCE EN VITAMINE D : EPIDEMIOLOGIE.....	16
1) <i>Population générale</i>	16
2) <i>Chez la femme</i>	17
3) <i>Chez l'homme</i>	17
II) SYNTHÈSE ET MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D	19
1) <i>Synthèse</i>	19
2) <i>Métabolisme</i>	19
3) <i>Facteurs influençant la synthèse de vitamine D</i>	20
III) SOURCES NATURELLES DE VITAMINE D	21
1) <i>Endogène</i>	21
2) <i>Exogènes</i>	22
IV) UNE HORMONE A PART ENTIÈRE	22
V) VITAMINE D : BIOLOGIE	23
1) <i>Comment évaluer les réserves de l'organisme en vitamine D ?</i>	23
2) <i>Valeurs « souhaitables »</i>	23
VI) EFFETS DE LA VITAMINE D	25
1) <i>Effets osseux</i>	25
a) Vitamine D et métabolisme phosphocalcique.....	25
b) Vitamine D et densité osseuse	26
c) Vitamine D et effet antifracturaire.....	26
2) <i>Effets extra-osseux</i>	27
a) Mortalité globale.....	27
b) Fonction musculaire et chutes.....	28
c) Cancers.....	30
d) Risque cardiovasculaire	32
e) Diabète de type 1 et 2.....	33
f) Maladies auto-immunes.....	34
g) Maladies infectieuses	34
h) Arthrose	35

C) MATERIEL ET METHODE	36
I) PRESENTATION DE L'ETUDE.....	36
II) DESCRIPTION DE L'ETUDE	37
1) <i>Prévalence de la carence en vitamine D</i>	37
2) <i>Terrain</i>	37
3) <i>Biologie</i>	38
4) <i>Analyse statistique</i>	39
D) RESULTATS	40
I) DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON	40
1) <i>Age</i>	40
2) <i>Provenance</i>	40
3) <i>Supplémentation en vitamine D</i>	41
4) <i>MMS</i>	41
5) <i>Antécédents</i>	41
6) <i>Indice de masse corporelle (IMC)</i>	42
7) <i>Paramètres biologiques</i>	42
a) <i>25(OH)D</i>	42
b) <i>Autres paramètres biologiques</i>	43
II) COMPARAISON ENTRE LES PATIENTS AYANT UN TAUX BAS ET LES PATIENTS AYANT UN TAUX NORMAL DE VITAMINE D.....	44
1) <i>Comparaison des fréquences des paramètres cliniques entre les patients ayant un taux bas et les patients ayant un taux normal de vitamine D</i>	44
2) <i>Comparaison des moyennes entre les patients ayant un taux bas et les patients ayant un taux normal de vitamine D</i>	46
III) COMPARAISON ENTRE LES PATIENTS CARENCES ET LES PATIENTS AYANT UN TAUX DE VITAMINE D INSUFFISANT	47
1) <i>Comparaison des fréquences des paramètres cliniques entre les patients carencés et les patients insuffisants en vitamine D</i>	47
2) <i>Comparaison des moyennes entre les patients carencés et les patients insuffisants en vitamine D</i>	48
IV) COMPARAISON ENTRE LES PATIENTS VIVANT A DOMICILE ET LES PATIENTS INSTITUTIONNALISES.....	49
1) <i>Comparaison des fréquences des paramètres cliniques entre les patients vivant à domicile et les patients institutionnalisés</i>	49

2) Comparaison des moyennes entre les patients vivant à domicile et les patients institutionnalisés	51
V) COMPARAISON ENTRE LES PATIENTS SUPPLEMENTES ET LES PATIENTS NON SUPPLEMENTES EN VITAMINE D	52
1) Comparaison des fréquences des paramètres cliniques entre les patients supplémentés et les patients non supplémentés en vitamine D	52
2) Comparaison des moyennes entre les patients supplémentés et les patients non supplémentés en vitamine D	54
VI) RECHERCHE DE FACTEURS POUVANT PREDIRE LA CARENCE EN VITAMINE D	55
E) DISCUSSION	56
I) PREVALENCE DE LA CARENCE EN VITAMINE D	56
II) RECHERCHE DE FACTEURS PREDICTIFS	58
1) L'âge	58
2) Antécédent de fracture	58
3) Antécédent de BPCO	59
4) Antécédent d'insuffisance rénale chronique	60
5) CRP	61
III) DOMICILE ET INSTITUTION	62
IV) LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D	63
F) CONCLUSION	65
G) BIBLIOGRAPHIE	67

A)INTRODUCTION

Les connaissances sur la vitamine D ont beaucoup évolué ces dernières années et font l'objet d'un nombre grandissant de publications. La vitamine D joue un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique, participant au développement et au maintien de la minéralisation osseuse.(1) Son implication dans la prévention des fractures ostéoporotiques du sujet âgé (en association avec le calcium) est maintenant bien démontrée. Mais la localisation variée de ses récepteurs suggère aujourd'hui son intervention dans d'autres pathologies : sarcopénie du sujet âgé, évènements cardiovasculaires et hypertension artérielle, certains cancers, arthrose, certaines maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, infections virales...(1)(2)

L'insuffisance en vitamine D est un thème d'actualité récurrent. Le dépistage et le traitement de l'insuffisance en vitamine D ont été définis comme un enjeu de santé publique, la réduction de 25% de la prévalence des insuffisances en vitamine D étant l'un des 9 objectifs prioritaires du Plan national nutrition santé (PNNS) mis en place en France depuis 2001.(3)(4)

Chez les sujets âgés vivant à domicile ou en institution, la carence en vitamine D est un problème fréquent.(5) Il existe de nombreuses recommandations de bonne pratique pour la prescription de vitamine D en prévention et en traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. (6) Mais qu'en est-il pour les sujets âgés de sexe masculin ?

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective, chez des patients masculins âgés de 65 ans et plus, hospitalisés dans le service de court séjour

gériatrique de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille, entre le 1^{er} Juillet 2011 et le 30 Avril 2012 inclus. L'objectif principal de notre travail était de rechercher la prévalence de la carence en vitamine D chez l'homme âgé de 65 ans et plus. Il s'agissait dans un second temps d'étudier le profil gériatrique des sujets carencés et d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs de carence en vitamine D.

B) MISE AU POINT

I) Carence en vitamine D : épidémiologie

1) Population générale

- En France :

MC.Chapuy et al. ont réalisé en 1997, en France, l'étude SUVIMAX. Elle concernait 1569 sujets volontaires, en bonne santé et vivant dans 20 grandes villes de France. Il y avait autant d'hommes que de femmes, la moyenne d'âge était de 50 ans (de 35 à 65 ans). Les résultats retrouvaient une concentration en 25(OH)D inférieure à 12 ng/mL chez 14% de la population étudiée et une concentration inférieure à 31 ng/mL chez 75% de cette même population.(7)

Plus récemment, en 2006-2007, est réalisée en France l'étude nationale nutrition santé (ENNS) auprès de 1500 adultes âgés de 18 à 74 ans. La concentration moyenne en 25(OH)D chez ces sujets était de 23 ng/mL, pour un seuil de normalité à 30 ng/mL. 80% avaient une insuffisance en 25(OH)D (inférieure à 30 ng/mL), 42% un déficit modéré (inférieure à 20 ng/mL) et 5% un déficit sévère (inférieure à 10 ng/mL).(8)

- Dans le monde :

En 2007, Holick estimait qu'il y avait un milliard de personnes dans le monde ayant une insuffisance en vitamine D (25(OH)D inférieure à 30 ng/mL ou 75 mmol/L). De même, 40 à 100% des personnes âgées non institutionnalisées et vivant aux Etats-Unis et en Europe étaient carencées.(1)

2) Chez la femme

Les principales études concernaient le statut vitaminique D chez la femme ménopausée.

Lips et al. ont réalisé une étude entre 2004 et 2005, dans 18 pays situés à différentes latitudes (de 64° Nord à 38° Sud), sur 2606 femmes ménopausées et présentant une ostéoporose. 77,6% d'entre elles étaient déjà traitées pour leur ostéoporose. Les résultats montraient une concentration en 25(OH)D inférieure à 30 ng/mL chez 64% des femmes (patientes traitées ou non pour leur ostéoporose). Les prévalences d'insuffisance en vitamine D allaient de 64,7% en Espagne à 92,1% en Corée du Sud.(9)

En 2008, De Cock et al. ont étudié une population française de 1292 femmes ménopausées et présentant une ostéoporose ou une ostéopénie. Les femmes étaient âgées de 52 à 94 ans. Parmi elles, 26,5% étaient déjà supplémentées en vitamine D. Concernant le sous-groupe non supplémenté, la concentration moyenne en 25(OH)D était de 18,6 ng/mL. 89,9% des femmes non supplémentées avaient une concentration en 25(OH)D inférieure à 30 ng/mL et 27,3% une concentration inférieure à 12 ng/mL.(10)

3) Chez l'homme

Les études concernant la carence en vitamine D sont nombreuses chez la femme âgée mais le problème est moins connu chez le sujet masculin.(11)

Bouüaert et al. se sont intéressés à la déficience en vitamine D chez l'homme âgé vivant à domicile ou en institution, en milieu urbain. L'étude concernait 336 hommes issus de la région liégeoise, âgés de 65 ans ou plus, vivant à domicile ou en institution, recrutés aléatoirement entre Décembre 2005 et Juin 2006. 43 patients avaient été exclus de l'étude en

raison de la prise d'une supplémentation en vitamine D. L'échantillon était donc composé de 291 patients, 117 institutionnalisés et 174 en ambulatoire. Une carence sévère en vitamine D (concentration en 25(OH)D inférieure à 12 ng/mL) était retrouvée chez 79% des patients en institution et chez 57% des patients ambulatoires. Pour une insuffisance qualifiée de légère à modérée en vitamine D (concentration en 25(OH)D comprise entre 12 et 32 ng/mL), les chiffres étaient respectivement de 21 et 42%. Seuls 2 patients à domicile avaient une concentration en 25(OH)D supérieure à 32 ng/mL. Les auteurs ne trouvaient pas de profil type ou de facteur de risque d'une carence sévère en vitamine D en dehors du fait de résider en institution.(11)

En 2005-2006, 2387 hommes âgés de 20 ans et plus avaient participé à l'étude américaine National Health and Nutrition Examination Survey. En 2011, les résultats rapportés par Vaughan CP et al. trouvaient une insuffisance en vitamine D (concentration inférieure à 30 ng/mL) chez 89% des hommes de l'étude. Parmi ces 89%, 55% avaient un déficit en vitamine D avec une concentration en 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL.(12)

En 2009, Orwoll et al. ont publié une étude américaine portant sur 1606 hommes âgés de 65 ans et plus. 26% avaient une concentration en 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL et 72% avaient une concentration en vitamine D inférieure à 30 ng/mL. 56% des sujets avaient une supplémentation en vitamine D sans que celle-ci n'ait un véritable effet sur la concentration en 25(OH)D. Un âge supérieur à 80 ans, le caractère sédentaire et un IMC supérieur à 25 kg/m² étaient considérés comme un facteur de risque de carence en vitamine D.(13)

II) Synthèse et métabolisme de la vitamine D

1) Synthèse

La vitamine D existe sous deux formes qui sont toutes les deux converties en leur principal métabolite actif, la 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol. Ces deux formes sont :

- La vitamine D3 ou cholécalciférol, d'origine animale ou humaine. Elle est synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme à partir d'un précurseur, le 7-déhydrocholéstérol ou provitamine D3, sous l'influence de rayons ultraviolets de basse longueur d'onde (UVB de 290 à 315 nm). Les UVB transforment par un système de photolyse le 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3, laquelle s'isomérisse spontanément en vitamine D3.(14)(15)
- La vitamine D2 ou ergocalciférol, d'origine végétale, provient de l'irradiation par les rayons ultraviolets d'un précurseur, l'ergostérol. Elle est présente dans les aliments comme les levures, les champignons et les céréales, et en petite quantité dans tous les végétaux.(15)

2) Métabolisme

Une fois l'une ou l'autre de ces deux formes de vitamines D présentes dans l'organisme, la vitamine D est stockée dans les cellules graisseuses ou relarguée dans la circulation sanguine, liée à une protéine appelée Vitamin D Binding Protein.(1)(16)

Cette protéine est captée par le foie où la vitamine D est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D ou calcidiol (25(OH)D), forme biologiquement inactive. La 25(OH) reflète le mieux la concentration réelle de vitamine D dans le corps et par conséquent elle doit servir de référence pour l'évaluation du statut vitaminique D. Sa demi-vie est de trois à quatre semaines.(16)

La 25(OH)D entre ensuite dans les cellules du tubule proximal rénal où elle est hydroxylée sur le carbone 1 par une enzyme appelée la 1-alpha-hydroxylase. Il se forme ainsi le métabolite actif de la vitamine D qui est la 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol (1,25(OH)₂D). Contrairement à la 25(OH)D, la formation de 1,25(OH)₂D est régulée, et en particulier stimulée par la parathormone (PTH), l'hypophosphatémie et les carences en calcium. Sa demi-vie est de l'ordre de quelques heures. (17)(16)

3) Facteurs influençant la synthèse de vitamine D

La synthèse cutanée de vitamine D est influencée par de multiples paramètres : la latitude, la saison, l'habillement, la pigmentation de la peau, l'âge.

