



**Evaluation des habitudes de dosage et de prescription de la vitamine D
auprès de médecins généralistes en 2021**

**Rédaction : Tanis Matthieu
Promoteur : Dr Dumonchaux Yves**

**MASTER COMPLEMENTAIRE EN MEDECINE GENERALE
UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN – Année Académique 2020-2021**

A) Table des matières :

A) Table des matières :	2
B) Remerciements :	3
C) Glossaire :	4
1. ABSTRACT:	5
2. Motivation du choix du TFE :	6
3. Introduction :	7
4. Objectifs :	7
5. Revue de la littérature :	8
a) Rappel Physiologique :	8
b) Apports naturels :	8
c) Définition de la carence :	9
d) Dosage et screening:	9
e) Supplémentation :	10
f) Toxicité :	11
g) Bénéfices supposés de la supplémentation :	11
h) Nuances concernant ces bénéfices supposés :	14
6. Méthodologie :	16
a) Type d'étude et population cible :	16
b) Le questionnaire :	16
c) Objectifs :	17
d) Analyse statistique :	17
7. Résultats :	18
a) Taux de réponses :	18
b) Analyse des résultats :	18
8. Discussion :	23
a) Biais :	23
b) Analyse :	24
9. Conclusion :	27
10. Bibliographie :	28
11. Annexes:	33
Annexe 1 : Questionnaire à destination des médecins généralistes :	33
Annexe 2 : Réponses non reprises dans le volet « résultats » du travail :	36
Annexe 3 : Poster récapitulatif :	38

B) Remerciements :

La réalisation de ce travail a été permise grâce au concours direct ou indirect de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner ma gratitude :

Je tiens à remercier Elisabeth Vandamme, ma compagne qui me soutien depuis tant d'années et qui m'a énormément aidé dans la production de ce TFE.

Merci également à mes parents (Hélène et Goliath), mes grands-parents (Francine et Jean) et ma sœur (Laura) pour leur soutien, leur présence et leur patience à mon encontre durant toutes ces années d'études et de sacrifice.

Merci à mon promoteur, le Dr Yves Dumonchaux, qui fut aussi mon maitre de stage pendant mes 2 premières années d'assistantat en médecine générale et dont les conseils et l'expérience ont grandement contribués à mes débuts dans ma pratique médicale et la production de mon travail.

Enfin, je remercie mon ami Florian dont les encouragements et les critiques toujours pertinentes m'ont permis d'entreprendre mon assistantat et mon travail d'un point de vue plus pragmatique.

C) Glossaire :

25-(OH)D: 25-Hydroxyvitamine D – Forme dosable

1,25-(OH)D: 1,25-diHydroxyvitamine D – molécule active

FRAIL score: score permettant d'évaluer la fragilité des personnes âgées

HBA1C: Hémoglobine Glycosylée

RCT : Randomized Controlled Trial – Etude Clinique randomisée

TFE : Travail de Fin d'Etude

U/J : Unité par Jour

UVB: Rayonnement solaire «Ultra-Violet B »

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

1. ABSTRACT:

INTRODUCTION :

La Vitamine D est une vitamine liposoluble principalement synthétisée par l'organisme à partir des rayons UVB du soleil au niveau de la peau et ses bénéfices supposés font l'objet de nombreuses recherches et publications depuis plusieurs années, parfois contradictoires. A l'instar de ces divergences, les indications de son dosage plasmatique et sa supplémentation per os ne se retrouvent pas forcément standardisées dans les pratiques courantes de médecine générale.

LITTERATURE :

Une revue de la littérature a été effectuée visant les indications relatives au screening plasmatique dans des carences en vitamine D ainsi que les recommandations concernant sa supplémentation chez l'adulte de plus de 18ans. Une emphase sur la temporalité d'apparition de ces publications a été réalisée. En effet, ces recommandations ont évolué au fil du temps avec une différence notable observée entre la documentation d'avant 2010 et les publications d'après.

TYPE D'ETUDE :

Réalisation d'une étude mixte transversale auprès de médecins généralistes francophones de Belgique dans le but d'évaluer quantitativement et qualitativement les raisons de dosages plasmatiques et de mise en place d'un traitement à base de vitamine D chez un patient adulte de plus de 18ans (asymptomatique ou non, ayant des facteurs de risque ou non).

CONCLUSION :

Le dosage annuel du 25-Hydroxyvitamine-D plasmatique se réalise de manière quasi systématique dans une population de patient adulte notamment asymptomatique et à faible risque. La supplémentation per os est instaurée en fonction de différentes indications (antécédents, histoire clinique, dosage plasmatique,...) jugées pertinentes par les médecins. Parmi celles-ci la carence simple est généralement acceptée comme indication pour débiter un traitement, qu'il soit de courte ou de longue durée.

MOTS-CLES:

Vitamin D, Prevention, Screening, Testing, Deficiency, Correction, Supplementation, Toxicity.

DESCRIPTEURS Q-CODES:

QS41, QC14, QS11, QD4, QR323

2. Motivation du choix du TFE :

L'intérêt du choix de mon TFE au sujet de l'évaluation des habitudes de prescription et dosage de la vitamine D dans la pratique de la médecine générale me vient d'un questionnement né lors de mes 2^{èmes} années d'assistantat au sein d'une maison médicale située dans un milieu rural.

En effet, j'ai remarqué dans ma courte pratique que :

- 1) La plupart des patients adultes rencontrés, asymptomatiques de plus de 18ans apportaient une attention particulière au dosage sanguin de divers facteurs, à fortiori les vitamines (dont la D). En les interrogeant, je remarquais que ces patients créaient la corrélation « vitamine = bonne santé ».
- 2) En interrogeant mon Maître de stage et d'autres médecins des alentours issus de promotions antérieures à 2000, j'apprends que la pratique du screening sanguin annuel de vitamine D est courante et qu'une carence (même faible) chez un adulte qu'il soit asymptomatique ou non était supplémenteée presque directement avec continuation du suivi sanguin.
- 3) Son caractère préventif est prôné par les nombreux compléments disponibles (parfois sans nécessité d'ordonnance) dans les pharmacies et par les visites des représentants pharmaceutiques nous vendant ses bienfaits. Je souhaite donc m'assurer que ce coût tant pour le patient que pour la société apporte une plus-value dans la prise en charge.

3. Introduction :

La Vitamine D (1,25-hydroxyvitamine-D ou 1,25(OH) D) est une vitamine liposoluble principalement synthétisée par l'organisme à partir des rayons UVB du soleil au niveau de la peau. Des carences sont fréquemment retrouvées dans la population générale adulte et dépendent de plusieurs facteurs.

De nombreuses publications font références à ses bénéfices supposés sur la santé. De la prévention des fractures osseuses et risque cardiovasculaire en passant par ses effets bénéfiques sur certains cancers, le screening plasmatique et la supplémentation per os de la molécule sont souvent conseillés. Cependant, les années 2010 ont été pourvoyeuses de plusieurs études engageant de nouvelles précisions et surtout de nuances vis-à-vis de ces effets bénéfiques énoncés précédemment.

A l'instar de ces divergences, les indications de son dosage plasmatique et sa supplémentation per os ne se retrouvent pas forcément standardisées dans les pratiques courantes de médecine générale. Le risque de dosage et de supplémentation per os systématique pouvant résulter en un coût pour le patient et la société, et en un risque de surdosage avec toxicité concomitante.

4. Objectifs

- Réaliser une révision de la littérature sur les indications strictes du screening et de la supplémentation de la vitamine D.
- Evaluer les habitudes de dosage plasmatique et de supplémentation de la vitamine D chez l'adulte auprès de médecins généralistes et en établir des conclusions.
- Tenter de dresser des indications de bonne pratique (annexe).

5. Revue de la littérature :

a) Rappel Physiologique :

La vitamine D est synthétisée à partir du 7-désoxyhydrocholesterol sous l'effet des rayons UVB du soleil au niveau de la peau. Le cholécalciférol est transporté dans la circulation par une vitamin D Binding protein, via le foie la molécule est ensuite métabolisée en 25-Hydroxyvitamine D (ou 25-(OH)D, forme dosable). Elle subit sa dernière transformation au niveau du rein, sous l'action de l'enzyme 1-alpha hydroxylase en forme active de la vitamine au niveau de l'organisme : 1,25 dihydroxyvitamine D, appelé également calcitriol. [1,2]

Le calcitriol est ensuite amené à ses différentes cibles au sein de l'organisme.

Rôles sur la concentration plasmatique de calcium :

- Augmente l'absorption intestinale
- Diminue l'excrétion rénale du calcium et augmente donc sa réabsorption
- Stimule l'activation des ostéoclastes

b) Apports naturels :

La principale source de vitamine D pour l'organisme est donc l'exposition solaire et plus précisément aux rayons UVB du soleil.

