

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad Dahleb, Blida

Faculté de Médecine

Thèse pour l'obtention du diplôme de

Docteur en Sciences Médicales

**STATUT DE LA VITAMINE D CHEZ LES FEMMES MENOPAUSEES
DE LA LOCALITE DE DOUERA**

Soutenue par

Madame LEHTIHET née OUSSEDIK Samira

Jury de thèse

Président : Pr M. BAYOU: Chef de Service Rhumatologie- CHU BENI MESSOUS

Directeur : Pr. H. Djoudi: Chef de Service Rhumatologie- EHS Douéra

Membres:

Pr A. Benzaoui: Chef de Service Rhumatologie- CHU Oran

Pr L. GRIENE: Chef de Service Laboratoire de Biochimie- CPMC

Pr W. MAMMERI: Chef de Service Rhumatologie- Hôpital Bouchaoui

Pr M. OUKID: Chef de Service de Gynécologie- CHU Blida

Remerciements

Au président du jury : Monsieur le Professeur Mohamed Bayou,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la présidence de ce jury et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Je vous assure de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Au directeur de thèse : Monsieur le Professeur Hachemi Djoudi

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Vos encouragements, votre disponibilité et votre investissement m'ont été d'un grand soutien tout au long de ce travail. Je vous adresse mes remerciements chaleureux et vous assure de mon profond respect.

A madame, messieurs les membres du jury

A. Benzaoui: professeur, chef de Service Rhumatologie- CHU Oran

L. GRIENE: professeur, chef de Service Laboratoire de Biochimie- CPMC

W. MAMMERI : professeur, chef de Service Rhumatologie- Hôpital Bouchaoui

M. OUKID: professeur, chef de Service de Gynécologie- CHU Blida

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous assure de ma gratitude et de mon profond respect.

A monsieur Bensalma Ahmed et mesdemoiselles Blidi Amina et Khoudmi Sarra de l'école nationale de la statistique et de l'économie appliquée.

L'étude a été réalisée avec le soutien du Laboratoire INNOTECH-International (France) et de son partenaire en Algérie, la Société SOPROPHAL. Nous les remercions vivement.

Dédicaces

A Younes, mon mari pour son dévouement et sa patience

A mes enfants, Yacine, Abdelaziz et Lamine, à leurs épouses et leurs beaux parents

A ma petite fille Melissa

A mon défunt père qui a toujours été à mes côtés

À ma mère, mes frères et sœurs pour tout le soutien et l'amour qu'ils m'ont apportés.

A mes amis, mes collègues,

Aux internes qui ont participé à ce travail

Aux différents membres du service de rhumatologie de Douera : à Sabah, la biologiste, à l'équipe paramédicale, aux secrétaires et agents.

Aux femmes de Douera sans lesquelles ce travail n'aurait pu être réalisé.

SOMMAIRE

Problématique	1
A/ Ostéoporose	2
1. Perte osseuse quantitative et qualitative	2
2. Evolution de la masse osseuse au cours de la vie	3
3. Données épidémiologiques	4
3.1. Prévalence de l'ostéoporose	4
3.2. Epidémiologie des fractures	4
3.3. Répercussions des fractures	5
4. facteurs de risque de l'ostéoporose	6
B/ Calcium et vitamine D	10
Le calcium	10
1. Répartition du calcium dans l'organisme sain.	10
1.1 Le calcium osseux	10
1.2. Le calcium cellulaire= intracellulaire	10
1.3. Le calcium extracellulaire	10
2. Mouvements du calcium dans l'organisme	12
2.1. Absorption intestinale du calcium	12
2.2. Les pertes	14
3. Principales sources de calcium	15
4. Estimation des apports calciques	15
5. Les apports calciques recommandés	17
La vitamine D	17
1. Historique	17
2. Introduction	19
3. Caractéristiques chimiques	19
4. Sources de la vitamine D	21
4.1. Exposition aux UVB	21
4.2. L'alimentation	25
4.3. Les spécialités pharmaceutiques	29
5. Métabolisme de la vitamine D	30

5.1. Biosynthèse de la vitamine D	30
5.2. Catabolisme de la vitamine D	32
5.3. Régulation du métabolisme	33
6. Mode d'action de la vitamine D	34
6.1. Mode d'action au niveau moléculaire	34
6.2. Mode d'action au niveau cellulaire	35
7. Effets de la vitamine	36
7.1. Effets classiques de la vitamine : Homéostasie calcique	36
7.2. Effets non classiques de la vitamine	38
8. Evaluation du statut vitaminique	39
8.1. Quelle valeur mesurer	39
8.2. Les valeurs de référence de la 25OHD	40
8.3. Les valeurs basées sur la santé	40
8.4. Définition des valeurs seuils	44
9. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D	46
9.1. Dans la population des femmes ménopausées	46
9.2. Dans la population générale	49
10. Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D	51
10.1. Localisation géographique	51
10.2. Saison	52
10.3. Pigmentation de la peau	52
10.4. Age	52
10.5. Pathologies chroniques	53
10.6. Indice de masse corporelle	54
10.7. Traitements médicamenteux	54
10.8. Mode de vie	54
10.9. Habitudes alimentaires	56
11. Conséquences cliniques	57
11.1. Effets osseux	57
11.2. Fonction musculaire et chûtes	58
11.3. Effets extra-osseux	59
Étude clinique	68
1. But de l'étude	69
2. Objectifs	69
2.1. Objectif principal	69
2.2. Objectifs secondaires	69
3. Matériel et méthodes	69
3.1. Type d'étude et protocole	69
3.2. Critères d'inclusion	69
3.3. Critères de non inclusion	70
3.4. Recrutement des sujets	70
3.5. Déroulement de l'étude	71
3.6. Critères d'évaluation	72
4. Taille de l'échantillon	74
5. Analyse statistique	75
Résultats	76
1. Analyse descriptive	77

2. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D	95
3. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D et facteurs de risque	98
4. Etude des odds ratio en analyse univariée	108
5. Etude des facteurs de risque en analyse multivariée	110
6. Etude de corrélation entre les taux de vitamine D et PTH	111
7. Corrélation entre taux de vitamine D et la valeur de la DMO	115
Discussion	119
1. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D et facteurs de risques	120
2. Facteurs de risque de l'hypovitaminose D	123
3. Etude de la ration calcique	129
4. Etude de la corrélation entre le taux de la vitamine D et de la PTH	131
5. Etude de la corrélation entre vitamine D et DMO	133
Conclusion	137
Bibliographie	140
Annexes	155
Liste des figures	169
Liste des tableaux	171
Résumé	173

ABREVIATIONS

25 OH vitamine D	25 hydroxy vitamine D
ANC	Apports nutritionnels conseillés
ANREF	Apports nutritionnels de référence
Ca	Calcium
CCAF	Comportement des Consommations Alimentaires des Français
CYP	Cytochrome P
DBP	La Vitamin D Binding Protein
DMO	Densité minérale osseuse
DS	Déviaton standard
ECMS	Enquête canadienne sur les mesures de la santé
EHS	Etablissement hospitalier spécialisé
FGF23	Fibroblastic growth factor 23
FIJONOR	First Jordanian National Osteoporosis
GnRH	Gonadotrophine releasing hormone
IL-1	Interleukine 1
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCA	Etude Individuelle Nationale de Consommations alimentaires
IOF	International Osteoporosis Fundation
K ²	Khi deux
LOWESS	Locally Weighted Scatter plot Smoothing
M-CSF	Macrophage colony stimulating factor

MED	Minimale Erythémateuse Dose
NHANES	National Health And Nutrition Examination Survey
OFELY	Os des Femmes de Lyon
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONS	Office National des Statistiques
OPG	Ostéoprotégérine
PGE2	Prostaglandine 2
PNNS	Programme National Nutrition Santé.
PTH	Parathormone
PXR	Pregnane X receptor
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B-Ligand
RDA	Recommended Dietary Allowances
RXR	Rétinoïc X receptor
SPF	Sun Protection Factor
SU.VI.MAX Xydants)	SUplémentation en Vitamines et Minéraux Antio
TGFβ1	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRPV6	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6
UI	Unité Internationale
UV	Ultra Violet
VDR	Vitamin D receptor
VDRE	Vitamin D response élément
WHI	Women's Health Initiative

I- PROBLEMATIQUE

A/ OSTEOPOROSE

L'ostéoporose est la maladie de l'os la plus répandue au monde et l'une des principales pathologies liées au vieillissement. Elle touche plus particulièrement la femme après la ménopause.

1. Perte osseuse quantitative et qualitative

Longtemps diagnostiquée après la survenue de fractures non traumatiques ou de faible énergie, obligeant à une prise en charge secondaire, l'ostéoporose post-ménopausique répond désormais à de nouveaux critères. En 1994 l'OMS l'a définie, comme une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une faible masse osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux, responsable d'une fragilité osseuse avec une augmentation du risque de fracture survenant après des traumatismes peu violents (1). Cette définition évoque la perte osseuse quantitative mais aussi qualitative qui existe au cours de l'ostéoporose. Elle a été reprise en 2001 en élargissant la notion d'altération de la microarchitecture osseuse à celle d'altération de la qualité osseuse. On introduit la notion de « maladie facteur de risque » de fracture ; et on parle ainsi d'ostéoporose fracturaire (2).

Un groupe d'experts de l'OMS a proposé une définition densitométrique qui repose sur une évaluation de la quantité osseuse. Elle permet de déterminer un T-score exprimé en déviation standard (DS), consistant à comparer la mesure de densité osseuse du patient avec la valeur moyenne retrouvée chez l'adulte jeune (20-30ans) de même sexe.

Cette définition densitométrique individualise différentes catégories diagnostiques :

Normale : DMO supérieure d'un écart type de moins par rapport à la valeur moyenne d'un adulte jeune ($Tscore > -1$)

Ostéopénie : DMO inférieure de 1 à 2,5 écart type par rapport à la valeur moyenne d'un adulte jeune ($-1 \geq Tscore > -2,5$).

Ostéoporose : DMO inférieure de plus de 2,5 écarts type par rapport à la valeur moyenne d'un adulte jeune ($Tscore \leq -2,5$).

Ostéoporose sévère ou compliquée : Tscore inférieur de plus de 2,5 écarts type par rapport à la valeur moyenne d'un adulte jeune ($Tscore \leq -2,5$) avec une ou plusieurs fractures.

L'ostéodensitométrie (mesure de la densité minérale osseuse (DMO)) est un examen simple, indolore et non invasif. Elle est obtenue par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) mesurée au niveau de l'extrémité supérieure du fémur et/ ou au rachis lombaire. C'est la seule mesure actuellement validée. Même aujourd'hui, elle reste l'examen de référence pour le diagnostic de l'ostéoporose

Cet outil permet de diagnostiquer l'ostéoporose avant la survenue de fracture, et de prévoir la mise en place de stratégies de prévention et de traitement

Mais les valeurs de la DMO ne sont qu'un des déterminants du remodelage osseux ; Elles ne permettent pas l'évaluation des autres paramètres impliqués tels que: les propriétés du matériau (minéral, collagène), la dimension et la géométrie des os, la

capacité de réparation des micro-cracks (remodelage ciblé), et l'organisation tridimensionnelle du tissu osseux (microarchitecture)

2. Evolution de la masse osseuse au cours de la vie

L'os est un organe vivant, dynamique, en perpétuel renouvellement de la naissance à la mort. Après une phase de constitution du capital osseux, il persiste physiologiquement chez l'adulte une activité cellulaire intense, où l'os « vieux » est détruit pour être remplacé par une quantité équivalente d'os « jeune ». C'est le remodelage osseux, phénomène nécessaire à la bonne trophicité de l'os et au maintien de l'homéostasie phosphocalcique.

Ainsi, chaque année, 10 % du squelette osseux est renouvelé.

Le remodelage osseux résulte de l'équilibre entre l'activité de deux grands types cellulaires :

- les ostéoclastes, cellules multi nucléés issues de la lignée monocytes macrophages spécialisées dans la résorption osseuse ;
- les ostéoblastes, d'origine mésenchymateuse, synthétisant la matrice osseuse, mais également des facteurs régulant la formation et l'activité des ostéoclastes. Deux de ces facteurs sont considérés comme des éléments clés: le système RANK-RANKL- OSTEOPROTEGERINE et le M-CSF
- RANKL (*Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B-Ligand*), présent à la surface des ostéoblastes, en se liant à son récepteur RANK présent à la surface des pré ostéoclastes et des ostéoclastes, stimule la différenciation des premiers et augmente l'activité des ostéoclastes matures ;

Les ostéoblastes synthétisent également de l'ostéoprotégérine (OPG), récepteur soluble piège de RANKL.

L'équilibre entre la production de RANKL et d'OPG par les ostéoblastes est un élément déterminant dans la régulation du remodelage osseux. Cette production est modulée par de nombreux facteurs hormonaux et cytokiniques, dont les œstrogènes, qui sont de puissants inhibiteurs de la résorption ostéoclastique.

En effet, les œstrogènes inhibent la production de facteurs pro-ostéoclastiques tels que RANKL, IL-1, IL-6, TNF, M-CSF, PGE2, et augmentent la production de facteurs anti-ostéoclastiques tels que l'OPG, l'IL-1ra et le TGF β (3).

- le M-CSF (*macrophage stimulating factor*), via son récepteur présent sur les cellules souches monocytaires, est un facteur de survie des précurseurs ostéoclastiques

À la ménopause, les œstrogènes, chutent brutalement, induisant une accélération du remodelage avec augmentation de la résorption osseuse liée à une augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes. L'augmentation de formation ostéoblastique est insuffisante pour compenser l'excès de résorption osseuse ; les lacunes de résorption ne sont plus comblées par de l'os nouvellement formé, les travées

osseuses s'affinent puis se perforent, entraînant une diminution de la résistance mécanique de l'os (4). Cette perte osseuse accélérée, survient immédiatement après la ménopause. Elle touche particulièrement l'os spongieux principalement situé dans les corps vertébraux et dure environ dix ans. Elle est plus rapide les trois premières années (5).

Plus tard dans la vie, le vieillissement des fonctions cellulaires est responsable de la diminution de la formation osseuse ostéoblastique mais également de l'hyperparathyroïdie secondaire, si fréquente chez les sujets âgés, par diminution de la synthèse cutanée de vitamine D souvent aggravée par le manque d'exposition solaire et de l'absorption digestive du calcium (5).

La fonte musculaire, ou sarcopénie, par carence en vitamine D, fréquente chez le sujet âgé va également être un facteur favorisant de chute éventuelle pouvant occasionner une fracture (6).

3. Données épidémiologiques

Du fait de l'augmentation importante de l'espérance de vie qui a progressé pour la femme de 30 ans en un siècle et qui continue d'augmenter, l'ostéoporose est devenue un véritable problème de santé publique.

3.1. Prévalence de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une véritable épidémie mondiale. Elle touche plus de 200 millions dans le monde. Toutes les populations sont concernées.

En Europe et aux USA, on estime que 30% des femmes blanches ménopausées présentent une ostéoporose de la hanche ou du rachis lombaire ou du poignet et que 54% ont une ostéopénie.

La prévalence de l'ostéoporose augmente avec l'âge, elle passe de 15% entre 50 et 59ans et à 70% à l'âge de 80 ans.

En Tunisie : on retrouve près de 21% d'ostéoporose chez les femmes ménopausées et 49,5 % d'ostéopénie pour l'ensemble de la population tunisienne(7).

En Jordanie : la prévalence de d'ostéoporose post ménopausique chez les femmes âgées de 50 à 89 ans est de 23,4%. La courbe utilisée est la courbe de référence locale (FiJoNOR) (8).

En Algérie : La prévalence de l'ostéoporose post ménopausique étudiée chez 546 femmes âgées de 45 ans et plus de la localité de Douera est de 41,7%. Ajustée à la population générale, la prévalence est de 35,8% (9).

3.2. Epidémiologie des fractures

Le profil épidémiologique français est similaire à celui des USA. Ainsi, parmi 100 femmes françaises atteignant aujourd'hui l'âge de 50 ans, 40 présenteront avant la fin de leur vie une fracture par fragilité (10) touchant le poignet, les vertèbres, l'extrémité supérieure du fémur. Ces trois sites sont les plus fréquemment concernés par les fractures, mais d'autres fractures (humérus, os de la jambe, bassin, sacrum, côtes...) ne sont pas rares.

On dénombre en France, chaque année, plus de 150 000 fractures ostéoporotiques. (11). Les fractures les plus fréquentes sont les fractures vertébrales dont le nombre est probablement supérieur à 70 000 par an ; elles sont suivies des fractures de l'extrémité supérieure du fémur 45 à 50 000 fractures par an et des fractures du poignet 40 à 45 000 par an (12).

L'incidence de ces fractures par fragilité augmente fortement avec l'âge.

La plus précoce après la ménopause est la fracture du poignet (véritable signal d'alarme). Son incidence augmente entre 45 à 65 ans puis se stabilise ; les réflexes de protection qui diminuent lors des chutes chez le sujet âgé exposant moins le poignet. L'incidence annuelle des fractures vertébrales, est plus difficile à appréhender ; les critères de définition radiologiques sont variables et bon nombre de tassements dorsaux restent asymptomatiques (5/1000 à 60 ans à 40/1000 à 80 ans).

L'incidence de la fracture du col fémoral, est la plus tardive. Elle est la plus grave. Elle augmente exponentiellement après 70 ans. Les projections épidémiologiques indiquent qu'en 2025 le nombre de fractures du col fémoral en France aura doublé.

3.3. Répercussions des fractures

3.3.1. Répercussions personnelles

- La morbidité des fractures du poignet reste faible.
- La morbidité des fractures vertébrales est plus importante

Une petite fracture parcellaire d'un plateau vertébral n'aura que peu ou pas de conséquences, par contre plusieurs fractures peuvent entraîner une diminution de la taille, une déformation de la colonne vertébrale, et éventuellement une déformation de la cage thoracique qui va retentir sur les fonctions respiratoires. La compression des organes abdominaux peut aussi provoquer des troubles digestifs. Les fractures vertébrales sont responsables d'une augmentation de la mortalité (13).

- La fracture du col fémoral est la plus grave par sa morbidité et sa mortalité.
- Dans les suites de l'intervention, plus de 50% des patients ont des complications liées au décubitus et à l'hospitalisation : phlébites, infections urinaires, infections respiratoires, escarres.....
- dans l'année qui suit la fracture de hanche.
 - 20% des femmes décèdent
 - 40% ne peuvent plus marcher sans assistance
 - 60% à 80% ont des difficultés pour les gestes simples de la vie courante (tels que faire sa toilette, cuisiner, s'habiller, faire les courses, le ménage, utiliser une voiture)

3.3.2. Répercussions sociales

Les fractures ostéoporotiques ont un coût important, difficile à évaluer avec précision. Le calcul du coût porte sur les conséquences des fractures du col fémoral et des fractures vertébrales qui donnent lieu à une hospitalisation. Le calcul prend essentiellement compte des coûts directs faciles à chiffrer : hospitalisations, médicaments, interventions chirurgicales, prothèses, séances ou séjours en rééducation. Le coût social (arrêts de travail pour les personnes encore en activité) et le coût personnel sont plus difficiles à chiffrer.

4. Facteurs de risque de l'ostéoporose

L'identification et le contrôle des facteurs de risque sont les pierres angulaires de la médecine moderne. Au cours des dernières décennies, médecins et chercheurs ont rassemblé des quantités considérables d'informations sur divers facteurs de risque de l'ostéoporose.

Il existe deux catégories principales de facteurs de risque: Les facteurs modifiables et les facteurs fixes. Bien qu'il n'y ait aucun moyen d'agir sur ces derniers, qui comprennent notamment l'ethnie, l'âge, le sexe et les antécédents familiaux, certaines stratégies visant à augmenter la santé osseuse peuvent atténuer leur effet à condition que le risque ait été évalué. L'association de plusieurs facteurs de risque expose davantage les patientes à la survenue d'une fracture.

La densité minérale osseuse (DMO) est le résultat d'une combinaison des facteurs de risque modifiables et fixes. Les résultats de la mesure de la DMO constituent une base de concertation importante pour aborder les modifications du mode de vie et les traitements potentiels.

Elle doit être discutée chez les personnes âgées et/ou qui présentent de nombreux facteurs de risque (modifiables ou fixes).

Les études épidémiologiques ont permis d'identifier plusieurs facteurs de risque de l'ostéoporose :

4.1. Age (≥ 65 ans)

Avec l'âge, la masse osseuse diminue. Rare avant 50 ans, la fréquence de l'ostéoporose est en nette progression au delà de cet âge (14).

30 % des femmes américaines âgées de 50 ans et plus et 70 % de celles de 80 ans et plus sont ostéoporotiques.

En France, la maladie touche environ 30 à 40 % des femmes ménopausées et plus de la moitié de celles de plus de 75 ans.

4.2. Sexe

Après 50 ans, la maladie touche une femme sur trois et un homme sur cinq. Les femmes sont davantage exposées à l'ostéoporose que les hommes, surtout après la ménopause (14).

4.3. Le déficit en hormones sexuelles : ménopause

Chez la femme, la carence ostrogénique après la ménopause est le facteur le plus déterminant de la perte de masse osseuse. Cela explique qu'en moyenne, la perte de densité osseuse devienne sensible à partir de 50 ans pour les femmes, et 70 ans chez les hommes, avec de fortes variations individuelles selon les prédispositions génétiques de chacun, l'alimentation, l'activité physique.

4.4. Origine ethnique

Les individus à peau noire ont la densité osseuse la plus élevée, tandis que les sujets caucasoïdes ont la densité osseuse la plus faible.

4.5. Génétique

L'acquisition du capital osseux est déterminée pour 46 à 62 % par l'hérédité. Les concentrations circulantes des deux marqueurs de la formation osseuse, l'ostéocalcine et le propeptide d'extension du collagène de type 1, sont génétiquement déterminées. Bien que le gène VDR soit impliqué dans le déterminisme génétique de l'ostéoporose, il est évident que celle-ci est une maladie polygénique. Aucun facteur génétique responsable de la perte osseuse n'a été découvert

4.6. Antécédents familiaux de fractures

De l'extrémité supérieure du fémur chez les parents de premier degré constitue un facteur de risque d'ostéoporose.

4.7. Les pathologies en cause sont principalement

- Les endocrinopathies : hypogonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie.
- La polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies.
- L'immobilisation prolongée consécutive à une comorbidité.
- Parmi les causes rares : la mastocytose systémique, l'hépatopathie chronique (cirrhose biliaire primitive), les entérocolopathies inflammatoires.

4.8. Les médicaments et toxiques incriminés sont principalement

- Les corticostéroïdes au long cours : la prise prolongée de corticoïdes par voie orale ou inhalés (dose de 7,5 mg équivalent prednisone par jour, pour une durée supérieure à 3 mois) altère significativement le métabolisme osseux
- Les hormones thyroïdiennes à forte dose
- L'héparinothérapie de longue durée
- Les analogues de la GnRH (gonadotrophine releasing hormone)
- Les anti-aromatases
- Les psychotropes sédatifs, anticonvulsivants

Tous les traitements susceptibles de diminuer la vigilance ou d'entraîner des pertes d'équilibre sont responsables de chûtes et par conséquent de fractures chez les personnes dont le statut osseux est fragilisé.