Les concentrations de 25(OH)D sont basses en hiver et plus hautes en été.(1)(18) Lorsque la latitude est inférieure à 35°, l'exposition solaire est assez directe pour permettre la synthèse de vitamine D toute l'année comme à Los Angeles (34° Nord). Mais lorsque la latitude est supérieure à 35°, l'angle du zénith est trop oblique durant les mois d'hiver et les rayonnements UVB sont absorbés par la couche d'ozone. La France se situant entre 42° et 50° Nord, la synthèse de vitamine D n'est possible que de Mars à Octobre.(19) Paradoxalement, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D peut être tout aussi élevée dans les pays où l'ensoleillement est important en raison du port de certains vêtements ou d'un excès de protection.(20)(21) Concernant cette protection, une étude a montré que l'application d'une crème solaire d'indice 8 diminuait la synthèse de vitamine D jusqu'à 95%.(19)

La mélanine agit également comme une protection solaire naturelle. De ce fait, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les sujets de peau noire.(22)

La concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge : une personne âgée de 20 ans produit 4 fois plus de vitamine D à travers la peau qu'une personne de 70 ans.(17)

Le poids, par l'intermédiaire de la quantité de masse grasse et de l'indice de masse corporelle joue un rôle dans la biodisponibilité de la vitamine D. Plus la quantité de masse grasse est importante, plus le taux de vitamine D est faible. Cela s'explique par une séquestration de la vitamine D dans le tissu adipeux.(23)(24)

III) Sources naturelles de vitamine D

L'exposition aux UVB et l'alimentation sont les fournisseurs naturels de vitamine D, à hauteur d'environ 80% et 20% chacun.(25)

1) Endogène

La voie endogène est la voie majeure d'apport de vitamine D : l'exposition au soleil, 5 à 30 minutes, bras et jambes, deux fois par semaine, permet de maintenir une concentration de vitamine D adéquate.(26)

L'intensité du rayonnement ultraviolet doit être supérieure à 18 mJ/cm³ pour être efficace et cette intensité n'est atteinte qu'entre les mois de Mars et d'Octobre aux latitudes de 40°-50° Nord ou Sud, comme en France, d'où une fluctuation saisonnière importante.

A noter qu'un excès de soleil n'entraînera pas d'hypervitaminose D. En effet tout excès de prévitamine D₃ ou de vitamine D₃ dans la peau est transformé en composé inactif par les rayons du soleil eux-mêmes.(27)

2) Exogènes

Contrairement aux autres vitamines, la principale source de vitamine D n'est pas alimentaire. La plupart des aliments sont pauvres en vitamine D à l'exception des poissons gras de mer (sardines, harengs, maquereaux), des huiles de foie de poissons, du jaune d'œuf et des aliments enrichis.(28)

Pour couvrir les apports quotidiens, il faudrait une cuillère à soupe et demie d'huile de foie de morue ou 20 sardines ou encore 22 œufs durs. Il ne faut donc pas compter sur l'alimentation pour satisfaire les besoins en vitamine D. L'alimentation moyenne en France n'apporte que 2 à 4 µg/j de vitamine D, soit 80 à 160 Unités Internationales/j, alors que les besoins quotidiens des adultes sont estimés à 10 µg/j, soit 400 U.I/j.(7)

Cependant, depuis 2001, l'ajout de vitamine D est autorisé dans les laits et produits laitiers frais de consommation courante (Arrêté du 11/10/2001, JO du 19/10/2001).

IV) Une hormone à part entière

Selon de nombreux auteurs, la 1,25(OH)₂D doit être considérée comme une hormone stéroïde à l'instar du cortisol, de l'aldostérone ou des hormones sexuelles (œstradiol, progestérone et testostérone).(29)

La 1,25(OH)₂D agit au niveau de ses tissus cibles en se liant à un récepteur spécifique, le récepteur à la vitamine D (VDR). Celui-ci présente toutes les caractéristiques des récepteurs aux hormones stéroïdes. Comme pour les autres hormones, l'interaction entre la 1,25(OH)₂D et son récepteur induit un changement de conformation. C'est ce complexe qui permet alors l'expression de nombreux gènes.(29)

A l'heure actuelle, le VDR a été retrouvé dans plus de 35 tissus différents, à savoir outre les

tissus du métabolisme osseux : le tissu cérébral, le tissu mammaire, les intestins, les cellules du pancréas, la peau, la prostate, le placenta ou les cellules endothéliales. Tous ces organes peuvent produire leur propre 1,25(OH)₂D, car ils expriment l'enzyme 1-alpha-hydroxylase. Cela entraîne une production paracrine de 1,25(OH)₂D qui n'est pas détectable dans la circulation sanguine mais qui a tout de même des effets cliniques.(2)

V) Vitamine D : biologie

1) Comment évaluer les réserves de l'organisme en vitamine D ?

Bien que la 1,25(OH)₂D soit le métabolite actif de la vitamine D, elle ne doit pas être mesurée pour évaluer le statut en vitamine D. C'est le taux de 25(OH)D qui reflète les stocks de vitamine D apportés par l'alimentation et la synthèse cutanée. En cas d'insuffisance en vitamine D, la 1,25(OH)₂D peut être normale voire augmentée. En effet, en cas de déficit en vitamine D, l'absorption intestinale de calcium est faible. Cette faible absorption calcique est détectée par les glandes parathyroïdes qui vont stimuler la production de PTH. Cette augmentation de la PTH va engendrer une production de 1-alpha-hydroxylase rénale et donc une augmentation de la 1,25(OH)₂D. On peut donc avoir un sujet avec une concentration élevée en 1,25(OH)₂D alors que ses réserves en vitamine D sont faibles.(1)

Il faut s'assurer que le dosage de la vitamine D reconnaisse les deux formes circulantes de la vitamine, à savoir la 25(OH)D₂ et la 25(OH)D₃. Les valeurs de 25(OH)D sont exprimées en ng/mL ou nmol/L (= 2,5x ng/mL).(30)

2) Valeurs « souhaitables »

Les scientifiques ont essayé d'établir des valeurs de référence de la 25(OH)D non pas sur des critères statistiques mais sur des critères physiologiques.(16)

- Hyperparathyroïdie secondaire :

Certains auteurs définissent l'insuffisance en vitamine D comme la valeur en dessous de laquelle la parathormone (PTH) va augmenter.

En 1997, MC.Chapuy et al ont constaté que la PTH commençait à augmenter dès que la concentration en 25(OH)D était inférieure à 31 ng/mL.(7) P.Lips et al en arrivaient au même constat pour une concentration en 25(OH)D de 33,9 ng/mL.(9)

D'autres études suggéraient qu'une concentration en 25(OH)D de 20 ng/mL (50 nmol/L) correspondait à la valeur en dessous de laquelle on constatait une hyperparathyroïdie chez les adultes jeunes.(31) Ce seuil était de 30 ng/mL (75 nmol/L) chez le sujet âgé.(32)

- Absorption intestinale du calcium, effets osseux et extra-osseux :

Heaney.RP a estimé que l'efficacité de l'absorption du calcium s'accroît jusqu'à l'obtention d'une concentration de 25(OH)D de 32 ng/mL, pour rester au-delà en plateau.(33)

De nombreuses études estiment que pour bénéficier des effets osseux et extra-osseux de la vitamine D chez tous les patients, y compris les plus âgés, un seuil de 25(OH)D situé entre 30 et 32 ng/mL est nécessaire.(32)(34)(35)

En 2005, six experts internationaux dans le domaine de la vitamine D (B.Dawson-Hughes, RP.Heaney, MF.Holick, R.Vieth, P.Lips et PJ.Meunier) se sont réunis pour redéfinir l'insuffisance en vitamine D par une concentration en 25(OH)D inférieure à 30 ng/mL.(32)

Le seuil de carence fait lui aussi consensus, compris entre 10 et 12 ng/mL. On observe en dessous de ce seuil des signes cliniques de rachitisme chez les nouveau-nés, nourrissons et

enfants, et des pathologies osseuses avec fractures chez les sujets âgés.(36)

VI) Effets de la vitamine D

1) Effets osseux

a) Vitamine D et métabolisme phosphocalcique

Le principal rôle de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Elle agit en augmentant la calcémie et la phosphorémie.(1)

Au niveau intestinal, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ augmente l'absorption du calcium et du phosphore, principalement au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum.(37)

Pour le calcium, elle induit la synthèse de plusieurs protéines :

- La protéine TRPV6 (transient receptor potential cation channel, family V, member 6) qui crée un canal calcique au sommet des cellules de la bordure en brosse de l'entérocyte, permettant l'entrée du calcium dans la cellule.
- La calbindine 9K qui transporte le calcium dans l'entérocyte.(38)

Concernant le phosphore, elle induit la synthèse de la protéine NPT2b qui est un co-transporteur sodium-phosphate favorisant l'entrée du phosphate dans l'entérocyte.(38)(16)

Au niveau rénal, le principal effet de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse avec une inhibition de la 1-alpha-hydroxylase et une accélération de son catabolisme.(39) Elle augmente la réabsorption du calcium dans le tube contourné distal et le tubule connecteur.

Enfin au niveau de l'os, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ agit directement sur le récepteur de la vitamine D (VDR) situé dans les ostéoblastes. Une fois reconnue via le VDR, elle permet aux

ostéoblastes de surexprimer le ligand RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand). Ce ligand se fixe ensuite sur son récepteur RANK situé sur les pré-ostéoclastes. La fixation entraîne la transformation du pré-ostéoclaste en ostéoclaste. Cette ostéoclastogenèse favorise la libération du calcium et du phosphore.(40)

Sur le plan de la régulation, la production rénale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est favorisée par l'hypocalcémie, l'hypophosphorémie, la PTH. L'inhibition de cette production est assurée par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ elle-même et le FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23), facteur libéré par l'os en croissance. Il effectue un rétrocontrôle négatif en diminuant la synthèse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, l'absorption phosphocalcique et la réabsorption rénale.(41) Il existe aussi une enzyme, la 24-hydroxylase, qui transforme la $25(\text{OH})\text{D}$ et la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en composés inactifs qui seront excrétés par la bile. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ peut stimuler cette enzyme et donc réduire sa concentration. Elle peut également exercer un contrôle sur la PTH en inhibant sa sécrétion par les glandes parathyroïdes.(42)

b) Vitamine D et densité osseuse

Il existe une relation entre des concentrations élevées de vitamine D et des densités osseuses plus hautes comme le montre une étude réalisée en 2004 par HA.Bischoff-Ferrari et al., à partir de sujets issus de la cohorte américaine NHANES III (n=13432). Cette relation était significative pour une concentration de vitamine D comprise entre 22,5 et 94 nmol/mL, que ce soit chez des sujets âgés de moins ou de plus de 50 ans.(43)

c) Vitamine D et effet antifracturaire

Il est difficile de distinguer l'effet du calcium de celui de la vitamine D sur l'efficacité antifracturaire.(2)

En 2005, l'étude RECORD, menée sur une cohorte anglaise de 5292 personnes âgées de 70 ans et plus n'avait pas montré de diminution du risque de fracture par une supplémentation de 800 UI/j de vitamine D3. La supplémentation vitamino-calcique n'avait pas apporté d'effet antifracturaire, que ce soit pour la hanche ou les autres sites périphériques.(44)

En 2006, dans la méta-analyse Cochrane (7 études, 10376 patientes), la vitamine D seule versus placebo ou la vitamine D associée au calcium versus calcium ne réduisait pas le risque de fracture. Mais si on comparait l'association de 700 à 800 UI de vitamine D à 1000 mg de calcium versus placebo, il existait une réduction significative du risque de fractures de hanche et de fractures non vertébrales.(45)

Au total, il existe un effet antifracturaire de la vitamine D à condition que des concentrations sériques supérieures à 30 ng/mL soient obtenues. L'effet antifracturaire est plus important lorsque la vitamine D est associée à la prise de calcium.(46)(47)

2) Effets extra-osseux

La 1,25-dihydroxyvitamine D, forme biologiquement active, a de nombreuses autres fonctions que le maintien de l'homéostasie phospho-calcique.

a) Mortalité globale

La carence en vitamine D a probablement une influence sur la mortalité globale, toutes causes confondues, comme le montrent ces deux études.

Une méta-analyse franco-italienne parue en 2007, rapportait les résultats de 18 essais randomisés regroupant un total de 57311 sujets. Les sujets étaient issus de la population générale ou non (maisons de retraite, etc...), les critères de jugement primaire étaient le risque fracturaire mais aussi le risque de chute, l'incidence des cancers ou d'insuffisance cardiaque.

La supplémentation en vitamine D était en moyenne de 528 UI/j. Chez les sujets traités, le risque de décès toutes causes confondues s'est avéré diminué de 7 % (risque relatif (RR) = 0,93, intervalle de confiance (IC) = 0,87-0,99).(48)

En 2008, l'association entre risque de mortalité globale et carence en vitamine D a été évalué dans la cohorte NHANES III. L'échantillon comptait 13331 sujets représentatifs de la population américaine. Dans le quartile de 25(OH)D le plus faible (moins de 17,8 ng/mL), le risque de mortalité globale était augmenté de 70 % par rapport au quartile supérieur.(49)

b) Fonction musculaire et chutes

A partir de l'âge de 70 ans, une femme sur trois tombe chaque année(50). Et après une fracture du col du fémur, 20 % à 25 % des patient(e)s décèdent dans l'année.(10)

Sur le plan interventionnel, en 2004, d'après HA.Bischoff-Ferrari. et al., une supplémentation en vitamine D améliorait les performances musculaires des sujets âgés carencés : facilité à se lever d'une chaise sans l'aide des mains et se rasseoir cinq fois de suite, amélioration de la vitesse de déplacement sur 5 pas. Les concentrations de vitamine D étaient associées de façon significative à un gain d'agilité avec des tests de marche améliorés de 0,27 seconde, et des tests de lever d'une chaise améliorés de 0,67 seconde, dans le quintile de vitamine D le plus élevé par rapport au quintile le plus bas. Il existait une diminution de la fonction musculaire chez les sujets qui avaient une concentration de vitamine D inférieure à 40 ng/mL. Cette étude a été réalisée à partir de 4100 patients ambulatoires âgés de plus de 60 ans recrutés à partir de la population NHANES III.(34)

Cette effet bénéfique de la vitamine D sur la force musculaire pourrait être lié d'une part à un

effet direct sur la taille des fibres musculaires(34) et d'autre part à une activation de la protéine kinase C, qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire.(51)

Une méta-analyse de 6 études contrôlées, randomisées, parue en 2004, montrait qu'une supplémentation en vitamine D comparée au calcium seul ou à un placebo réduisait le risque relatif de chutes de 22 % chez les personnes âgées. Les résultats de cette méta-analyse suggéraient qu'une dose de 400 UI de vitamine D par jour était insuffisante pour prévenir les chutes et que 700 à 800 UI par jour étaient nécessaires, avec une efficacité plus importante lorsque le calcium était associé à la vitamine D.(52)

En 2005, la SFDRMG (Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale) a élaboré avec le soutien de l'HAS des recommandations concernant les chutes chez la personne âgée. Elle recommande une supplémentation en vitamine D (cholécalférol, 800 UI par jour ou 100000 UI tous les 3 mois), sans qu'il soit nécessaire de prouver la carence biologique, pour la prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée (niveau de preuve grade B).(53)