Cet apport via exposition est influencée par divers facteurs dépendants ou non de l'individu : la saison, la latitude, l'altitude, l'obésité, l'âge, le sexe [1], la pigmentation de la peau, la météo et/ou l'heure de la journée ainsi que les habitudes de vie (utilisation de crème solaire, exposition aux bancs solaires, profession d'extérieur, hobbies, habillements...) [1, 2]

Une source plus modeste de vitamine D est la voie alimentaire mais peu d'aliments en contiennent. Ainsi, les poissons gras tels que le saumon, maquereaux, l'huile de foie de morue et harengs ainsi qu'à moindre mesure les jaunes d'œuf sont pourvoyeur de vitamine D [3, 4]. Via cette voie, la molécule fait partie de la famille des vitamines dites « liposolubles » (ADEK). Cependant, la source alimentaire n'est pas suffisante pour combler la demande en vit D [4].

c) Définition de la carence :

Selon les review publiées avant les années 2010, on peut définir 3 étapes dans la concentration en vitamine D plasmatique (25-(OH)D) : **[3, 5, 6]**

- Carence : niveau inférieur à 20ng/mL (<50nmol/l)
- Insuffisance : 20-32ng/ml
- Taux considéré « désirable » ou « à atteindre dans la population générale » **[5, 7]** :>30ng/ml (75nmol/l)

Avec, toujours selon ces publications, des taux considérés comme « excessifs » au-delà de 100ng/ml. **[6]**

Il est toutefois à nuancer l'intérêt de la classification de ces valeurs chez l'adulte asymptomatique. Ainsi, Robert P Heaney et Laura A G Armas pointent dans Annals of internal medicine en 2015 "the absence of a scientific consensus on both the level of vitamin D status that should be judged "deficient" and what the measurable manifestations of deficiency might be." **[8]**

d) Dosage et screening:

La forme dosable dans le plasma sanguin est la 25-hydroxyvitamine D (rappel : forme issue de la métabolisation par le foie du 7-désoxyhydrocholesterol).

En termes de screening dans la population générale, nous pouvons remarquer une dichotomie dans le profil des indications au cours du temps. En effet, une majeure partie des articles consultés datant d'après 2010 informe que le screening des adultes asymptomatiques et/ou ne présentant pas de facteur de risque n'est PAS recommandé.

Ainsi, par exemple, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health a publié en 2015 une review dans laquelle elle indique "There is a lack of evidence to suggest that the rise in test frequency has translated into improved healthcare practices (...) also a lack of evidence on the cost-effectiveness of testing." Elle insiste également sur le coût économique négatif pour la santé publique d'un testing annuel et général apporté à la population. **[9]**

Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... & Weaver, C. M. ajoutaient déjà plus tôt en 2011 «there is not sufficient evidence to recommend screening individuals who are not at risk for deficiency or to prescribe vitamin D to attain de noncalcemic benefit for cardiovascular protection" **[10]**

En revanche, avant 2010 et à fortiori dans les articles consultés entre les années 2000 et 2005, « un monitoring annuel de la vitamine D devrait pouvoir révéler des carences en vitamine D » [2]. En effet, les recommandations de l'époque stipulant de s'exposer le moins possible au soleil afin d'éviter les risques de maladies de la peau auraient conduits à une « pandémie » de carence en vitamine D. Donc, dans le but de dépister une carence, « The best method for determining a person's vitamin D status is to measure a 25(OH)D concentration ». [3]

En conclusion, les preuves récentes ne permettent pas d'avancer un quelconque avantage à doser de manière systématique la vitamine D chez des adultes asymptomatique ou considéré comme « à faible risque ». [11] Ce screening systématique pouvant amener « à une dépense exagérée liée à une supplémentation à priori inefficace, ainsi qu'à une exposition à des effets indésirables ». [12]

Il serait, selon les guidelines de British Columbia, indiqué chez les patients qui sont à risque élevé de souffrir d'une carence en vitamine D (ex: syndrome de malabsorption, insuffisance rénale, douleurs osseuse inexplicables, fractures inhabituelles ou d'autres troubles métaboliques osseux) ou chez les patients présentant des pathologies spécifiques telles que l'ostéoporose, l'ostéomalacie, etc. [13]

e) Supplémentation :

La Forme per os proposée dans le CBIP 2021 est le cholécalciférol (Unité/jour- U/j). [14] Lorsqu'un traitement par cholécalciférol est indiqué, la dose souvent prônée par les différents articles consultés varie aux alentours de 800U/j comme par exemple proposée dans le folia 2007 du CBIP [14]. Quand certains auteurs recommandent la prise concomitante de calcium (1 à 1,2g) [2, 3, 4,7] d'autres conseillent de prendre un complément de vitamine D « AVEC ou SANS supplément calcium » [5].

Selon la Systematic review de 2006 de Heike A Bischoff-Ferrari 1, Edward Giovannucci and al "(...) intakes of 700–800 IU vitamin D/d (with or without calcium) could prevent approximately one-fourth of all hip and nonvertebral fractures in both ambulatory and institutionalized older persons." [7].

Toujours dans le même article, les auteurs proposent des doses pouvant varier de 700 à 1000U/j afin d'atteindre la concentration plasmatique idéale de 90-100nmol/L (>32ng/dl).

f) Toxicité :

Il faut cependant rappeler qu'un danger existe concernant la prise d'une dose excessive orale (exogène) de vitamine D, toute forme confondue. En effet, la plupart des articles consultés (toute année confondue) s'accordent sur les symptômes (peu spécifiques) d'une hypervitaminose D plasmatique induisant une hypercalcémie secondaire : nausées, vomissements, asthénie, polyurie, polydipsie, déshydratation, douleurs musculaires et articulaire, inappétence, céphalées,...

Ces symptômes pouvant apparaître à des concentrations plasmatiques de 25-hydroxyvitamine D au-delà de 150-ng/ml (375nmol/l). Dans de rares cas cependant, les effets indésirables et complications peuvent déjà apparaître à des taux considérés comme « normaux » selon les antécédents ou le profil de sensibilité du patient. [15, 16]

D'autres effets secondaires ont été mis en évidence dans plusieurs review ainsi que case reports [17] notamment un risque de lithiases urinaires pouvant induire une insuffisance rénale aigüe ainsi qu'une pancréatite aigüe [18].

Concernant la toxicité induite par une mésutilisation orale, Peter N Taylor et J Stephen Davies (2018) évaluent que plus de 75% des cas rapportés d'intoxication ont été décrites après 2010 suite à l'augmentation des indications de supplémentation durant la décennie précédente. [19]

Les causes de ces hyper concentrations seraient la mauvaise prescription par les professionnels, l'automédication par les patients ou les problèmes de dosage dans les préparations au sein de la manufacture. [15, 19]

g) Bénéfices supposés de la supplémentation :

Sur le risque fracture :

Il est encore aujourd'hui largement implanté dans l'imagé générale que vitamine D = santé osseuse. Cette obvie peut être expliquée par la physiologie de la molécule, essentielle pour la minéralisation osseuse, mais également toute la médiatisation et le lobbying des entreprises produisant les compléments alimentaires.

Le 13th Workshop Consensus for Vitamin D Nutritional Guidelines de 2008 conclut que "(...) two-thirds of the rest of the world are not getting enough vitamin D to maintain healthy bone density, lower their risks for fractures and improve tooth attachment". L'alimentation ne permettant pas de générer une concentration suffisante de la molécule dans l'organisme et l'exposition excessive aux UVB (naturels ou non) n'étant pas recommandés suite au risques secondaires de lésions cutanées, la supplémentation orale leur semble

indiquée même chez les personnes asymptomatiques ou ne présentant pas de risque fracturaire. Cependant, les différents spécialistes s'accordent que plus d'études cliniques sont nécessaires pour définir l'exacte bénéfice de la vitamine D sur la santé en général ainsi que la dose nécessaire de complément. [20]

En 2009, le conseil supérieur de la santé, dans ses « recommandations nutritionnelles pour la Belgique » abonde dans ce sens et indiquait : « la Vit D permet le maintien de la concentration en calcium intra et extracellulaire et donc la préservation de la masse osseuse (...) » et proposait de supplémenter l'individu de la naissance à l'âge avancé (idem pour la grossesse et allaitement maternel) sans antécédents particulier tout en nuancant déjà sur le risque de toxicité lié à des doses trop importantes. [4]

La vitamine D en complément chez les personnes âgées > 65ans (institutionnalisés ou non) préviendrait le risque fracture de hanche et fracture non vertébrales. [7, 21, 22, 23]

Sur le risque de chute :

La supplémentation de vitamine D (avec calcium) réduirait significativement le risque de chute chez les personnes âgées selon l'étude clinique randomisée de Richard L. Prince concernant des PA femmes de 70-90ans vivant en Australie en institution (exposition solaire significative) : diminution de 19% des risques de chute. Cependant, l'étude est à relativiser étant donné l'inclusion (intentionnelle) de patient « with a history of falling and vitamin D insufficiency ». [24]

Dans une méta-analyse de 2006, la supplémentation orale de vit D chez les PA (>60ans) institutionnalisées « with stable health » réduirait le risque de chute de >20%. [25]

Sur la mortalité et la morbidité :

Des taux faibles de vitamine D ont été corrélés avec une prévalence et incidence de fragilité chez les personnes âgées (sur base de 5points FRAIL) [26] ainsi qu'une augmentation des admissions dans une institution. [27]

Une relation inverse entre la mortalité et le taux plasmatique de vitamine D a été observée principalement dans des études suivantes des personnes âgées (caucasiennes) institutionnalisées >65 ans. [26, 28, 29]

Peu d'études, cependant, donnent des informations sur l'état du sujet chez les adultes de moins de 65ans.