- **la consommation excessive de tabac** (plus de 10 cigarettes/j), **d'alcool, de café** (plus de 3 cafés/j) constituent des facteurs de risque d'ostéoporose.

Certains travaux montrent que les facteurs liés aux comportements alimentaires pourraient accélérer la perte de masse osseuse : les excès d'alcool et de caféine sont néfastes pour les os puisqu'ils favorisent l'élimination du calcium dans les urines. Le tabac a un retentissement délétère sur l'os, notamment parce qu'il entrave l'absorption digestive du calcium (15).

4.9. Le faible indice de masse corporelle

Les femmes ayant un surpoids ou obèses sont mieux protégées de l'ostéoporose par l'aromatisation périphérique des androgènes en œstrogène dans le tissu adipeux en excès.

De plus l'os réagit à la charge qu'il supporte. Les personnes en surpoids ont tendance à avoir une densité minérale osseuse plus élevée et donc des os plus solides.

4.10. La sédentarité, l'immobilisation prolongée

4.11. Facteurs nutritionnels

Ils sont importants à identifier car ces facteurs de risque sont modifiables et leur correction permet de prévenir l'ostéoporose.

Parmi les facteurs nutritionnels, le calcium, la vitamine D et les protéines constituent le trépied sur lequel se basent les nutritionnistes dans leurs recommandations de prévention de la maladie. Les autres facteurs sont représentés par des nutriments protecteurs (les phyto-œstrogènes dotés de propriétés ostrogéniques), des nutriments ayant des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires (vitamines C, A, E, du groupe B et vitamine K, des éléments trace et les polyphénols).

Le calcium et la vitamine D sont deux éléments indispensables pour des os sains.

L'importance du calcium

L'os apparaît comme le réservoir de calcium de l'organisme. Tout prêt de calcium pour assurer l'homéostasie calcique devra lui être rendu, faute de quoi l'os se fragilise progressivement : c'est l'ostéoporose. La couverture des besoins en calcium est primordiale. Malheureusement elle est le plus souvent insuffisante.

Le rôle de la vitamine D

Le rôle de la vitamine D pour la santé osseuse quelque soit l'âge n'a été mis en évidence que récemment. Cette prise de conscience remonte au milieu des années 1970 au moment où le dosage du 25 hydroxyvitamine sérique, marqueur du statut vitaminique D est devenu disponible.

Sur l'état osseux, la vitamine D intervient par deux mécanismes.

- Une carence sévère et prolongée en vitamine D conduit à une ostéomalacie avec une accumulation du tissu ostéoïde par inhibition plus ou moins complète de la minéralisation primaire de l'os.
- Une insuffisance vitaminique D peut avoir un effet négatif important sur la densité minérale osseuse, par hyperparathyroïdisme secondaire avec stimulation de la résorption ostéoclastique et de l'ensemble du remodelage, conduisant ainsi à une fragilité osseuse accrue particulièrement au niveau de l'os cortical.

La régulation de l'absorption intestinale du calcium par la vitamine D a conféré à cette molécule un rôle important dans la prise en charge de la fragilité osseuse liée à l'ostéoporose (16,17).

L'influence de cette double insuffisance (calcium et vitamine D) sur la résistance mécanique du squelette a été suggérée par des données densitométriques et par des données biochimiques montrant en particulier une relation significative directe entre densité minérale osseuse (DMO) et taux sérique de 25 OH vitamine D et une relation inverse entre DMO et taux sérique de parathormone, l'hyperparathyroïdisme secondaire induit par le déficit calcique et l'hypovitaminose D paraissant être le maillon physiopathologique intermédiaire entre ces anomalies nutritionnelles et le risque accru de fracture d'origine ostéoporotique (18).

Il restait à confirmer cette analyse physiopathologique par l'évaluation des effets antifracturaires éventuels de la correction des déficits calcique et vitaminique par une supplémentation en calcium et vitamine D. Cette supplémentation combinée se justifie par le fait que la plupart des sujets âgés déficients en vitamine D ont aussi une ration calcique basse et réciproquement.

Deux études prospectives confortent cette hypothèse(19,20), l'étude DECALYOS réalisée chez des femmes françaises très âgées institutionnalisées et une autre(21) sur des sujets moins âgés des deux sexes vivant à domicile à Boston, USA.

Une supplémentation en calcium et en vitamine D comparé à un placebo pendant trois ans a montré une réduction des fractures extra vertébrales dans le groupe supplémenté, une augmentation puis normalisation de la 25 OH vitamine D sérique et une baisse de la parathormonémie. Dans le groupe placebo le taux de la parathormonémie a augmenté.

Ces études ont mis en exergue l'importance de l'insuffisance en vitamine D comme déterminant de l'hyperparathyroïdisme secondaire sénile.

Les bénéfices apportés par ces deux nutriments sont intriqués. Il n'est pas possible d'identifier et de caractériser les rôles relatifs de chacun mais ce fait n'est pas essentiel. La correction du déficit calcique alimentaire et de l'insuffisance vitaminique D est donc capable de prévenir un large pourcentage de fractures extra-vertébrales chez les sujets âgés vivant en institution ou à leur domicile.

La découverte d'une carence en calcium et en vitamine D chez la femme ménopausée est une étape importante pour la prévention de l'ostéoporose car ces deux facteurs de risque peuvent être corrigés. Ceci d'autant plus que la prophylaxie classiquement prescrite pour la prévention de l'ostéoporose basée sur

l'hormonothérapie substitutive a été remise en cause depuis la publication dans JAMA en 2002 de l'étude WHI (22) mettant en évidence des effets indésirables de celle-ci, associés à des risques pour la santé. Elle a généré une abstention thérapeutique massive. Pour cette raison, les professionnels de santé recommandent le développement de stratégies alternatives de prise en charge. En fait, les recherches dans le domaine de l'alimentation, à l'origine de l'émergence du concept de nutrition préventive, permettent actuellement d'envisager la mise en place d'une réelle prévention nutritionnelle de l'ostéoporose à l'échelle populationnelle (23).

La prévention nutritionnelle de l'ostéoporose passe par une alimentation correcte, tout au long de la vie. Le calcium et la vitamine D sont deux des principaux nutriments utiles à la santé des os. Nous allons les étudier.

B/ CALCIUM ET VITAMINE D

LE CALCIUM

Le calcium osseux contribue à la solidité et à la résistance de nos os qui sont soumis à des contraintes importantes tout au long de la vie (16).

1. Répartition du calcium dans l'organisme sain

1.1. Le calcium osseux

Le corps d'un homme adulte comporte approximativement 1,2 kg de calcium, représentant près de 2 % du poids corporel total. La quasi-totalité du calcium (99 %) est présente dans les os et dans les dents sous forme de phosphate calcique et d'hydroxyapatite et pour les besoins du métabolisme seule une infime partie, environ 4 grammes, est rapidement mobilisable.

1.2. Le calcium cellulaire : intracellulaire

- La pénétration intracellulaire du Calcium ionisable (Ca^{++}) et sa répartition entre cytoplasme et mitochondrie sont sous dépendance hormonale parathormone et vitamine (PTH-vit D)
- Le Ca^{++} intracellulaire joue un rôle capital dans le fonctionnement cellulaire.

1.3. Le calcium extracellulaire

1.3.1. Le calcium sanguin

Le calcium circulant constitue une part infime du calcium dans l'organisme. Le taux de calcémie remarquablement fixe, est évalué entre 90 et 105 mg/l soit 2,5 à 2,63mmol/l.

Le calcium sanguin est réparti sous deux formes :

a) Le calcium ultrafiltrable : 60%

- **Calcium ionisé (47%)**

La concentration du calcium ionisé libre plasmatique est la seule "biologiquement active".

C'est sous la forme ionisée (Ca^{2+}) que le calcium a un rôle fondamental de second messenger intracellulaire. Il participe à de nombreux processus vitaux comme : la contraction musculaire, la conduction nerveuse, les sécrétions hormonales et digestives, la coagulation sanguine, il agit aussi comme cofacteur pour un certain nombre d'enzymes (24,25).

De plus le calcium a un rôle pleiotrope en modulant la croissance, la prolifération, l'apoptose cellulaire (25).

- **Calcium non ionisé (13%)**

IL peut se présenter soit

- sous forme de sels organiques complexés à des anions de lactate de citrate ou
- sous forme de sels inorganiques complexés à du phosphate sulfate, bicarbonate.

Le calcium ionisé plasmatique est mesurable, cependant cette mesure n'est pas de pratique courante et son coût est élevé.

b) le calcium non ultrafiltrable : 40%

Le calcium non ultrafiltrable est lié aux protéines, surtout à l'albumine (30%), et à des globulines (10%). Cette fraction reste dans le compartiment vasculaire et constitue une réserve de première urgence.

La calcémie totale et calcémie corrigée

La calcémie totale dépend de la concentration en protéines. C'est ainsi qu'une calcémie totale élevée n'est pas nocive si elle est la conséquence d'une teneur importante en albumine et si la calcémie ionisée ne s'en trouve pas modifiée. Une hypo ou hyperprotidémie peut s'accompagner d'une calcémie élevée ou basse, mais sans variation du calcium ionisé. Le degré d'ionisation et de liaison aux protéines du calcium dépend du pH du milieu : si le pH diminue (plasma plus acide), la fraction ionisée diminue. Il en est de même s'il y a trop de phosphore. Seules les variations du calcium ionisé sont pathologiques.

En cas d'anomalie, la calcémie doit être interprétée en fonction de l'albuminémie par le calcul de la calcémie corrigée.

La calcémie corrigée est déterminée par la formule suivante :

Calcémie corrigée = calcémie mesurée (mmol/l) + (40-albuminémie en g/l) 0,025)

1.3.2. Le calcium des autres liquides extracellulaires

- Le taux de Ca ionisé dans les espaces interstitiels est de 60mg/l
- Dans les autres liquides extracellulaires : LCR, lymphe, le taux est inférieur à celui du sang.

En résumé

Le rôle fondamental du calcium dans le fonctionnement de l'organisme nécessite le maintien constant de sa concentration extracellulaire dans des limites stables et étroites. Une ration calcique alimentaire insuffisante n'influence pratiquement jamais les fonctions cellulaires du calcium, mais vient influencer la taille de la réserve calcique par mobilisation du calcium à partir du squelette afin de maintenir un taux normal de la calcémie. Cela est obtenu grâce à un accroissement de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne qui accélère le remodelage osseux (perte osseuse, avec réduction de la densité minérale osseuse et diminution de la résistance mécanique du squelette). A l'inverse, une administration de calcium a un effet inhibiteur sur le remodelage osseux en réduisant le taux de l'hormone parathyroïdienne circulante. Ces mécanismes permettent de comprendre que la ration calcique joue un rôle important dans l'étiologie et la pathogénie de l'ostéoporose et des fractures. La concentration plasmatique du calcium dépend de l'absorption intestinale du calcium alimentaire, de l'équilibre entre formation et résorption osseuse et de l'élimination du calcium par voie rénale (Weaver, 2001).

2. Mouvements du calcium dans l'organisme

2.1. Absorption intestinale du calcium

Le calcium ingéré n'est pas absorbé en totalité; le coefficient d'absorption est estimé en moyenne à 30% chez la femme ménopausée et les personnes âgées.

Le calcium est absorbé principalement dans l'intestin grêle où le PH (potentiel d'hydrogène) du bol alimentaire est plus acide, par deux mécanismes distincts mais interdépendants, l'un passif, l'autre actif.

Seul le calcium ionisé est absorbé, pour se faire, il doit être isolé de la forme complexe dans laquelle il peut se trouver dans les aliments.

2.1.1. Absorption passive par voie paracellulaire

Elle permet l'absorption du calcium dans toutes les parties de l'intestin, côlon compris. Elle dépend de la différence de concentration du calcium ionisé entre la lumière intestinale et le plasma ainsi que de la vitesse du transit du bol alimentaire dans l'intestin. Lorsqu'il y a un excès de calcium libre dans l'intestin, son absorption passive par diffusion entre les cellules de la muqueuse intestinale est importante. Ce processus passif est favorablement influencé par les phosphopeptides de la caséine du lait et par la diminution de pH liée à la fermentation des fibres alimentaires dans la partie basse de l'intestin (Coxam, 2007).

A l'inverse, lorsqu'il y a peu de calcium dans l'intestin, non seulement l'absorption passive diminue, mais il peut même y avoir une sécrétion de calcium vers la lumière intestinale, ce qui entraîne une diminution du calcium ionisé sanguin et, en réaction, une stimulation du mécanisme hormonal régulateur de l'homéostasie calcique faisant intervenir la parathormone et la vitamine D.

2.1.2. Absorption active par voie transcellulaire

L'absorption active par voie transcellulaire a lieu principalement dans le duodénum et le jéjunum et se fait par un mécanisme de transport actif nécessitant de l'énergie, saturable.

Une partie du calcium ionisé présent dans la lumière de l'intestin est absorbée par un mécanisme de transfert actif au niveau de la membrane des cellules de l'épithélium intestinal (entérocytes). Ce transport met en jeu des canaux calciques, c'est-à-dire des protéines spécifiques présentes dans la membrane de la cellule et chargées de faire franchir aux ions calcium la barrière que représente la membrane cellulaire. La synthèse des canaux calciques est stimulée par la 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou calcitriol, qui est la forme active de la vitamine D produite par le rein.

Lorsque les apports calciques sont faibles, les mécanismes d'absorption active du calcium sont stimulés et la voie passive intervient peu. A l'inverse, en cas d'apports élevés de calcium, la voie active est inhibée et la voie passive est alors prépondérante.

L'absorption nette du calcium, tous mécanismes confondus, varie fortement avec l'âge: elle est très élevée chez le nourrisson (elle représente 60 % du calcium ingéré chez les bébés nourris au sein). Ce pourcentage s'amenuise ensuite avec l'âge. Après la ménopause, on observe une diminution de l'absorption intestinale du calcium par transport actif (26).

Ces modifications liées au vieillissement expliquent que les besoins en calcium augmentent après la ménopause passant de 1000 à 1200 mg/jour (27).

2.1.3. Biodisponibilité intestinale du calcium

Seul le calcium ionisé est absorbable par la muqueuse intestinale. Cela signifie que les acides organiques qui se lient fortement au calcium empêchent son absorption digestive. Mieux vaut donc éviter de les consommer en même temps que des aliments supposés nous en apporter. C'est le cas principalement:

- des oxalates, présents dans certains végétaux (épinards, pommes de terre, oseille, betterave, thé noir) qui forment avec le calcium un sel très peu soluble, l'oxalate de calcium, qui cristallise dans la lumière intestinale et s'élimine dans les fécès.
- des phytates, abondants dans le son, haricot et les céréales, qui forment un complexe avec le calcium et réduisent son absorption.

Une alimentation riche en phosphates (dérivés du phosphore) par rapport au calcium, diminue l'absorption de ce dernier. C'est le cas des boissons gazeuses, des aliments préparés industriellement (charcuteries) riches en certains additifs (polyphosphates).

Les aliments naturels (laitages, œufs, poissons) comportent un équilibre Ca/P satisfaisant.

Un régime riche en graisses diminuerait l'absorption du calcium par formation de savons insolubles formés d'acides gras et de calcium.

La compétition entre ions (Fe, Mg, Zn) peut également constituer un facteur défavorable à l'absorption du calcium. On recommande de ménager un intervalle de deux heures entre la prise de calcium et celle de ces minéraux.

Les acides minéraux, avec lesquels le calcium est souvent lié dans l'eau, comme par exemple les carbonates et les sulfates (eaux de boisson) sont suffisamment ionisés dans l'intestin pour permettre une bonne absorption du calcium par la muqueuse digestive.

L'acidité de l'alimentation favorise l'absorption du calcium car celui-ci est très soluble à pH acide. Tout ce qui accroît l'acidité du bol alimentaire, normalement légèrement alcalin, dans la partie proximale de l'intestin grêle favorise l'absorption du calcium. La production d'acide chlorhydrique (HCL) par l'estomac joue donc un rôle non négligeable. Chez la personne âgée, cette production tend à diminuer ce qui joue un rôle défavorable sur l'absorption du calcium. Dans ce cas, un apport d'acide ascorbique aide à maintenir le calcium sous une forme ionisée.

L'ingestion de lactose augmente l'absorption du calcium. Ceci est probablement dû au fait que le flux transcellulaire consomme de l'énergie, les sucres étant une source d'énergie.

2.2. Les pertes

L'excédent de calcium est excrété dans les urines, les matières fécales et dans la sueur.

2.2.1. L'excrétion rénale

Elle représente 150 à 200 mg par jour chez l'adulte. Elle augmente en cas d'hyperparathyroïdie en raison de l'hypercalcémie. Elle est également favorisée par l'apport alimentaire en sodium, en protéines et en caféine.

L'hypercalciurie est un des risques majeurs de lithiase rénale. La restriction protéique et sodée, en maintenant un apport en calcium normal, permet de normaliser l'excrétion de calcium chez les personnes à risque de lithiase hypercalciurique.

2.2.2. L'élimination fécale

L'excrétion fécale de calcium provenant à la fois de l'alimentation et des sécrétions gastro-intestinales représente 80 à 224 mg/jour chez l'adulte.

2.2.3. L'élimination sudorale

Les pertes de calcium par la peau représentent 4 à 96 mg/jour, et sont proportionnelles aux concentrations sériques.

Les pertes par la sueur ne sont pas régulées.

3. Principales sources de calcium

Les principales sources de calcium sont d'origine alimentaire.

Dans les pays occidentaux, les principales sources de calcium sont assurées par les produits laitiers et les fromages ; les produits laitiers « allégés » en graisse contiennent autant de calcium que les produits « entiers ».

Par contre, en Extrême-Orient et dans une grande partie de l'Afrique, l'apport calcique est assuré principalement par les végétaux et les poissons.

En France, les apports en laitages représentent 60 à 80% des apports calciques alimentaires

Ceux-ci servent en général de référence pour la biodisponibilité du minéral, permettent une absorption atteignant 1/3 du calcium présent dans l'aliment. Il convient aussi de prendre en compte les apports calciques liés à d'autres sources, en particulier :

-Certains végétaux tels que les légumes frais et secs, les fruits frais et secs et akènes comme, amandes, abricots secs, pistaches, figues, noisettes ou encore les graines de sésame utilisées dans certaines cuisines traditionnelles. La présence d'oxalates ou de phytates, qui complexent les ions calcium (Fishbein, 2004), peut être responsable de la faible absorption de calcium.

-L'eau minérale, l'eau de source et les eaux de distribution constituent une source variable de calcium.

-Certains poissons sont source de calcium, en revanche, les viandes en sont pauvres.

4. Estimation des apports calciques

Le calcul, peu précis, des apports calciques alimentaires à partir des laitages uniquement, justifie l'utilisation du questionnaire alimentaire fréquentiel de Fardellone (28). Celui-ci tient compte de tous les types d'aliments, et des eaux de boisson.

4.1. En cas d'insuffisance d'apport on peut conseiller la consommation de produits riches en calcium.

Les apports journaliers doivent se répartir entre produits laitiers, qui apportent aussi du phosphore, eaux de boisson et autres aliments (viandes, poissons, légumes, fruits). Ils doivent se situer aux environs de 900 à 1000 milligrammes par jour, soit 22,5 à 25 millimoles. Dans tous les cas, il faut éviter les réductions excessives d'apports calciques. En tout état de cause, on ne doit pas réduire la consommation de calcium au-dessous de 700 milligrammes par jour ; le calcium fonctionne comme un « nutriment seuil » : cela signifie qu'au-dessous d'une valeur critique qui se situe à environ 700-800mg par jour de calcium, la masse osseuse baissera parallèlement aux apports calciques disponibles alors qu'au dessus de cette valeur seuil il n'y aura pas de bénéfice osseux particulier procuré par un accroissement de la ration calcique.

En cas d'impossibilité d'apport suffisant, une supplémentation calcique pourra être proposée (16).

4.2. A l'inverse, les **excès d'apport calcique** ont peu d'effets chez la majorité des individus. Chez l'adulte, il est conseillé de ne pas consommer plus de 2.500 mg de calcium par jour, afin d'éviter l'hypercalcémie, les calculs rénaux et un risque de dégradation de la fonction rénale. L'apport prolongé de fortes doses de calcium peut entraver la biodisponibilité d'autres minéraux tels que le fer, le zinc, le magnésium et le phosphore, mais les études d'intervention disponibles à ce jour ne permettent pas de mettre en évidence d'effet néfaste lié à ces interactions, tout au moins pour des doses ne dépassant pas 2.000 mg/jour chez l'adulte, et 1.200 mg/jour chez l'enfant (EFSA, 2006).

Calcium et risque cardiovasculaire

Une alimentation riche en calcium est considérée avoir des effets bénéfiques. Elle aurait une action de réduction de la tension artérielle, des risques vasculaires cérébraux par diminution des résistances périphériques, probablement secondaire à la stabilisation des membranes des muscles lisses vasculaires, et elle augmenterait de 20% le cholestérol HDL par rapport au LDL chez les femmes ménopausées.

Les résultats de l'étude Women's Health Initiative Calcium/ Vitamin D Supplémentation (WHI CaD) publiée en 2006 avaient suggéré que la vitamine D conférait un rôle protecteur vis-à-vis des effets secondaires cardiovasculaires du calcium prescrit chez les femmes ménopausées (29).

Une analyse plus fine de l'étude WHI révèle des biais, en effet 54% des patientes incluses prenaient en automédication avant randomisation du calcium et de la vitamine D (47%). Les 16718 patientes (46%) qui ne prenaient pas de calcium avant la randomisation ont un risque d'accident cardiovasculaire augmenté (hazard ratio HR entre 1,13 et 1,22) après la mise sous calcium et vitamine D par rapport à celles sous placebo, alors qu'aucune élévation du risque n'est retrouvée pour les patientes qui prenaient du calcium de leur propre initiative avant la randomisation. Les conclusions de cette relecture incorporée dans une méta analyse avec huit autres essais randomisés publiées dans le BMJ (30) suggèrent que le calcium administré seul ou en association à la vitamine D entraînerait un surrisque cardiovasculaire.

Des irrégularités sont notées dans les méthodes de cette méta-analyse : rien ne dit qu'au sein du sous groupe retenu par Bolland (16700 femmes ne se traitant pas hors protocole) pour la ré-analyse post-hoc de la WHI, les facteurs confondants sont bien équilibrés dans les deux bras supplémentation calcium/vitamine D, et placebo.

Autre résultat surprenant, en hors protocole, un excès de mortalité évalué à 16% est noté au sein du sous groupe non traité (bras placebo) par rapport au bras calcium (+/-) vitamine D.

D'autres études sont nécessaires pour affirmer ou réfuter une augmentation du risque cardiovasculaire sous supplémentation calcique/vitamine D (31).