En 2006 paraissaient les résultats d'une étude menée par HA.Bischoff-Ferrari. Cette étude portait sur 64 femmes, âgées de 65 à 97 ans, institutionnalisées et présentant une insuffisance en vitamine D (concentration moyenne de 25(OH)D = 16,4 ng/mL). Les sujets recevaient, soit 1200 mg de calcium et 800 UI de vitamine D, soit 1200 mg de calcium seul, pendant 3 mois. Les résultats montraient une réduction de 60% du risque de chutes chez les femmes supplémentées en vitamine D.(54)

A noter qu'une étude randomisée, contrôlée, parue en 2010, retrouvait des résultats contradictoires. Elle avait pour but de mesurer l'effet sur les chutes d'une dose de charge annuelle de 500 000 UI de vitamine D chez 2256 femmes institutionnalisées, de plus de 70 ans. On constate 15 % de plus de chutes et 26 % de plus de fractures dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo. Cette augmentation dans le groupe supplémenté survient dans les 3 mois suivant la prise des 500 000 UI de vitamine D, puis les taux redeviennent identiques au groupe placebo. Une dose annuelle de vitamine D n'est donc pas efficace pour prévenir le risque de chute et de fracture.(55)

Au total, une supplémentation en vitamine D d'au moins 800 UI par jour associée à un apport suffisant de calcium semble améliorer la force musculaire et diminuer le risque de chute chez la personne âgée.

c) Cancers

In vitro ou chez l'animal, la vitamine D, via l'action de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sur son récepteur, a une action directe sur certains tissus, contrôle la prolifération cellulaire, induit l'apoptose et inhibe l'angiogénèse.(17)(56)

Les cellules de la prostate, du côlon ou du sein expriment le gène de la 1-alpha-hydroxylase. Ces cellules peuvent ainsi produire leur propre $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ qui agit à l'échelle locale sans être relarguée dans la circulation sanguine. C'est ce qui est appelé l'effet « paracrine » ou « autocrine » de la vitamine D.(57)

Des études observationnelles ont montré qu'il existe un lien entre des concentrations élevées de $25(\text{OH})\text{D}$ et la réduction du risque de tout type de cancer (sauf pour le mélanome). (58)

En 2002, W.Grant retrouvait une relation inversement significative entre les décès et les UVB

pour 13 cancers : estomac, œsophage, côlon, rectum, pancréas, poumon, vessie, rein, prostate, utérus, sein et lymphome non hodgkinien. Moins l'exposition aux rayonnements UVB était importante, plus le risque de décès par cancer était grand.(59)

En 2006, E.Giovannucci et al. publiaient les résultats d'une cohorte de 47 800 hommes suivis entre 1986 et 2000. L'analyse statistique révélait qu'une augmentation de la concentration de 25(OH)D de 10 ng/mL était associées à une diminution de l'incidence des cancers de 17 % (RR = 0,83, IC = 0,74-0,92) et une diminution de la mortalité de 29 % (RR = 0,71, IC = 0,60-0,83).(60)

Une méta-analyse de 2005 incluant 18 études, regroupant au total 8816 cas de cancer colorectal et 342 261 témoins a montré que l'on prévenait 50 % des cas de cancer colorectal lorsque les apports en vitamine D passaient de 100 à 1000 UI/j ou que les concentrations de 25(OH)D passaient de 12 à 33 ng/mL.(61)

En 2007, une étude menée par Garland conclue que les femmes ayant un taux de 25(OH)D inférieur à 15 ng/mL ont un risque de cancer du sein supérieur à 50% par rapport à celles ayant une vitamine D supérieure à 38 ng/mL.(62)

Mais ces études observationnelles n'ont pas été réalisées pour étudier le risque de cancer. Il est donc nécessaire d'effectuer des études interventionnelles avec une supplémentation en vitamine D importante sur une durée la plus longue possible.

L'une d'elle a été réalisée par Lappe et al. avec une étude contrôlée randomisée en double aveugle, de 4 ans, conduite chez 1179 femmes ménopausées âgées en moyenne de 67 ans. Elles recevaient soit du calcium seul entre 1400 et 1500 mg par jour, soit du calcium + de la

vitamine D 1100 UI par jour, soit un placebo. Il existait une réduction significative de 60 % des cancers invasifs, tous cancers confondus, entre le groupe placebo et le groupe recevant calcium et vitamine D.(57)

Au total, l'insuffisance en vitamine D serait associée à un risque de cancer notamment de cancer colorectal et de cancer du sein. Certains auteurs recommandent d'augmenter le taux de 25(OH)D de 30 ng/mL à 40 ng/mL pour obtenir un effet maximal sur le risque de cancer.(58)

Mais aucune recommandation officielle n'a encore été faite dans ce domaine.

d) Risque cardiovasculaire

Des études suggèrent qu'une carence en vitamine D peut altérer le système cardiovasculaire. Les données récentes de la Framingham Heart Study montrent qu'en cas de taux de 25(OH)D inférieur à 15 ng/mL, le risque d'accidents cardiaques est pratiquement doublé.(63)

- Hypertension artérielle :

La 1,25(OH)₂D serait un régulateur négatif du système rénine-angiotensine. Chez les souris, la suppression de l'expression du VDR entraîne une augmentation de l'expression de la rénine qui s'accompagne d'une augmentation des taux circulants d'angiotensine II, responsable d'une hypertension artérielle et d'une hypertrophie cardiaque.(64)

En 2007, les résultats d'une étude américaine prospective basée sur deux grandes cohortes (la Health Professionals' Follow-up Study et la Nurses' Health Study) montraient un lien entre vitamine D et hypertension artérielle. Les sujets qui avaient une concentration en 25(OH)D inférieure à 15 ng/mL avaient un risque relatif de développer une hypertension artérielle à 4 ans multiplié par 3,18 par rapport à ceux avec un taux supérieur à 30 ng/mL (IC :1,39-7,29).(65)

Des études interventionnelles confirment l'action de la supplémentation orale en vitamine D sur la diminution de la pression artérielle.

Dans une étude portant sur une population souffrant d'HTA, l'exposition aux rayons ultraviolets B, trois fois par semaine pendant trois mois, entraînait une augmentation de la 25(OH)D de plus de 180 % et la pression artérielle s'était normalisée.(66)

Une autre étude d'intervention parue en 2001 chez 148 femmes âgées présentant une carence en vitamine D, montrait que la prise de vitamine D (800 UI/j durant trois semaines) plus calcium versus calcium plus placebo réduisait de 9 % la pression artérielle systolique.(67)

e) Diabètes de type 1 et 2

La vitamine D aurait un effet sur le risque de diabète de type 2. Chez la souris, les cellules des îlots β pancréatiques expriment le VDR et répondent à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ par l'augmentation de la sécrétion d'insuline.(68)

En 2006, les résultats de la cohorte américaine Nurses' Health Study montraient que l'association de vitamine D supérieure à 800 UI/j et de calcium supérieur à 1200 mg/j diminuait le risque relatif de développer un diabète de type 2 de 33 % (RR = 0,67, IC = 0,49-0,90) par rapport à des apports de vitamine D inférieurs à 400 UI/j et de calcium inférieurs à 600 mg/j.(69)

Une activité 1-alpha-hydroxylase a été mise en évidence dans les cellules β pancréatiques ce qui suggère un contrôle autocrine de la sécrétion d'insuline par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.(68)

Une étude finlandaise parue en 2001 a montré que l'administration de 2000 UI de vitamine D par jour à 10 366 enfants durant leur première année de vie était associée à une diminution du risque de diabète de type 1 de 78 % (RR = 0,22, IC = 0,05-0,89). Ces enfants ont été suivis depuis leur naissance jusqu'à l'âge de 31 ans. (70)

f) Maladies auto-immunes

La vitamine D a des effets immunomodulateurs in vitro et in vivo qui ont ouvert la voie à de nouvelles approches thérapeutiques et préventives des maladies auto-immunes et du rejet des allogreffes. Tout d'abord la 1,25(OH)₂D permet une activation des systèmes non spécifiques de défense immunitaire, en favorisant la différenciation et les activités cytotoxiques des monocytes et macrophages. Ensuite, elle permet une inhibition des systèmes de défense immunitaire antigènes-spécifiques, en diminuant la fonction de présentation des antigènes des monocytes, en modulant la prolifération et les activités des lymphocytes T et B, et en favorisant le maintien ou la restauration de la fonction immunosuppressive des lymphocytes.(71)(72)

g) Maladies infectieuses

- Infections virales du tractus respiratoires :

L'expression des peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et les macrophages en présence d'un agent infectieux est dépendante de la présence de vitamine D.(73)

Une étude a été réalisée en exposant 410 athlètes à des doses d'UVB pendant trois ans, avec un groupe témoin de 446 athlètes non exposés. Dans le groupe témoin, les sujets ont eu 50 % d'infections respiratoires virales supplémentaires. Les auteurs concluent que la vitamine D pourrait être un traitement préventif de choix des infections respiratoires virales hivernales.(74)

- Tuberculose :

Les monocytes et les macrophages exposés à *Mycobacterium tuberculosis* augmentent leur transcription des gènes codant pour le VDR et la 1-alpha-hydroxylase. Ainsi la production de

1,25(OH)₂D augmente et cela engendre la production de cathélicidine, peptide antimicrobien, capable de détruire *Mycobacterium tuberculosis* et d'autres agents infectieux. A noter, quand la valeur de 25(OH)D descend en dessous de 20 ng/mL, les monocytes ne déclenchent plus cette réaction.(1)

h) Arthrose

Les chondrocytes expriment le récepteur à la vitamine D et une carence en vitamine D peut augmenter le catabolisme du cartilage. Lane et al. ont montré que les sujets qui avaient des concentrations basses de vitamine D avaient un risque significatif d'aggravation du pincement de l'interligne articulaire à la hanche.(75)

C) MATERIEL ET METHODE

I) Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective, menée dans le service de court séjour gériatrique de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille.

Tous les patients de sexe masculin, âgés de 65 ans et plus, hospitalisés dans ce service entre le 1^{er} Juillet 2011 et le 30 Avril 2012 ont été inclus dans cette étude. Si un patient était hospitalisé plusieurs fois durant cette période, seul son premier séjour au sein du service était pris en compte.

Au total, 201 patients ont été inclus dans cette étude.

Toutes les données ont été recueillies au sein du dossier médical de chaque patient, après consultation de la lettre de sortie et de la biologie. L'accès à ces dossiers s'est fait par l'intermédiaire du secrétariat du service de court séjour gériatrique, des archives de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille et du logiciel CLINICOM.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prévalence de la carence en vitamine D chez l'homme âgé de 65 ans et plus. Il s'agissait dans un second temps d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs de carence en vitamine D.

II) Description de l'étude

1) Prévalence de la carence en vitamine D

La carence en vitamine D a été évaluée par la concentration en 25(OH)D totale (vitamine D2 + D3) exprimée en ng/mL, mesurée par le laboratoire de l'hôpital Saint de Vincent de Paul de Lille. Il y avait deux groupes:

- Taux normal : 25(OH)D \geq 30 ng/mL,
- Taux bas : 25(OH)D < 30 ng/mL. Ce groupe étant divisé en deux sous-groupes :
 - Patients ayant une insuffisance : 25(OH)D entre 10 à 29,9 ng/mL,
 - Patients ayant une carence : 25(OH)D < 10 ng/mL.

2) Terrain

Plusieurs paramètres ont été recensés :

- L'âge du patient
- L'indice de masse corporelle : il s'agit du rapport du poids du sujet (exprimé en kg) sur sa taille au carré (exprimée en m²).
- La provenance : domicile ou institution (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), unité de soins de longues durées (USLD), unité de soins spécifiques Alzheimer, résidence services, maison d'accueil rurale).
- Une intoxication tabagique
- Une intoxication alcoolique
- Une supplémentation en vitamine D, que ce soit une dose quotidienne ou une dose de charge.
- Mini Mental State Examination (MMSE) - Test de Folstein : test de référence pour évaluer les fonctions cognitives. Il est réalisé de façon systématique pour chaque

- patient. Noté sur 30, on considère qu'un score inférieur ou égal à 24 est corrélé à la présence de troubles cognitifs.
- Un antécédent de fracture
- Un antécédent de chute
- Un antécédent de néoplasie
- D'autres antécédents : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, arythmie par fibrillation auriculaire (ACFA) broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance respiratoire chronique, diabète de type 1 et 2, accident vasculaire cérébral, démence, insuffisance rénale chronique, maladie de Parkinson, antécédents psychiatriques.

3) Biologie

En dehors de la concentration en 25(OH)D, d'autres dosages sanguins ont été étudiés. Ces paramètres font partie du bilan sanguin réalisé à l'entrée de chaque patient dans le service :

- La calcémie, exprimée en mg/L
- La calcémie corrigée, en mg/L (calcémie mesurée en mg/L + (40 – albumine en g/L))
- La phosphorémie, exprimée en mg/L
- La clairance de la créatinine selon MDRD, en mL/min
- La CRP (Protéine C Réactive), exprimée en mg/L
- L'albuminémie, exprimée en g/L
- La préalbuminémie en mg/L

4) Analyse statistique

Les données ont été recueillies dans un tableau sous EXCEL 2011. Les calculs statistiques ont été réalisés avec le logiciel SPSS version 18.

Pour les variables quantitatives, les résultats ont été exprimés par la moyenne avec son intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}). Pour les variables qualitatives, les résultats ont été exprimés par les fréquences (%).

La comparaison des variables quantitatives entre les différents groupes a été réalisée par le test t de Student, l'égalité des variances étant vérifiée par le test de Levene.

La comparaison des répartitions des variables qualitatives entre les différents groupes a été réalisée par le test du Khi 2. Le test exact de Fisher était utilisé lorsque le test du Khi 2 n'était pas réalisable (effectifs théoriques < 5).

La recherche de facteurs prédictifs d'une carence en vitamine D a été faite par une régression logistique binaire selon la méthode ascendante pas à pas (Wald), avec une inclusion pour $p=0,05$ et une exclusion pour $p=0,10$.

Les analyses statistiques ont été faites sur le maximum de données disponibles.

Les résultats ont été considérés comme significatifs au seuil de 5%.