Sur les facteurs de risque cardiovasculaire :

On peut remarquer lors de recherche sur le sujet que certaines revues systématiques et RCT concluent que les effets négatifs d'une carence en vitamine D peuvent s'étendre sur la sphère cardiovasculaire. [2, 3] Ainsi, selon Michael F Holick et Tai C Chen : "Living at higher latitudes is associated with an increased risk of

type 1 diabetes, multiple sclerosis, and hypertension. (...) Hypertensive patients who were exposed to a tanning bed raised their blood concentrations of 25(OH) D by 180% in 3 months and became normotensive”. [5]

Une étude allemande observationnelle de 2013 suivant de patients de 50-74 ans pendant 2 à 8 ans révèle une corrélation inverse entre le taux de vitamine D et le risque d'évènement cardiovasculaire. [30]

Outre les arguments abordés pour appuyer les bénéfices de la molécule sur le risque de fracture, la densité osseuse, l'attachement dentaire et le cancer du côlon, on ajoute que « lower 25(OH)D is associated with a higher percentage of hemoglobin A_{1c} » sous-entendant le risque lié à l'apparition d'un diabète. [23] Dans leurs conclusions, ils pressent ainsi la santé publique à faire le maximum pour promouvoir le screening et la supplémentation dans la population générale.

Sur le risque oncologique :

Dans ces review systématiques, une corrélation entre taux plasmatique faible de vitamine D et incidence de Cancers (surtout sein et colorectal) a été identifiée (peu d'information dessus) [2, 20]

Sur les pathologies infectieuses :

Le rôle de la vitamine D dans la régulation de la réponse immunitaire est également de plus en plus documenté. Une activation de l'immunité innée via ses macrophages et monocytes serait l'explication principale de cette propriété. Une corrélation a été notamment observée entre déficit de concentration plasmatique de la molécule et le risque accru de développer des cas d'infection aigue des voies respiratoires supérieures ou inférieures (tuberculose par exemple) ou d'aggraver un statut clinique VIH. [3,6, 48] Néanmoins, il s'agit principalement d'études épidémiologiques et/ou observationnelles, des précisions sur la physiologie complète de la molécule et des études plus précises impliquant un volet de tests cliniques seraient pertinents afin de pouvoir conclure à une indication formelle de traitement.

Autres : Sur la sclérose en plaque et les pathologies psychiatriques :

En poussant les recherches, on peut retrouver des informations sur les bénéfices potentiels concernant vitamine D dans la sclérose en plaque (SEP) [31]. En effet, « la carence en vitamine devrait être évitée dans la SEP. De plus, la supplémentation en vit D dans la pop pourrait limiter l'incidence de SEP (cependant des études plus larges devraient être entreprises pour appuyer l'hypothèse) » [32]

Dans leur review de 2008, Michael F Holick et Tai C Chen avancent le risque du manque de luminosité (et donc d'apport en vitamine D) sur la santé mentale de la population en terme de danger d'apparition d'une dépression ou même de schizophrénie. [2]

h) Nuances concernant ces bénéfices supposés :

Toutefois, lors de ma recherche dans la littérature, j'ai retrouvé des articles apportant plus de détails, plus de nuances quant aux effets supposés de la Vitamine D. Comme nous l'avons déjà vu dans l'évolution des recommandations du dosage plasmatique au cours du temps, les différents bénéfices avancés dans les études et méta-analyses aux alentours et avant les années 2010 se retrouvent confrontées à de nouvelles données. Comment expliquer ces divergences ? Déjà en 2011 Tom D. Thacher, MD et Bart L. Clarke, MD avançaient que « le pool d'informations sur les effets bénéfiques de la vitamine D est basé principalement sur des études observationnelles, utiles pour évoquer des hypothèses mais pas des corrélations (...). » [33]

Sur le risque de fracture :

Ainsi, concernant le risque fracturaire, une importante méta-analyse de 2018 analysant 81 études et évaluant les effets d'une supplémentation en vitamine D sur le risque de fracture osseuse, de chute et de densité osseuse (incluant cependant des patients avec antécédents de fracture ou chute) a révélé que : « There were no differences between the effects of higher and lower doses of vitamin D. There is little justification to use vitamin D supplements to maintain or improve musculoskeletal health. » [31]

Dans son article de février 2018 également et se basant sur le résultat de méta-analyses, l'Editorial « American family physician » (journal) arrive aux mêmes conclusions "(...) vitamin D supplementation does not increase bone mineral density or reduce the risk of fractures or falls in older adults" [34]

Sur le risque de chute, la mortalité et la morbidité :

Suite à de nouvelles données publiée par Ian D Cameron Suzanne M Dyer Geoffrey R Murray Keith D Hill Robert G Cumming Ngaire Kerse : « Vitamin D supplementation probably reduces the rate of falls but not risk of falling. » (systematic review 2017). [38]

Cette dernière conclusion est appuyée par la revue systématique de méta analyse de 2019 de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health concernant les personnes âgées vivant en communauté et ne présentant pas de haut risque fracturaire ou de chute. [35]

En s'éloignant un peu du sujet de ce TFE, je me permets également d'ajouter la référence d'une étude clinique randomisée Suisse de 2016 étudiant les bénéfices de hautes doses de vitamine D chez des personnes âgées ayant déjà présenté une chute dans leurs antécédents (personnes donc considérées comme à risque). La conclusion est la suivante : « (...) higher monthly doses of vitamin D (...) had no benefit on lower extremity function and were associated with increased risk of falls compared with 24 000 IU. » [37]

Sur les facteurs de risque cardiovasculaire :

Déjà dans sa review de 2015, Tea Skaaby terminait par « (...) Further studies, e.g. RCTs or Mendelian randomisation studies, are needed to clarify whether low vitamin D status is a causal and reversible factor to prevent disease and mortality. » [38]

Alors que des études observationnelles avaient mis en évidence une corrélation entre des taux plasmatiques bas de vitamine D et un risque d'évènements indésirables cardiovasculaires (voir ci-dessus), des études cliniques randomisées des 5 dernières années sont arrivées à la conclusion que la supplémentation en vitamine D ne devrait pas être utilisée pour cette indication. Par exemple, concernant le diabète de type 2 : Une RCT double aveugle de 2018 suivant des patients de plus de 60ans avec diabète équilibré sous metformine (HbA1C<7,5%) n'a pas retrouvé d'amélioration significative de l'HbA1C entre le groupe placebo vs supplément en vitamine D3. [28]

Robert Scragg, MBBS, PhD1; Alistair W. Stewart, BSc1 and Al. , n'avaient pas n'ont plus conclu à un bénéfice de la vitamine D dans la prévention des maladies cardiovasculaires (RCT 2017) [40]

Sur le risque oncologique :

Si l'on prend l'exemple du cancer du sein, la présence du récepteur à la vitamine D au niveau des cellules mammaires ainsi que « (...) low vitamin D status enhances the risk for disease development or progression. » Cependant, plus d'analyses et d'études sont nécessaires afin de pouvoir apporter des informations quant aux bénéfices présumés dans la maladie. [41]

Plus généralement, dans le cas des autres cancers: « Supplementation with vitamin D did not result in a lower incidence of invasive cancer or cardiovascular events than placebo » (RCT 2018). [42]

Autres : sur les pathologies psychiatriques :

Nous avons vu plus haut que des doses plasmatiques faibles de vitamine D avaient été corrélées à un risque d'apparition de pathologie neuropsychiatrique dont la dépression à long terme. Toutefois une RCT de 2020 suivant 18 353 participants (groupe traité vs groupe placebo) n'a pas démontré de différence significative dans l'incidence de dépression dans les groupes étudiés. [43]

Point sur le Sars-Cov-2 :

La pandémie à Sars-Cov-2 ayant fait de nombreuses victimes de par le monde, les chercheurs se sont penchés sur la prise en charge adéquate (qu'elle soit préventive ou curative) face au virus. Parmi les différentes publications sur le sujet, le débat sur l'intérêt d'un traitement à base de vitamine D s'est posé. Etant donné son rôle de modulateur du système immunitaire, plusieurs auteurs se sont posé la question sur

un éventuel rôle bénéfique contre le virus. La plupart des publications consultées étant des études observationnelles, la prudence est de mise concernant leurs conclusions.