5. Les apports calciques recommandés

Le terme «apport recommandé» renvoie à la quantité de calcium qu'il est conseillé à chaque groupe d'âge de consommer afin de garantir que le calcium consommé compense le calcium excrété chaque jour par l'organisme (p.ex. dans l'urine) et perdu de diverses autres manières.

Les chiffres relatifs aux apports de calcium pour les enfants et les adolescents tiennent également compte de la croissance du squelette (gain net de calcium), et ceux concernant les femmes ménopausées et les personnes âgées tiennent également compte de l'efficacité plus faible de l'absorption intestinale du calcium (32). Les recommandations alimentaires prennent en compte les données récentes permettant d'atteindre une rétention maximale de calcium dans le but de maintenir au mieux la masse osseuse (tant au niveau densité que contenu minéral) au cours de la vie.

Les recommandations d'apport calcique varient selon les experts et d'un pays à l'autre (33).

-Ils sont de 1200mg

- Pour les femmes de plus de 55ans et pour tous les sujets de plus de 65ans en France (34).
- Pour les adultes de plus de 50 ans
Selon les directives posologiques RDA s du gouvernement américain en 1998 (35) et selon l'Institute of Medicine of the National Academy of Science (USA) Médicaments pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose Med Letter 2000 ; 22(24)109- 44
- Chez la femme ménopausée par l'Organisation Mondiale de la Santé. (OMS)

-Ils sont de 1300mg/jour après la ménopause.

Chiffre basé sur des données issues d'Europe de l'Ouest, des Etats-Unis et du Canada. (Source: FAO/WHO: Human Vitamin and Mineral Requirements, 2002, reference 5.)

- Ils sont de 600mg/jour. Au Japon, par le ministère de la santé. La carence induite doit être corrigée, le nombre de fractures du col du fémur ayant doublé de 1987 à 2002 (36) en raison de l'augmentation de la durée de vie.

LA VITAMINE D.

1. Historique

Francis Glisson, professeur anglais de médecine et d'anatomie (1596-1677) s'est intéressé à des enfants chétifs, aux jambes arquées et au dos bossu « rickets » des quartiers pauvres de l'Angleterre du XVI siècle. Il observa que leurs os trop fragiles étaient malléables ce qui entraînait des déformations de leur squelette. Il fut admis que la vie dans des logis sans soleil, le manque de lait étaient responsables de leur infirmité. Les déformations affectant prioritairement le rachis on adopta le terme de « rachitis » puis de « rachitisme » pour désigner l'affection.

En 1782 Dr Dale Percival eut l'idée de faire absorber de l'huile de foie de morue aux « rickets ». Le traitement fut un succès. Mais il faudra attendre longtemps pour comprendre la raison de son efficacité.

En 1865 : le médecin Armand Trousseau recommande dans son manuel de médecine clinique la consommation d'huile de foie de morue car elle possède un facteur antirachitique. Trousseau est également l'un des premiers, après le russe Sniadecki, à observer que l'exposition au soleil protégeait les enfants du rachitisme.

En 1890 : le médecin anglais Palm, après une étude épidémiologique, conclut que le seul dénominateur commun pour expliquer le rachitisme était le manque d'exposition au soleil.

En 1918, sir Edward Mellanby démontrait que la maladie était attribuable à une carence nutritionnelle.

En 1919, K Huldschinsky a réussi à traiter le rachitisme chez les enfants par l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) d'une source artificielle.

Au début de l'année 1920, Harry Goldblatt et Katherine Soames, H. Steenbock et A. Black, et Alfred Hess et Mildred Weinstock découvrent indépendamment que l'irradiation de certains aliments par des rayons ultraviolets leur donne des propriétés antirachitiques.

A la fin de l'année 1920 : plusieurs auteurs ont prouvé que le rachitisme pouvait être prévenu et guéri par exposition directe au soleil, par irradiation aux ultraviolets, par consommation d'aliments irradiés ou d'huile de foie de morue.

En 1922, le D^r Mc Collum découvre que l'huile de foie de morue conserve ses vertus antirachitiques même après en avoir détruit toute la vitamine A. Il existe donc un deuxième facteur liposoluble qu'il baptisa « vitamine depositrice de calcium » qui est le calciférol qu'on nomma plus tard vitamine D.

En 1924, des chercheurs de deux universités américaines découvraient simultanément que la lumière du soleil était une source de vitamine D.

En 1932 : les cristaux de vitamine D₂ pure sont isolés.

En 1936 : les cristaux de vitamine D₃ pure sont isolés à partir d'huile de foie de thon

En 1952, la première synthèse de cette vitamine a été réalisée à Harvard par R.B. Woodward, un scientifique qui reçut un prix Nobel en 1965.

En 1964 : Norman détecte l'existence de 3 métabolites de la vitamine D. En 1971, il établit la structure du calcitriol.

En 1970 des chercheurs découvrent la relation de la vitamine D dans la régulation du calcium par un système endocrine.

En 1971 trois groupes de chercheurs identifient la structure chimique moléculaire de la forme active de la vitamine D la 1,25 (OH) D₃ qui est, depuis reconnue comme l'hormone régulant le métabolisme calcique

En 1975 Haussler confirme la découverte du récepteur qui lie le métabolite actif de la vitamine D au noyau de la cellule de l'intestin.

Depuis 1980, des récepteurs des dérivés de la vitamine D ont été découverts dans les cellules de nombreux organes et ont permis d'élargir les potentiels thérapeutiques de cette vitamine.

En 1980, des chercheurs découvrent que la vitamine D, véritable hormone, semble jouer un rôle important dans la régulation du système immunitaire.

A la fin des années 1980 deux chercheurs américains, les frères Garland évoquent le rôle de la carence en vitamine D dans l'apparition de certains cancers. Les premiers résultats publiés dans les années 1990 montrent qu'une carence en vitamine D est un facteur de risque significatif de mortalité par cancer. Aujourd'hui, les effets protecteurs de cette vitamine sont confirmés.

2. Introduction

Le terme de vitamine D recouvre deux composés, l'ergocalciférol et le cholécalciférol.

L'ergocalciférol, ou vitamine D2 se trouve naturellement dans certains végétaux peu ou pas consommés par l'homme. Elle est aussi produite par l'irradiation des levures pour l'industrie pharmaceutique et pour l'enrichissement alimentaire.

Le cholécalciférol, vitamine D3, retrouvé dans les aliments d'origine animale (poissons gras, aliments lactés enrichis) est produit principalement par la peau sous l'action des ultraviolets (37).

Compte tenu de l'importance de la synthèse endogène et des faibles concentrations d'ergocalciférol dans l'alimentation, les principaux dérivés proviennent de la vitamine D3 d'origine endogène.

Le terme de vitamine D, considérée comme une véritable hormone, est impropre et la définition du dictionnaire Garnier-Delamare la considérant « comme molécule d'origine alimentaire nécessaire à l'organisme sous peine de voir apparaître une carence ne peut être appliquée.

3. Caractéristiques chimiques

Les vitamines D sont des substances stéroliques liposolubles appartenant à la grande famille des stéroïdes au même titre que le cortisol, l'aldostérone ou les hormones sexuelles (œstradiol, progestérone et testostérone) (38).

Elles sont essentielles au maintien de l'équilibre minéral de l'organisme d'origine animale ou végétale.

Sécostéroïde, dont le deuxième cycle est ouvert et qui comporte trois doubles liaisons et une chaîne latérale, la vitamine D est insoluble dans l'eau, mais soluble dans les graisses et l'alcool. Elle est dégradée par la lumière, l'oxygène et les acides. Moins thermosensible que la vitamine A, elle est stable jusqu'à 38°C.

La vitamine D2 ou ergocalciférol est synthétisée par les plantes et les levures. Son précurseur, la provitamine D2 ou ergostérol, est un dérivé du cholestérol. Sous l'effet des UV, le cycle B de l'ergostérol s'ouvre, donnant l'ergocalciférol.

Elle ne diffère de la vitamine D3 (cholécalférol) que par la présence au niveau de la chaîne latérale d'un groupe méthyle CH3 et d'une double liaison supplémentaires.

STRUCTURE

sécostéroïde = structure stéroïde avec un système triène à double liaison.
groupe OH sur le carbone 3 et le carbone 25
chaîne latérale attachée au carbone 17.

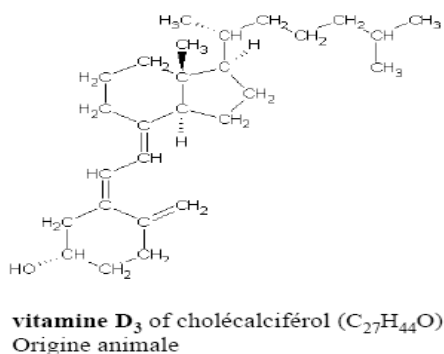
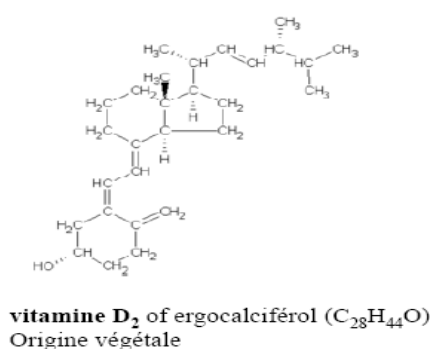


Figure 1 : Structure moléculaire des vitamines D2 et D3

Le métabolisme de la vitamine D2 dans l'organisme est superposable à celui de la vitamine D3.

Il a été longtemps admis que l'efficacité des vitamines D2 et D3 en tant que supplémentation était la même. Cependant l'étude de Trang et al a montré que la vitamine D2 présente une moindre efficacité à élever la concentration sérique de 25(OH) D par rapport à la vitamine D3 (39). Cela a été démontré par plusieurs études. Plusieurs mécanismes contribuent à expliquer l'efficacité supérieure de la vitamine D3 (40). Parmi ces mécanismes :

- l'affinité pour la protéine transporteuse de vitamine D de la vitamine D2 et de ses métabolites est inférieure à celle de la vitamine D3 et de ses dérivés ;
- la demi-vie de circulation de la vitamine D2 est plus courte que celle de la vitamine D3 ;
- l'affinité pour la vitamine D 25-hydroxylase hépatique (41). La 25-hydroxylase mitochondriale convertit la vitamine D3 en 25(OH) D3 cinq fois plus vite que la vitamine D2 en 25(OH) D2.
- l'affinité pour le récepteur de la vitamine D de la vitamine D2 (nécessaire à l'activité biologique de la vitamine D) est inférieure à celle de la vitamine D3.

4. Sources de la vitamine

L'exposition aux rayons UVB et l'alimentation sont les fournisseurs naturels de la vitamine D. La source majeure de vitamine D n'est pas alimentaire, l'apport exogène de vitamine D d'origine alimentaire ne joue qu'un rôle secondaire (huile de foie de poissons, poissons, œufs) contrairement aux autres vitamines.

4.1. L'exposition aux UVB

4.1.1. Exposition aux UVB naturels

On estime que l'exposition au soleil peut procurer de 90 % à 95 % de la vitamine D requise (41,42).

La vitamine D3 ou cholécalciférol est la vitamine naturelle des mammifères. Elle est synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme sous l'action des rayonnements ultraviolets qui transforment par un système de photolyse le 7-déhydrocholestérol (provitamine D) qui « ouvre » son cycle B, et se transforme ainsi en Sécostéroïde instable appelé pré vitamine D, qui subit une isomérisation thermique pour former la vitamine D3.

Un excès de soleil n'engendrera pas d'hypervitaminose D. En effet tout excès de provitamine D3 ou de vitamine D3 dans la peau est transformé en composé inactif par les rayons du soleil eux-mêmes. Dans ces cas, la provitamine D3 subit une photo isomérisation en composants inertes sans aucune activité pharmacologique : tachystérol, lumistérol et suprastérol I et II, ou revient à son état de base, le 7-déhydrocholestérol. Après une exposition solaire prolongée, on trouve un équilibre entre formes actives et inactives, avec un maximum de provitamine D3 s'élevant à 12 – 15% du total des composés (43, 44, 45, 46).

L'intensité du rayonnement ultraviolet doit être supérieure à 18mJ/cm² pour être efficace.

L'intensité de l'irradiation ultraviolette solaire dépend de la latitude donc de la localisation géographique.

La vitamine D n'est synthétisée que dans les conditions où la longueur d'onde du rayonnement solaire est inférieure à 313 nanomètres (1nm= 10⁻⁹ mètre). Or la longueur d'onde la plus faible reçue sur notre planète est d'environ 290nm ce qui montre que la « fenêtre » efficace pour la production de vitamine D est étroite (de 290 à 315nm uniquement). De plus avec l'angle oblique des radiations, la plupart des photons UVB qui permettent la fabrication de la vitamine D par la peau sont absorbés par la couche d'ozone. Selon la latitude, l'intensité des rayons ultraviolets varie. L'intensité est maximale au niveau de l'équateur et s'atténue avec l'augmentation de la latitude. Dans les latitudes moyennes et élevées comme en Europe les radiations ont plus de chemin à parcourir. L'intensité du rayonnement solaire décline au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur, et lorsque l'angle zénithal du soleil diminue comme c'est le cas à partir de l'automne et jusqu'au printemps. La France ne reçoit pas de rayonnement inférieur à 313 nm entre novembre et février : la production de vitamine D est très faible dans cet intervalle. Dans les pays situés à des latitudes supérieures à 40° comme en Europe et au Canada, les rayons solaires ne permettent pas la formation de vitamine D pendant les longs mois d'hiver, soit d'octobre à mars. Seules les personnes vivant au sud du 37^{ème} parallèle ont la possibilité de produire toute l'année de la vitamine D grâce aux rayons solaires.

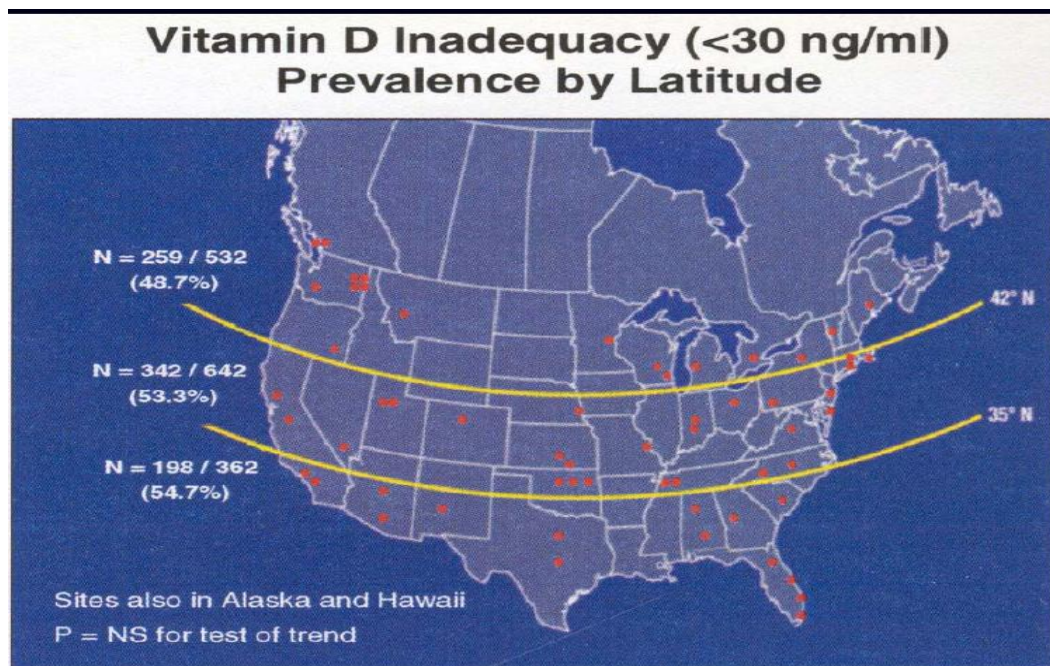


Figure 2 : Prévalence de l'insuffisance en vitamine D et latitude empruntée à Holick. M et al (ASBMR 2004)

MC Chapuy et al, lors de l'enquête nationale SUVIMAX réalisée de novembre 1994 à avril 1995, dans toute la France chez des volontaires sains, a retrouvé, un taux <math><30\text{ nmol/l}</math> ($12\text{ ng/ml}</math>) chez 14% de la population avec un gradient vitaminique nord /sud significatif. Il était de 0% dans la région Sud -Ouest, 18% dans le Nord-est et 29% dans le nord (47).$

SUVIMAX

sous-étude épidémiologique de 1569 adultes 35-65 ans

Région	n	25(OH)D (nmol/ml)	ensoleillement (h/j)	% hypoVitD	sPTH (pg/ml)
Nord	200	43 ± 21	1,06	29	42 ± 15
Centre	85	45 ± 25	0,80	31	40 ± 15
Nord Est	199	52 ± 26	1,16	18	42 ± 16
Nord Ouest	300	58 ± 29	0,78	14	38 ± 17
Paris	98	59 ± 25	1,72	13	46 ± 24
Rhône-Alpes	200	62 ± 27	2,71	9	40 ± 15
Côte méditer.	299	68 ± 27	2,83	7	35 ± 13
Sud	89	81 ± 27	2,19	6	40 ± 11
Sud Ouest	100	94 ± 38	2,00	0	37 ± 11

CHAPUY Osteoporos Int 1997

Figure 3 : Prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez des adultes sains français empruntée à Chapuy et al.

Fardelonne dans son étude chez 177 femmes ménopausées depuis plus de 5ans retrouve un gradient vitaminique nord/sud significatif ($p < 0,05$).

L'altitude joue également un rôle positif sur la concentration de vitamine D, par le biais d'un ensoleillement de plus forte intensité en montagne qu'en plaine : les rayons UVB sont atténués en traversant l'atmosphère terrestre, et sont donc moins atténués s'ils ont une faible distance à parcourir dans l'atmosphère (ce qui est le cas en altitude). De plus les UVB sont atténués par les particules en suspension dans les zones polluées ; celles-ci étant généralement situées autour des grandes villes, plutôt en plaine, l'altitude est là encore un facteur d'exposition plus forte aux UVB.

La saison intervient également. Presque toutes les études retrouvent un lien entre la saison et le taux sérique de la 25(OH) D. Bien que la plupart des femmes âgées présente des taux faibles toute l'année, le déficit en vitamine D est exacerbé en période hivernale, notamment en raison d'un ensoleillement plus faible et d'une exposition moindre. C'est particulièrement le cas au nord de l'Europe (48).

Cette constatation a également été faite :

- en France, dans l'étude observationnelle de Cock et al (17), le taux sérique moyen de 25OHD est le plus élevé en été et le plus faible en hiver chez des femmes ménopausées.

- en Roumanie en 2005, D. Grigorie (49), retrouve chez des femmes ménopausées ostéoporotiques non traitées une variation saisonnière significative ($p < 0,05$), les valeurs les plus basses ayant été retrouvées à la fin de l'hiver.

- En Hongrie Bhattoa HP et al (50) en 2004 dans une étude de femmes ménopausées retrouvent une insuffisance en vitamine D dans 56,7% au seuil de 50nmol/l. La prévalence de l'insuffisance en vitamine D durant le printemps, l'été, l'automne et l'hiver est respectivement de 71%, 46,3%, 49,4%, et 56,7%. La variation saisonnière est significative.

- En Australie (51), une étude portant sur des femmes de plus de 50 ans a montré que 42% ont un taux de 25OHD inférieur à 50nmol/l et 10% un taux inférieure à 28nmol/l. La proportion des personnes carencées augmente respectivement de 51% et de 14% lorsque les mesures sont effectuées en hiver.

- Au Japon (52), une variation saisonnière est retrouvée chez des sujets normaux du Tokai (altitude 35,3 N): le taux le plus faible étant retrouvé en hiver et le plus élevé en été (15,1±7,1ng/ml en mars ; 21,5±5,5ng/ml en juin ; 31,6±5,6ng/ml en septembre ; 23,1±5,3ng/ml en décembre. L'hypovitaminose D (<20ng/ml) était respectivement de 86,7%, 33,4%, 1% et 26% en mars, juin, septembre et décembre.

Il existe donc une fluctuation saisonnière importante.

La surface de peau exposée et la durée d'exposition interviennent dans l'augmentation de la concentration de la 25(OH) D sérique. On estime qu'une exposition de 30% de la surface corporelle, soit le visage, les bras et les jambes, ou même seulement du visage, des bras et des mains, soit 12% de la surface corporelle peut être suffisante. En ce qui concerne la durée d'exposition en condition d'irradiation optimale (entre 10 h 00 et 15h00), une durée d'exposition de 10 à 15 minutes peut être suffisante.

L'exposition solaire régulière peut élever la concentration de 25(OH) D à des valeurs importantes : Une concentration allant jusqu'à 90ng/ml a été observée chez des

agriculteurs à Porto-Rico, des concentrations plus modérées mais élevées ont été observées chez des maîtres nageurs-sauveteurs en Israël (59ng/ml) ou à Saint Louis, USA (65ng/ml) (53). Les personnes qui habitent sous des latitudes plus nordiques doivent s'exposer plus longtemps pour obtenir un apport adéquat en vitamine D.

Le schéma ci-dessous emprunté à Vieth R résume en partie les niveaux de la 25(OH)D en fonction des apports endogènes de vitamine : Les niveaux de vitamine D sont très élevés chez les primates qui exposaient tout leur corps au soleil, ces niveaux sont également élevés chez les hommes contemporains qui exposent une grande partie de leur corps au soleil (lors de bain de soleil à la mer, d'activités sportive et professionnelle en plein air) ou qui consomment des doses élevées de vitamine D de l'ordre de 4000UI/jour. Ces niveaux sont beaucoup moins élevés en hiver et à des latitudes élevées.

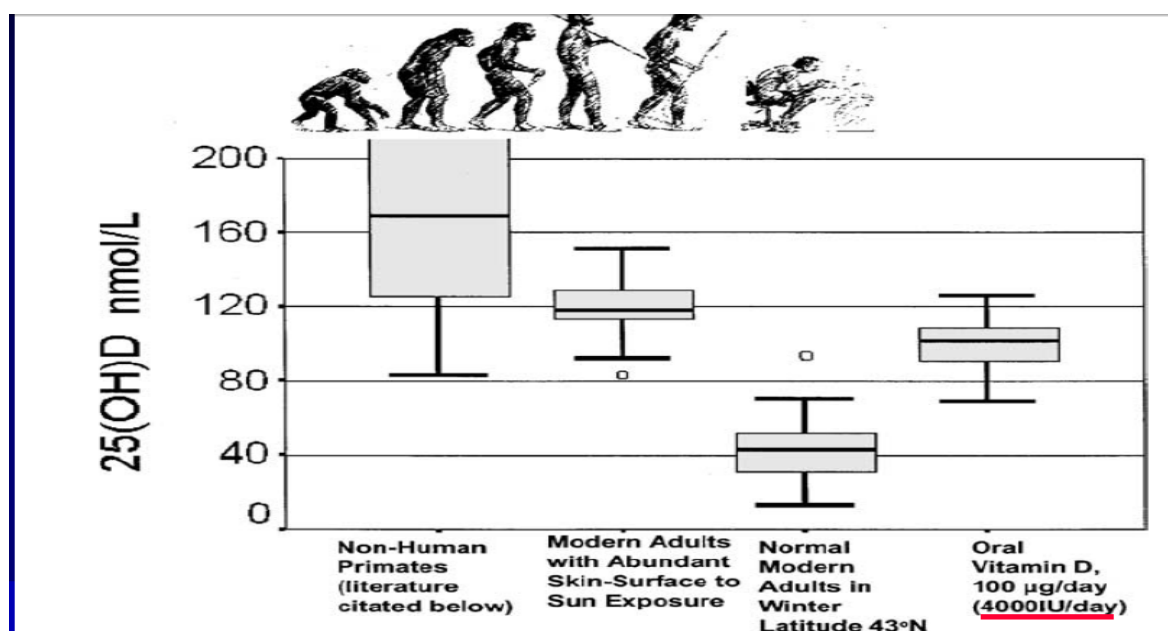


Figure 4 : Apports de la vitamine D et niveaux de la 25(OH) D. emprunté à Vieth R (54)

4.1.2. Exposition aux rayons UVB artificiels

Chez les personnes à peau claire, l'exposition à des rayons UVB artificiels jusqu'à l'obtention d'un érythème minime (dose de référence appelée « Minimal Erythema Dose ») permet la production d'environ 20 000 UI de cholécalciférol dans les 48 h (55). Cette dose de référence varie d'une personne à l'autre dépendant du type de peau.