D) RESULTATS

Notre analyse a été réalisée sur un échantillon de 201 patients âgés de 65 ans et plus, hospitalisés dans le service de court séjour gériatrique, entre le 1^{er} Juillet 2011 et le 30 Avril 2012 inclus.

I) Description de l'échantillon

1) Age

L'âge moyen était de 81,2 ans avec un intervalle de confiance (IC_{95%}) [80,0 ; 82,4].

L'âge minimum était de 65 ans et l'âge maximum était de 101 ans.

2) Provenance

Sur les 201 patients étudiés, 162 vivaient à domicile (soit 80,6%), 39 étaient en institution (soit 19,4%).

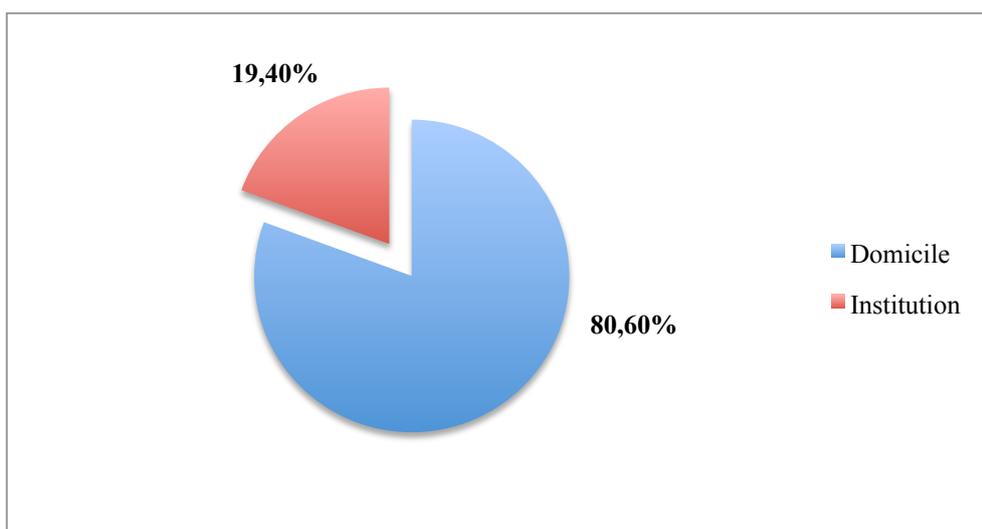


Figure 1 Provenance de l'échantillon

3) Supplémentation en vitamine D

On retrouvait un traitement de substitution en vitamine D chez 40 des 201 patients, soit 19,9%.

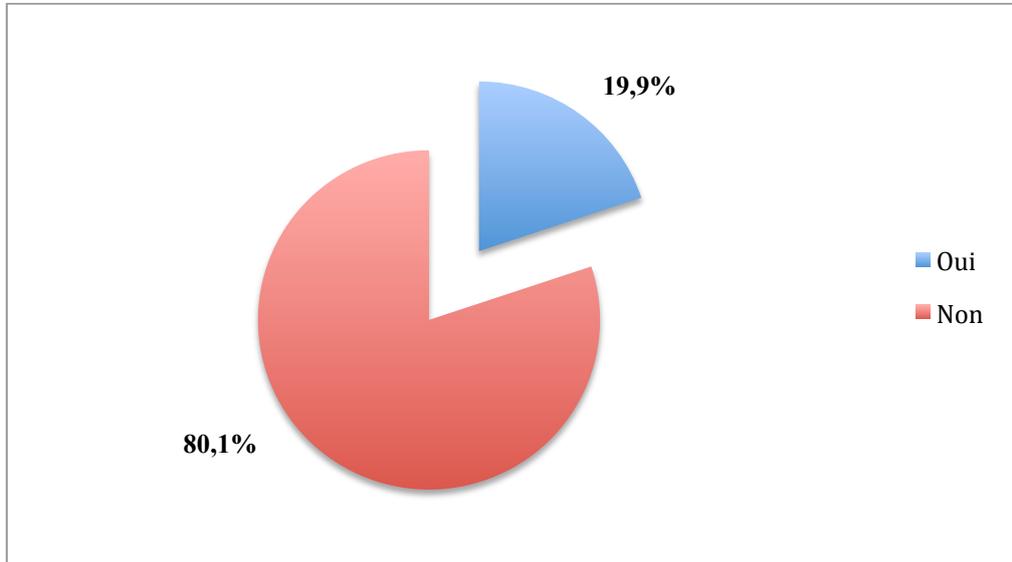


Figure 2 Supplémentation en vitamine D de l'échantillon

4) MMS

Un MMS a été retrouvé dans le dossier médical de 147 patients, soit 73,1%.

Le MMS moyen était de 21,4 avec un $IC_{95\%}$ [20,3 ; 22,4].

Le MMS minimum était de 6 et le MMS maximum de 30.

5) Antécédents

Plus de la moitié des hommes de l'étude étaient soit chuteurs (54,7%), soit hypertendus (53,7%). Près de 33% d'entre eux (32,8%) avaient une consommation d'alcool régulière, 29,4% avaient un antécédent de néoplasie et 25,4% étaient diabétiques de type 2.

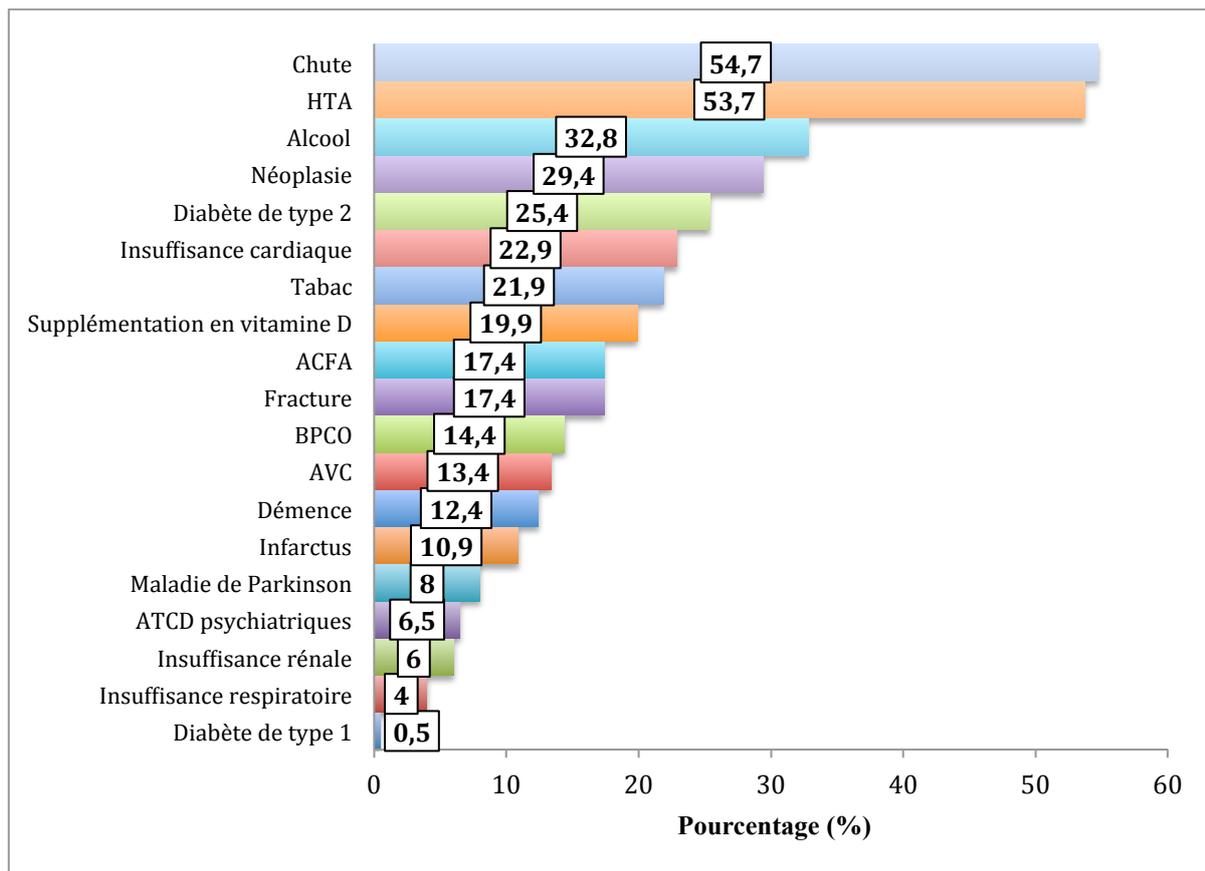


Figure 3 Antécédents de l'échantillon

6) Indice de masse corporelle (IMC)

L'IMC moyen était de 24,2 kg/m² avec un IC_{95%} [23,5 ; 25,0].

L'IMC minimum était de 13,6 kg/m² et l'IMC maximum était de 50,0 kg/m².

7) Paramètres biologiques

a) 25(OH)D

La concentration moyenne de vitamine D était de 15,6 ng/mL avec un IC_{95%} [13,9 ; 17,4].

La concentration minimum était de 4 ng/mL et celle maximum de 64 ng/mL.

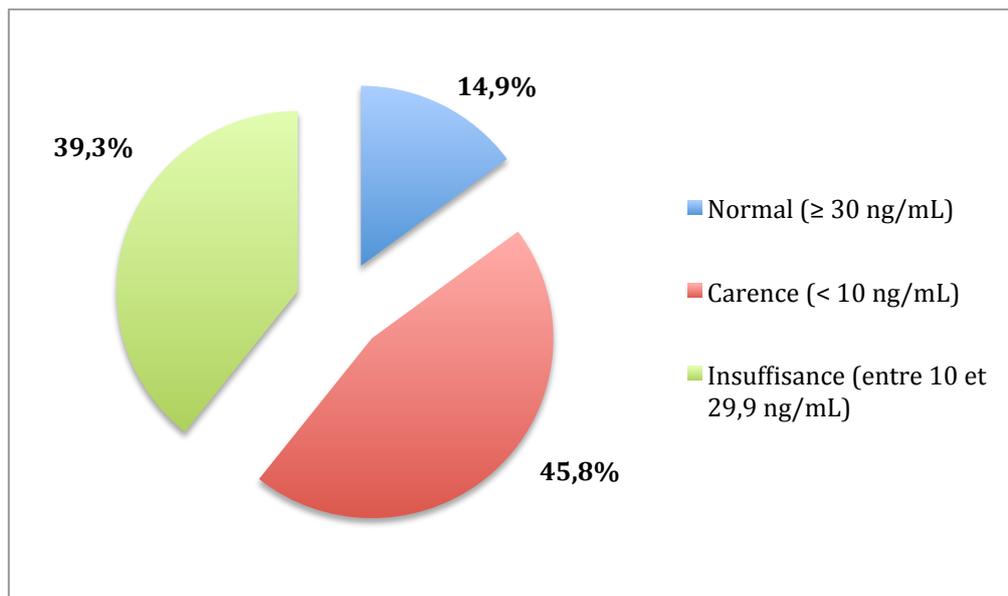


Figure 4 Répartition des patients en fonction du taux de 25(OH)

Au total, 85,1% des patients avaient un taux bas de vitamine D (carence et insuffisance), soit 171 patients. Seuls 14,9% avaient un taux normal de vitamine D, soit 30 patients.

b) Autres paramètres biologiques

n = 201	Moyenne	[IC _{95%}]	Minimum	Maximum
Calcémie (mg/L)	87,7	[86,9 ; 88,6]	73,0	115,0
Phosphorémie (mg/L)*	30,5	[28,8 ; 32,3]	9,4	55,5
Clairance de la créatinine selon MDRD (mL/min)	68,3	[64,9 ; 71,7]	19,0	148,0
CRP (mg/L)	70,3	[59,1 ; 81,5]	1,0	390,0
Albuminémie (g/L)	29,8	[29,1 ; 30,5]	17,0	40,9
Préalbunémie (mg/L)	160,1	[150,9 ; 169,2]	38,0	359,0
Calcémie corrigée (mg/L)	97,5	[96,3 ; 98,7]	84,1	123,0

* n= 77

Tableau 1 Moyennes des différents paramètres biologiques étudiés

II) Comparaison entre les patients ayant un taux bas et les patients ayant un taux normal de vitamine D

1) Comparaison des fréquences des paramètres cliniques entre les patients ayant un taux bas et les patients ayant un taux normal de vitamine D

	Taux bas (n=171)	Taux normal (n=30)	p
Domicile (%)	82,5	70,0	0,112
Néoplasie (%)	29,8	26,7	0,726
Chute (%)	52,6	66,7	0,154
Fracture (%)	15,2	30,0	0,049
HTA (%)	52,6	60,0	0,455
Insuffisance cardiaque (%)	19,9	40,0	0,016
Infarctus (%)	11,1	10,0	1*
BPCO (%)	12,3	26,7	0,049*
Insuffisance respiratoire (%)	4,1	3,3	1*
Diabète de type 1 (%)	0	3,3	0,149*
Diabète de type 2 (%)	26,9	16,7	0,235
MMS < 24 (%)	11,7	16,7	0,546*
AVC (%)	11,7	23,3	0,141
Insuffisance rénale (%)	3,5	20,0	0,003*
Maladie de Parkinson (%)	7,0	13,3	0,268*
Antécédents psychiatriques (%)	7,0	3,3	0,696*
ACFA (%)	18,1	13,3	0,523
Tabac (%)	22,8	16,7	0,453
Alcool (%)	34,5	23,3	0,23
Supplémentation en vitamine D (%)	16,4	40,0	0,003

*test exact de Fisher

Tableau 2 Paramètres cliniques des patients ayant un taux bas et des patients ayant un taux normal de vitamine D

Dans le groupe des patients ayant un taux normal de vitamine D, il y avait significativement plus d'antécédents de fracture, d'insuffisance cardiaque, de BPCO et d'insuffisance rénale que dans le groupe des patients ayant un taux bas de vitamine D.

La supplémentation en vitamine D était aussi plus fréquente chez les patients ayant un taux normal de vitamine D.