Ainsi, Grant, W. B., Lahore, H. and al. expliquaient en 2020 que des hautes doses de vitamin D3 pourraient être utiles dans les infections Covid mais nuançaient déjà que « (...) Randomized controlled trials and large population studies should be conducted to evaluate these recommendations.» [44] Guoqiang Liu, Tianpei Hong, and Jin Yang proposent également d'administrer de la vitamin D dans un but à la fois curatif et préventif. [45]

A contrario, une récente RCT de 2021 suivant 240 patients hospitalisés au Brésil pour infection covid et chez qui une dose de vitamine D a été administrée (vs groupe placebo) n'a pas permis de démontrer un temps d'hospitalisation plus court. [46]

Les récentes recommandations de NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ne recommandent pas le traitement à base de vitamine D dans cette indication, qu'il soit curatif ou préventif. [47]

6. Méthodologie :

a) Type d'étude et population cible :

J'ai décidé de réaliser une étude descriptive mixte transversale auprès de médecins généralistes professant en Wallonie. Une version informatique du questionnaire a été envoyée par mail au sein des différentes associations de médecins généralistes de Wallonie.

Remarque : (la région flamande a été exclue sur base de la barrière de la langue).

b) Le questionnaire :

Après avoir parcouru les différents points et données de la littérature revue ci-dessus, j'ai rédigé le questionnaire à destination de ces médecins généralistes. Celui-ci est composé de questions fermées et d'un minimum de questions ouvertes, ce qui permet d'une part de limiter le temps de parcours du questionnaire

afin de limiter les biais, de permettre une analyse quantitative plus aisée des résultats et d'autre part recueillir l'avis des médecins sur certains points nécessitant de plus amples précisions (dans le cas des questions ouvertes).

Avant l'envoi aux destinataires, un exemple de questionnaire a été remis à quelques médecins généralistes (dont le tuteur) pour s'assurer de la clarté des questions.

c) Objectifs :

- Evaluation quantitative des habitudes de dosage plasmatique du 25-(OH)D chez un patient asymptomatique
- Evaluation quantitative des indications de prescription de vitamine D

d) Analyse statistique :

Une analyse descriptive des résultats exprimés en pourcentage a été réalisée.

7. Résultats :

a) Taux de réponses :

61 réponses acceptées

b) Analyse des résultats :

Tableau 1 : Caractéristiques générales des médecins :

	Caractéristiques	Résultat (en %)
Sexe (/61)	Hommes	52,5%
	Femmes	47,5%
Mode d'activité (/61)	Solo	42,6%
	Association	37,7%
	Maison médicale	16,4%
	Milieu Hospitalier	1,6%
	Autre : (Duo)	1,6%
Environnement (/61)	Rural	36,1%
	Semi-urbain	39,3%
	Urbain	24,6%
Province (/61)	Hainaut	76,7%
	Namur	15%
	Brabant Wallon	0%
	Liège	0%
	Luxembourg	8,3%
Année de diplôme (/61)	>2010	52,5%
	2000-2010	3,3%
	1990-2000	13,1%
	1980-1990	21,3%
	<1980	9,8%
Statut (/61)	Assistant	23,3%
	Médecin actif	70%
	Médecin à la retraite	6,7%

Figure 1 : Dosage Annuel de l'25-hydroxyvitamine D3 chez l'adulte asymptomatique :

61 réponses

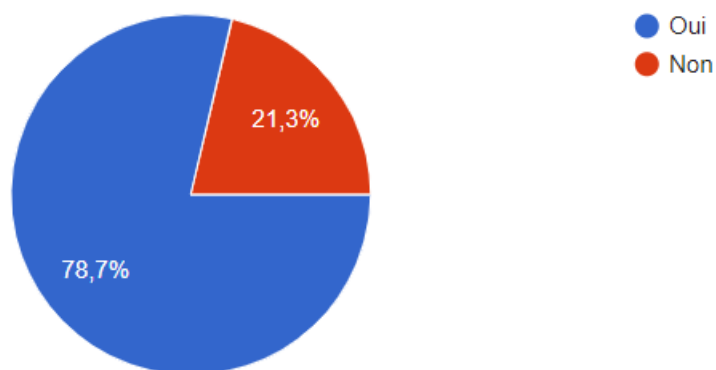


Tableau 2 : Quelles sont les indications retenues pour doser annuellement la vitamine D chez l'adulte asymptomatique :

Sur 44 réponses

« Dépistage d'une carence »	23 réponses
« par habitude »	1 réponse
« demande spécifique du patient »	3 réponses
« Sensibilisation »	5 réponses
ininterprétables ou autres	12

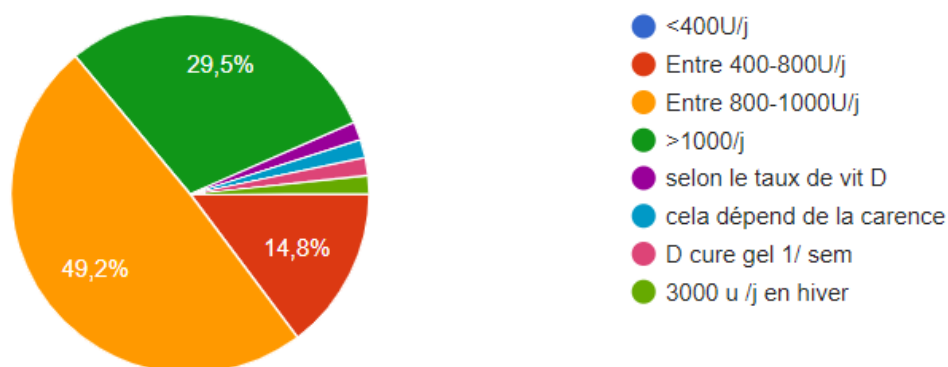
Tableau 3 : indications justifiant l'initiation d'un traitement par vitamine D (colecalférol) chez l'adulte

Propositions	Réponse en %
Adulte asymptomatique considéré « en carence »	86,9%
Fatigue (saisonnière ou non)	31,1%
Dépression saisonnière ou non	9,8%
Patient >65ans vivant à domicile	70,5%
Patient >65ans institutionnalisé	83,6%
Antécédents oncologiques	27,9%
Antécédents de fracture (au moins 1)	73,8%
Antécédents de chute (au moins 1)	44,3%
Haut risque fracturaire (ostéoporose documentée)	88,5%
Autres	9,6%

Remarque : Dans « autres » nous retrouvons comme réponse : problèmes immunitaires (1,6%), insuffisance rénale (1,6%) et d'autres réponses non interprétables (« tout le monde est en carence », « covid immunité prévention démence »).

Figure 2 : Quelle dose délivrez-vous (en Unité par jour - U/j)?

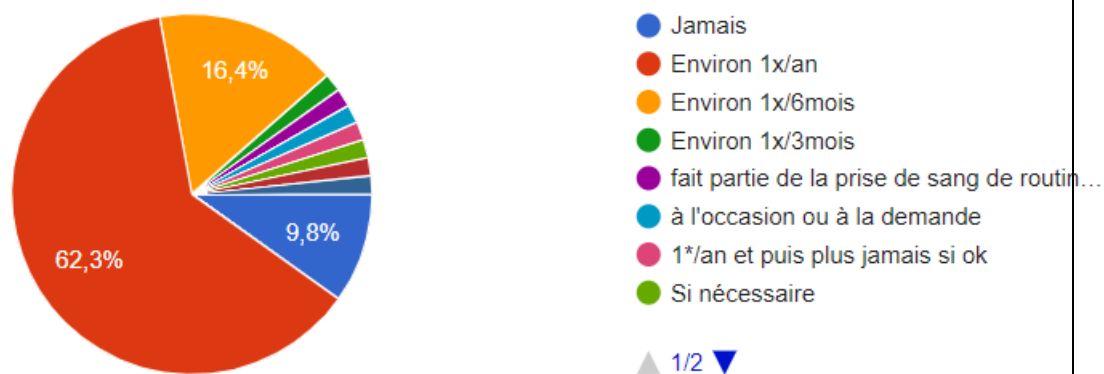
61 réponses



Remarque : Les 4ers points font partis des réponses proposées, les 4derniers points représentent chacun 1,6% des réponses.