Les cabines à UV actuelles fournissent pour la plupart 2 à 6% d'UVB.

Récemment, dans une étude publiée en juin 2009 (56), le professeur Johan Moan et ses collaborateurs ont montré que l'exposition aux rayons UV en cabine a augmenté le niveau de vitamine D dans le corps d'un niveau de valeurs typiques pour l'hiver à des valeurs typiques pour l'été. A la fin de l'étude, le niveau est ensuite revenu à celui qu'avaient les personnes avant le début de celle-ci au bout de 2 à 4 semaines seulement ; les bénéfices apportés étant de courte durée et ne pouvant pas être

répétés à volonté en raison du risque de cancer cutané, les cabines à UV ne fournissant que peu d'UVB, mais plutôt des UVA plus nocifs et sans action sur la vitamine D. Il faut étudier la balance bénéfice- risque de l'exposition aux UVB, entre le risque de carence en vitamine D et le risque de cancer cutané. Ces auteurs recommandent donc d'augmenter la prise de vitamine D de façon plus large et d'utiliser les cabines à UV de façon modérée.

D'une manière générale, les auteurs ayant fait des recherches sur la vitamine D recommandent le retour à une exposition solaire modérée à l'encontre des pratiques habituelles d'éviction complète du soleil.

4.2. L'alimentation

La source naturelle principale de la vitamine D dans l'alimentation est apportée par : les poissons gras (saumon, thon, sardines, hareng, anguille de roche) l'huile de foie de poissons et en plus faible quantité, les œufs. Dans la plupart des pays (à l'exception des pays scandinaves et du Japon) les personnes âgées ne consomment ces aliments qu'en faible quantité.

Les besoins alimentaires en vitamine D sont encore discutés : les apports nutritionnels officiellement recommandés par les institutions sanitaires seraient en deçà des valeurs évaluées par les études.

4.2.1. Apport alimentaire en vitamine D.

Les apports alimentaires des Français sont pauvres en vitamine D : l'apport moyen en vitamine D par le biais de l'alimentation est faible, il est de l'ordre de 100UI/j; les produits quotidiens tels que le lait, les yaourts, le beurre et le jus d'orange n'étant pas enrichis artificiellement en vitamine D comme au Canada, USA, Norvège, Danemark, Hollande. Mais ces suppléments ne sont pas suffisants pour corriger la perte hivernale de 25OHD dans les pays où l'ensoleillement est rare en hiver. Mais, depuis 2001, l'ajout de vitamine D est autorisé en France dans les laits et produits laitiers frais de consommation courante. Ces sources peuvent donc fournir un appoint non négligeable aux personnes ne consommant pas de poisson. (Un verre de lait apporte 100UI de vitamine D) encore faudrait il consommer du lait. L'apport moyen en vitamine D dans la population canadienne est de 5,8 µg (57). Il est insuffisant pour diminuer le risque de maladies osseuses et non osseuses. L'enrichissement des aliments en vitamine D est nécessaire tout comme le sont les stratégies pour promouvoir l'utilisation régulière de suppléments chez les personnes de plus de 50 ans.

4.2.2. Teneur en vitamine D des aliments

Les sources alimentaires de vitamine D sont représentées principalement par les produits suivants :

Tableau n° 1 : Teneur en vitamine D des aliments (pour 100g)

Huile de foie de morue	125-625µg	5000-25000UI
Maquereau, hareng, saumon	12-40µg	480-1600UI
Sardine, thon	6-25µg	240-1000UI
Foie (porc, veau, mouton)	0,2-1µg	6-40UI
Viande (porc, veau)	0,4-1,2µg	16-48UI
Viande (bœuf, mouton)	0,1-0,4	4-16UI
Œufs	1,7µg	70UI
Jaune d'œuf	5µg	200UI
Beurre	0,8-2µg	32-80UI
Fromage	0,25-1µg	10-40UI
Lait de vache	0,01-0,1µg	0,4-4UI

Ration quotidienne et hebdomadaire

La ration quotidienne puis hebdomadaire nécessaire pour couvrir les besoins d'un adulte sont représentés dans le tableau suivant : (34,57)

Tableau 2 : Apports en vitamine D par les aliments

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

Nous constatons que les apports alimentaires nécessaires pour couvrir à eux seuls les besoins en vitamines D sont impossibles à atteindre.

4.2.3. Recommandations

La double origine de la vitamine D complique la définition d'apports nutritionnels conseillés (ANC) pour l'ensemble de la population, et ceci d'autant plus que les besoins varient au cours de la vie.

Evolution des besoins

Les recommandations nutritionnelles en vitamine D remontent à 1974, alors qu'un nouveau paradigme de recommandations appelé Apports nutritionnels de référence (ANREF) a été instauré. Les ANREF pour la vitamine D ont été établis pour permettre le maintien de 25(OH) D à 30 nmol/litre (12ng/ml) et ainsi prévenir le rachitisme et l'ostéomalacie. Depuis, des recherches ont montré que la vitamine D remplissait d'autres fonctions que la prévention du rachitisme et de l'ostéomalacie (44,58). Il s'en est suivi des disparités entre les recommandations émises par Santé Canada (les ANREF de 1997) et divers organismes de santé (59,60).

en 1997

- Santé Canada recommandait:
400UI/j de 50 à 69 ans et
600UI/j partir de 70 ans
- la National Academy of Sciences et le Institute of Medicine of the USA préconisaient un apport de vitamine D de :
400IU (10µg) pour les personnes âgées de 51 à 70

800IU (20µg) pour les personnes âgées de plus de 70 ans

-Les besoins en vitamine D étaient d'abord estimés à partir des quantités nécessaires pour corriger les signes cliniques, biologiques et radiologiques d'une carence en vitamine D (61,62). Un besoin moyen de 10-15 microgrammes/jour (400-600 UI/jour) a été proposé pour un sujet mis en condition de non production endogène, c'est-à-dire non exposé à la lumière solaire de 10 heures-15 heures et durant les périodes allant de mai à septembre, où l'intensité du rayonnement ultraviolet efficace pour la synthèse cutanée est la plus élevée (61). Pour un sujet normalement exposé à la lumière solaire, on estime que 50 à 75 % des réserves sont fournies par la production cutanée, d'où les apports nutritionnels conseillés en France de 5 microgrammes/jour (200 UI/jour) chez l'adulte (62) qui doivent compléter les apports endogènes. Ces ANC sont plus élevés chez les personnes âgées, en raison d'un certain degré de résistance à la vitamine D (moindre production cutanée de la vitamine D, moindre production rénale de sa forme active, moindre capacité de l'intestin à absorber le calcium) et de la faible exposition solaire chez ces personnes. Les ANC pour la France rendent compte de ces variations puisqu'ils sont de 10-15 microgrammes par jour chez les personnes âgées de 75 ans et plus (62).

En 2001 les Apports Nutritionnels Conseillés en France étaient de 400UI/j pour l'adulte de moins de 65ans et 600UI/j pour celui de plus de 65ans (34).

Aux Etats-Unis ils sont sensiblement identiques avec 200UI/j jusqu'à l'âge de 50 ans, de 400UI/j de 50 à 70 ans et de 600UI/j au-delà.

-Actuellement ils tiennent compte des saisons et du dosage de la vitamine D

Une étude menée par RP Heaney et al en 2003 avait pour objectif de déterminer les besoins physiologiques en vitamine D, avec la proportion fournie par le stock constitué durant les mois d'été et la proportion devant être fournie par l'alimentation ou la supplémentation médicamenteuse en hiver. Pour cela ils ont dosé la 25(OH) D en octobre et en mars chez 67 hommes jeunes, en bonne santé. Les concentrations moyennes de départ étaient de 27ng/ml en octobre. Ils ont réparti les sujets en quatre groupes et leur ont administré 0, 1000, 5000 ou 10000UI par jour de vitamine D3. Comme attendu la concentration de 25(OH) D a baissé à 22ng/ml chez les hommes qui ne recevaient pas de vitamine D. Dans les autres groupes les moyennes ont atteint respectivement en mars 32, 63 et 90ng/ml pour les doses quotidiennes de 1000, 5000 et 10000UI.

Les auteurs constatent que la supplémentation hivernale permettant de maintenir la concentration de 25(OH) D atteinte en été (27ng/ml) est de 500UI/j (1000 divisé par 2), en plus d'un régime normal estimé apporter 5µg/j (200U/j). Cet apport est valable chez les personnes s'étant exposé correctement durant l'été, mais est probablement sous estimé chez les personnes s'exposant peu ou pas. Chez les personnes âgées s'exposant beaucoup moins au soleil l'apport alimentaire en vitamine D devrait être plus important et bien au-delà de 700UI/j (63).

En 2007

- La National Osteoporosis Foundation recommande 800 à 1000UI/j dès l'âge de 50ans.
- Au Canada:
 - °La société canadienne du cancer recommande 1000UI/j d'octobre à mars
 - °L'association canadienne de dermatologie recommande 1000UI/j
 - °Ostéoporose Canada recommande 800UI/j dès 50 ans

En 2008, les recommandations nutritionnelles en vitamine D font toujours l'objet d'une large discussion. Elles ont été revues à la hausse récemment par le Gezondheidsraad Nederland (conseil de la santé des pays bas) mais également par l'American Academy of Pediatrics (Wagner et al. 2008) aux USA, où la supplémentation en vitamine D des produits laitiers et autres aliments est particulièrement répandue.

En 2009, le Conseil Supérieur de la Santé Belge recommande (Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. Révision 2009 CS n°8309) qu'indépendamment de l'apport en vitamine D contenue dans l'alimentation, une supplémentation sous forme de complément nutritionnel soit administrée. L'apport supplémentaire conseillé est de 15 µg/jour chez les personnes à risque d'ostéoporose, Pour atteindre ces recommandations, une supplémentation sous forme médicamenteuse, en dehors de celle de certaines denrées alimentaires, peut être requise, surtout chez les personnes âgées.

Puis plus récemment l'Association Suisse Contre l'Ostéoporose ASCO dans ses recommandations en 2010 pour une prévention primaire pour ralentir la perte osseuse chez les femmes ménopausées et les personnes âgées préconise un apport suffisant de calcium à 1000mg/j et un apport en vitamine D d'au moins 800UI/j (≥ 800 UI/j).

C'est la valeur également retenue en prévention par Menkes qui estime que c'est la dose de vitamine D suffisante pour assurer un taux sanguin d'au moins 50nmol/l, taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D nécessaire au maintien d'une sécrétion stable de parathormone.

Plusieurs études d'association ou d'intervention publiées depuis 2001 viennent remettre en cause ces recommandations chez l'adolescent, l'adulte et les personnes âgées. Les plus convaincantes concernent les besoins en vitamine D des personnes âgées (64). Elles montrent qu'un apport quotidien de 20-25microgrammes (800-1000UI/jour) réduit le risque de fractures et de chûtes et augmente la force musculaire des personnes âgées. Sur cette base, les ANC de 10-15 microgrammes recommandés en 2001 paraissent insuffisants pour assurer une sante osseuse optimale chez les personnes âgées de 75 ans et plus (64).

Le soleil et l'alimentation devraient permettre un apport suffisant en vitamine D. Si l'une des sources devient insuffisante, l'autre ne parvient pas à combler le déficit et une carence ou une insuffisance est à craindre. C'est le cas des pays situés à plus de 35°de latitude qui ne sont pas suffisamment exposés au soleil entre novembre et février (44). Une supplémentation de 800à 1000UI/j impossible à atteindre par l'alimentation seule est alors nécessaire (63).

Plusieurs auteurs en appellent aux pouvoirs publics pour rehausser les apports journaliers recommandés et posent même la question d'une supplémentation hivernale systématique pour toute la population (47, 65, 66,67).

Il n'y a pas de consensus définitif concernant les doses recommandées de vitamine D. Les recommandations formulées actuellement visent à maintenir la concentration en 25 hydroxyvitamine D au seuil recommandé, qui est le meilleur indicateur biologique pour le statut nutritionnel en vitamine D.

4.3. Les spécialités pharmaceutiques

La vitamine D est commercialisée sous deux formes principales, la vitamine D2 et la vitamine D3.

La vitamine D3 est plus efficace pour augmenter la concentration de 25(OH) D (39, 40, 68).

La vitamine D2 présente une moindre efficacité à élever la concentration sérique de 25(OH) D par rapport à la D3. Ce fait a été démontré par plusieurs études (39). L'augmentation a été de 70% supérieure avec la vitamine D3 qu'avec la vitamine D2.

Nous rapportons l'étude de Armas et al (68) qui ont comparé les concentrations sériques de 25(OH) D au cours du temps, sur une période de 28 jours et après une dose unique de D2 ou D3 (2000 μ g ou 50 000 UI), chez des individus de 20 à 61 ans en bon état général, mais carencés. La comparaison des aires sous les courbes

(concentrations versus temps) indique une efficacité de trois à dix fois supérieure pour la D3.

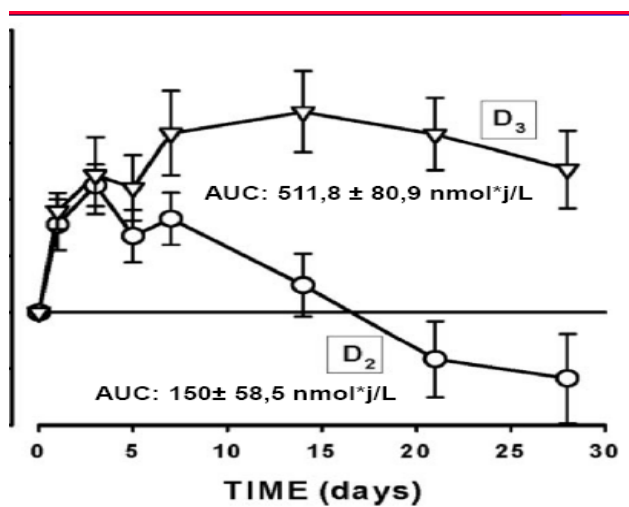


Figure 5 : Evolution des concentrations de 25(OH) D après administration de vitamine D2 versus vitamine D3. Emprunté à Armas LAG et al

Ces études montrent qu'il y a une différence importante entre les concentrations sériques de 25(OH) D obtenues à partir de la même dose de D2 ou D3. Malgré ces éléments de preuve, la vitamine D2 est utilisée dans la majorité des préparations prescrites en Amérique du Nord, au Portugal et en Australie pour des raisons économiques. Au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, les deux sont également distribuées alors qu'aux Pays-Bas, en France et en Belgique le cholécalciférol est largement majoritaire (69).

A l'heure actuelle, les vitamines D2 et D3 ne sont plus considérées comme équivalentes. La vitamine D2 ne devrait plus être considérée comme étant appropriée pour la supplémentation ou l'enrichissement des aliments (70). Les essais à venir devraient se concentrer exclusivement sur le dosage de la D3 (71).

5. Métabolisme de la vitamine D

5.1. Biosynthèse de la vitamine D3

La vitamine D apportée par l'alimentation ou produite dans l'épiderme passe dans la circulation sanguine et se fixe à une protéine, la DBP (*vitamin D Binding Protein*) protéine transporteuse spécifique de la vitamine D synthétisée au niveau du foie (72) qui représente une forme de stockage de la vitamine.

Pour être actif, le calciférol doit subir deux hydroxylations: sur le carbone 25 dans le foie puis sur le carbone 1 au niveau du rein. Cette activation est catalysée par des CYP localisées dans les cellules hépatiques et rénales (37).

La première étape est une hydroxylation en position 25 qui conduit à la formation de 25-hydroxyvitamine D3 (25(OH) D3). Cette hydroxylation n'est pas régulée, c'est-à-dire que plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25hydroxyvitamineD formée est grande. La 25OHD est la forme de réserve de la vitamine D3, sa demi-vie plasmatique est de deux à quatre semaines, grâce notamment à sa grande affinité pour sa protéine porteuse, la DBP. Cette hydroxylation hépatique est réalisée par des CYP situées dans le réticulum

endoplasmique ou dans les mitochondries. Aujourd'hui, la CYP2R1 localisée dans les microsomes apparait comme le candidat majeur à la synthèse de 25(OH) D₃. En effet, les individus porteurs d'une mutation du gène de la CYP2R1 possèdent un taux circulant de 25(OH) D₃ anormalement bas (73). Cependant, la CYP27A1 mitochondriale, qui intervient dans la biosynthèse des acides biliaires (74), la CYP2J3 et la CYP3A4 microsomales peuvent également catalyser cette hydroxylation (75). La 25(OH) D₃ est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP afin d'être véhiculée jusqu'au rein. L'endocytose du complexe 25(OH) D₃/DBP via la mégaline est l'une des voies d'entrée dans la cellule rénale du tube contourné proximal (76). Une entrée normale de 25(OH) D₃ est possible.

La seconde étape est une hydroxylation en position 1 par la CYP27B1 mitochondriale qui conduit à la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25 (OH)₂ D₃), forme biologiquement active, dont la demi-vie plasmatique est d'environ quatre heures.

A côté de cette production rénale majeure, des sites mineurs de production de 1,25 (OH)₂ D₃ ont été identifiés dans le placenta, le cerveau, la prostate, les kératinocytes, les ostéoblastes et les macrophages qui expriment CYP27B1. Cependant, cette production extra-rénale ne contribue pas habituellement à la formation de 1,25 (OH)₂ D₃ plasmatique (77), mais elles pourraient assurer localement un apport de 1,25(OH)₂ D₃ à des cellules cibles proches dans le cadre de systèmes autocrines/paracrines.

La production quotidienne de 1,25 (OH)₂ D₃ est estimée chez l'homme à 0,3 à 1µg/j. (78). Elle assure le renouvellement de la 1,25(OH)₂ D₃ de l'organisme 1,4 à 2,3 fois par jour.

Contrairement à la 25-hydroxylase hépatique, la 1-hydroxylase est soumise à un contrôle étroit et complexe qui fait intervenir un ensemble de régulateurs, agissant seuls ou de concert. Ce contrôle permet de régler avec précision les concentrations circulantes de 1,25 (OH)₂ D₃ à court et long terme, et ceci d'autant plus facilement que la demi-vie de ce métabolite dans le sang n'est que de quelques heures (78). Il contribue ainsi à maintenir constants la calcémie et la phosphatémie face à des perturbations pathologiques aiguës ou pas de ces concentrations. Une fois synthétisée, la vitamine D₃ active diffuse dans l'organisme et agit sur ses organes cibles tels que l'intestin, l'os, les reins et les parathyroïdes (79,80).

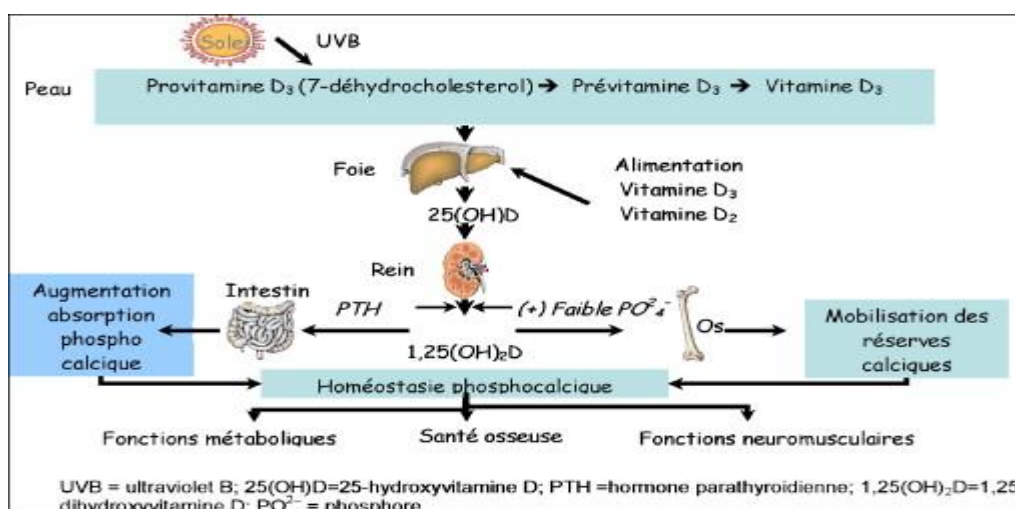


Figure 6 : synthèse de la vitamine D (adapté de Holick MF *et al.*)

Protéines de transport plasmatique de la vitamine D.

La Vitamin D Binding Protein (DBP) est la principale protéine de transport de la vitamine D dans le plasma. Sa concentration plasmatique est 20 fois supérieure à la concentration de l'ensemble des métabolites de la vitamine D et seulement 5% du taux de cette protéine porteuse est occupé par les dérivés hydroxylés de la vitamine D. La 25(OH) D₃ et la 25,24(OH) 2D₃ sont les métabolites ayant la plus grande affinité pour la DBP. La vitamine D₃ inactive a l'affinité la plus faible pour la protéine transporteuse spécifique. La DBP est capable de réguler la libération de calcidiol au niveau des tissus cibles et augmente sa demi-vie dans certaines conditions. Des états pathologiques tels que le syndrome néphrotique, les maladies hépatiques et la malnutrition sont responsables d'une diminution de la concentration plasmatique de DBP.

D'autres protéines ont un rôle important dans le transport du calcidiol bien que leur affinité soit moins forte. Ce sont les lipoprotéines, qui comme la DBP délivrent efficacement la 25(OH) D aux cellules hépatiques. Les chylomicrons facilitent le transport et la délivrance de la vitamine D alimentaire ingérée vers le foie. Enfin l'albumine représente également une protéine transporteuse des métabolites de la vitamine D (37).