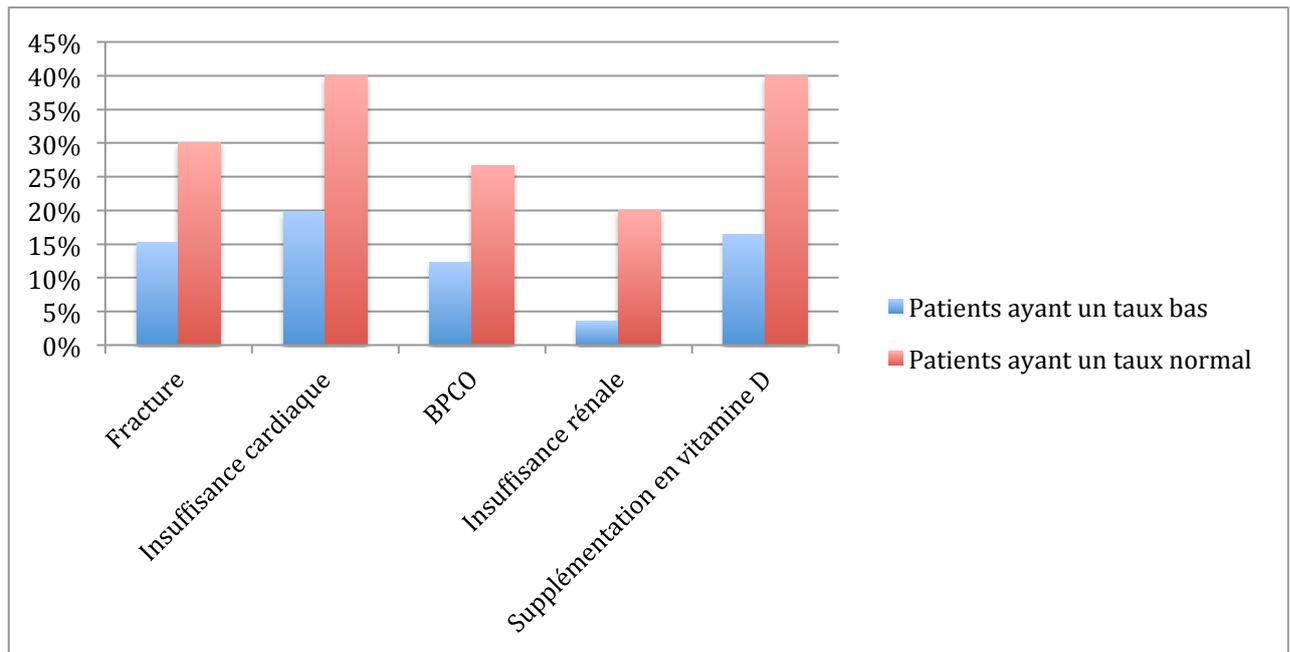


Figure 5 Paramètres cliniques significativement différents entre patients ayant un taux bas et patients ayant un taux normal de vitamine D

Il n'y avait pas de différence significative pour les autres paramètres.

2) Comparaison des moyennes entre les patients ayant un taux bas et les patients ayant un taux normal de vitamine D

	Taux bas (n=171)	Taux normal (n=30)	p
Age (années)	80,6 ± 1,27	84,6 ± 2,61	0,017
IMC (kg/m ²)	24,2 ± 0,82	24,4 ± 1,82	0,889
Calcémie (mg/L)	87,7 ± 0,92	87,1 ± 2,08	0,611
Clairance de la créatinine selon MDRD (mL/min)	68,9 ± 3,68	64,6 ± 7,98	0,368
CRP (mg/L)	64,0 ± 11,2	106,1 ± 36,3	0,037
Albuminémie (g/L)	30,0 ± 0,78	28,4 ± 1,63	0,118
Préalbuminémie (mg/L)	160,8 ± 9,62	156,2 ± 27,2	0,726
Calcémie corrigée (mg/L)	97,7 ± 0,94	98,7 ± 2,61	0,443

Tableau 3 Paramètres quantitatifs des patients ayant un taux bas et des patients ayant un taux normal de vitamine D

Il y avait une différence significative entre les 2 groupes pour l'âge et la CRP. Les hommes ayant un taux normal de vitamine D étaient en moyenne plus âgés de 4 ans ($p=0,017$) et avaient une CRP plus haute que les hommes ayant un taux bas de vitamine D ($106,1 \pm 36,3$ mg/L contre $64,0 \pm 11,2$ mg/L, $p=0,037$).

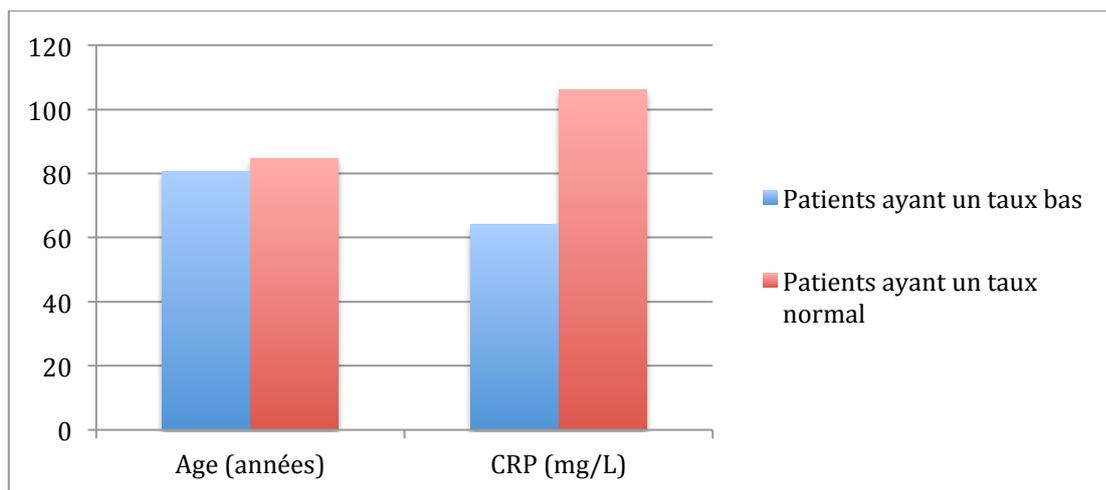


Figure 6 Paramètres quantitatifs significativement différents entre patients ayant un taux bas et patients ayant un taux normal de vitamine D

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour les autres paramètres.

III) Comparaison entre les patients carencés et les patients ayant un taux de vitamine D insuffisant

- 1) Comparaison des fréquences des paramètres cliniques entre les patients carencés et les patients insuffisants en vitamine D

	Carencés (n=82)	Insuffisants (n=89)	p
Domicile (%)	82,9	82,0	0,877
Néoplasie (%)	25,6	33,7	0,248
Chute (%)	46,3	58,4	0,114
Fracture (%)	14,6	15,7	0,842
HTA (%)	58,5	47,2	0,138
Insuffisance cardiaque (%)	14,6	24,7	0,099
Infarctus (%)	12,2	10,1	0,665
BPCO (%)	9,8	14,6	0,334
Insuffisance respiratoire (%)	4,9	3,4	0,711*
Diabète de type 2 (%)	25,6	28,1	0,715
MMS < 24 (%)	14,6	9,0	0,251
AVC (%)	14,6	9,0	0,251
Insuffisance rénale (%)	1,2	5,6	0,213*
Maladie de Parkinson (%)	7,3	6,7	0,883
Antécédents psychiatriques (%)	7,3	6,7	0,883
ACFA (%)	18,3	18,0	0,957
Tabac (%)	19,5	25,8	0,324
Alcool (%)	35,4	33,7	0,82
Supplémentation en vitamine D (%)	12,2	20,2	0,156

*test exact de Fisher

Tableau 4 Paramètres cliniques des patients carencés et des patients insuffisants en vitamine D

Il n'y avait aucune différence significative entre les 2 groupes sur le plan clinique.

2) Comparaison des moyennes entre les patients carencés et les patients insuffisants en vitamine D

	Carencés (n=82)	Insuffisants (n=89)	p
Age (années)	79,9 ± 2,1	81,3 ± 1,5	0,286
IMC (kg/m ²)	24,4 ± 1,36	23,8 ± 0,94	0,484
Calcémie (mg/L)	87,8 ± 1,38	87,6 ± 1,26	0,81
Clairance de la créatinine selon MDRD (mL/min)	69,0 ± 5,1	68,9 ± 5,35	0,964
CRP (mg/L)	53,2 ± 13,5	73,9 ± 17,4	0,07
Albuminémie (g/L)	30,4 ± 1,04	29,7 ± 1,16	0,395
Préalbuminémie (mg/L)	167,9 ± 13,7	154,2 ± 13,4	0,164
Calcémie corrigée (mg/L)	97,5 ± 1,35	97,9 ± 1,31	0,625

Tableau 5 Paramètres quantitatifs des patients carencés et des patients insuffisants en vitamine D

Il n'existait aucune différence significative entre les 2 groupes.

Que ce soit sur le plan clinique ou biologique, il n'y avait donc pas de différence significative entre les patients carencés et les patients insuffisants en vitamine D.

IV) Comparaison entre les patients vivant à domicile et les patients institutionnalisés

1) Comparaison des fréquences des paramètres cliniques entre les patients vivant à domicile et les patients institutionnalisés

	Vivant à domicile (n=162)	Institutionnalisés (n=39)	p
Néoplasie (%)	29,6	28,2	0,861
Chute (%)	50,0	74,4	0,006
Fracture (%)	15,4	25,6	0,131
HTA (%)	50,0	69,2	0,031
Insuffisance cardiaque (%)	21,6	28,2	0,378
Infarctus (%)	9,9	15,4	0,323
BPCO (%)	15,4	10,3	0,409
Insuffisance respiratoire (%)	4,3	2,6	0,614
Diabète de type 1 (%)	0	2,6	0,194*
Diabète de type 2 (%)	27,8	15,4	0,11
MMS < 24 (%)	8,0	30,8	0*
AVC (%)	11,1	23,1	0,049
Insuffisance rénale (%)	4,9	10,3	0,253*
Maladie de Parkinson (%)	6,8	12,8	0,203*
Antécédents psychiatriques (%)	3,7	17,9	0,004*
ACFA (%)	16,0	23,1	0,299
Tabac (%)	22,8	17,9	0,507
Alcool (%)	35,8	20,5	0,068
Supplémentation en vitamine D (%)	16,0	35,9	0,005

*test exact de Fisher

Tableau 6 Paramètres cliniques des patients vivant à domicile et des patients institutionnalisés

De manière significative, les patients vivant à domicile étaient :

- moins chuteurs (50% contre 74,4%, $p=0,006$)
- moins hypertendus (50% contre 69,2%, $p=0,031$)
- moins supplémentés en vitamine D (16% contre 35,9%, $p=0,005$)

De même, ils présentaient moins de MMS < 24 (8% contre 30,8%, $p=0^*$), moins d'antécédent d'AVC (11,1% contre 23,1%, $p=0,049$) et d'antécédents psychiatriques (3,7% contre 17,9%, $p=0,004^*$) que les patients institutionnalisés.

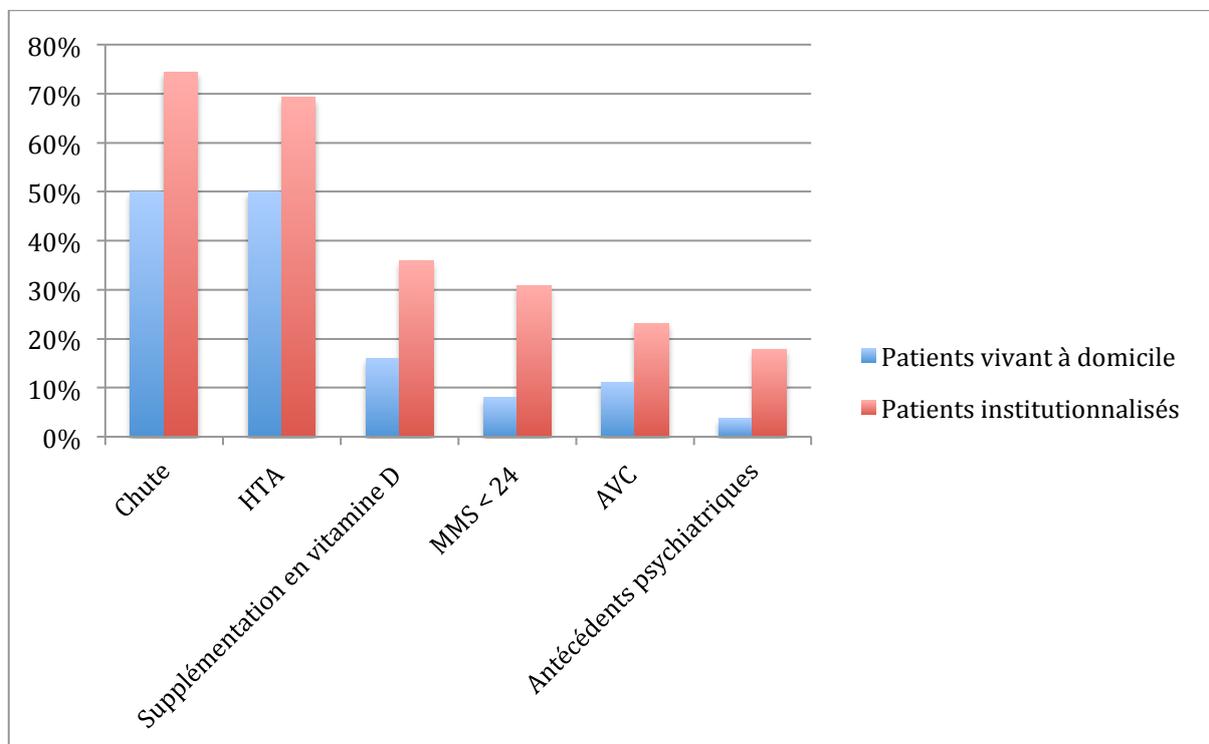


Figure 7 Paramètres cliniques significativement différents entre patients vivant à domicile et patients institutionnalisés

Pour les autres antécédents, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.