Figure 3: Si vous continuez à suivre le dosage plasmatique après initiation d'un traitement à base de vitamine D, à quelle fréquence la suivez-vous?

61 réponses



Remarque : Les 4ers points font partis des réponses proposées, les derniers points (compris dans « autres ») représentent chacun 1,6% des réponses.

Figure 4 : Avez-vous déjà enregistré des effets indésirables pouvant être en lien avec un traitement à base de vitamine D?

61 réponses

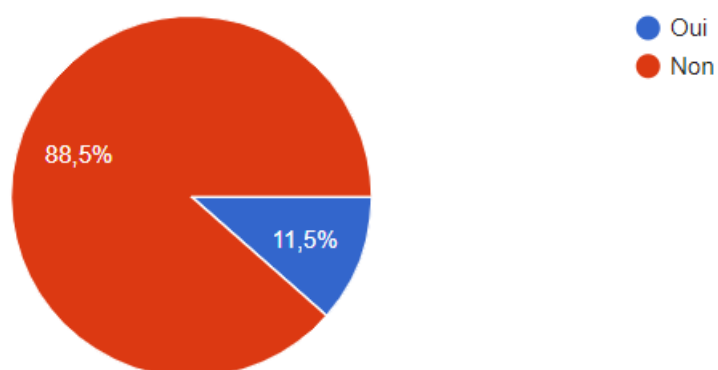


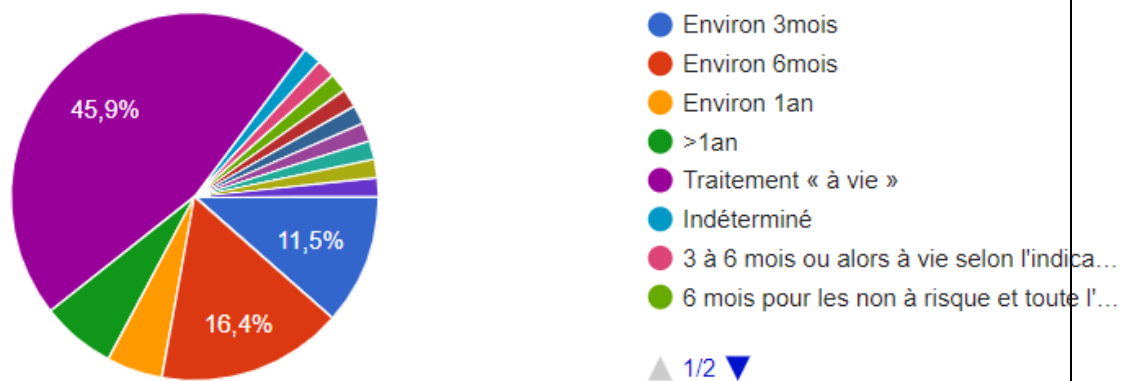
Tableau 4 : Selon-vous quels seraient les potentiels effets indésirables d'une supplémentation en vitamine D (plusieurs réponses possibles)

Propositions	Réponses (en %)
Aucune	23%
Insuffisance rénale	16,4%
Hypercalcémie	47,5%
Lithiase urinaire	32,8%
Symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées,..)	41%
Asthénie	3,3%
Pancréatite	9,8%
Symptômes neurologiques (céphalées, somnolence,..)	14,8%
Autres	4,8%

Remarque : Dans Autres : pas de réponse interprétable.

Figure 5 : En fonction de l'indication retenue, combien de temps maintenez-vous le traitement ?

61 réponses



Remarque : Les 5ers points font partis des réponses proposées, les derniers points (compris dans « autres ») représentent chacun 1,6% des réponses.

Figure 6 : testés covid Positif par pcr mais assez stable pour pouvoir être pris en charge à domicile, avez-vous instauré systématiquement un traitement à base de vitamine D?

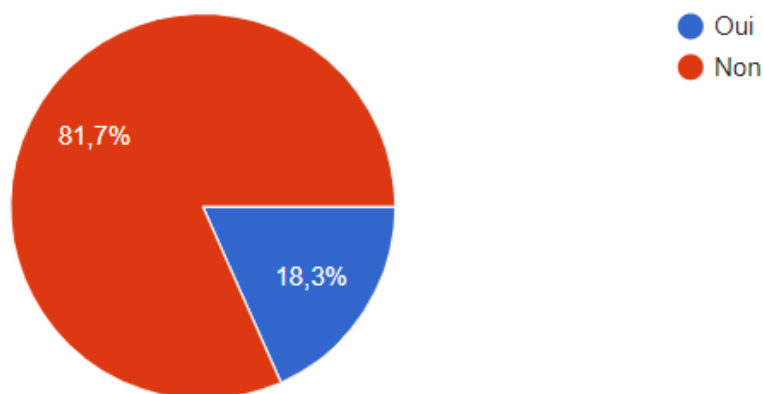


Tableau 5 : Pour quelle raison instaurez-vous (ou non) un traitement ambulatoire à base de vitamine D chez vos patients Covid + à la PCR ?

Sur 41 Réponses

NON car « Non Recommandé »	8réponses
NON car « Manque de données pour pouvoir prescrire »	6 réponses
NON car « Pas la priorité »	2 réponses
OUI car « pour stimuler le système immunitaire »	5réponses
OUI car « si carence documentée »	2 réponses
OUI car « conseillé selon les études »	2 réponses
Ininterprétables ou autres	18 réponses

8. Discussion :

Comme expliqué plus bas, l'échantillonnage de l'étude n'est pas suffisant pour permettre une généralisation de des résultats. Néanmoins, une tendance peut être dégagée et des conclusions tirées de son analyse.

a) Biais :

Voici les différents biais méthodologiques à prendre en compte lors de l'analyse de cette étude :

Biais de « sélection » : ce biais est inévitablement à relever lors de l'échantillonnage. Parmi les participants sollicités, un nombre non représentatif de la population recherchée a répondu au questionnaire, ce qui en fait un des biais les plus important de cette étude.

Biais de « sincérité » : l'anonymat du questionnaire résout partiellement ce biais.

Biais de « désirabilité sociale » pouvant s'exercer de façon implicite. En effet, une partie des répondants me connaissant peut-être (étant assistants ou médecins que j'ai côtoyé auparavant), il est possible que ce biais se dresse durant la réalisation de l'étude. L'anonymat du questionnaire, dans ce cas aussi, tend à le rendre le moins influent possible.

Une proportion de réponses d'inattention est possible, la variété de choix de réponse essaie de limiter cette problématique (réponses fermées à 1 ou plusieurs possibilités, réponses ouvertes).

b) Analyse :

On observe que pratiquement autant de femmes (47,5%) que d'hommes (52,5%) ont répondu au questionnaire. Cependant une majorité (70%) de médecins généralistes dits « actifs » (comprendons : ayant terminé leur formation d'une part tout en n'étant pas pensionnés d'autre part) font partie des répondants.

On peut également déduire que la grande partie de ces participants sont de « jeunes médecins » étant donné que la moitié des réponses proviennent de diplômés > 2010 (52,5%).

De ce fait, on pourrait penser que, dans cette population, les médecins déjà installés ont connaissance des dernières informations concernant les indications de dosage et de supplémentation de vitamine D chez un patient adulte.

Les résultats révèlent qu'une grande majorité des médecins consultés dosent annuellement la concentration plasmatique de 25-hydroxyvitamine D chez leurs patients adultes et ce même s'ils sont asymptomatiques (78,8%).

Nous retrouvons également lors de l'analyse des indications de dosage sanguin qu'une des principales raisons avancées par les médecins était un bilan annuel de dépistage d'une carence en vitamine D asymptomatique (47,7%). A noter qu'une très faible proportion réalise un examen sanguin sur demande explicite du patient (3 réponses). Malgré la notion connue que la plupart de la population belge est considérée comme carencée, le dosage annuel systématique est conservé parmi nos confrères.

En ce qui concerne les indications de supplémentation, 86,9% des médecins instaurent un complément en vitamine D chez l'adulte asymptomatique dès que celui-ci est considéré comme « en carence » (58,3% des répondants considérant le patient en carence sous les valeurs de 30ng/mL cfr figure 7, annexes) et près d'un tiers (31,3%) l'instaurent pour cause de fatigue saisonnière ou non.