5.2. Catabolisme de la vitamine D₃

La concentration circulante de 1,25 (OH) 2 D₃ (vitamine D active) dépend également de son catabolisme réalisé dans les cellules cibles. La CYP24A1 catalyse la conversion de 1,25(OH) 2D₃ en 1, 24,25-trihydroxyvitamine D₃ (1, 25,24(OH) 3D₃), première étape dans la voie de dégradation de la vitamine D pour aboutir à une forme inactive, l'acide calcitroïque. Contrairement à CYP27A1 et CYP27B1, localisées principalement dans le foie et le rein respectivement, CYP24A1 est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D₃ active à l'échelle de l'organisme.

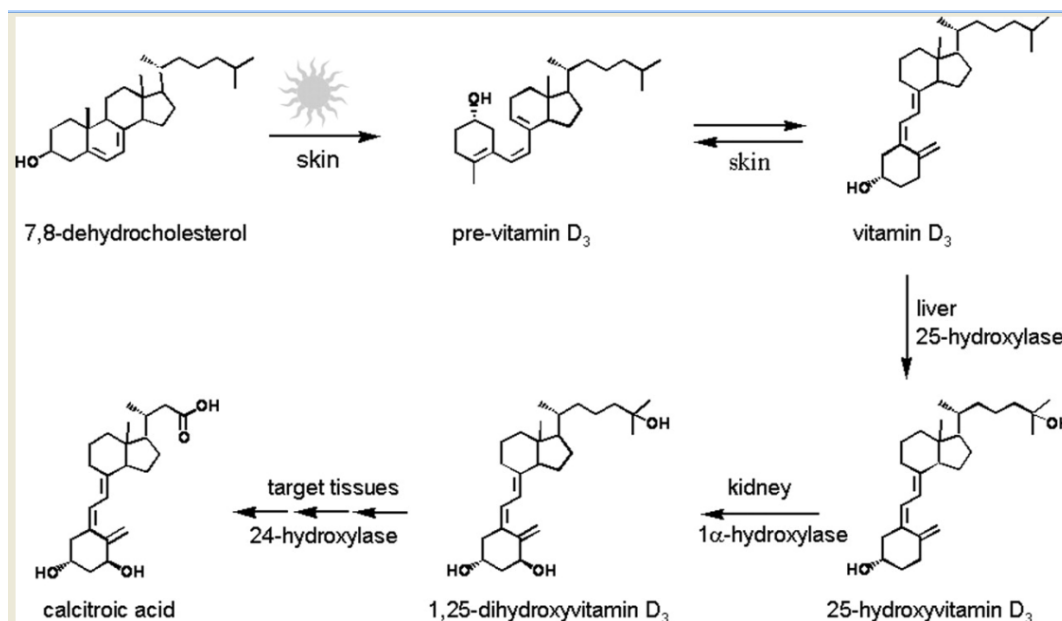


Figure 7 : Métabolisme de la vitamine D

5.3. Régulation du métabolisme de la vitamine D

La régulation du métabolisme de la vitamine D3 dépend essentiellement des enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou son catabolisme (CYP24A1). Cette régulation fait intervenir des hormones (surtout la PTH ou parathormone) qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique et des molécules d'origine lipidique ayant une activité autocrine ou paracrine via des récepteurs nucléaires.

5.3.1. Régulation de la synthèse

La concentration de 25(OH) D3 est peu régulée. Néanmoins, dans le foie, CYP27A1 impliquée dans sa synthèse, est modulée à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires (81,82).

Dans le rein, l'activité de la CYP27B1, responsable de la production de l'hormone active (1,25(OH) D3) est entièrement régulée. La PTH libérée par les glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie exerce un contrôle positif. Elle intervient en augmentant l'activité du promoteur de la CYP27B1 via la phosphorylation du facteur de transcription CREB (cAMP-dependent response element binding protein) (83).

A l'inverse, une hypercalcémie, une hypophosphatémie et /ou une augmentation de la concentration plasmatique en 1,25 (OH) 2D3 inhibent la libération de PTH. De plus, les phosphates, le calcium et la 1,25(OH) 2 D3 peuvent également agir sur l'enzyme et donc sur le taux circulant de l'hormone active (37, 74). Cependant les mécanismes moléculaires sont mal connus.

De nombreux autres facteurs comme l'IGF-1 (insuline-like-growth factor I), l'insuline, la calcitonine (hormone produite par les cellules C de la thyroïde), le FGF23 interviennent également dans la régulation de la CYP27B1 (37,79, 84, 85).

5.3.2. Régulation du catabolisme

La dégradation de la vitamine D3 dépend dans les reins, de la régulation de la CYP24A1 ; Les apports en phosphates et la PTH modulent l'activité et l'expression de cette enzyme de manière opposée à leur effet sur CYP27B1. Le principal facteur de transcription impliqué dans la régulation du gène codant la 24 –hydroxylase est le récepteur « classique » de la vitamine D3, VDR (vitamin D receptor). Cette protéine appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, facteurs de transcription activés par des ligands (hormones ou molécules lipophiles). La 1,25(OH) 2D3 stimule la transcription de CYP24A1 via sa fixation sur l'hétérodimère formé par VDR et RXR (rétinoïc X receptor), le récepteur de l'acide rétinoïque 9-cis, qui reconnaît des séquences spécifiques (séquence VDR , vitamin D response élément) dans le promoteur du gène (86).

Par ailleurs, VDR aurait un rôle direct dans l'inhibition de l'expression de la CYP27B1 dans les reins. Cette répression résulterait de la liaison de l'hétérodimère VDR/RXR à un facteur de transcription de type bHLH (basic-helix-loop-helix) capable d'interagir avec un motif consensus appelé « boîte E » présent sur le promoteur de la CYP27B1 (87). Via l'action de VDR, la 1,25 (OH) 2 D3 peut exercer un contrôle sur sa propre synthèse et son propre catabolisme. Un autre récepteur nucléaire PXR (pregnane X receptor), impliqué dans la régulation du métabolisme des xénobiotiques et des médicaments, permettrait l'induction du

gène codant CYP24A1 grâce à son interaction avec les séquences VDRE (88). Ainsi, les médicaments antiépileptiques ou anticonvulsifs activateurs de PXR, de même que les corticostéroïdes, peuvent conduire à une carence en vitamine D. Lorsque ce type de médicament est prescrit à long terme, un apport supplémentaire en vitamine D peut s'avérer nécessaire.

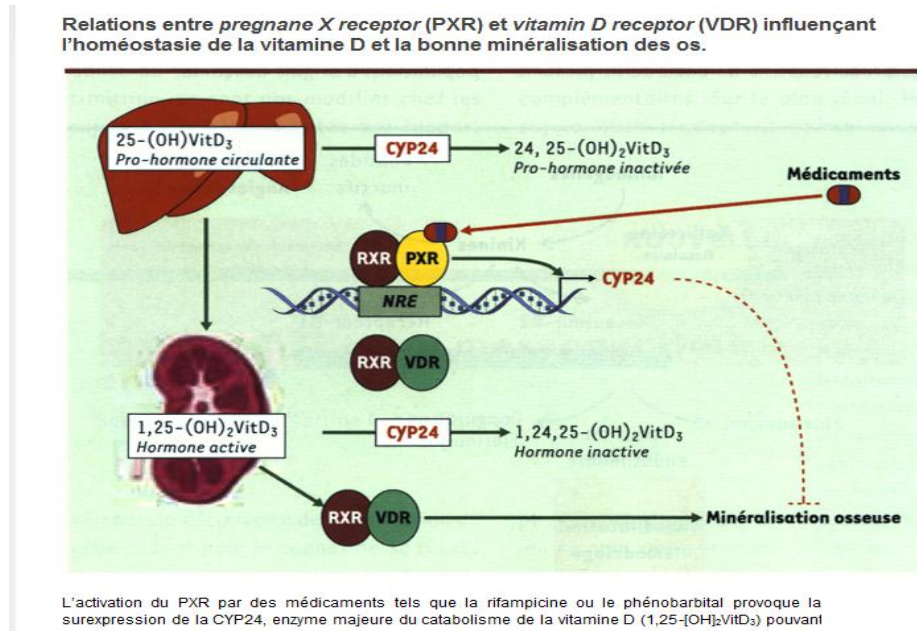


Figure 8 : relation entre PXR et VDR influençant l'homéostasie de la vitamine D et la bonne minéralisation osseuse.

6. Mode d'action de la vitamine D

La 1,25 (OH) 2D agit via un récepteur cytosolique, le VDR, présent dans de nombreux tissus (44). Elle peut exercer :

1. des effets endocrines : la 1,25 (OH) 2D produite par le rein est transportée dans le sang jusqu'à ses tissus cibles
2. des effets autocrines : de nombreux tissus expriment la 1 alpha-hydroxylase ainsi que le VDR. La 25OHD pénètre dans ces tissus et y est hydroxylée en 1,25 (OH) 2D qui ne ressort pas de la cellule et y agit localement, l'excès étant métabolisé en produit inactif.

6.1. Mode d'action de la vitamine D au niveau moléculaire

6.1.1. Mécanisme génomique (89, 90)

Le mode d'action du 1,25-(OH)₂-D₃ le mieux connu est celui qui fait intervenir un récepteur nucléaire spécifique appelé VDR (*vitamin D receptor*). Ce récepteur appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, qui regroupe les récepteurs aux différents stéroïdes, aux hormones thyroïdiennes, à l'acide rétinoïque et au 1,25-(OH)₂-D₃. Dans la cellule, la 1,25(OH)₂D₃ se lie au VDR. Le complexe VDR-1,25(OH)₂D₃ est « dirigé » vers le noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque RXR. Le complexe RXR-VDR-1,25(OH)₂D₃ se lie à l'ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la vitamine D » (VDRE), proches de gènes dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée, ce qui module la synthèse de

nombreuses protéines. Ce mécanisme d'action demeure complexe puisqu'il existe de grandes variations des effets biologiques selon les tissus cibles. Le taux intracellulaire de VDR est un paramètre important dans la réponse biologique de la vitamine D, et le $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ augmente la synthèse de son propre récepteur, amplifiant son activité. L'existence d'un polymorphisme génétique du VDR constitue également un facteur important de susceptibilité individuelle aux effets biologiques de la vitamine D (91).

6.1.2. Mécanisme non génomique (92)

L'action de la vitamine D peut être plus rapide si elle court-circuite cette transcription par les gènes. En effet, la vitamine D et, par extension, le calcipotriol et les analogues de la vitamine D peuvent se fixer sur un récepteur de la membrane cellulaire et donner des réponses rapides telles que la production des prostaglandines, l'activation de la protéine kinase C et la modification des flux calciques. Des récepteurs à la vitamine D ne seraient donc pas exclusivement localisés dans le noyau pour réguler l'expression des gènes mais auraient également une localisation et une action extranucléaires (93).

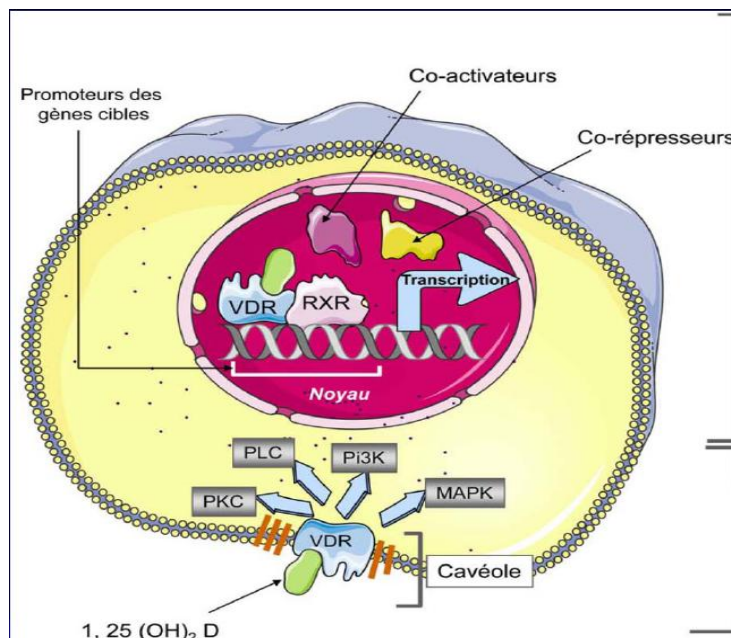


Figure 9: Mécanismes d'action de la vitamine D (emprunté à Jean G et al, Nephrol et Théor 2009 ; 5 :5520).

6.2. Mode d'action de la vitamine D au niveau cellulaire

Les effets de la vitamine D_3 sont l'induction immédiate d'un influx calcique transmembranaire qui va moduler les signaux intracellulaires (inositol triphosphate, diacylglycérol, protéine kinase C) (94).

La vitamine D et ses analogues ont des effets cellulaires très variés. Ce pléiotropisme est expliqué par le grand nombre de cellules qui expriment le récepteur VDR. La réponse cellulaire observée dépend du nombre de récepteurs VDR présents dans la cellule concernée, ainsi que par le polymorphisme génétique du VRD (91).

7. Effets de la vitamine D

7.1. Effets classiques de la vitamine D : Homéostasie calcique

Le principal rôle de la 1,25(OH) 2D est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique

Les études cliniques et les études expérimentales in vivo ont très tôt montré l'importance de la 1,25 dihydroxyvitamine D en tant que régulateur hormonal de l'homéostasie phosphocalcique et de la minéralisation du squelette.

La 1,25-(OH) 2D est une hormone hypercalcémiante. Elle agit essentiellement à trois niveaux sur les différents tissus impliqués dans le métabolisme calcique pour son absorption (intestin), son excrétion (les reins), et son stockage (l'os).

7.1.1. Action de la vitamine D au niveau de l'intestin :

L'une des fonctions primordiales de la 1,25-(OH) 2D reste celle de stimuler l'absorption intestinale du calcium et des phosphates. La régulation de l'absorption intestinale du calcium joue un rôle crucial dans le contrôle de l'homéostasie calcique. L'absorption intestinale du calcium se fait principalement au niveau du duodénum et de la portion proximale du jéjunum. Celle-ci met en jeu un double processus :

- De façon passive, sous forme ionisée par transport para cellulaire qui permet l'absorption de 5-10% du calcium apporté per os

- De façon active modulée par la présence de vitamine D et plus précisément de la 1,25-(OH) 2D. Le transport actif du Ca^{2+} est sous la dépendance de son récepteur nucléaire, le VDR. Une deuxième voie de transport rapide du calcium pourrait mettre en jeu un récepteur membranaire de la vitamine D, le 1,25 (OH) 2D –MARRS (membrane-associated rapid response steroid-binding)

En parallèle, la 1,25(OH) 2D stimule l'absorption des phosphates inorganiques au niveau du jéjunum. Elle permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates.

Dans la cellule intestinale, la 1,25(OH) 2D induit (entre autres) la synthèse de la protéine TRPV6 qui crée un canal calcique au niveau de la bordure en brosse apicale de l'entérocyte permettant l'entrée de calcium dans la cellule, de la calbindine 9K qui transporte le calcium dans l'entérocyte) et de la protéine NPT2b qui est un co-transporteur sodium phosphate favorisant l'entrée de phosphate dans l'entérocyte). Ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies...) où la concentration plasmatique de 1,25(OH) 2D est élevée. Il permet d'augmenter significativement la fraction de calcium et de phosphate absorbée par rapport à la quantité ingérée. Ceci va favoriser un environnement minéral optimal pour le tissu osseux et permettre la minéralisation osseuse. Un déficit profond en vitamine D peut ainsi avoir pour conséquence l'apparition de pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation, rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte. Ceci est particulièrement fréquent lorsque ce déficit est associé à une malabsorption (95). Lorsque le déficit en vitamine D est moins profond, il n'y a pas de troubles de la minéralisation, mais la diminution de l'absorption intestinale du calcium et la tendance hypocalcémique qui s'ensuit induit une élévation de la concentration de

PTH qui stimule le remodelage osseux et qui, à long terme, contribue à l'ostéoporose du sujet âgé.

7.1.2. Action de la vitamine D au niveau de l'os :

L'effet de la vitamine D sur la formation et minéralisation osseuse a longtemps été considéré comme étant indirect. La vitamine D augmente les concentrations extracellulaires de calcium et phosphates, favorisant ainsi la minéralisation des matrices osseuses et cartilagineuses. Certaines observations cliniques et expérimentales suggèrent même que l'effet de la 1,25-(OH)₂D sur l'absorption intestinale de calcium contribue de façon essentielle à la minéralisation du squelette. La 1,25-(OH)₂D a cependant une activité locale sur les cellules responsables de la croissance et du renouvellement osseux :

- La 1,25-(OH)₂D contrôle la transcription, la différenciation et la minéralisation des ostéoblastes.
- De nombreuses protéines de la matrice comme le collagène de type I, l'ostéopontine, l'ostéocalcine possèdent des VDRE, et la 1,25-(OH)₂D contrôle l'expression de ces protéines.
- La 1,25-(OH)₂D associée à d'autres facteurs tels que la PTH stimule la fusion/différenciation des pré ostéoclastes en ostéoclastes (96).

En réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes. Les ostéoclastes secrètent des collagénases et de l'acide chlorhydrique qui détruisent le tissu osseux et libèrent le calcium de l'os (97). Ils sont responsables de l'hyper résorption osseuse et de la perte du tissu osseux (98). Ces processus fragilisent l'os, exacerbant l'ostéoporose et favorisent la survenue de fractures. Dans les ostéoblastes, la 1,25(OH)₂D stimule la production de RANKL, cytokine stimulant la résorption par les ostéoclastes. Enfin, la 1,25(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH par les parathyroïdes, limitant ainsi l'hyperplasie des parathyroïdes en cas d'hyperparathyroïdie.

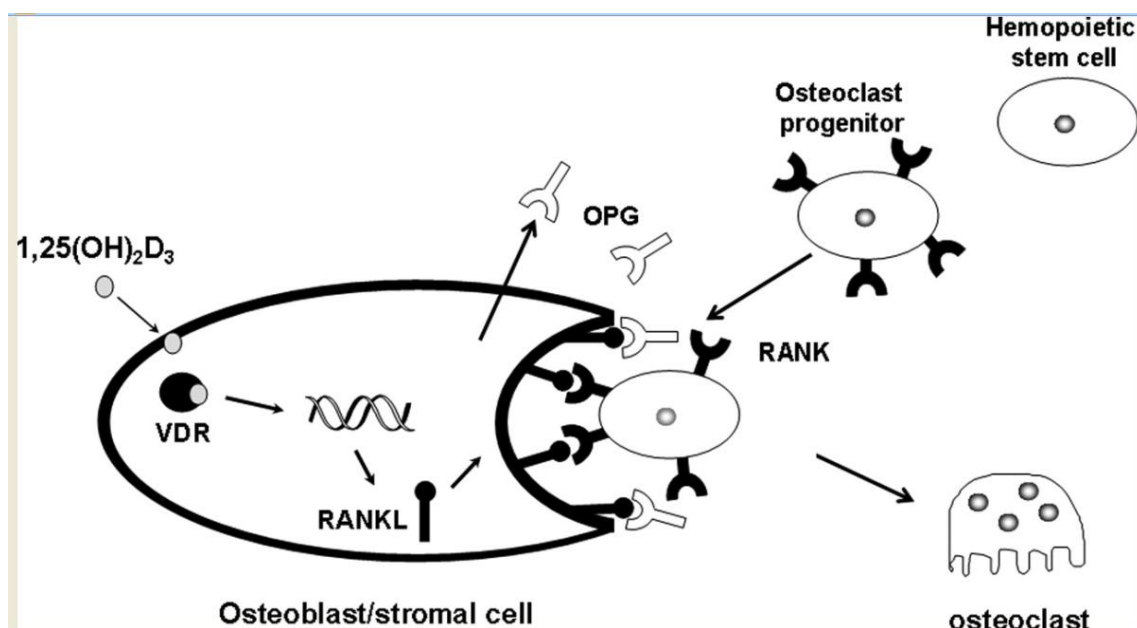


Figure 10: Effets de la 1,25(OH)₂D sur l'os

7.1.3. Action de la vitamine D au niveau des reins :

Le principal effet de la 1,25-(OH)₂D au niveau du tubule contourné principal est un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse avec une inhibition de l'activité 1-alpha hydroxylase (CYP27B1) et une stimulation de CYP24A1 ce qui accélère son catabolisme. La 1,25-(OH)₂D augmente également la réabsorption du calcium dans le tubule contourné distal et le tubule connecteur. (99). Dans ces cellules, la 1,25 (OH)₂D augmente l'expression des calbindin-D28K, protéines de transport du calcium mais aussi et surtout celle de TRPV5 (100). L'hormone augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique (ECaC). Son effet stimulant sur la réabsorption tubulaire des phosphates est secondaire à l'inhibition de la sécrétion de PTH produite par l'hypercalcémie associée à l'administration de vitamine D. Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH (37, 87).

7.1.4. Action de la vitamine D sur les glandes parathyroïdes

La PTH et la 1,25-(OH)₂D sont les deux régulateurs hormonaux principaux de l'homéostasie phosphocalcique. Les glandes parathyroïdes expriment des récepteurs sensibles au calcium (CaR) capables de détecter les variations de la calcémie, une baisse de la calcémie entraînant l'augmentation de la synthèse et de la sécrétion de la PTH. La 1,25-(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif sur les glandes parathyroïdes en inhibant la synthèse et la sécrétion de PTH. Elle exerce également un rétrocontrôle sur la croissance des cellules parathyroïdes (101).

7.2. Effets non classiques de la vitamine D

Parallèlement à son rôle bien établi dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D possède d'autres fonctions physiologiques telles que des effets immunomodulateurs ainsi qu'une implication dans le contrôle de la différenciation de nombreux types cellulaires et l'inhibition de leur prolifération (102).

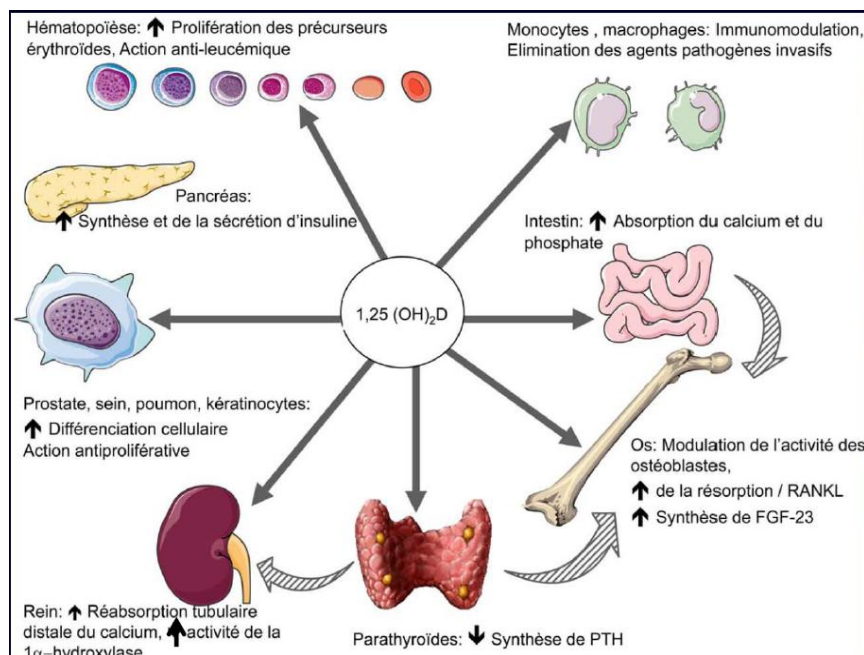


Figure 11 : Actions biologiques de la vitamine D empruntée à Jean G (Nephrol et Thér 2009 ; 5 :520)

8. Evaluation du statut vitaminique D

8.1. Quelle valeur mesurer ?

La 1,25(OH) 2D est unanimement reconnue comme le métabolite actif de la vitamine D.