2) Comparaison des moyennes entre les patients vivant à domicile et les patients institutionnalisés

	Vivant à domicile (n=162)	Institutionnalisés (n=39)	p
Age (années)	80,1 ± 1,23	85,7 ± 2,81	0
IMC (kg/m ²)	24,0 ± 0,8	24,6 ± 1,89	0,565
25(OH)D (ng/mL)	15,0 ± 1,87	18,3 ± 4,25	0,139
Calcémie (mg/L)	87,6 ± 0,99	87,6 ± 1,46	0,967
Clairance de la créatinine selon MDRD (mL/min)	68,4 ± 3,78	67,8 ± 7,39	0,894
CRP (mg/L)	68,9 ± 12,3	75,8 ± 26,2	0,632
Albuminémie (g/L)	29,9 ± 0,82	29,5 ± 1,39	0,739
Préalbuminémie (mg/L)	159,1 ± 10,4	164,0 ± 18,5	0,681
Calcémie corrigée (mg/L)	97,8 ± 1,01	98,0 ± 1,87	0,869

Tableau 7 Paramètres quantitatifs des patients vivant à domicile et des patients institutionnalisés

De manière significative, les patients vivant à domicile étaient en moyenne plus jeune de 5 ans en comparaison avec ceux vivant en institution (80,1 ± 1,23 années contre 85,7 ± 2,81 années, p=0).

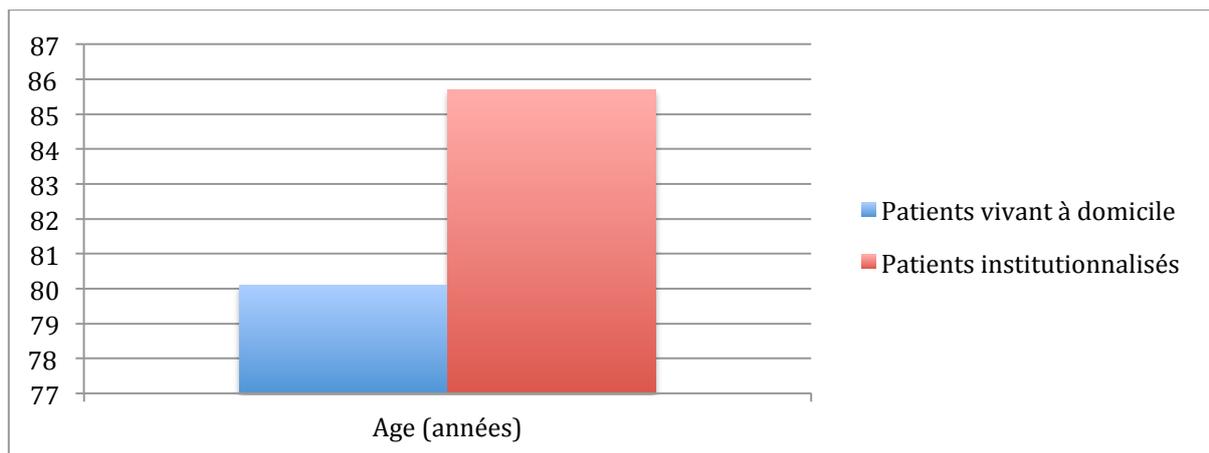


Figure 8 Paramètre quantitatif significativement différent entre patients vivant à domicile et patients institutionnalisés

Il n'y avait pas différence significative entre les 2 groupes concernant les autres paramètres.

V) Comparaison entre les patients supplémentés et les patients non supplémentés en vitamine D

1) Comparaison des fréquences des paramètres cliniques entre les patients supplémentés et les patients non supplémentés en vitamine D

	Supplémentés (n=40)	Non supplémentés (n=161)	p
Domicile (%)	65,0	84,5	0,005
Néoplasie (%)	35,0	28,0	0,381
Chute (%)	62,5	52,8	0,27
Fracture (%)	20,0	16,8	0,630
HTA (%)	57,5	52,8	0,593
Insuffisance cardiaque (%)	25,0	22,4	0,722
Infarctus (%)	17,5	9,3	0,158*
BPCO (%)	30,0	10,6	0,002
Insuffisance respiratoire (%)	5,0	3,7	0,66*
Diabète de type 1 (%)	0	0,6	1*
Diabète de type 2 (%)	27,5	24,8	0,73
MMS < 24 (%)	17,5	11,2	0,289*
AVC (%)	17,5	12,4	0,399
Insuffisance rénale (%)	12,5	4,3	0,065*
Maladie de Parkinson (%)	20,0	5,0	0,005*
Antécédents psychiatriques (%)	5,0	6,8	1*
ACFA (%)	15,0	18,0	0,653
Tabac (%)	25,0	21,1	0,595
Alcool (%)	30,0	33,5	0,67

*test exact de Fisher

Tableau 8 Paramètres cliniques des patients supplémentés et des patients non supplémentés en vitamine D

De manière significative, les hommes supplémentés en vitamine D étaient :

- plus atteints de BPCO (30% contre 10,6%, $p=0,002$)
- plus atteints de maladie de Parkinson (20% contre 5%, $p=0,005^*$)

Il y avait également moins de sujets vivant à domicile (65% contre 84,5%, $p=0,005$) chez les hommes supplémentés.

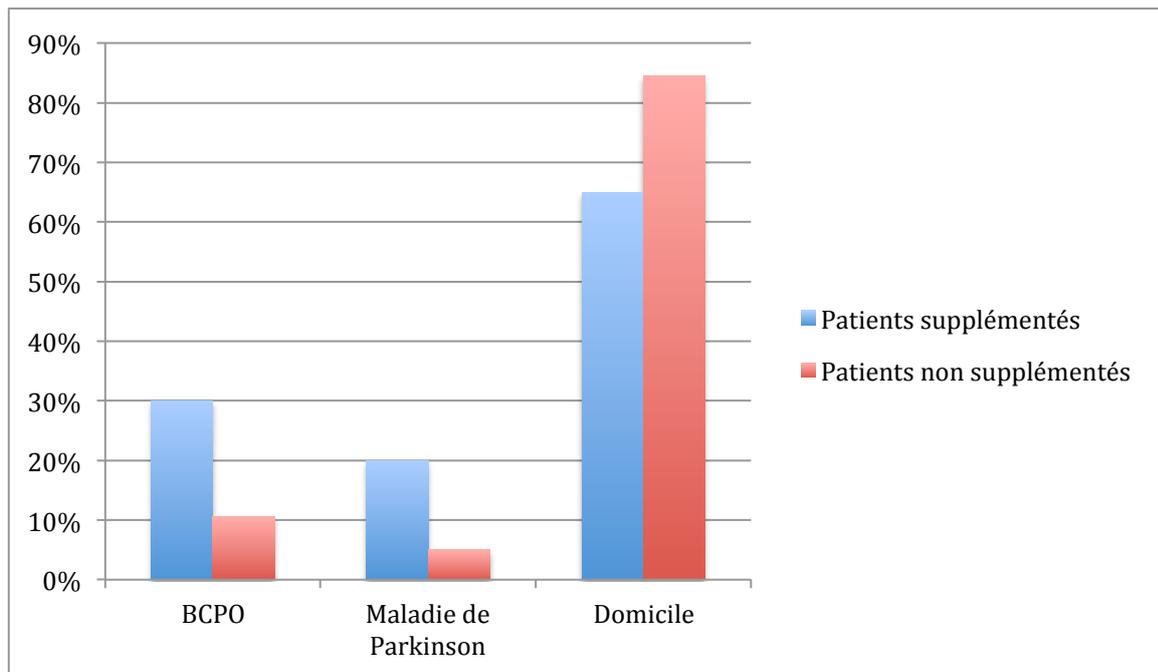


Figure 9 Paramètres cliniques significativement différents entre patients supplémentés et patients non supplémentés en vitamine D

Pour les autres paramètres, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.

2) Comparaison des moyennes entre les patients supplémentés et les patients non supplémentés en vitamine D

	Supplémentés (n=40)	Non supplémentés (n=161)	p
Age (années)	83,5 ± 2,67	80,6 ± 1,29	0,055
IMC (kg/m ²)	23,9 ± 1,78	24,2 ± 0,82	0,72
25(OH)D (ng/mL)	23,0 ± 5,21	13,8 ± 1,61	0
Calcémie (mg/L)	86,8 ± 1,51	87,8 ± 0,99	0,357
Clairance de la créatinine selon MDRD (mL/min)	65,3 ± 7,37	69,0 ± 3,76	0,386
CRP (mg/L)	67,9 ± 23,8	70,8 ± 12,6	0,837
Albuminémie (g/L)	29,5 ± 1,54	29,9 ± 0,81	0,722
Préalbunémie (mg/L)	162,1 ± 19,1	159,6 ± 10,4	0,830
Calcémie corrigée (mg/L)	97,3 ± 1,47	98,0 ± 1,05	0,586

Tableau 9 Paramètres quantitatifs des patients supplémentés et des patients non supplémentés en vitamine D

Les hommes supplémentés en vitamine D avaient une concentration moyenne en 25(OH)D significativement plus élevée de 10 ng/mL ($23 \pm 5,21$ ng/mL contre $13,8 \pm 1,61$ ng/mL, $p=0$).

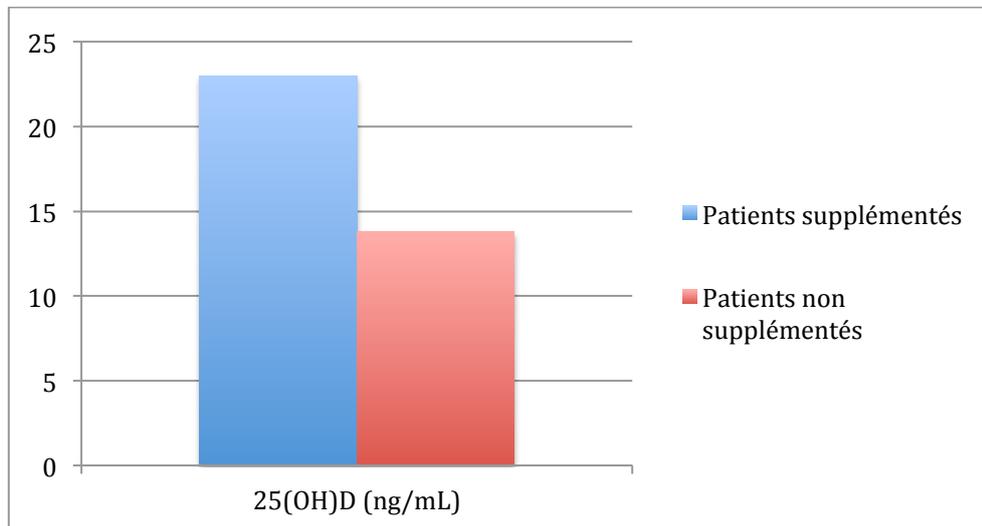


Figure 10 Paramètre quantitatif significativement différent entre patients supplémentés et patients non supplémentés en vitamine D

Il n'y avait pas de différence significative pour les autres paramètres biologiques.

VI) Recherche de facteurs pouvant prédire la carence en vitamine D

Les premiers résultats décrits plus haut montraient une différence significative entre les patients ayant un taux bas et les patients ayant un taux normal de vitamine D. Cette différence portait sur les antécédents de fracture, de BPCO, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale, la supplémentation en vitamine D, l'âge et la CRP. Il s'agissait d'une simple constatation.

L'objectif ici est de tenter d'identifier des facteurs pouvant prédire la carence en vitamine D. Sur le plan statistique, une régression logistique binaire était utilisée, avec méthode ascendante pas à pas (Wald).

Facteur	Odds ratio (OR)	Intervalle de confiance (IC) à 95% (limites inférieure et supérieure)	p
Age	0,929	0,876 – 0,986	0,015
Antécédent de fracture	0,342	0,127 – 0,923	0,034
BPCO	0,253	0,087 – 0,737	0,012
Insuffisance rénale chronique	0,139	0,038 – 0,508	0,003
CRP	0,996	0,991 - 1	0,078

Ces résultats significatifs permettaient d'identifier 5 facteurs prédictifs de non carence en vitamine D :

- L'âge, avec un odds ratio à 0,929 (IC 95% : 0,876 – 0,986)
- L'antécédent de fracture avec un odds ratio à 0,342 (IC 95% : 0,127 – 0,923)
- La BPCO avec un odds ratio à 0,253 (IC 95% : 0,087 – 0,737)
- L'insuffisance rénale chronique avec un odds ratio à 0,139 (IC 95% : 0,038 – 0,508)
- La CRP avec un odds ratio à 0,996 (IC 95% : 0,991 – 1)

E) DISCUSSION

I) Prévalence de la carence en vitamine D

Dans notre étude, 85,1% des patients ont un taux bas de vitamine D (carence et insuffisance). Presque un patient sur deux (45,8%) est carencé ($25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/mL}$). Seulement 30 patients (soit 14,9%) ont un taux de $25(\text{OH})\text{D}$ satisfaisant.

La moyenne globale des concentrations en vitamine D de l'échantillon est de 15,63 ng/mL.

Les seuils utilisés pour définir la carence et l'insuffisance en vitamine D sont basés sur les dernières publications ayant fait consensus. A savoir, 30 ng/mL, la valeur en dessous de laquelle est définie l'insuffisance en vitamine D et où l'on constate une hyperparathyroïdie chez le sujet âgé. 10 ng/mL, la valeur en dessous de laquelle est définie la carence en vitamine D et où l'on constate des pathologies osseuses avec fractures et ostéomalacie chez le sujet âgé. (32)(36)

Les chiffres de notre étude diffèrent quelque peu des prévalences élevées de carence en vitamine D retrouvées dans la littérature. En 2006, Boüüaert et al. retrouvaient une carence sévère en vitamine D chez 66,1% des hommes âgés de 65 ans et plus contre 45,8% dans notre étude. Cette différence de prévalence peut s'expliquer par un seuil de carence différent ($25(\text{OH})\text{D} < 12 \text{ ng/mL}$ dans l'étude liégeoise versus $25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/mL}$ dans notre étude) et un recrutement des patients différent (ambulatoire et non hospitalier versus hospitalisés).(11)

En 2009, dans une étude américaine publiée par Orwoll et al., 72% des hommes âgés de 65 ans et plus avaient un taux de $25(\text{OH})\text{D}$ inférieur à 30 ng/mL, contre 85,1% dans notre étude.

Il s'agissait d'une étude basée sur la cohorte de la MrOS study (Osteoporotic Fracture in Men Study), portant sur 1606 américains âgés de 65 ans et plus.(13)

C'est également le cas pour l'étude américaine National Health and Nutrition Examination Survey. Même si il s'agissait de 2387 hommes plus jeunes que dans notre étude car âgés de 20 ans et plus, Vaughan CP et al. retrouvaient une carence en vitamine chez 89% d'entre eux en ayant utilisé le même seuil de 30 ng/mL.(12)

Comme nous avons pu le constater lors de notre revue de la littérature, les études sur la carence en vitamine D chez la femme ménopausée sont très nombreuses et ont fait l'objet de recommandations multiples.