Egalement, une grande partie des répondants prescrivent le traitement pour une population plus âgée (>65ans) et asymptomatique avec une différence notable entre patients vivant à domicile (70,5%) et patients résidants en institution (83,6%). Il aurait cependant été préférable, en réfléchissant à posteriori, de préciser via une nouvelle question ouverte la raison d'une différence de prise en charge pour les médecins chez ces patients âgés institutionnalisés ou non. On pourrait toutefois juger cette différence de prise en charge de par les probabilités augmentées d'ostéoporose chez les patients âgés (toute habitation confondue) ainsi que de risque de chute élevées chez le patient en résidence.

On remarque que lorsque se pose la notion d'antécédents spécifiques (indépendantes de l'âge), là aussi les médecins interrogés prescrivent de la vitamine D : 88,5% dès le diagnostic d'ostéoporose avec haut risque fracturaire, 73,8% dès l'antécédent de fracture (au moins une) et 44,3% dès la notion de chute (au moins

une). Je remarque également un manque de précision dans les réponses proposées. En effet, il aurait été plus intéressant de séparer ces trois dernières réponses par catégorie d'âge afin de pouvoir séparer une certaine tendance en fonction de celui-ci. On ne peut malheureusement pas statuer par exemple si la supplémentation instaurée à la suite d'une première chute est réalisée d'office ou selon un âge donné (>65ans par exemple).

Nous ne pouvons donc qu'imaginer que ces antécédents peuvent être influencés par l'âge, étant donné l'incidence augmentée d'ostéoporose, de chute et de fracture en fonction de celui-ci.

A la question du dosage choisi pour le traitement (selon l'indication retenue), près de la moitié (49,2%) décident de délivrer l'équivalent en Unité par jour (U/j) de 800 à 1000 U /j avec en revanche 29,5% des répondant délivrant >1000U/j et une réponse ouverte (1,6%) révèle une posologie délivrée à 3000U/j en période d'hiver. Cela alors que les recommandations indiquent un dosage conseillé entre 800-1000U/j (cfr plus haut) sachant que des effets secondaires peuvent apparaître déjà aux doses normales et que l'augmentation de l'observation de ces effets secondaires dans la littérature est dépendante en partie d'une mauvaise prescription de la part des professionnels de santé.

A la suite d'un début de traitement, plus de la moitié des médecins interrogés (62,3%) réalisent un suivi de la concentration plasmatique annuellement, 16,4% tous les 6mois et 9,8% ne le feront jamais.

En ce qui concerne le maintien du traitement, près de la moitié maintiendront celui-ci « à vie » (45,9%), le reste des réponses s'uniformisant peu avec quelques-unes peu interprétables car situées dans le choix « Autres » (ex : « 3-6mois ou alors à vie en fonction de l'indication »,...). Il aurait été finalement tout aussi intéressant d'évaluer pour quelles indications ils maintiennent ce traitement à vie (comme noté d'ailleurs dans une des réponses). En effet, nous aurions pu évaluer si l'indication de traiter une fatigue saisonnière (31,1% des réponses, tableau 3) aurait nécessité un temps de prise en charge différent d'une indication de traitement d'un patient de plus de 65ans institutionnalisé (83,6% des réponses, tableau 3).

La figure 4 permet de nous révéler que la majorité des répondants (88,5%) n'a jamais enregistré directement l'apparition d'effets indésirables suite à l'instauration d'un traitement par vitamine D chez les patients adultes. Près d'un quart (23%) estiment qu'il n'y aurait pas de possibilité d'effets indésirables à la suite de la supplémentation. Or, comme rappelé plus haut, la plupart des complications observées et liées à l'ajout d'un complément en vitamine D sont corrélées à, d'une part une prescription erronée, et d'autre part l'automédication des patients. (En effet, rappelons que la vente en officine de vitamine D peut être réalisée sous certaines formes sans nécessairement l'obligation de présenter une prescription médicale, le risque de toxicité se retrouve donc augmenté.)

Il y a cependant une certaine prise de conscience chez les interrogés quant aux possibles effets secondaires ; 47,5% de réponse pour une Hypercalcémie, 41% pour des symptômes digestifs aspécifiques, 32,8% pour l'apparition de lithiases d'origine urinaire.

En raison du contexte sanitaire actuel de pandémie à Sars-Cov-2, je me suis permis de rajouter deux questions à la liste envoyée aux médecins généralistes traitant de la prise en charge à domicile d'un patient testé positif par test PCR mais assez stable pour ne pas nécessiter d'hospitalisation. Comme vu plus haut, la période reprenant la fin 2020 et le début 2021 a été une période évidemment riche en travaux concernant la prise en charge de l'infection à Covid19 que ce soit en hospitalier ou en ambulatoire, et le sujet concernant le traitement à base de vitamine D a été étudié. Je considère donc les deux derniers points du questionnaire comme pertinent dans le cadre du sujet de ce TFE même s'ils auraient pu peut-être être plus travaillés mais au risque de dévier de manière trop importante de la question de base.

Une majorité des médecins généralistes interrogés (81,7%) n'ont pas considéré pertinent d'ajouter au traitement de base d'une infection à covid19 chez un patient testé positif par PCR et pouvant rester à domicile. A la question ouverte les interrogeant sur le pourquoi, Sur 41 réponses, nous retrouvons 6 réponses pouvant être interprétées comme « pas assez de données », 2 réponses comme « pas la priorité dans le traitement » et 8 réponses comme « non recommandées ». Par conséquent, nous pourrions émettre l'hypothèse que cette crise sanitaire a stimulé les médecins à s'informer et se documenter concernant cette prise en charge à base de vitamine D dans le cadre d'une infection à Sars-Cov-2.

9. Conclusion :

L'étude révèle ainsi que le dosage annuel du 25-hydroxy-vitamine D plasmatique chez le patient adulte par son médecin généraliste est réalisée de manière quasi systématique. Qu'il soit asymptomatique, ne présentant aucun antécédent ou, au contraire, ayant une histoire clinique jugée pertinente par le soignant, ce screening sera généralement effectué avec, comme justificatif principal, l'élaboration d'un bilan annuel de dépistage d'une carence éventuelle. Malgré le fait qu'il ait été reconnu que la grande majorité de la population soit carencée en vitamine D et le faible bénéfice induit par le dosage systématique chez l'adulte asymptomatique présentant un « faible risque ».

La supplémentation instaurée par les médecins sera basée en fonction des indications qu'ils auront retenues. Parmi celles-ci, la « carence » (considéré par une majorité comme $<30\text{ng/ml}$, cfr annexe figure 7) chez un adulte asymptomatique et sans antécédents particuliers est souvent jugée pertinente pour la mise en route d'un traitement per os à base de vitamine D. L'âge, le lieu de résidence et évidemment les antécédents (chute, fracture,...) sont également des facteurs déterminants la prise en charge.

La dose de complément considérée comme indiquée par les différentes études sera souvent respectée (800-1000U/j) mais, au vue de certains résultats, le patient n'est pas à l'abri d'un risque de surdosage ($>1000\text{U/j}$) par son praticien avec le danger d'enregistrer des effets indésirables liées à la toxicité même si ceux-ci n'ont presque jamais été notifiés par les médecins.

D'une part, le suivi de la concentration plasmatique de la molécule et d'autre part le maintien du traitement renvoient à des habitudes de prise en charge assez différentes et peu standardisées au vue des résultats, ce qui pourrait s'expliquer par le manque de donnée dans la littérature concernant ces sujets.

Dès lors, la question se pose de la sensibilisation des médecins généralistes sur la logique du dosage systématique de la vitamine D chez leurs patients adultes asymptomatiques et à faible risque étant donné que la carence est presque la règle dans nos populations. Le risque de ce screening étant que la supplémentation est dès lors mise en pratique chez ces patients dépistés avec donc un risque au minimum d'induire un coût pour le patient et la société, au maximum de provoquer des effets liés à la toxicité du traitement.

Il serait intéressant de réaliser une recherche sur l'image que représente la vitamine D auprès cette fois-ci des patients. En effet, il est ressorti du questionnaire quelques réponses ouvertes concernant des demandes implicites de dosage de leur taux plasmatique de la molécule. La mise en évidence et l'étude des croyances liées à ses effets bénéfiques imaginés par le patient lui-même pourraient aider à soutenir les praticiens dans l'accomplissement de leur travail quotidien.