Plusieurs études suggèrent d'importantes fonctions physiologiques pour la 25OHD, elle est, d'une part, le substrat pour la formation de 1,25(OH) 2D et d'autre part elle semble avoir une activité directe sur l'absorption intestinale du calcium certes 200 à 1000 fois plus faible (suivant les études) que celle de la 1,25(OH) 2D, mais avec des concentrations circulantes 500 à 1000 fois plus élevées (103). De plus, les parathyroïdes sont elles même capables de transformer localement la 25OHD en 1,25(OH) 2D qui pourrait alors moduler la sécrétion de PTH (104).

Une insuffisance en vitamine D entrainera une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une tendance hypocalcémique, elle-même compensée par une élévation de la PTH (105). Cette hyperparathyroïdie secondaire va stimuler la 1-alpha hydroxylase, augmentant la concentration sérique de 1,25(OH) 2D. Dans une insuffisance en vitamine D, la 1,25(OH) 2D sérique pourra être normale, élevée ou basse (44). La mesure de la 1,25 (OH) 2D n'est donc pas appropriée pour évaluer le statut vitaminique D.

La 25OHD est la forme prépondérante, elle a une longue durée de vie, elle ne subit pas de rétrocontrôle hépatique. C'est la 25OHD, représentant le stock de vitamine D de l'organisme, qui doit être dosée pour savoir si un patient a ou non une insuffisance en vitamine D (106).

L'insuffisance et la carence vitaminique D sont ainsi définies par une diminution des taux sérique de 25 (OH) D.

Les valeurs de 25(OH) D sont exprimées en nmol/l (égales à ng/ml x 2,5)

Certains auteurs recommandent dans les pays utilisateurs de vitamine D2 en supplémentation ou pour l'enrichissement des aliments de doser conjointement les deux formes de vitamines D, puisque naturellement, les formes D2 sont en quantité très faible.

La méthode de dosage de la 25(OH) D est radio immunologique et utilise des anticorps spécifiques de la 25 OH vitamine D. Ce dosage est maintenant accessible sur plusieurs automates d'immunoanalyse. La multiplicité des méthodes utilisées détermine des seuils de carences et d'insuffisance différents

Alors qu'il est actuellement consensuel que le statut vitaminique D doit être évalué par la mesure de la 25OHD et non par la mesure de la 1,25 (OH) 2D, de nombreux experts ont discuté le fait que les valeurs de référence de 25OHD sont inadaptées (trop basses) et que les suppléments recommandés sont insuffisants (107,108), ce qui a amené une nouvelle approche pour l'établissement de ces valeurs de référence.

8.2. Les valeurs de référence de la 25 hydroxyvitamine D

Lorsqu'on établit les valeurs de référence pour un paramètre biologique, on mesure ce paramètre chez un grand nombre de sujets en bonne santé caractéristiques de la population de référence, et on calcule un intervalle de référence correspondant par exemple à 95% de la population.

Si on pratique de cette façon pour la 25OHD, les valeurs de référence dépendront de plusieurs paramètres :

- De la technique de dosage utilisée
- De l'âge des sujets, de la pigmentation de leur peau
- De la région géographique et de la saison

et peuvent varier en fonction de ces paramètres rendant difficile la définition des seuils d'insuffisance. La fiabilité des valeurs de référence de la 25OHD a été récemment remise en question par Heaney (108). Lips (109) propose de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25OHD pour lesquelles il peut exister des effets délétères pour la santé et en particulier pour l'os. Ce concept n'est pas habituel pour les biologistes et la valeur seuil définissant l'insuffisance en vitamine D n'est pas facile à déterminer. Plutôt que le terme de valeurs normales ou de référence, on utilisera maintenant plus souvent la notion de valeurs « souhaitables ». Exceptionnellement pour ce paramètre, on ne parle pas de valeurs normales, car la population est « normalement » déficiente en hiver

Les valeurs seuil de 25OHD définissant l'insuffisance en vitamine D (c'est-à-dire la concentration minimale qu'il faut avoir) pour différents spécialistes (110) se situent entre 50 et 80 nmol/l (20 et 32 ng/ml) et les besoins de sujets âgés sont évalués par les mêmes auteurs à 800 à 1000UI de vitamine D pour atteindre ces seuils. Un consensus semble à ce jour se dégager pour retenir la valeur de 75 nmol/l (30ng/ml) comme valeur souhaitable (111).

Si une valeur seuil diagnostique unique est utilisée, il faut que les différentes techniques de dosage soient standardisées (68).

8.3. Valeurs de référence basées sur la santé (utilisation recommandée)

Actuellement, il n'existe pas de définition standard concernant le statut en vitamine D. De nombreux spécialistes estiment trop basses les valeurs de référence communément utilisées dans la population. Il est recommandé de remplacer les valeurs de référence basées sur la population par celles basées sur la santé (59).

La valeur seuil définissant l'insuffisance en vitamine D est difficile à déterminer. On propose de la définir comme la concentration en dessous de laquelle il peut exister des effets délétères pour la santé et en particulier pour l'os (déméralisation osseuse, risque accru de fractures), dus à l'hypersécrétion de parathormone réactionnelle.

La véritable définition de l'insuffisance, qui commence à être admise aujourd'hui, est la concentration de 25(OH) D en dessous de laquelle, dans une population en bonne santé, la PTH augmente statistiquement.

Il existe différentes approches utilisées pour définir les concentrations de 25OHD associées à un statut vitaminique D optimal et par conséquent pour définir l'insuffisance en vitamine D. On peut les séparer en plusieurs catégories.

8.3.1. Étude de la relation entre les concentrations sériques de 25OHD et de PTH

Il s'agit des variations des concentrations de PTH et celles des concentrations de 25OHD dans des populations apparemment en bonne santé. On va définir la concentration de 25OHD au-dessous de laquelle il peut exister une hyperparathyroïdie secondaire due à une augmentation de la sécrétion de PTH afin de compenser une tendance à la baisse de la concentration sérique en calcium ionisé (112).

Les publications sont nombreuses. On trouve des études observationnelles (constatation d'une association épidémiologique entre carence en vitamine D et hyperparathyroïdie, et détermination du seuil de vitamine D à partir duquel il existe une hyperparathyroïdie) et des études interventionnelles (mesure de la PTH après supplémentation de vitamine D et recherche du seuil à partir duquel la PTH arrête de diminuer). L'hyperparathyroïdie peut être mesurée dans des conditions « physiologiques » par exemple lors de la baisse de concentration de 25OHD en hiver, ou pathologiques, chez des personnes carencées par exemple.

Etudes observationnelles

MC Chapuy et al en 1997, ont mesuré les valeurs de 25OHD et de PTH intacte chez 1569 sujets français de 20 villes différentes. Les taux de PTH restaient en plateau tant que les taux de vitamine D se situaient au dessus de 78nmol/l, mais augmentaient progressivement pour des valeurs inférieures à ce seuil (47).

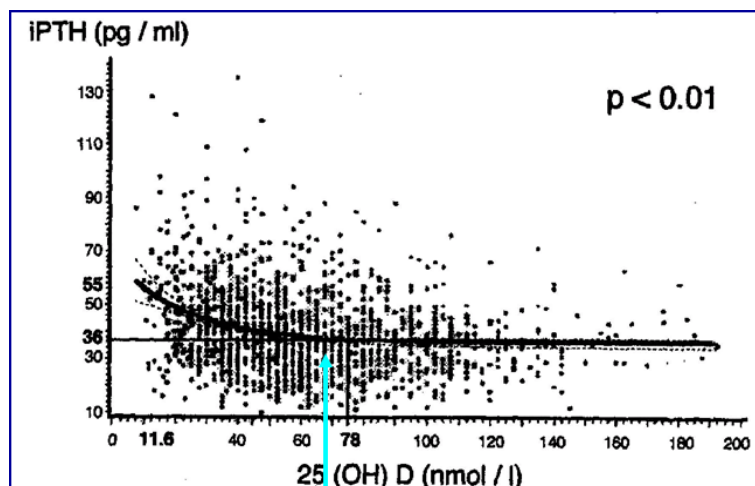


Figure 12 : Relation entre PTH et 25OHD dans l'étude de MC Chapuy et al

La valeur de la 25OHD pour laquelle le plateau de PTH est atteint est variable selon les études chez des femmes ménopausées : elle est de 33, 9 ng/ml dans l'étude de Lips (114), de 80nmol/l dans celle de Lappe JM (114) et de 20ng/ml dans celle de D. Grigori et al (49). Kuchuck NO et al en 2008 dans leur étude dans une population de femmes ménopausées, le plateau du taux de PTH n'est objectivé que pour des taux

de 25OHD supérieurs à 100 à 120nmol/l. Peu de personnes disposent de telles réserves de vitamine D (115).

Etudes interventionnelles

Malabanan *et coll.* (116) ont donné de la vitamine D2 (50 000 U par semaine pendant 8 semaines, soit 400 000 U sur une période de 2 mois) et du calcium (1 000-1 500 mg/jour) à 35 patients âgés de 49 à 83 ans dont la 25OHD sérique de base était comprise entre 10 et 25 ng/ml (25-62.5 nmol/L). Après ces 8 semaines, la PTH sérique a diminué significativement chez les sujets dont la 25OHD de base était inférieure à 20 ng/ml mais pas chez ceux (n = 7) dont la 25OHD était supérieure à 20 ng/ml. Les auteurs ont conclu qu'une 25OHD sérique supérieure à 20 ng/ml au moins était nécessaire pour obtenir une concentration de PTH optimale.

La relation entre le taux de 25OHD et celui de PTH semble conditionnée à l'échelon individuel par les apports de calcium (117) Le calcium de l'alimentation influence le taux de PTH et à leur tour, les modifications de la PTH peuvent modifier le niveau de turnover des métabolites de la vitamine D (115, 118).

De faibles apports calciques élèvent le taux de PTH et de 1,25(OH) 2D, et diminuent la demi-vie de la 25OHD. La carence en calcium pourrait donc accentuer le déficit en vitamine D, des apports élevés exerçant au contraire une épargne en vitamine D ; Dans une étude islandaise (944 adultes sains), le taux de PTH a été mesuré dans différents sous-groupes, selon l'âge, les apports calciques ou le taux de 25OHD : on retrouve la relation inverse entre taux de PTH et taux de 25OHD et, tant qu'il existe une réplétion en vitamine, l'apport calcique ne doit pas être nécessairement supérieur à 800mg/j (118).

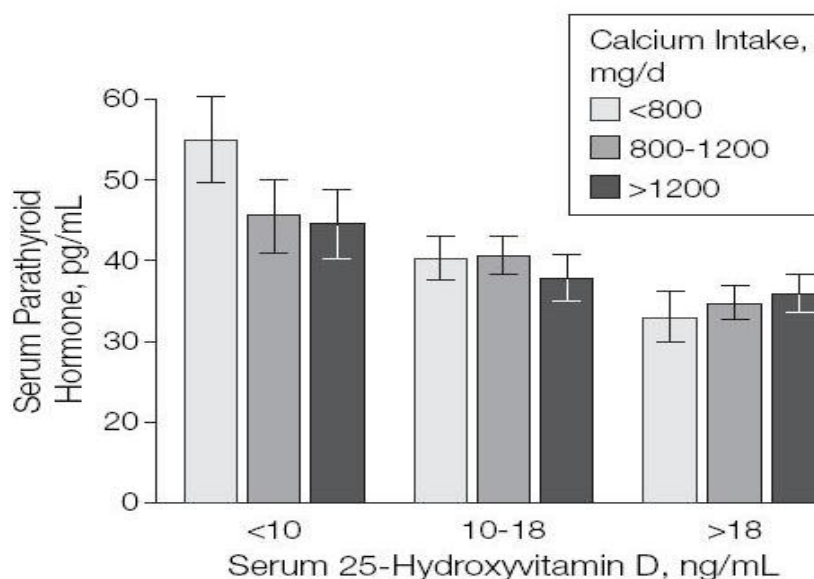


Figure 13: Adjusted mean serum parathyroid hormone values according to serum 25hydroxyvitamin D values and calcium intake

L'hétérogénéité des résultats des différentes études sur la relation entre concentration de 25OHD et hyperparathyroïdie avec des plateaux de PTH obtenus pour des valeurs différentes de vitamine D peut s'expliquer de différentes manières :

la première raison est que les apports calciques des sujets n'ont pas été calculés dans toutes les études, la deuxième raison est que la technique de mesure n'était pas la même. Les études ayant le plus de valeur sont celles pour lesquelles les apports calciques étaient calculés et pour lesquelles les mesures biologiques ont été effectuées par le même laboratoire.

8.3.2. Évaluation des concentrations de 25OHD pour lesquelles l'absorption intestinale du calcium est optimale

L'évaluation de l'absorption intestinale du calcium n'est pas facile et les études sont peu nombreuses. Elles suggèrent que l'absorption intestinale du calcium augmente lorsque la 25OHD augmente de 30 à 80-85 nmol/l (12 à 32-34 ng/ml) environ, puis qu'elle n'est plus significativement modifiée au-delà (119).

Régulation du métabolisme phosphocalcique

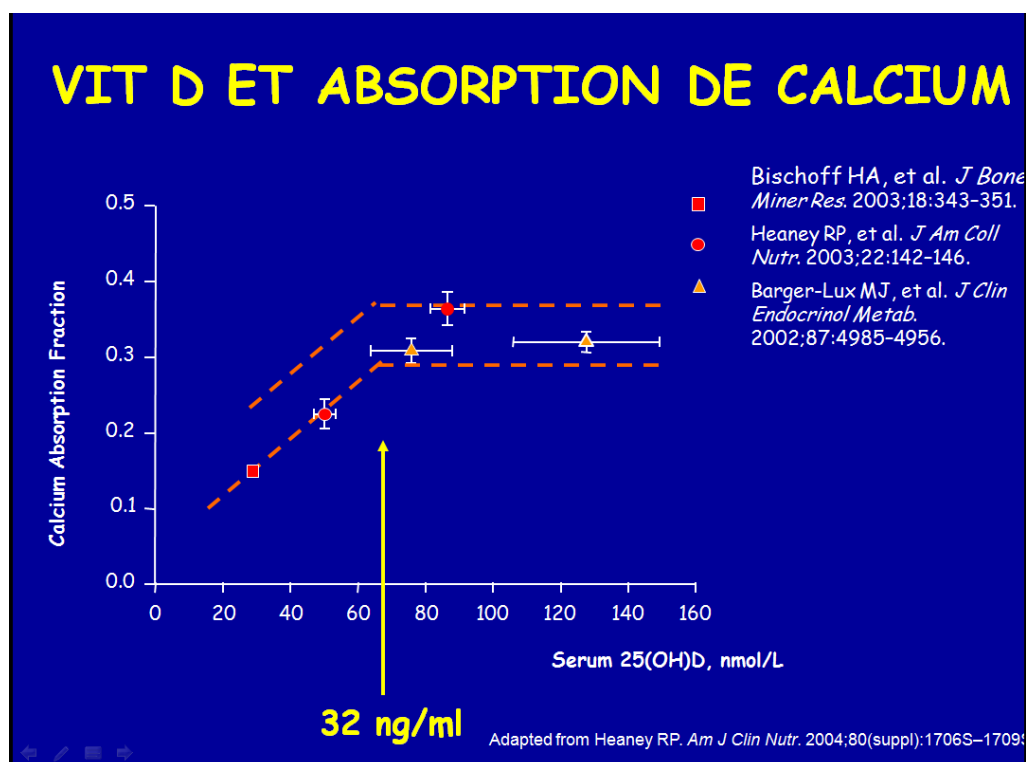


Figure 14 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

Ces études sont fondamentales car elles permettent d'apporter une explication physiopathologique à la relation observée entre 25OHD et PTH. En effet l'hyperparathyroïdie secondaire, constatée en cas d'hypovitaminose D, est fréquemment interprétée comme une réaction d'adaptation de l'organisme à de faibles entrées calciques, eux-mêmes liées à un état de carence vitaminique D. Cependant, la preuve n'avait pas été établie que le chaînon manquant entre PTH et 25OHD était l'absorption calcique ce fut chose faite avec RP Heaney en 2003. Il a réalisé deux études à un an d'intervalle chez 34 femmes ménopausées vivant dans le Nebraska, Etats-Unis. Dans la première étude, il supplémente les patientes en vitamine D et dans la deuxième étude, l'année suivante, à la même période, il ne les supplémente pas. Dans les deux groupes, il contrôle les apports calciques des patientes. Il mesure ensuite l'absorption calcique en prélevant du sérum toutes les

heures après ingestion du calcium puis en calculant l'aire sous la courbe AUC. Les AUC étaient supérieures de 65% dans le groupe prétraité. Après analyse des données les auteurs ont montré que plus la 25OHD est élevée, plus l'AUC augmente ; ce coefficient de corrélation est d'autant plus fort que la 25OHD est inférieure à 80nmol/l. Au delà, il n'y a plus de bénéfice sur l'absorption calcique. A partir de ces données, il est estimé que l'efficacité de l'absorption s'accroît jusqu'à l'obtention d'un taux de 25OHD de 80 nmol/l, pour rester au-delà en plateau (117).

8.3.3. Etude de la relation entre les concentrations de 25OHD et la fréquence de certaines maladies

Si tout le monde est d'accord pour considérer qu'il n'y a pas de rachitisme/ostéomalacie, maladies associées à une carence profonde en vitamine D lorsque la 25OHD est > 12-25 nmol/l (5-10 ng/ml), de très nombreuses études d'observation suggèrent une relation entre concentration basse de 25OHD et fréquence de nombreuses maladies (cancers, diabète, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, tuberculose, HTA, « événements » cardiovasculaires...) ou anomalies (sarcopénie...). En général, les sujets dans le quantile (tertile, quartile, quintile,...., décile) supérieur de 25OHD (concentrations en général > 75 nmol/l soit 30 ng/ml) ont un risque relatif inférieur à ceux dans le quantile inférieur. Notons toutefois que ces études d'observation, même irréprochables en termes de méthodologie, ont une place inférieure aux études d'intervention dans la hiérarchie de l'« evidence-based medicine ».

8.3.4. Les études interventionnelles

L'étude des concentrations moyennes de 25OHD atteintes dans les études d'intervention ont montré des effets positifs de la vitamine D sur :

- la réduction du risque de fractures (75 à 100 nmol/l soit 30 à 40 ng/ml) (120).
- la réduction du risque de chûtes (61-90 nmol/l soit 24,4-36 ng/ml) (121).
- la réduction du risque de cancer (on se base sur une étude pour laquelle la 25OHD moyenne atteinte était de 96 nmol/l (38,4 ng/ml) à partir d'une valeur de base de 71nmol/l (28, 4 ng/ml) (122).
- la réduction du risque de chute des dents (là encore, une seule étude où les concentrations de 25OHD sont montées de 71 à 110 nmol/l soit 28,4-44 ng/ml (123).
- la réduction de la pression artérielle après 3 mois d'exposition à des UVB pendant lesquels la 25OHD est passée de 58 à 151 nmol/L (23,2 à 60,4 ng/ml) (124). Ou après 1 200 mg de calcium et 800 UI/J de vitamine D3 pendant 2 mois pendant lesquels la 25OHD est passée de 25,7 à 64, 8 nmol/l (10,3 à 25,9 ng/ml) (125).

8.4. Définition des valeurs seuils

Quelles sont les normes de la 25OHD qui représente le stock de vitamine D ?

Il s'agit d'une variable continue dont il faut déterminer les limites qui permettent de prendre des décisions diagnostiques et thérapeutiques.

Plusieurs facteurs interviennent rendant le seuil difficile à préciser.

Les concentrations sériques de 25OHD dites « normales » ont été définies avant les années 70, peu après sa découverte par la mesure chez un certain nombre de sujets « sains » de valeurs de référence. Ces valeurs variaient beaucoup allant du simple au sextuple selon les laboratoires et parfois même au sein du même laboratoire. La majorité d'entre eux fixaient une limite basse de la normale à 15 ou 20 ng/ml (119). Cela a eu pour conséquence que certains sujets qui auraient dû bénéficier d'une supplémentation en vitamine D ont été classés « normal » parce que situés dans les limites fixées par les laboratoires.

Puis les valeurs « normales » ont été estimées, évaluées à partir des effets délétères de l'insuffisance en vitamine D (sur la réaction parathyroïdienne, sur l'absorption calcique et sur l'association à d'autres maladies). Les résultats, même variés, de ces différentes approches sont cohérents avec la proposition faite en 2005 par cinq des six experts internationaux réunis lors d'une table ronde pour résoudre ce problème. Ils définissent l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25OHD < 75 nmol/l (30 ng/ml). Il y avait parmi eux B Dawson-Hughes, RP Heaney et MF Holick (USA), Vieth (Canada), Lips (Hollande) et Meunier (France) (110). MF Holick, apporte plus de précisions. Il définit la carence en vitamine D par une 25OHD inférieure à 20ng/ml et l'insuffisance en vitamine D par une 25OHD comprise entre 20 et 30ng/ml (50 et 75 nmol /l) (44).

Certains experts ont redéfini le taux optimal de 25OHD comme se situant entre 75 et 125 nmol/l, alors qu'un taux inférieur à 75 nmol/l serait insuffisant, seuil également retenu précédemment par le groupe d'experts, un taux inférieur à 25nmol/l (10ng/ml) représentant une véritable déficience (60).

Depuis, plusieurs comités d'experts se sont réunis, avec des représentants d'Allemagne, de Finlande, de Suisse, de Grande-Bretagne, d'Australie, de Nouvelle Zélande ou de France. Les résultats de ces concertations prônent tous une valeur seuil de 25OHD de 30ng/ml (75nmol/l) (65, 126, 127,128).

Les deux conséquences principales de cette nouvelle définition du seuil d'insuffisance en vitamine D sont :

1. l'insuffisance en vitamine D est très fréquente : à des latitudes > 40° (l'Europe par exemple) et suivant les populations testées et la période de l'année, 50 à presque 100 % des individus ne recevant pas de supplémentation ont une concentration sérique de 25OHD < 30 ng/ml (47, 113,129).
2. les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la vitamine D (400 U/J pour les sujets de moins de 65 ans et 600 U/J pour ceux de plus de 65 ans) sont insuffisants pour atteindre cette cible minimale de 30 ng/ml de 25OHD (54). et il faut donc envisager l'administration de doses plus importantes. Il est légitime alors de se poser la question d'un éventuel surdosage. La vitamine D est en effet potentiellement toxique. Un excès de vitamine D a pour conséquence une, augmentation de l'absorption intestinale du calcium. La tendance hypercalcémique qui en résulte freine la sécrétion de PTH ce qui augmentera la calciurie avec des risques rénaux potentiels (lithiase, néphrocalcinose). L'étape suivante sera caractérisée par une hypercalcémie, parfois très sévère, surtout si la fonction rénale est altérée. Cette situation est en fait très rare. Les différentes revues de la littérature concernant les cas d'intoxications à la vitamine D (116) suggèrent qu'elle n'apparaît jamais pour des concentrations de 25OHD < 375 nmol/L (150 ng/ml).