Si l'on compare nos résultats avec ceux des publications portant sur la femme ménopausée, on se rend compte qu'ils rejoignent voire dépassent les prévalences de carence en vitamine D observées. Dans chacune des 3 études suivantes, il s'agit de femmes ménopausées issues de la population générale et non de patientes ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose.

En 2003, F.Grados et al. ont mené une étude dans plusieurs villes françaises sur 360 femmes âgées 65 ans et plus. 53,8% d'entre elles présentaient une concentration en 25(OH)D inférieure à 30 ng/mL.(76)

En 2006, O.Bruyère et al. observaient des concentrations moyennes de 25(OH)D inférieures à 32 ng/mL chez 79,6% des femmes ménopausées. L'étude comptait 8532 femmes.(77)

En 2007, l'étude française OFELY mettait en évidence que 73% des 669 femmes ménopausées de l'étude avaient une concentration en 25(OH)D inférieure à 30 ng/mL et 35% une concentration inférieure à 20 ng/mL.(78)

Notre étude montre donc que les hommes âgés de 65 ans et plus sont particulièrement touchés par cette carence en vitamine D et nous allons nous intéresser aux facteurs prédictifs.

II) Recherche de facteurs prédictifs

Dans notre étude, plusieurs résultats sont revenus significatifs, nous permettant d'identifier 5 facteurs prédictifs de non carence en vitamine D : l'âge, les antécédents de fracture, de BPCO, d'insuffisance rénale et la CRP.

1) L'âge

Cela signifie qu'à partir de 65 ans, plus les sujets sont âgés, plus le risque d'être carencé en vitamine D diminue (odds ratio = 0,929, IC 95% : 0,876 – 0,986).

Les hommes avec une concentration en vitamine D normale sont en moyenne significativement plus âgés de 4 ans par rapport aux hommes ayant un taux bas de vitamine D (p=0,017).

On peut remarquer que les patients supplémentés en vitamine D sont en moyenne plus âgés de 3 ans. Il s'agit d'une simple tendance, cette différence étant proche de la significativité (p=0,055).

Une étude nîmoise va dans ce sens, en identifiant comme facteur associé à une carence en vitamine D un âge inférieur ou égal à 75 ans (odds ratio = 0,5, IC 95% : 0,2 – 0,9). Il s'agissait d'une population ambulatoire de sujets âgés d'au moins 65 ans.(79)

2) Antécédent de fracture

Le fait d'avoir déjà eu une fracture est considéré comme un facteur prédictif de non carence en vitamine D (odds ratio = 0,342, IC 95% : 0,127 – 0,923).

Il y a plus d'antécédents de fracture chez les hommes ayant un taux normal de vitamine D que chez ceux ayant un taux bas (30% contre 15,2%, p=0,0049).

La vitamine D, surtout lorsqu'elle est associée au calcium a un rôle antifracturaire. De nombreuses publications abondent dans ce sens.(47)(46)

On peut considérer qu'une personne présentant une fracture aura dans la plupart des cas un dosage de 25(OH)D au cours de son hospitalisation avec mise en place d'une supplémentation si une carence est retrouvée.

L'étude de C.Boüüaert et al. retrouvait le même constat entre patients à domicile et en institution, entre patients carencés et patients carencés sévères. Mais il n'y avait pas de comparaison entre hommes carencés et non carencés.(11)

3) Antécédent de BPCO

Le fait d'avoir une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est identifié comme un facteur prédictif de non carence en vitamine D (odds ratio = 0,253, IC 95% : 0,087 – 0,737).

Ici, 26,7% des hommes avec un taux normal de vitamine D ont une BPCO contre seulement 12,3% des hommes ayant un taux bas ($p=0,049$). On note également qu'il y a significativement plus de BPCO chez les hommes supplémentés que chez ceux non supplémentés en vitamine D (30% contre 10,6%, $p=0,002$).

Intéressons nous à la littérature afin de mieux comprendre cette association significative entre BPCO et vitamine D retrouvée dans notre étude.

Entre 2008 et 2010, Lehouck A et al. ont mené une étude monocentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo, afin d'évaluer l'apport de fortes doses orales de vitamine D dans le délai de survenue et le nombre annuel des poussées infectieuses dans les BPCO sévères. Le seul résultat significatif était la diminution de 43% de la fréquence des poussées par malade et par an dans le groupe de BPCO ayant une carence sévère en vitamine D (< 10 ng/mL) et ayant été supplémenté en vitamine D. Dans les autres groupes, l'apport mensuel de 100000 UI de vitamine D pendant un an n'améliorait pas le délai de survenue de la première poussée de BPCO, ni la fréquence annuelle des poussées.(80)

En septembre 2012 sont parus les résultats d'un essai clinique randomisé. Cette étude belge portait sur 50 patients souffrant d'une BPCO nécessitant une rééducation et qui recevaient soit un placebo, soit une dose mensuelle de 100000 UI de vitamine D, durant 3 mois. Les patients ayant reçu de la vitamine D présentaient une amélioration significative de la capacité d'effort et de la force des muscles respiratoires, en comparaison avec le groupe placebo. Hornikx M et al expliquaient que les patients ayant une BPCO avaient une activité physique limitée et donc une exposition solaire réduite. Celle-ci entraînait une faible concentration de 25(OH)D et donc un affaiblissement musculaire.(81)

Les corticoïdes sont fréquemment utilisés comme traitement des exacerbations de BPCO. Or l'utilisation répétée des corticoïdes est un facteur de risque d'ostéoporose, en altérant la formation osseuse. Une étude montrait qu'en cas de BPCO, les patients sous corticothérapie orale avaient deux fois plus de risque d'avoir une ou plusieurs fractures-tassements vertébraux, par rapport aux patients n'ayant jamais utilisé de corticoïdes.(82) Les effets des corticoïdes inhalés sur l'os sont par contre moins clairs. Même si il n'existe pas encore de recommandation sur la prévention du risque d'ostéoporose chez les patients ayant une BPCO, plusieurs auteurs s'accordent sur la nécessité de la réalisation d'une ostéodensitométrie et d'un traitement préventif en calcium et vitamine D chez ces patients.(83)

4) Antécédent d'insuffisance rénale chronique

Pour les hommes âgés de 65 ans et plus, le fait d'être insuffisant rénal chronique est identifié comme un facteur prédictif de non carence en vitamine D (odds ratio = 0,139, IC 95% : 0,038 – 0,508).

Il y a plus d'antécédents d'insuffisance rénale chronique dans le groupe taux normal de vitamine D que dans le groupe taux bas (20% contre 3,5%, p=0,003).

L'insuffisance rénale chronique entraîne un défaut de production rénale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, forme circulante active de la vitamine D, avec développement d'une hyperparathyroïdie secondaire. Dans son « guide de parcours de soins de la maladie rénale chronique de l'adulte », la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'apport de vitamine D, en privilégiant les vitamines D3 (cholécalférol) et une surveillance annuelle du dosage.(84)

On peut donc considérer, à l'image de l'antécédent de fracture, qu'un patient insuffisant rénale chronique aura au cours de sa prise en charge un dosage de $25(\text{OH})\text{D}$ avec mise en place d'une supplémentation et d'un suivi si besoin.

5) CRP

Dans notre étude, l'augmentation de la CRP est un facteur prédictif de non carence en vitamine D avec un odds ratio à 0,996 (IC 95% : 0,991 – 1).

Chez les sujets ayant un taux normal de vitamine D, la CRP moyenne est de $106,1 \pm 36,3$ mg/L alors qu'elle était de $64,0 \pm 11,2$ mg/L pour les sujets ayant un taux bas ($p=0,037$). Il n'y a par contre pas de différence significative du taux de CRP entre sujets vivant à domicile et en institution, entre sujets supplémentés et non supplémentés en vitamine D.

Gepner et al. ont réalisé, entre 2009 et 2010 une étude prospective, randomisée, en double-aveugle sur 114 femmes américaines ménopausées qui avaient une concentration en vitamine D entre 10 et 60 ng/mL. L'apport quotidien de 2500 UI de vitamine D3 durant 4 mois n'influçait pas de manière significative le taux de CRP, en comparaison avec le groupe placebo.(85)

En 2012, Amer.M et Quayyum.R réalisaient une étude en se basant sur la cohorte américaine National Health and Nutrition Examination Survey. A partir de cette cohorte de sujets sains, ils retrouvaient une relation inversement significative entre vitamine D et CRP. En dessous d'un taux de $25(\text{OH})\text{D}$ de 21 ng/mL, toute augmentation de la vitamine D entraînait une

diminution de la CRP. Alors qu'à partir d'un taux de 25(OH)D \geq 21 ng/mL, la vitamine D était associée à une augmentation de la CRP. Une question subsiste : quelle est la répercussion clinique de cette constatation ?(86)

III) Domicile et institution

Les résultats de l'étude montrent que les patients vivant à domicile sont significativement moins chuteurs (50% contre 74,4%), ont moins d'antécédents psychiatriques (3,7% contre 17,9%) et d'AVC (11,1% contre 23,1%) que les patients institutionnalisés. Un MMS inférieur à 24 est également moins fréquent dans cette population (8% contre 30,8%). On peut expliquer ces résultats par le fait qu'un sujet attend souvent que son état de santé s'altère avant d'entrer en institution. Il n'est donc pas étonnant de retrouver des patients en moyenne plus âgés de 5 ans en comparaison avec ceux vivant à domicile. C.Boüuaert et al. retrouvaient des résultats similaires concernant l'antécédent de chute et l'âge (différence d'âge moyenne de 6 ans).(11)

Il existe aussi une différence significative concernant la supplémentation en vitamine D, celle-ci étant plus fréquente chez les patients institutionnalisés (35,9% contre 16%). Ces chiffres restent assez éloignés des recommandations de l'HAS qui préconise une supplémentation systématique en vitamine D des sujets âgés de plus de 65 ans.(53) Mais ces résultats sont peut être en partie sous-estimés. Lors de leur hospitalisation, si les patients donnaient la liste de leurs médicaments quotidiens, ils ont pu omettre de préciser qu'ils recevaient de la vitamine D tous les 3 mois. La supplémentation en vitamine D de l'échantillon est donc probablement plus importante que ne le laissent présager nos résultats.

Il n'en reste pas moins que les patients vivant à domicile et ceux institutionnalisés ont un taux de 25(OH)D semblable et insuffisant ($15,0 \pm 1,87$ ng/mL contre $18,3 \pm 4,25$ ng/mL, $p=0,139$). Si les patients vivant à domicile sont moins supplémentés en vitamine D, ils ont probablement une plus grande capacité à se promener à l'extérieur et donc à s'exposer au soleil par rapport aux patients institutionnalisés, moins autonomes et mobiles. Mais lorsque le sujet âgé s'expose, il se découvre peu ce qui ne facilite pas la synthèse de vitamine D. Et lorsque le sujet âgé est supplémenté ce pose le problème de l'observance.(11)(87)(88)

IV) La supplémentation en vitamine D

Seuls 20% des patients de notre étude ont un traitement en vitamine D. Même si ce chiffre est peut-être sous-estimé en raison d'un biais d'information expliqué au paragraphe précédent. Cela semble refléter le manque de sensibilisation actuelle à la problématique de la vitamine D chez l'homme âgé. En 2007, une étude menée auprès de 8532 femmes ménopausées provenant de neuf pays d'Europe retrouvait une supplémentation chez 30% d'entre elles. (89)

Dans notre étude, la supplémentation en vitamine D est significativement plus fréquente en institution (35,9%) qu'à domicile (16%). Paradoxalement, le fait d'être supplémenté en vitamine D ne garantit pas un taux de vitamine D satisfaisant. La concentration moyenne de 25(OH)D des patients supplémentés est certes plus élevée de 10 ng/mL par rapport à celle des patients non supplémentés, mais elle reste insuffisante ($23 \pm 5,21$ ng/mL). De même, si 88% des patients non supplémentés ont un taux de 25(OH)D inférieur à 30 ng/mL, ce chiffre est encore de 70% dans le groupe supplémenté. Se pose alors la question de l'efficacité et du mode d'administration de cette supplémentation en vitamine D : celle-ci se faisant soit par une dose de charge, soit par une dose quotidienne.

Une dose quotidienne semble plus physiologique qu'une dose de charge. Cependant, les études montrent que, sur une même période, les doses de charge ont à peu près le même effet que les doses quotidiennes. Pour les auteurs, la raison est une meilleure observance.(90) En 2010 sont parus les résultats d'une étude espagnole effectuée dans une population de médecine générale (7624 patients). Seulement 2 patients sur 10 prenaient encore leur dose journalière de calcium et vitamine D après un an de traitement.(87)

Si le principal inconvénient de la dose quotidienne est l'inobservance, celui de la dose de charge est de présenter un risque d'intoxication plus grand et d'être oubliée.(88)

Quant au choix entre une supplémentation par vitamine D2 ou vitamine D3 : lorsqu'il s'agit d'une dose de charge, la vitamine D3 est plus efficace que la vitamine D2 comme le montrait une étude américaine parue en 2004.(91) Mais lorsqu'il s'agit d'une dose quotidienne, l'action sur la concentration de vitamine D est la même. Holick et al. ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre l'apport quotidien de 1000UI de vitamine D2 et celui de 1000UI de vitamine D3.(92)

On observe également les patients de notre échantillon supplémentés en vitamine D sont plus atteints de BPCO et de maladie de Parkinson. Si l'association vitamine D et BPCO a déjà été traitée dans la partie « recherche de facteurs prédictifs », intéressons-nous à la maladie de Parkinson. 20% des patients supplémentés sont atteints de cette maladie contre seulement 5% des patients non supplémentés. Une étude prospective finlandaise publiée en 2010 montre que les sujets ayant un taux de 25(OH)D élevé ont un risque divisé par 3 de développer la maladie de Parkinson par rapport aux sujets ayant un taux de 25(OH)D faible.(93) Des études ont montré que la zone du cerveau la plus touchée par la maladie de Parkinson (à savoir le locus niger) avait une concentration importante de récepteurs à la vitamine D. Cela laisse donc supposer qu'elle puisse avoir un rôle à jouer dans cette maladie.(94)

F) CONCLUSION

Le dépistage et le traitement de l'insuffisance en vitamine D constituent un enjeu de santé publique. D'autant plus que les publications récentes montrent que la vitamine D joue un rôle dans de nombreuses pathologies, dépassant le cadre du métabolisme phosphocalcique.