10. Bibliographie :

- 1 : Engelsen, O. (2010). The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients*, 2(5), 482-495.
- 2: Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1678S-1688S.
- 3: Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*, 87(4), 1080S-1086S.
- 4 : Conseil Supérieur de la Santé Recommandations nutritionnelles pour la Belgique 2009
QUI : spf santé public
- 5: Vieth, R., Bischoff-Ferrari, H., Boucher, B. J., Dawson-Hughes, B., Garland, C. F., Heaney, R. P., ... & Zittermann, A. (2007). The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective.
- 6: Grant, W. B., & Holick, M. F. (2005). Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*, 10(2), 94-111.
- 7: Bischoff-Ferrari, H. A., Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T., & Dawson-Hughes, B. (2006). Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*, 84(1), 18-28.
- 8: Heaney, R. P. (2015). Screening for vitamin D deficiency: is the goal disease prevention or full nutrient repletion?. *Annals of internal medicine*, 162(10), 739.
- 9: Vitamin D Testing in the General Population: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Jan 16. PMID: 25674654.
- 10: Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911-1930.
- 11: LeFevre, M. L. (2015). Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, 162(2), 133-140.
- 12: Lin, K. W. (2018). Vitamin D screening and supplementation in primary care: time to curb our enthusiasm. *American family physician*, 97(4), 226-227.

13 : Vitamin D Testing ; BCGuidelines.ca ; October 30, 2019

14 : CBIP : FOLIA Juillet 2007 Calcium et vitamine D

15: Galior, K., Grebe, S., & Singh, R. (2018). Development of vitamin D toxicity from overcorrection of vitamin D deficiency: a review of case reports. *Nutrients*, *10*(8), 953.

16: Marcinowska-Suchowierska, E., Kupisz-Urbańska, M., Łukaszewicz, J., Płudowski, P., & Jones, G. (2018). Vitamin D toxicity—a clinical perspective. *Frontiers in endocrinology*, *9*, 550.

17: Wani, M., Wani, I., Banday, K., & Ashraf, M. (2016). The other side of vitamin D therapy: a case series of acute kidney injury due to malpractice-related vitamin D intoxication. *Clinical nephrology*, *86*(5), 236.

18: Kaur, P., Mishra, S. K., & Mithal, A. (2015). Vitamin D toxicity resulting from overzealous correction of vitamin D deficiency. *Clinical endocrinology*, *83*(3), 327-331.

19: Taylor, P. N., & Davies, J. S. (2018). A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *British journal of clinical pharmacology*, *84*(6), 1121-1127.

20: Norman, A. W., Bouillon, R., Whiting, S. J., Veith, R., & Lips, P. (2007). 13th workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *103*(3-5), 204.

21: Trivedi, D. P., Doll, R., & Khaw, K. T. (2003). Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj*, *326*(7387), 469.

22: Thacher, T. D., & Clarke, B. L. (2011, January). Vitamin D insufficiency. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 86, No. 1, pp. 50-60). Elsevier.

23: Vieth, R., Bischoff-Ferrari, H., Boucher, B. J., Dawson-Hughes, B., Garland, C. F., Heaney, R. P., ... & Zittermann, A. (2007). The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective.

24 : Prince, R. L., Austin, N., Devine, A., Dick, I. M., Bruce, D., & Zhu, K. (2008). Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women. *Archives of internal medicine*, *168*(1), 103-108.

25: Bischoff-Ferrari, H. A., Dawson-Hughes, B., Willett, W. C., Staehelin, H. B., Bazemore, M. G., Zee, R. Y., & Wong, J. B. (2004). Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama*, *291*(16), 1999-2006.

26: Wong, Y. Y., McCaul, K. A., Yeap, B. B., Hankey, G. J., & Flicker, L. (2013). Low vitamin D status is

an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(9), 3821-3828.

27: Visser, M., Deeg, D. J., Puts, M. T., Seidell, J. C., & Lips, P. (2006). Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *The American journal of clinical nutrition*, 84(3), 616-622.

28: Pilz, S., Dobnig, H., Tomaschitz, A., Kienreich, K., Meinitzer, A., Friedl, C., ... & Fahrleitner-Pammer, A. (2012). Low 25-hydroxyvitamin D is associated with increased mortality in female nursing home residents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(4), E653-E657.

29: Samefors, M., Östgren, C. J., Mölsted, S., Lannering, C., Midlöv, P., & Tengblad, A. (2014). Vitamin D deficiency in elderly people in Swedish nursing homes is associated with increased mortality. *European journal of endocrinology*, 170(5), 667-675.

30: Perna, L., Schöttker, B., Holleczeck, B., & Brenner, H. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4908-4915.

31: Brown, S. J. (2006). The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Annals of Pharmacotherapy*, 40(6), 1158-1161.

32: Mesliniene, S., Ramrattan, L., Giddings, S., & Sheikh-Ali, M. (2013). Role of vitamin D in the onset, progression, and severity of multiple sclerosis. *Endocrine Practice*, 19(1), 129-136.

33: Thacher, T. D., & Clarke, B. L. (2011, January). Vitamin D insufficiency. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 86, No. 1, pp. 50-60). Elsevier.

34: Bolland, M. J., Grey, A., & Avenell, A. (2018). Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 6(11), 847-858.

35: Cameron, I. D., Dyer, S. M., Panagoda, C. E., Murray, G. R., Hill, K. D., Cumming, R. G., & Kerse, N. (2018). Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane database of systematic reviews*, (9).

- 36: Vitamin D Supplementation for the Prevention of Falls and Fractures in Residents in Long-Term Care Facilities: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, or Guidelines Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Apr 15.
- 37: Bischoff-Ferrari, H. A., Dawson-Hughes, B., Orav, E. J., Staehelin, H. B., Meyer, O. W., Theiler, R., ... & Egli, A. (2016). Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*, *176*(2), 175-183.
- 38: Skaaby, T. (2015). The relationship of vitamin D status to risk of cardiovascular disease and mortality. *Dan Med J*, *62*(2), 1-17.
- 39: Angellotti, E., D'Alessio, D., Dawson-Hughes, B., Nelson, J., Cohen, R. M., Gastaldelli, A., & Pittas, A. G. (2018). Vitamin D supplementation in patients with type 2 diabetes: the vitamin D for established type 2 diabetes (DDM2) study. *Journal of the Endocrine Society*, *2*(4), 310-321.
- 40: Scragg, R., Stewart, A. W., Waayer, D., Lawes, C. M., Toop, L., Sluyter, J., ... & Camargo, C. A. (2017). Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial. *JAMA cardiology*, *2*(6), 608-616.
- 41: Welsh, J. (2018). Vitamin D and breast cancer: Past and present. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *177*, 15-20.
- 42: Manson, J. E., Cook, N. R., Lee, I. M., Christen, W., Bassuk, S. S., Mora, S., ... & Buring, J. E. (2019). Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, *380*(1), 33-44.
- 43: Okereke, O. I., Reynolds, C. F., Mischoulon, D., Chang, G., Vyas, C. M., Cook, N. R., ... & Manson, J. E. (2020). Effect of long-term vitamin D3 supplementation vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: a randomized clinical trial. *Jama*, *324*(5), 471-480.
- 44: Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, *12*(4), 988.
- 45: Liu, G., Hong, T., & Yang, J. (2020). A single large dose of vitamin D could be used as a means of coronavirus disease 2019 prevention and treatment. *Drug Design, Development and Therapy*, *14*, 3429.
- 46 : Murai, I. H., Fernandes, A. L., Sales, L. P., Pinto, A. J., Goessler, K. F., Duran, C. S., ... & Pereira, R. M. (2021). Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*, *325*(11), 1053-1060.

47: COVID-19 rapid guideline: vitamin D; NICE guideline [NG187]: 17 December 2020

48: Pirotte, B., Rassenfosse, M., Collin, R., De Voeght, A., Moutschen, M., & Cavalier, E. (2013). Rôle de la vitamine D dans l'infection par le VIH: revue des connaissances actuelles. *Revue médicale de Liege*, 68(1), 25-31.

11. Annexes:

Annexe 1 : Questionnaire à destination des médecins généralistes :

1 : Vous êtes : un homme – une femme

2 : Vous travaillez : cabinet solo – association de médecin – maison médicale – Milieu hospitalier

3 : Vous travaillez en : Milieu rural – milieu semi-rural – milieu urbain

4 : Province de pratique : Hainaut – Brabant wallon – Liège – Namur – Luxembourg

5 : Année d'obtention du diplôme : >2010 – 2000 à 2010 – 1990 à 2000 – 1980 à 1990 - <1980

6 : Vous êtes : Assistant – Médecin actif – Médecin à la retraite

7 : Dosez-vous annuellement la concentration plasmatique en vitamine D (25-Hydroxyvitamine-D) chez vos patients adultes asymptomatiques ne bénéficiant pas d'une supplémentation?

- Oui
- Non

8 : Si oui, pour quelle raison?

9 : A partir de quelle valeur de concentration plasmatique considérez-vous le patient "en carence" ?