La valeur de la vitamine D déterminant le seuil de l'insuffisance ne fait pas encore l'unanimité. Alors que certains continuent de préconiser la valeur de 75nmol/l d'autres la jugent trop élevée, et estiment que compte tenu de ce qu'il est possible d'obtenir par une supplémentation vitaminique D raisonnable les taux circulants de 25OHD à 50-60nmol/l comme suffisants (physiologiques) (130).

D'ailleurs, Malabanan (116), ne retrouve aucune modification de la PTH chez les sujets à vitamine D supérieure à 50 nmol/l malgré une augmentation de 66% de la vitamine D après supplémentation.

R. Rizzoli (Suisse), S. Boonen (Belgique), M.L. Brandi (Italie), N. Burlet (Suisse), P. Delmas (France), J.Y.Reginster (Belgique) estiment que le taux sérique requis pour maintenir la PTH à un taux normal varie de 30 à 100 nmol/l. Après discussion ces experts se sont mis d'accord pour considérer que le seuil de 80nmol/l était peut-être surestimé et que celui de 50nmol/l était plus raisonnable et acceptable (131). Plusieurs auteurs ont abondé dans le sens de ces experts jugent actuellement le seuil de 75nmol/l surévalué et 50nmol/l suffisant (126).

Dans leurs conclusions sur les nouvelles lignes directrices concernant la vitamine D, Hanley D et col ont demandé que d'autres recherches soient faites quant au dosage optimal et à la limite maximale de l'apport en vitamine D. Malgré le grand nombre de nouvelles recherches effectuées au cours de la dernière décennie, ces questions importantes d'ordre clinique n'ont pas encore obtenu de réponse (132). Le niveau optimal reste débattu selon la nature de la prévention attendue. Certes, un taux de 25nmol/l paraît suffisant pour éviter une ostéomalacie (115) mais il est insuffisant pour des bénéfices plus larges.

Compte tenu de ces nouvelles définitions quel est le statut vitaminique dans le monde ? La carence en vitamine D est elle répandue ? Quels sont les facteurs de risque favorisant une insuffisance en vitamine D ?

9. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D.

Les différentes études épidémiologiques qui seront étudiées ne comparent pas les mêmes populations, n'utilisent pas les mêmes valeurs de référence, ni les mêmes techniques de mesure mais nous essaierons de déterminer la prévalence de l'insuffisance dans la population de femmes ménopausées avec et sans ostéoporose et dans la population générale

Ce phénomène est très répandu si on place la valeur seuil à 30ng/ml une valeur qui ne fait pas encore l'unanimité (P. Fardellone). Une partie de la communauté médicale a retenu la valeur seuil de 20ng/ml.

9.1. Dans la population des femmes ménopausées

9.1.1. En Europe

En France plusieurs études chez des femmes ménopausées ont retrouvé une insuffisance en vitamine D au seuil de 12ng/ml dans 53,8% (133), au seuil de 30ng/ml dans 73% des cas (étude OFELY) (134), et chez des femmes ménopausées ostéoporotiques ou ostéopéniques 27,3% sont carencées et 89,9% ont un taux de vitamine D inférieur à 30ng/ml (17). En Roumanie (49), le taux d'insuffisance au seuil de 30ng/ml est de 81,3% et de 61,2% pour celui de 20ng/ml. En Hongrie (50), une insuffisance en vitamine D au seuil de 50nmol/l est retrouvée dans 56,7%.

O. Bruyère et al (135), en 2006 ont étudié une cohorte de 8532 femmes ménopausées Européennes ostéoporotiques. Ces femmes âgées d'au moins 48ans ont été recrutées en: Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, France, Hongrie, Italie, Pologne, et au Royaume-Uni. Deux valeurs seuils de carence en vitamine D ont été définies : <80 nmol/l et <50nmol/l. Le taux sérique moyen mesuré de 25OHD est de 61,0(27,2) nmol/l. Il existe une différence statistiquement significative entre les taux de 25OHD mesurés dans les différents pays ($p < 0,0001$). Le taux moyen le plus bas est obtenu en France (51,5(26,1) nmol/l) et le plus élevé en Espagne (85,2 (33,3) nmol/l). Dans l'ensemble de la population, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 79,6% et 32,1% lorsque l'on considère respectivement la valeur seuil de 80 ou celle de 50nmol/l. La prévalence de l'insuffisance en 25OHD à la valeur seuil de 80 nmol/l atteint 90,4% en France. Cette étude met en évidence une carence importante en vitamine D chez les femmes ménopausées européennes.

9.1.2. En Asie

Au moyen orient

En Iran plusieurs études ont retrouvé une carence au seuil de 9,2 ng/ml dans 51,4% (136), au seuil de 12ng/ml dans 36% (137) et une insuffisance au seuil de 20ng/ml dans 61% des cas (138).

En Arabie saoudite, une carence au seuil de 12ng/ml est retrouvée chez 74% de femmes ménopausées (139).

En Malaisie 70% sont en insuffisance au seuil de 20ng/ml (140).

En Inde

Une insuffisance en vitamine D au seuil de 20ng/ml est retrouvée au sud de l'inde chez 85% des femmes ménopausées (141).

- dans une revue de la littérature, S. K. Lim et al en 2008 revoient la prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez les femmes ménopausées dans l'Asie de l'est : Une grande étude internationale trouve que 71% de femmes ménopausées ostéoporotiques dans l'Asie de l'est ont une insuffisance en vitamine D définie par un seuil de 25OHD<30ng/ml (75nmol/l). Utilisant ce seuil les taux de prévalence de l'insuffisance en vitamine D sont de 47% en Thaïlande, 49% en Malaisie, 90% au Japon et 92% en Corée du Sud. Les femmes ménopausées de l'Asie de l'est (142 Deux études utilisant le seuil <12ng/ml (30nmol/l) retrouvent une prévalence importante de carence en vitamine D de 21% en Chine et de 57% en Corée du Sud. Bien que non uniformisées, les études épidémiologiques montrent une insuffisance en vitamine D chez).

9.1.3. En Amérique

Aux USA

Plus de la moitié des femmes nord américaines (52%) traitées pour ostéoporose ont une insuffisance en vitamine D au seuil de 30ng/ml (143). 53% des femmes ménopausées du sud de la Californie ont une insuffisance en vitamine D au seuil <30ng/ml (144).

Amérique du sud

60% des femmes chiliennes ménopausées ont une insuffisance en vitamine D au seuil de 20ng/ml (145).

9.1.4. En Afrique du nord

Au Maroc

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est élevée chez la femme marocaine adulte en bonne santé. Deux études(146,147) ont retrouvé une insuffisance en vitamine D chez 90% des femmes ménopausées.

9.1.5. Etudes internationales

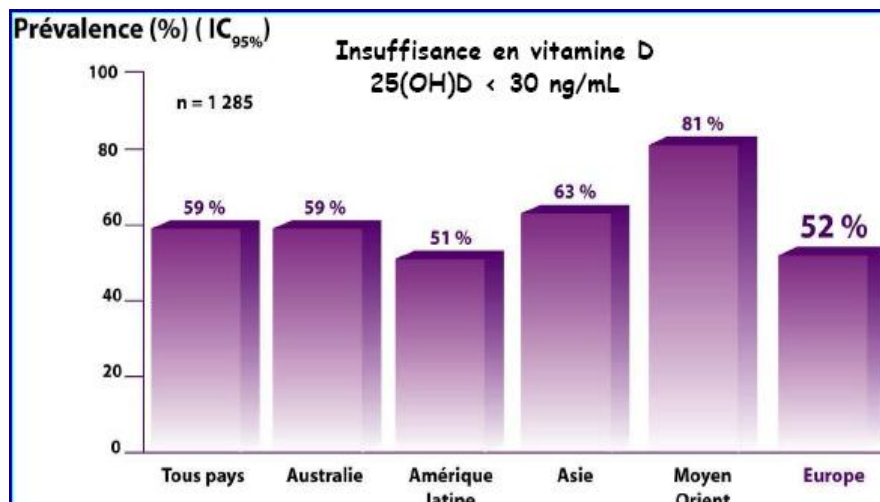
-Paul. Lips et al en 2001(129) évaluent le statut de la vitamine D chez 7564 femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose recrutées dans 25 pays sur 5 continents. Le taux de prévalence de l'insuffisance avec un seuil <25nmol/l (<10ng/ml) est de 4,1%, et pour un seuil situé entre 25 et 50 nmol/l (10et25ng/ml) la prévalence est de 24,3%.

-Le même auteur a publié en 2006 (113) les résultats d'une étude internationale dans 18 pays de différentes latitudes (64N – 38S) réalisée en 2004 et 2005 chez 2606 femmes âgées de 41 à 96 ans présentant une ostéoporose avérée. Les patientes étaient originaires d'Europe, Moyen orient, Amérique du Sud, Asie et Australie. 77, 6% des patientes étaient traitées pour leur ostéoporose. Parmi ces patientes (traitées et non traitées) 63,9% avaient un taux de 25OHD inférieur à 30 ng/ml.

-S. Gaugris et al en 2005(148), dans une revue de la littérature des publications en langue anglaise regroupant 30 études de 1994 à 2004 ont évalué le statut de la vitamine D chez les femmes ménopausées avec ou sans ostéoporose. Chez la femme ménopausée, la prévalence de l'insuffisance D \leq 20ng/ml concerne 1,6% des femmes vivant à domicile et 86% des femmes institutionnalisées.

-R. Rizzoli en 2006 (149) a effectué une étude épidémiologique internationale chez 2589 femmes ménopausées ostéoporotiques recrutées dans 18 pays différents de mai 2004 à avril 2005 âgées de 41 à 96 ans. Elle est résumée dans le tableau 3.

Tableau 3 :prévalence de l'insuffisance en vitamine chez femmes ménopausées ostéoporotiques. Etude internationale.



L'étude retrouve une prévalence élevée de l'insuffisance en 25OHD chez la femme ménopausée ostéoporotique dans le monde entier. Elle est de 64% au seuil de 75nmol/l, variant de 53% en Amérique du Sud à 82% dans les pays du Moyen-Orient.

9.2. Dans la population générale

9.2.1. En Europe

En France

-MC Chapuy et al, en 1997(47), ont recruté dans 20 grandes villes de France (situées entre des latitudes 43° et 51°N) 1569 sujets volontaires de novembre à avril pour participer à l'étude SUVIMAX dirigée par Serge Hercberg. Dans cette population adulte en bonne santé, âgée de 35 à 65ans (moyenne d'âge est de 50ans). 14% de la population avait une concentration de 25OHD inférieur à 12ng/ml (carence) et 75% une concentration inférieure à 31ng/ml. Ces résultats montrent qu'en France, des adultes en bonne santé vivant en milieu urbain, s'exposant peu au soleil sont sujets à une insuffisance en vitamine D en hiver.

-B. Bouvard et al (150), dans une étude menée du 1^{er} au 31 novembre 2008 chez 114 patients dont l'âge moyen est de 65, 7ans hospitalisées dans un service de rhumatologie pour diverses raisons montre que plus de 80% des malades hospitalisés présentent quel que soit le motif d'admission un taux de vitamine D inférieur à 75ng/ml.

9.2.2. En Amérique

Aux états unis

- le statut vitaminique D du personnel hospitalier (n=307) (étudiants en médecine, médecins, personnel paramédical et les visiteurs médicaux) d'un hôpital de Boston a été évalué en 2002: 32% d'entre eux ont une concentration en 25OHD inférieure à 20ng/ml alors que 60% d'entre eux consommaient du lait régulièrement (supplémenté en vitamine D aux Etats-Unis) et que 40% prenaient des compléments vitaminiques (151).

-Les nouvelles données qui sont extraites de NHANES en 2010 (152) rapportent que plus de 90% de la population pigmentée des États-Unis (les Noirs, les Hispaniques et les Asiatiques), souffrent aujourd'hui d'insuffisance en vitamine D (25-hydroxyvitamine D <30 ng / ml), et près de trois quarts de la population blanche dans ce pays présente également une insuffisance en vitamine D. Cela représente un quasi-doublement de la prévalence de l'insuffisance en vitamine D en 10 ans dans la même population.

Au Canada

l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) lancée par Statistique Canada en 2007 réalisée de 2007 à 2009 en partenariat avec Santé Canada et l'Agence de la santé publique du Canada(153), a permis de recueillir des données sur les niveaux de vitamine D chez les Canadiens. Pour estimer les concentrations de 25-hydroxyvitamine D [25(OH) D], les dosages ont été effectuées chez un

échantillon de 5 306 personnes de 6 à 79 ans représentant 28,2 millions de Canadiens provenant de toutes les régions .La concentration moyenne de 25(OH) D est de 67,7 nmol/l. Une carence (moins de 27,5 nmol/l : 11ng/ml) a été détectée chez 4 % de la population. Cependant, selon les normes de 1997 de l'Institute of Medicine (IOM) (qui sont en cours de révision), 10 % des Canadiens avait une concentration considérée comme inadéquate pour la santé des os (moins de 37,5nmol/l : 15ng/ml), un tiers de la population avait une concentration supérieure à 75 nmol/l, c'est-à-dire le seuil qui, selon certaines études, est souhaitable pour le maintien de la santé globale et la prévention de la maladie.

9.2.3. Asie

Au Japon

L'insuffisance en vitamine D est importante au Japon en hiver même en région ensoleillée (52).

Au Liban

Gannage-Yared MH et al (154), en 2000 évaluent le statut de la vitamine D chez 316 Libanais volontaires (99hommes et 217 femmes) âgés de 30 à 50 ans ; 156 vivent en milieu rural et 160 en milieu urbain. 51femmes de chaque milieu sont voilées. L'hypovitaminose D <12ng/ml concerne 72,8% de cette population. Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme (83,9% vs 48,5%). Une hypovitaminose sévère (25OHD<5ng/ml) est retrouvée chez 30,7% des sujets, principalement les femmes (41,5%) particulièrement les femmes voilées (61,8%). Le taux le plus bas de vitamine D est retrouvé chez la femme voilée et la femme vivant en milieu rural.

9.2.4. En Australie

Chez les sujets âgés institutionnalisés la prévalence est évaluée à 76% et à 53% chez ceux vivant à leur domicile (155). Certaines études retrouvent une insuffisance en vitamine D chez des adultes jeunes dans 23% (156,157) et 43% avec un déficit important chez 8% de femmes jeunes âgées de 20 à 39 ans à la fin de l'hiver au Geelon (Victoria, latitude 38°S) (157).

9.2.5. En Afrique du Nord

En Tunisie

Meddeb et al en 2005 (158) dans son article sur le statut de la vitamine D a étudié entre janvier et mars 2002, 389 sujets âgés de 20à 60 ans. La population étudiée est principalement féminine, et dans la majorité des cas, il s'agit de femmes au foyer. Le seuil d'insuffisance ayant été fixé à 37,5nmol/l (15ng/ml), la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 47,6% augmentant avec l'âge. L'hypovitaminose est plus importante chez la femme. L'insuffisance d'apport alimentaire vitaminique D, la parité élevée, le port de voile expliquent cette insuffisance.

Résumé

De nombreuses études ont évalué la prévalence de l'insuffisance mais les chiffres varient selon la définition de cette insuffisance. Dans la plupart des études, les définitions retenues sont : un taux de 25OHD \leq 30 ng/ml (75nmol/l) pour l'insuffisance et un taux \leq 10 ng/ml (25nmol/l) pour la carence (60).

Suivant les populations testées, les périodes de l'année, à une latitude supérieure à 40°, **50 à 100%** des individus ne recevant pas de supplémentation ont une concentration sérique de 25OHD inférieure à 30ng/ml (159).

La prévalence de l'insuffisance et de la carence en vitamine D est importante dans toutes les populations: femmes ménopausées, mais également sujets jeunes, adultes en bonne santé, femmes ostéoporotiques et patients hospitalisés pour fracture.

On peut considérer la carence vitamine D comme pandémique ; près d'un milliard de personnes dans le monde sont concernées (44).

10. Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D

Près de 90% des apports en vitamine D sont en rapport avec la synthèse cutanée. Un défaut d'exposition au soleil est largement reconnu comme étant la première cause mondiale de carence en vitamine D (70).

La quantité d'UVB solaires atteignant la biosphère est fonction de la longueur d'onde et de la quantité d'ozone traversée. Elle dépend donc de l'angle zénithal solaire, de la latitude, de la saison et de l'heure de la journée.

La synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB est donc influencée par la situation géographique du lieu de résidence, la saison, pollution, par certaines conditions d'exposition cutanée : habillement, pigmentation, utilisation d'écrans solaires.

10.1. Localisation géographique

Les études épidémiologiques sont concordantes : l'insuffisance en vitamine D est très fréquente, surtout dans les pays de l'hémisphère Nord en l'absence d'ensoleillement.

10.2. La saison

Presque toutes les études retrouvent un lien entre la saison et le taux sérique de la 25(OH) D.

L'importance de la synthèse cutanée dépend également de la surface de peau exposée et la durée d'exposition.

10.3. La pigmentation de la peau

La mélanine, responsable de la pigmentation cutanée et donc du phototype, absorbe une grande partie des rayons UVB. Ainsi plus il ya de mélanine et plus la photosynthèse est rendue difficile par manque d'UVB arrivant aux couches cellulaires profondes. Mais la présence de mélanine n'empêche pas totalement cette synthèse.

(La concentration cutanée de mélanine entre en compétition avec le 7-déhydrocholestérol pour les photons UV. Ainsi, pour une même dose d'UV, une peau hypo pigmentée produit plus de vitamine D₃ qu'une peau hyper pigmentée). Le pigment de la peau (mélanine) est un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de vitamine D sous l'effet des UVB aussi efficacement qu'un écran solaire de protection.

Des différences ethniques ont été observées;

L'efficacité de la synthèse cutanée est modulée par la couleur de la peau : les Africains dont la pigmentation est importante ont une synthèse plus faible de vitamine D, leur taux supérieur de mélanine filtrant davantage les rayons UV-B (70). Néanmoins, les carences en vitamine D sont rares en Afrique Tropicale puisque l'ensoleillement y est important.

L'hypo pigmentation cutanée pouvant ainsi apparaître comme une réponse adaptative tendant à augmenter la synthèse de vitamine D₃ dans les régions peu ensoleillées.

10.4. L'âge

Récemment, De Cock et al (17), ont montré qu'avant 65ans, près de 3 Françaises sur 4 présentent déjà un taux de vitamine D inférieur à 75nmol/l. Cette insuffisance vitaminique s'aggrave chez le sujet âgé.

Dans la cohorte NHANES III (160), portant sur 13 331hommes et femmes américaines, l'âge moyen augmente significativement au fur et à mesure des quartiles descendants de 25OHD ($p < 0,001$).

Les carences chez la personne âgée s'expliquent par :

- Une alimentation insuffisante
- Une moindre exposition au soleil
- Une diminution de l'efficacité de la synthèse cutanée par rapport à des adultes jeunes. La peau s'affine et se restructure, ce qui altère la production dermique de 7-déhydrocholestérol, précurseur de la vitamine D (70).
- Une insuffisance rénale: incidence croissante avec l'âge. La vitamine D subit deux hydroxylations dont une au niveau rénal, pour pouvoir acquérir ses propriétés biologiques.

10.5. Les pathologies chroniques

Les pathologies chroniques induisant une hypovitaminose D sont :

-Pathologie rénale : L'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 89ml/mn, va entraîner une diminution des taux de 1,25 (OH) 2 D, une hyperphosphorémie, une hypocalcémie et une hyperparathyroïdie secondaire. A long terme cela crée l'ostéodystrophie rénale. Ainsi dès que la clairance à la créatinine est inférieure à 50ml/mn on surveille la PTH et on supplémente les patients en vitamine D.

Les syndromes néphrotiques vont également abaisser les taux circulants de vitamine D par son importante excrétion dans les urines et par fuite de vitamine D-binding Protéine dans les urines.

- Pathologie digestive : Toutes les pathologies de malabsorption peuvent affecter le taux circulant de 25(OH) D (44) : il s'agit surtout de la mucoviscidose, la maladie de Crohn, la maladie de Whipple, maladie cœliaque, certaines chirurgies bariatriques notamment la technique par by-pass mais aussi les médicaments réduisant l'absorption du cholestérol.

-Toutes les pathologies sévères du foie diminuant de plus de 90% le fonctionnement hépatique, vont empêcher une synthèse suffisante de 25(OH) D. Par contre une atteinte hépatique légère va gêner l'absorption intestinale de la vitamine D mais pas son hydroxylation hépatique (44).

-Séquelles de brûlures étendues diminuent la synthèse de la vitamine D par la peau.

-Tumeurs osseuses sécrétant le FGF 23 en excès.

-Hyperparathyroïdie primaire, responsable d'un excès de transformation de 25OHD en 1,25OH2D, d'où une concentration basse de 25OHD.

-Granulomatoses : sarcoïdose, tuberculose et certains lymphomes, via les macrophages qui transforment excessivement la 25OHD en 1,25OH2D.

-Hyperthyroïdie responsable d'une accélération du métabolisme de la vitamine D.

- Cancers

10.6. L'indice de Masse Corporelle IMC

De nombreuses études montrent que les concentrations de 25OHD les plus basses sont associées à un IMC plus élevé. Celle d' NHANES III a montré que les obèses avaient plus de risque de présenter une carence en vitamine D (161).

L'hyperplasie des cellules adipeuses constatée dans l'obésité engendrerait une séquestration de la vitamine D dans ces cellules et diminuerait sa biodisponibilité. Le poids, à travers l'indice de masse corporelle et la quantité de masse grasse, diminue également la biodisponibilité de la vitamine D par séquestration dans les compartiments de masse grasse (44, 162, 163).

10.7. Les traitements médicamenteux

Les médicaments modifiant le métabolisme (augmentation du catabolisme) de la vitamine D sont : les anticonvulsivants (phénobarbital GARDENAL et carbamazépine TEGRETOL), les glucocorticoïdes, les traitements antirétroviraux et les traitements immunosuppresseurs utilisés en prévention des rejets de greffe. Ces médicaments interfèrent avec le métabolisme de la vitamine D en augmentant la transformation de 25OHD et 1,25OH₂D en composés inactifs hydroxylés en position 24.

10.8. Le mode de vie

Tous les facteurs cités précédemment doivent être pondérés par des facteurs importants que sont les habitudes d'exposition au soleil :

10.8.1. Les habitudes vestimentaires religieuses

Effet des vêtements sur la photosynthèse :

Dans une étude in vitro, des cultures de cellules cutanées ont été recouvertes par 15 sortes de tissus différents. La synthèse de la pré vitamine D a varié en fonction du type et de l'épaisseur du tissu, avec une production cellulaire nulle lorsque l'atténuation solaire était totale (utilisation d'un tissu en polyester noir) (164).