Dans notre étude, la prévalence de la carence en vitamine D chez l'homme âgé de 65 ans et plus est de 45,8%. 85,1% ont un taux bas de vitamine D (carence et insuffisance). Seuls 30 patients, soit 14,9%, ont un taux de 25(OH)D satisfaisant. Tout comme la femme ménopausée, l'homme âgé n'est donc pas épargné par la carence en vitamine D.

Cinq facteurs prédictifs de non carence en vitamine D ont pu être identifiés. Il s'agit de l'âge, de l'augmentation de la CRP, des antécédents de fracture, de BPCO et d'insuffisance rénale. Mais quelque soit les antécédents et les résultats biologiques, rien ne laisse présager d'une carence en vitamine D. De même que le fait de vivre à domicile ou de résider en institution. Il apparaît alors impératif de rechercher une carence en vitamine chez tous les hommes âgés de 65 ans et plus et donc d'effectuer un dosage de 25(OH)D.

Dans l'échantillon, la supplémentation en vitamine D est faible (20%), même si elle plus fréquente en institution (35,9%) qu'à domicile (16%). Mais un traitement en vitamine D n'est pas gage d'un taux de vitamine D satisfaisant. Si il semble nécessaire que cette supplémentation en vitamine D soit systématique chez tous les hommes âgés de plus de 65 ans, la question de l'observance et du mode d'administration reste un problème. A l'instar des femmes ménopausées, des recommandations de bonne pratique pourraient voir le jour pour cette population masculine.

Enfin, à l'image des pays anglo-saxons et scandinaves, une plus grande supplémentation en vitamine D des laits et produits laitiers de consommation courante pourrait être intéressante. Cela renforcerait le statut vitaminique du sujet masculin âgé de plus de 65 ans, et plus globalement de la population.

G) BIBLIOGRAPHIE

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007 Jul 19;357(3):266–81.
2. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale.* 2009 Jan;38(1):43–54.
3. Programme National Nutrition Santé 2001-2005 [Internet]. [cited 2012 Mar 25]. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/1n1.pdf>
4. Durie M. Programme national nutrition santé 2006-2010. *Recherche.* 1999;67:02.
5. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ.* 2005 Mar 5;330(7490):524–6.
6. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique AFSSAPS 2006.
7. 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.
8. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oleko A, Deschamps V, Malon A, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007). *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 2011 Dec;46:S50–S51.
9. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J. Intern. Med.* 2006 Sep;260(3):245–54.
10. De Cock C, Bruyere O, Collette J, Reginster J-Y. Vitamin D inadequacy in French osteoporotic and osteopenic women. *Joint Bone Spine.* 2008 Oct;75(5):567–72.
11. Boüüaert C, Vanmeerbeek M, Burette P, Cavalier E, Seidel L, Blockx S, et al. [Vitamin D deficiency in elderly men living in urban areas, at home or in institutions]. *Presse Med.* 2008 Feb;37(2 Pt 1):191–200.

12. Vaughan CP, Johnson TM 2nd, Goode PS, Redden DT, Burgio KL, Markland AD. Vitamin D and lower urinary tract symptoms among US men: results from the 2005-2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Urology*. 2011 Dec;78(6):1292–7.
13. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, Lambert L, Holton KF, Hoffman AR, et al. Vitamin D deficiency in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 Apr;94(4):1214–22.
14. Fraser D. Vitamin D. *The Lancet*. 1995 Jan 14;345(8942):104–7.
15. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006 Sep;92(1):4–8.
16. Souberbielle J-C, 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.
17. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 2006 Mar;81(3):353–73.
18. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 1989 Dec 28;321(26):1777–83.
19. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004 Mar 1;79(3):362–71.
20. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 Jun;92(6):2130–5.
21. Gannagé-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.
22. Hannan MT, Litman HJ, Araujo AB, McLennan CE, McLean RR, McKinlay JB, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse

group of men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 Jan;93(1):40–6.

23. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000 Sep;72(3):690–3.

24. Bolland MJ, Chiu WW, Davidson JS, Grey A, Bacon C, Gamble GD, et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D on diagnosis of vitamin D insufficiency. *N. Z. Med. J.* 2008 Nov 28;121(1286):63–74.

25. 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 1;77(1):204–10.

26. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 2005 Aug;20(8):1327–33.

27. Souberbielle J-C, Friedlander G, Kahan A, Cormier C. Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases. *Joint Bone Spine.* 2006 May;73(3):249–53.

28. ANC-Ft-TableauVitD.pdf [Internet]. [cited 2012 Mar 31]. Available from: <http://www.anses.fr/Documents/ANC-Ft-TableauVitD.pdf>

29. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008 Aug;88(2):491S–499S.

30. Renier JC, Bernat M, Rebel A, Jallet P. [Study of circulating 25 hydroxyvitamin D]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1976 Sep;43(7-9):481–9.

31. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br. J. Nutr.* 2003 May;89(5):552–72.

32. 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.

33. Heaney RP. Vitamin D endocrine physiology. *J. Bone Miner. Res.* 2007 Dec;22 Suppl 2:V25–27.
34. 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 Jul 1;84(1):18–28.
35. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev.* 2005 Jun;10(2):94–111.
36. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements. *J. Bone Miner. Res.* 2007 Nov;22(11):1668–71.
37. Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G. Intestinal calcium absorption: Molecular vitamin D mediated mechanisms. *J. Cell. Biochem.* 2003 Feb 1;88(2):332–9.
38. Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM. Calcium absorption across epithelia. *Physiol. Rev.* 2005 Jan;85(1):373–422.
39. Friedman PA, Gesek FA. Vitamin D₃ accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells. *Am. J. Physiol.* 1993 Aug;265(2 Pt 2):F300–308.
40. Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK System. *Endocrinology.* 2001 Dec 1;142(12):5050–5.
41. Barthel TK, Mathern DR, Whitfield GK, Haussler CA, Hopper HA 4th, Hsieh J-C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃/VDR-mediated induction of FGF23 as well as transcriptional control of other bone anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007 Mar;103(3-5):381–8.
42. Cantley LK, Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture. *Endocrinology.* 1985 Nov;117(5):2114–9.
43. 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.

44. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 May 7;365(9471):1621–8.

45. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O’Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD000227.

46. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005 May 11;293(18):2257–64.

47. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 Apr;92(4):1415–23.

48. 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.

49. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch. Intern. Med.* 2008 Aug 11;168(15):1629–37.

50. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000340.

51. Cavalier E, Souberbielle J-C. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. *Médecine Nucléaire.* 2009 Jan;33(1):7–16.

52. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):1999–2006.
53. Société française de recherche et de documentation en médecine générale - Haute Autorité de Santé. Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée [Internet]. Paris; 2005. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Prevention_chutes_recos.pdf
54. Bischoff-Ferrari H, Conzelmann M, Stähelin H, Dick W, Carpenter M, Adkin A, et al. Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporosis International*. 2006;17(5):656–63.
55. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010 May 12;303(18):1815–22.
56. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr. Rev.* 2005 Aug;26(5):662–87.
57. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and Calcium Supplementation Reduces Cancer Risk: Results of a Randomized Trial. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jun 1;85(6):1586–91.
58. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol.* 2009 Jul;19(7):468–83.
59. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1867–75.
60. 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. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2006 Apr 5;98(7):451–9.

61. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005 Oct;97(1-2):179–94.
62. 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.
63. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):503–11.
64. Richart T, Li Y, Staessen JA. Renal versus extrarenal activation of vitamin D in relation to atherosclerosis, arterial stiffening, and hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2007 Sep;20(9):1007–15.
65. 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.
66. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998 Aug 29;352(9129):709–10.
67. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a Short-Term Vitamin D3 and Calcium Supplementation on Blood Pressure and Parathyroid Hormone Levels in Elderly Women. *JCEM.* 2001 Apr 1;86(4):1633–7.
68. Casteels K, Waer M, Bouillon R, Depovere J, Valckx D, Laureys J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 restores sensitivity to cyclophosphamide-induced apoptosis in non-obese diabetic (NOD) mice and protects against diabetes. *Clin Exp Immunol.* 1998 May;112(2):181–7.
69. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006

Mar;29(3):650–6.

70. 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 3;358(9292):1500–3.
71. Lemire J. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃--a hormone with immunomodulatory properties. *Z Rheumatol*. 2000;59 Suppl 1:24–7.
72. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev*. 2008 Oct;29(6):726–76.
73. Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nat. Med*. 2006 Apr;12(4):388–90.
74. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect*. 2006 Dec;134(6):1129–40.
75. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, Hochberg MC, Scott JC, Williams EN, et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum*. 1999 May;42(5):854–60.
76. Grados F, Brazier M, Kamel S, Duver S, Heurtebize N, Maamer M, et al. Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency. *Joint Bone Spine*. 2003 Jun;70(3):203–8.
77. Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Reginster J-Y. Young postmenopausal women have high prevalence of inadequate serum vitamin D levels: results of a European study [Internet]. 2006 [cited 2012 Dec 19]. Available from: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/81091>
78. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone*. 2007 Mar;40(3):716–22.
79. Pont et al. P039 - Déficit en vitamine D : plus fréquent qu'on ne pense ! EM-Consulte.

2010 Décembre;24(S1):67–8.

80. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2012 Jan 17;156(2):105–14.

81. Hornikx M, Van Remoortel H, Lehouck A, Mathieu C, Maes K, Gayan-Ramirez G, et al. Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir. Res.* 2012;13:84.

82. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998 Mar;157(3 Pt 1):704–9.

83. Lehouck A, Van Remoortel H, Troosters T, Decramer M, Janssens W. BPCO et métabolisme osseux: une mise à jour clinique. *Revue des Maladies Respiratoires.* 2010 Dec;27(10):1231–42.

84. Haute Autorité de Santé - Parcours de soins de la maladie rénale chronique de l'adulte [Internet]. [cited 2012 Dec 20]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241102/parcours-de-soins-de-la-maladie-renale-chronique-de-l-adulte

85. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A Prospective Randomized Controlled Trial of the Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease Risk. *PLoS One* [Internet]. 2012 May 7 [cited 2013 Jan 8];7(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346736/>

86. Amer M, Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am. J. Cardiol.* 2012 Jan 15;109(2):226–30.

87. Castelo-Branco C, Cortés X, Ferrer M. Treatment persistence and compliance with a combination of calcium and vitamin D. *Climacteric.* 2010 Dec;13(6):578–84.

88. Byrne PM, Freaney R, McKenna MJ. Vitamin D supplementation in the elderly: review of safety and effectiveness of different regimes. *Calcif. Tissue Int.* 1995 Jun;56(6):518–20.
89. Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster J-Y. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin.* 2007 Aug;23(8):1939–44.
90. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of Daily, Weekly, and Monthly Vitamin D3 in Ethanol Dosing Protocols for Two Months in Elderly Hip Fracture Patients. *JCEM.* 2008 Sep 1;93(9):3430–5.
91. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Nov;89(11):5387–91.
92. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 Mar;93(3):677–81.
93. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, Marniemi J, Sääksjärvi K, Heliövaara M. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2010 Jul;67(7):808–11.
94. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Patients With Parkinson Disease and Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2008 Oct;65(10):1348–52.

Auteur : Roussel Arnaud

Date de la soutenance : Mercredi 3 juillet 2013

Titre de la thèse : Prévalence de la carence en vitamine D chez l'homme âgé de 65 ans et plus

Thèse, Médecine, Lille,

Cadre de classement : DES de Médecine générale

Mots-clés : vitamine D, homme âgé, carence

Résumé :

- Prévalence de la carence en vitamine D chez l'homme âgé de 65 ans et plus

- **Contexte :** le dépistage et le traitement de la carence en vitamine D constituent un enjeu de santé publique. D'autant plus que les publications récentes montrent que la vitamine D joue un rôle dans de nombreuses pathologies, dépassant le cadre du métabolisme phosphocalcique. Si les publications sont nombreuses chez la femme ménopausée, ce n'est pas le cas chez l'homme. Ce travail s'intéresse à la prévalence de la carence en vitamine D chez l'homme âgé de 65 ans et plus.

- **Méthodes :** il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective, menée dans le service de court séjour gériatrique de l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille. 201 hommes âgés de 65 ans et plus, ont été inclus entre le 1^{er} Juillet 2011 et le 30 Avril 2012.

- **Résultats :** 45,8% des patients étaient carencés, seuls 30 (14,9%) avaient un taux de 25(OH)D satisfaisant. Les sujets ayant un taux normal de 25(OH)D étaient en moyenne plus âgés de 4 ans que ceux ayant un taux bas ($p=0,017$). Les hommes supplémentés en vitamine D avaient un taux moyen de 25(OH)D plus élevé de 10 ng/mL par rapport à ceux non supplémentés, mais toujours insuffisant ($23 \pm 5,21$ ng/mL contre $13,8 \pm 1,61$ ng/mL, $p=0$). Cinq facteurs prédictifs de non carence en vitamine D ont été identifiés : l'âge (OR = 0,929, IC 95% : 0,876 – 0,986), la CRP (OR = 0,996, IC 95% : 0,991 – 1), les antécédents de fracture (OR = 0,342, IC 95% : 0,127 – 0,923), de BPCO (OR = 0,253, IC 95% : 0,087 – 0,737) et d'insuffisance rénale chronique (OR = 0,139, IC 95% : 0,038 – 0,508).

- **Conclusion :** si il semble nécessaire de supplémenter en vitamine D tous les hommes âgés de 65 ans et plus, la question de l'observance et de la galénique reste un problème. A l'instar des femmes ménopausées, des recommandations pourraient voir le jour. Enfin, à l'image de certains voisins européens, une plus grande supplémentation en vitamine D des produits de consommation courante semble intéressante.

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur François Puisieux

Assesseurs : Monsieur le Professeur Raymond Glantenet

Monsieur le Professeur Eric Boulanger

Monsieur le Professeur Philippe Wartel

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur David Dombrowski