- <30 ng/ml
- <25 ng/ml
- <20 ng/ml

10 : Selon vous quelles sont les indications justifiant l'initiation d'un traitement par vitamine D (cholecalciférol) chez l'adulte (plusieurs réponses possibles) :

- Adulte Considéré « en carence » (sous les valeurs) asymptomatique
- Fatigue (saisonnnière ou non)
- Dépression (saisonnnière ou non)
- Patient âgé (>65ans) vivant à domicile
- Patient âgé (>65ans) institutionnalisé
- Antécédent Oncologique
- Antécédent de fracture (au moins 1)
- Antécédent de chute (au moins 1)
- Haut risque fracturaire (ostéoporose documentée)
- Autre

11 : Sous quelle forme initiez-vous la supplémentation en vitamine D?

- gellule/comprimé
- solution buvable/ goutte
- autre

12 : Quelle dose délivrez-vous (en Unité par jour - U/j)?

- <400U/j
- Entre 400-800U/j
- Entre 800-1000U/j
- >1000/j
- Autre

13 : A quelle fréquence délivrez-vous le complément en vitamine D chez vos patients (en fonction de son dosage)?

- 1x/jour
- 1x/ semaine
- 1x/15jours
- 1x/mois
- Autre

14 : Ajoutez-vous systématiquement un complément en Calcium?

- Oui
- Non

15 : Si vous continuez à suivre le dosage plasmatique après initiation d'un traitement à base de vitamine D, à quelle fréquence la suivez-vous?

- Jamais
- Environ 1x/an
- Environ 1x/6mois
- Environ 1x/3mois
- Autre

16 : Si vous continuez à suivre le dosage plasmatique, quel est votre objectif à atteindre ?

- Je n'en ai pas
- Entre 20 et 30 ng/ml
- 30-40 ng/ml
- >40 ng/ml
- Autre

17 : Avez-vous déjà enregistré des effets indésirables pouvant être en lien avec un traitement à base de vitamine D?

- Oui
- Non

18 : Selon-vous quels seraient les potentiels effets indésirables d'une supplémentation en vitamine D (plusieurs réponses possibles)

- Aucune
- Insuffisance rénale
- Hypercalcémie
- Lithiase urinaire
- Symptômes digestifs : Nausées-vomissements-diarrhées-constipation
- Asthénie
- Pancréatite
- Symptômes neurologiques : céphalées, somnolence, tremblement
- Autre

19 : En fonction de l'indication retenue, combien de temps maintenez-vous le traitement ?

- Environ 3mois

- Environ 6mois
- Environ 1an
- >1an
- Traitement « à vie »
- Autre

20 : En raison du contexte de Pandémie par Sars-Cov-2, vous avez peut-être entendu parler d'une prise en charge médicamenteuse pouvant inclure la vitamine D. Chez vos patients testés covid Positif par pcr mais assez stable pour pouvoir être pris en charge à domicile, avez-vous instauré systématiquement un traitement à base de vitamine D?

- Oui
- Non

21 : Pourquoi ?

Annexe 2 : Réponses non reprises dans le volet « résultats » du travail :

Figure 7: A partir de quelle valeur de concentration plasmatique considérez-vous le patient "en carence" ?

A partir de quelle valeur de concentration plasmatique considérez-vous le patient "en carence"

60 réponses

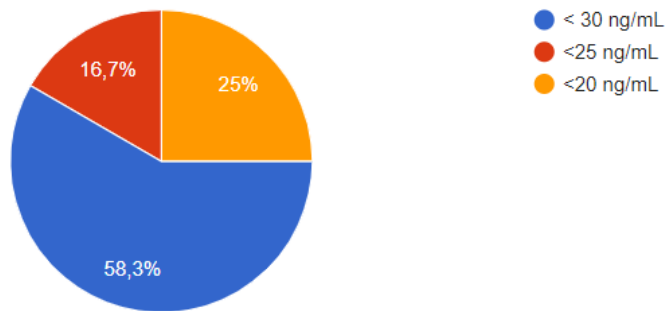


Figure 8 : Sous quelle forme initiez-vous la supplémentation en vitamine D?

Sous quelle forme initiez-vous la supplémentation en vitamine D?

61 réponses



Figure 9 : A quelle fréquence délivrez-vous le complément en vitamine D chez vos patients (en fonction de son dosage)?

A quelle fréquence délivrez-vous le complément en vitamine D chez vos patients (en fonction de son dosage)?

60 réponses

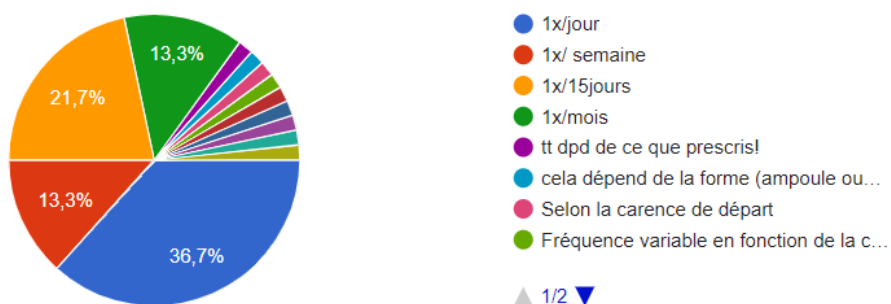


Figure 10 : Ajoutez-vous systématiquement un complément en calcium ?

Ajoutez-vous systématiquement un complément en Calcium?

61 réponses

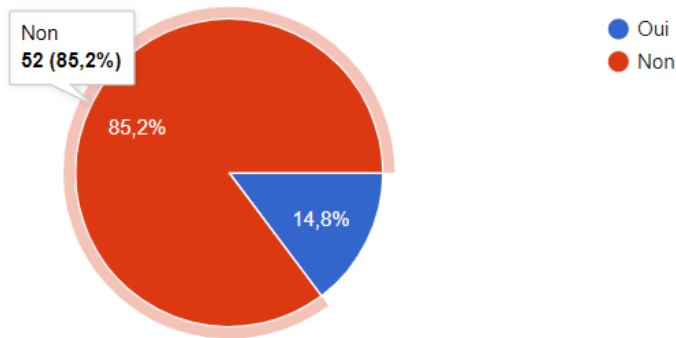
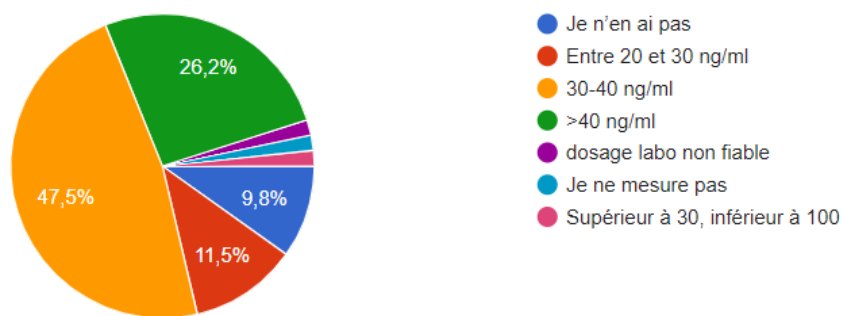


Figure 11 : Si vous continuez à suivre le dosage plasmatique, quel est votre objectif à atteindre ?

Si vous continuez à suivre le dosage plasmatique, quel est votre objectif à atteindre ?

61 réponses



Dosage plasmatique et supplémentation de la vitamine D chez l'adulte :



DOSAGE PLASMATIQUE « ANNUEL » DE DÉPISTAGE :

- NON recommandé si Patient asymptomatique et "à faible risque"
- Possible si antécédent d'Insuffisance rénale, syndrome de malabsorption, problèmes métaboliques, Ostéoporose, ostéomalacie,...

25-HYDROXYVITAMINE D :

« CARENCE » :

- Si < 20 ng/mL

« INSUFFISANCE » :

- Si < 30 ng/mL

Mais à noter l'absence de consensus au sein de la communauté scientifique

TRAITEMENT DE LA « CARENCE » :

Cholecalciferol :

- Equivalent de 800-1000 U/j

SUIVI ?

- Fréquence du suivi biologique? En fonction de l'indication, pas de guidelines.
- Durée du traitement ? En fonction de l'indication, pas de guidelines.
- Biologie : Suivi de la calcémie, fonction rénale, ionogramme, fonction hépatique.

TOXICITÉ :

(>150ng/ml, mais parfois déjà à taux plasmatique normal)

- Hypercalcémie secondaire
- Troubles digestifs
- Déshydratation
- Céphalées
- Lithiases urinaires
- (pancréatite)