Dans une étude in vivo de Matsuoka et al, des volontaires ont été exposés à une dose définie d'UVB avec différents types de vêtements, à base de coton, de laine ou de polyester, noirs ou blancs. Bien que l'absorption des UVB soit plus faible pour les vêtements blancs (47,7%) que pour les vêtements noirs (98,6%), aucun d'entre eux n'a permis la production de vitamine D après une exposition par des UVB, durant 40 minutes, à une dose minimale érythémateuse (MED) ou même à 6 MED (165).

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est paradoxalement élevée dans les pays où l'ensoleillement peut être important du fait d'un excès de protection d'origine culturelle ou non (166, 154).

Le port de vêtements couvrants, plus communément appelés voile est un facteur de risque de carence en vitamine D connu depuis de nombreuses années dans les pays d'immigration des femmes originaires de latitude plus basse, mais aussi dans les pays ensoleillés du proche et moyen orient ou du Maghreb comme cela a été montré dans plusieurs études :

Dans une étude danoise en 2001(66), le statut vitaminique des femmes musulmanes portant le voile s'est avéré préoccupant, la moyenne de 25OHD chez les femmes musulmanes voilées était de 2ng/ml, contre 7ng/ml chez les femmes musulmanes non voilées et 19ng/ml chez les femmes d'origine caucasiennes non musulmanes. Chez les femmes voilées, l'apport alimentaire ne permet pas de compenser le manque d'exposition solaire.

Dans une étude en 2009 portant sur 87 femmes Arabes Américaines vivant à Dearborn, Michigan (167), âgées de 18 ans et plus, réparties en groupes fonction du port de voile ou non et d'une supplémentation ou non en vitamine D retrouvent une insuffisance en vitamine D chez toutes les femmes, les taux les plus élevés sont retrouvés chez les femmes non voilées (moyenne 8,5ng/ml) suivi par celui des

femmes voilées mais supplémentées (moyenne 7ng/ml) puis par celui des femmes voilées non supplémentées (4ng/ml).

Dans plusieurs pays de latitude basse bénéficiant d'un fort taux d'ensoleillement, on retrouve des pourcentages de patientes carencées en vitamine D paradoxalement élevés. C'est le cas du Liban et de la Turquie par exemple ou les proportions de femmes en insuffisance vitaminique D (25 OHD inférieure à 30ng/ml) sont respectivement de 76,7% et 84,9% (113).

Au Liban (154), en 2000 une étude sur 316 volontaires (99 hommes et 217 femmes) âgés de 30 à 50 ans, recrutés en milieu rural (156) et en milieu urbain (160) dont 51 femmes de chaque milieu sont voilées retrouve une hypovitaminose D <12ng/ml chez 72,8% de cette population. Elle est plus fréquente chez les femmes que les hommes (83,9% vs 48,5%). Les taux de vitamine D les plus bas sont retrouvés chez les femmes voilées.

10.8.2. Les habitudes de protection vis-à-vis du soleil

On retrouve des disparités au sein des pays européens qui sont inattendues. Ainsi Lips et al retrouvent que 37,3% des femmes ostéoporotiques en Suède présentent une 25OHD inférieure à 30ng/ml contre 64,7% en Espagne. Ceci peut être expliqué par les habitudes de vie comme celle de s'abriter du soleil aux heures les plus chaudes en Espagne. A l'inverse en Suède les habitants s'exposent régulièrement au soleil et utilisent fréquemment les cabines à UV.

De même les mesures de protection vis-à-vis du soleil : porter des manches longues en été, éviter de sortir pendant les heures ensoleillées et utiliser régulièrement des écrans solaires, sont autant de facteurs de risque à présenter une hypovitaminose D. C'est ce qu'ont montré Van Der Wielen et al dans une étude parue dans The Lancet en 1995 (168). En effet l'utilisation de crèmes écran solaire diminue la production de vitamine D3 de 92,5% pour un indice Sun Protection Factor SPF 8 et de 99% pour un indice SPF 15 (44).

10.8.3. La pratique d'une activité sportive

L'étude NHANES III montre que 28,7% des personnes qui pratiquent une activité physique sont dans le quartile supérieur (>32ng/ml), 20,9% dans le quartile 24,4 à 32ng/ml, 16,6% dans le quartile 17,8 à 24,4ng/ml et uniquement 11,7% dans le quartile inférieur (<17,8ng/ml) Cette association est statistiquement significative avec un $p > 0,001$. Les auteurs l'expliquent par l'activité sportive en plein air.

La perte d'autonomie, définie par l'incapacité d'effectuer des activités quotidiennes est un facteur de risque d'hypovitaminose D. A l'inverse avoir des loisirs en plein air, passer plus de deux heures à faire de la marche, du jardinage est un facteur protecteur.

10.9. Les habitudes alimentaires

Consommer peu de poisson est un facteur de risque. Cependant, même une alimentation riche en vitamine D ou la consommation quotidienne de compléments alimentaires sont insuffisants à eux seuls pour maintenir un taux de vitamine D au seuil recommandé (169,170).

11. Conséquences cliniques.

11.1. Effets osseux

Chez l'adulte, la carence en vitamine D est responsable au niveau osseux de l'ostéomalacie, et l'insuffisance est impliquée dans l'ostéoporose. Son rôle a été étudié dans les études sur la densité osseuse et les études sur le risque fracturaire.

11.1.1. Effets sur la densité minérale osseuse

En 1994, en Espagne Martinez et al(171), ont publié une étude faite chez 150 femmes ménopausées âgées de 45 à 74 ans. Il existe une corrélation positive entre la 25OHD sérique et la DMO au rachis chez toutes les femmes ménopausées. Chez les femmes d'âge supérieur à 60 ans il y a une corrélation également avec la DMO à la hanche.

En 1995, ME Ooms, P Lips et al en Hollande (172), ont montré dans un essai randomisé contre placebo chez 348 femmes de plus de 70ans qu'une supplémentation quotidienne de 400UI de vitamine D3 pendant 2ans permettait un gain de la DMO au col du fémur de 1,9 à 2,6%. Dans le groupe traité la concentration de 25OHD est passée de 10,8ng/ml à 24,8ng/ml.

En 2003 F Grados, P Fardellone et al (France) (133) ont publié un essai randomisé contre placebo chez 192 femmes non institutionnalisées sélectionnées pour leur 25OHD inférieure à 12ng/ml, âgées en moyenne de 75ans. Leur 25OHD était de 7ng/ml en moyenne. Leur apport alimentaire moyen quotidien a été évalué à 65UI de vitamine D et 700mg de calcium. Pendant un an la moitié des femmes a reçu une supplémentation (500mg de calcium et 400UI de vitamine D3 et l'autre moitié a reçu un placebo. Les auteurs ont montré qu'après un an de traitement, les modifications de la DMO étaient dans le groupe traité et le groupe placebo respectivement : +2,98% versus -0,21% au rachis lombaire (p= 0,0009), +1,1% versus -0,83 au col fémoral (p= 0,015) et +0,99% versus +0,11% pour la DMO corporelle totale (p= 0,01). Les résultats francs obtenus sur les DMO peuvent être expliqués en partie par le fait que la carence en vitamine D était un critère d'inclusion des patientes.

En 2004 Di Daniele N et al (173) ont réalisé en Italie une étude prospective randomisée contre placebo sur 30 mois chez 120 femmes âgées de 45 à 55 ans. Le groupe traité recevait quotidiennement : 500mg de calcium et 200UI de vitamine D. Au terme de l'étude, le groupe des femmes traitées avait une DMO totale significativement supérieure à celle des femmes recevant le placebo (p<0,005). Les résultats de cette étude sont probants, mais reflètent l'effet associé de la vitamine D et du calcium et pas de la vitamine D seule.

11.1.2. Effets sur le risque fracturaire

Une étude de Chapuy et Meunier menée en France (20) chez des femmes âgées institutionnalisées a montré que l'administration quotidienne de 1,2 g de calcium et de 800UI de vitamine D3 permettait de réduire l'incidence des fractures non vertébrales de 26% à 18 mois (-28% pour les FESF).

Ces effets favorables d'une association de vitamine D et de calcium ont également été retrouvés par l'étude randomisée plus récente de Dawson-Hughes, aux Etats-

Unis (21) , portant sur 389 hommes et femmes bien portants de 65ans et plus, traités avec des doses de 500mg de calcium et 700UI de vitamine D par jour pendant 3ans . Une réduction de fractures non vertébrales est notée dans 58% (p= 0,02).

En 2003 en Angleterre, DP Trivedi et al (174), ont mené une étude chez 2686 sujets âgés de 65 à 85 ans. Les participants ont reçu 100 000UI de cholécalciférol per os 3fois par an pendant 5ans ou un placebo. Dans le groupe traité le risque de première fracture était diminué de 22% (p= 0,04), le risque de fracture sur les 3 principaux sites ostéoporotiques était diminué de 33% (p=0,02). Les résultats de cette étude randomisée sont positifs et significatifs.

Bischoff-Ferrari HA et al en 2005 (120), après étude d'une méta-analyse regroupant sept études randomisées et contrôlées rassemblant 9820 sujets ont retrouvé une diminution du risque relatif de fracture de 26% au fémur et de 23% pour les fractures non vertébrales pour les doses de cholécalciférol supérieures à 700-800UI/j. Ils ne retrouvent pas d'effet pour des doses de 400UI. L'effet bénéfique sur le risque fracturaire était d'autant plus important que les concentrations initiales de 25OHD étaient basses.

Variations génétiques du récepteur de la vitamine D et ostéoporose

L'examen dans les études observationnelles ou prospectives des changements de la parathormone lors d'une diminution de 25(OH) D, ainsi que de la densité minérale osseuse aux suppléments vitaminiques D et de calcium, laisse clairement apparaître une importante variabilité interindividuelle de ces réponses. Ces observations supportent l'hypothèse que des variations dans la séquence des gènes impliqués dans les actions de la vitamine D pourraient éventuellement moduler son activité. Parmi ces gènes, celui codant pour le récepteur de la vitamine D (VDR) a été le plus largement étudié (175).

Des polymorphismes ont en effet été décrits notablement dans la portion terminale (-3') non codante du VDR, qui peuvent influencer la quantité de messagers (mRNA) transcrits à partir du gène et par là même la quantité de récepteurs nucléaires synthétisés. Plusieurs études ont démontré des différences de la réponse au calcium en fonction des génotypes du VDR, y compris sur l'absorption intestinale de calcium, sur les changements de densité minérale osseuse chez la personne âgée ainsi que chez l'enfant en croissance (175).

De nombreuses études ont également étudié l'association entre polymorphisme du VDR, densité minérale osseuse et/ou fracture. Parmi celles-ci, on citera une étude récente chez 589 femmes ménopausées avec un suivi prospectif de onze ans, montrant que les porteuses du génotype BB avait un risque accru de fractures, particulièrement en l'absence de densité minérale osseuse basse (risque relatif : 2,46 vs bb) (176). Il s'agit là d'une observation intéressante puisqu'elle pourrait indiquer que les génotypes du VDR auraient valeur de marqueurs de susceptibilité aux fractures, indépendamment des valeurs de densité minérale osseuse, à l'instar des marqueurs biochimiques de remodelage osseux, mais avec une moindre variabilité vu la constance du polymorphisme génétique. Une très large étude épidémiologique chez plus de 6000 sujets suivis durant une période de 7,4 ans (durant laquelle 937 fractures ont été enregistrées) a également identifié des polymorphismes du VDR associés au risque de fracture. Enfin, une méta-analyse très récente, incluant près de

26 200 participants provenant de neuf cohortes européennes, a également montré une association d'un allèle particulier du VDR (CDX2) avec le risque de fracture, mais cette association n'était pas retrouvée pour tous les génotypes, ni avec la densité minérale osseuse. Néanmoins, ces études n'ont pas pris en compte l'interaction possible avec les apports en calcium et/ou vitamine D, précédemment démontrée pouvant jouer un rôle sur l'association des génotypes VDR avec le risque de fracture.

Concernant enfin l'interaction entre les variations génétiques du VDR et la réponse parathyroïdienne aux taux circulants de 25(OH) D, une étude chez 3100 femmes âgées de 50 à 63 ans, apparemment en bonne santé, indique une faible, mais significative association des taux circulants de PTH avec les génotypes CDX2-VDR, suggérant que les porteurs du génotype AA seraient plus sensibles à l'action de la vitamine D.

Pour l'heure, nous manquons malheureusement d'études prospectives et suffisamment larges pour démontrer si les variations génétiques du VDR déterminent des différences cliniquement relevantes dans la réponse de la PTH, de la densité osseuse et à fortiori, du risque de chute et de fracture en fonction de la dose de vitamine D administrée. En revanche, on dispose d'autres études d'association suggérant que les polymorphismes du VDR n'influencent pas que le squelette, mais également la force musculaire, la sévérité de l'arthrose, ainsi que peut-être le risque de cancer, notablement colique (175).

11.2. Fonction musculaire et chutes

A côté des effets osseux proprement dits, l'action ostéoarticulaire bénéfique de la vitamine D se manifeste par un effet sur les muscles.

La vitamine D joue un rôle non négligeable sur les fonctions musculaires, comme en témoignent les nombreuses et anciennes observations rapportant l'existence de faiblesse musculaire chez les sujets carencés en vitamine D (177).

La 1,25 OH₂D₃ semble être la forme active de la vitamine D dans ce tissu. En effet, les myocytes des muscles squelettiques, ceux des muscles lisses, ainsi que les cellules du muscle cardiaque, expriment le récepteur de la 1,25 OH₂D₃ (177).

Plusieurs études d'observation ont retrouvé une association très significative entre des concentrations sériques basses de 25OHD et une sarcopénie, en particulier chez les sujets âgés. Parmi ces études celle de Visser M, Deeg D, Lips P (178), qui ont étudié la force musculaire en fonction de la concentration sérique en vitamine D et en parathormone chez 1008 sujets âgés de 65 ans et plus, et vu à trois ans d'intervalle et sur 331 sujets de la même tranche d'âge pour analyser la perte de la masse musculaire. Les résultats de cette étude suggéraient qu'une concentration basse de 25OHD et une élévation du taux de parathormone circulante, augmentaient le risque de sarcopénie chez le sujet âgé.

Une méta analyse (121) a montré chez 1237 patients dont l'âge moyen était de 70 ans, que le traitement de substitution par la vitamine D est efficace, et diminue sensiblement le risque de chutes de 22% dans le groupe traité par vitamine D par opposition aux groupes traités par calcium seul ou placebo ce qui explique en partie la diminution du risque de fractures périphériques.

Une étude transversale (179), réalisée chez 4100 personnes âgées en moyenne de plus de 60ans a montré qu'une concentration de 25OH vitamine D comprise entre 40 et 94 nmol/l était associée à une meilleure fonction musculo squelettique au niveau des membres inférieurs par comparaison à des concentrations inférieures à 40 nmol/l. Il existe une relation significative entre la force musculaire et le taux de vitamine D, qui a été évaluée par deux tests : rapidité de marche (8 pas) et rapidité de passer de la position assise à la position debout.

Plusieurs études d'intervention (180), ont montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorerait les performances musculaires des sujets âgés carencés : facilité à se lever d'une chaise sans l'aide des mains, amélioration de la vitesse de déplacement sur une courte distance.

Par ailleurs, une étude randomisée conduite chez 124 patients institutionnalisés et comparant les effets de différentes doses de vitamine D pendant 5 mois (200, 400, 600 ou 800 UI/j par rapport aux patients ayant reçu le placebo a suggéré qu'il existe une réduction significative du risque de chutes de 60% chez les personnes traitées par 800UI/j par rapport aux patients ayant reçu le placebo (181). On voit donc l'intérêt d'avoir un taux suffisant de vitamine D en termes de diminution du risque de chute.

La carence en vitamine D joue un rôle capital dans la sarcopénie, dans la faiblesse musculaire et les troubles de la marche. Les mécanismes impliqués sont assez bien connus. La vitamine D exerce une influence directe sur la musculature squelettique par stimulation et contrôle de la maturation, de la croissance et de la fonction musculaire. Elle influence également par l'intermédiaire du VDR la distribution du calcium intracellulaire et la captation de phosphates inorganiques indispensables à la synthèse protéique de l'ATP et de la phospho-créatine (182). La vitamine D agit sur la respiration cellulaire. Cette action paraît pour une partie au moins médiée par l'action de la vitamine D sur le transfert du calcium à travers la membrane cellulaire. On sait par ailleurs que le calcium sarcoplasmique joue un rôle dans le cycle contraction-décontraction cellulaire (177).

Dans le cadre de l'hypocalcémie secondaire à la carence en vitamine D, survient une augmentation de la sécrétion de la parathormone, responsable d'une atrophie et d'une diminution des fibres musculaires de type IIa (183).

Ces signes confirmés par l'examen histologique sont entièrement réversibles par l'administration d'un traitement adéquat par la vitamine D.

11.3. Effets extra-osseux

Ces dernières années, l'horizon des actions potentielles de la vitamine D s'est considérablement élargi. Depuis la découverte du récepteur de la vitamine D (VDR), par lequel celle-ci développe l'essentiel de son activité biologique, nous savons qu'elle possède en plus du squelette toute une série de points d'attaque et de sites d'action. Les cellules des organes cibles classiques (os, rein l'appareil digestif et les glandes parathyroïdes) mais aussi la plupart des autres tissus secrètent le VDR. Nombre de ceux-ci sont capables de transformer par un processus enzymatique la 25OHD3 circulante en 1,25 OH₂D₃ active. Cependant, alors que les concentrations de 25OHD sériques varient fortement avec la latitude ou la saison, les concentrations de 1,25(OH)₂D₃ sont relativement stables (grâce à une hyperparathyroïdie

secondaire lorsque la 25OHD est trop basse et l'effet endocrine de la vitamine D ne peut donc pas expliquer cette variabilité géographique dans l'incidence de ces maladies. En fait, ces cellules sont également équipées de la 1-alpha hydroxylase, qui permet la synthèse de 1,25(OH) 2D à partir de la 25OHD, et il est probable qu'elles utilisent la 25OHD circulante pour fabriquer leur propre 1,25(OH) 2D qui agit ensuite de manière autocrine ou paracrine. Le niveau de vitamine D nécessaire pour ces organes est inconnu mais devrait être supérieur au niveau requis pour éviter les pathologies osseuses (105,184).

On peut donc supposer que des pathologies liées (au moins en partie) à une insuffisance en vitamine D puissent exister même en l'absence de signes osseux d'insuffisance en vitamine D.

Cependant, même si les études qualifiées « d'écologiques » (constatation d'un gradient Nord-Sud dans l'incidence de ces maladies) (185) sont confortées par des résultats d'études in vitro (inhibition de la prolifération de cellules de cancer de prostate), in vivo chez l'animal de laboratoire (modèle murin de sclérose en plaques, d'arthrite, ou de diabète de type I) ou épidémiologiques, aucune étude d'intervention n'a démontré à ce jour l'efficacité de la vitamine D dans le traitement ou la prévention de ces pathologies, comme c'est le cas pour la prévention des fractures ostéoporotiques du sujet âgé.

11.3.1. Mortalité globale

En 2007, l'étude d'une méta-analyse franco-italienne de 18 essais randomisés contrôlés (186) portant sur la vitamine D et réunissant 57 311 patients issus de la population générale, des maisons de retraite rapporte qu'un apport régulier de vitamine D compris entre 300 et 2000UI /j est associé à une diminution du risque de mortalité toutes causes confondues de 7%. Dans cette méta-analyse les patients recevaient en moyenne 528UI/j de vitamine D.

En 2008, l'association entre risque de mortalité globale et carence en vitamine D a été évaluée dans la cohorte américaine NHANESIII. L'étude a porté sur 13331 sujets représentatifs de la population générale aux Etats-Unis. Les sujets ont été répartis en quartiles en fonction de leur concentration en 25OHD : moins de 17,8ng/ml, de 17,8 à 24,3ng/ml, de 24,4 à 32ng/ml et plus de 32ng/ml. 1806 décès ont été recensés en 9ans : 777 sont attribués à une pathologie cardiovasculaire, 424 à un cancer, 105 à une maladie infectieuse et 92 à une cause accidentelle. Le risque de mortalité globale était augmenté de 70% dans le quartile de 25OHD le plus bas par rapport au quartile supérieur. Ce risque se maintient à 26% (IC=1,08-1,46) après ajustement à l'âge, le sexe, la saison de prélèvement, l'origine ethnique, le statut socio-économique, l'IMC, l'activité physique, l'hypertension, le tabagisme, les antécédents de pathologie cardiovasculaires, le diabète, le niveau de cholestérol total et de LDL-cholestérol la clairance de la créatinine, la CRP, l'albuminémie et l'utilisation de suppléments vitaminiques. Les auteurs ont montré par ailleurs que la mortalité diminuait jusqu'à une concentration de 49ng/ml puis remontait au-delà.

La diminution du risque de mortalité chez les sujets à ration calcique correcte ou à concentration en 25(OH) D élevée observées dans les études précédentes nous conduit à discuter les effets extra osseux de la vitamine D.

11.3.2. Cancer

Il existe depuis plus de 60ans des études montrant l'association entre latitude, rayonnement solaire et cancer. Ceci a été démontré par plusieurs études épidémiologiques concernant un grand nombre de cancers : le cancer colorectal, le cancer de la prostate, du poumon, des ovaires, du sein de l'estomac, du rein, du pancréas, poumon, vessie, rein, prostate, utérus, sein et lymphome non hodgkinien et le myélome multiple. Les auteurs supposaient que le lien entre cancer et exposition solaire reposait sur la vitamine D. Depuis, l'association statistique entre statut vitaminique D et cancer a été démontrée à plusieurs reprises.

Les registres de cancer ont montré que les cancers sont moins fréquents quand les taux de vitamine D sont élevés.

De nombreuses enquêtes épidémiologiques et observationnelles ont suggéré que des concentrations élevées de 25OHD sont associées à une réduction de la fréquence des cancers et à une réduction de la mortalité liée au cancer. Le suivi pendant 8 ans d'une cohorte de 25 620 volontaires a montré qu'un taux de vitamine D supérieur à 20ng/ml est associé à une diminution du risque de cancer colorectal (187).

Lappe et al (122), ont réalisé une étude d'intervention dans un essai randomisé en double aveugle de 4 ans mené chez 1179 femmes ménopausées âgées en moyenne de 67 ans .Les patientes étaient issues du Nebraska (latitude 41,4°N , comparable à Barcelone) et recevant soit un placebo soit 1400 à 1500mg/j de calcium seul, soit du calcium avec de la vitamine D à 1100UI/ j. L'incidence du cancer a été plus faible chez les femmes recevant Ca+D que chez les sujets contrôles sous placebo (p=0,03) La prise de calcium avec vitamine D étaient associées à une réduction significative du risque de cancer de 60% par rapport au placebo. Les résultats sont représentés sur la figure suivante.

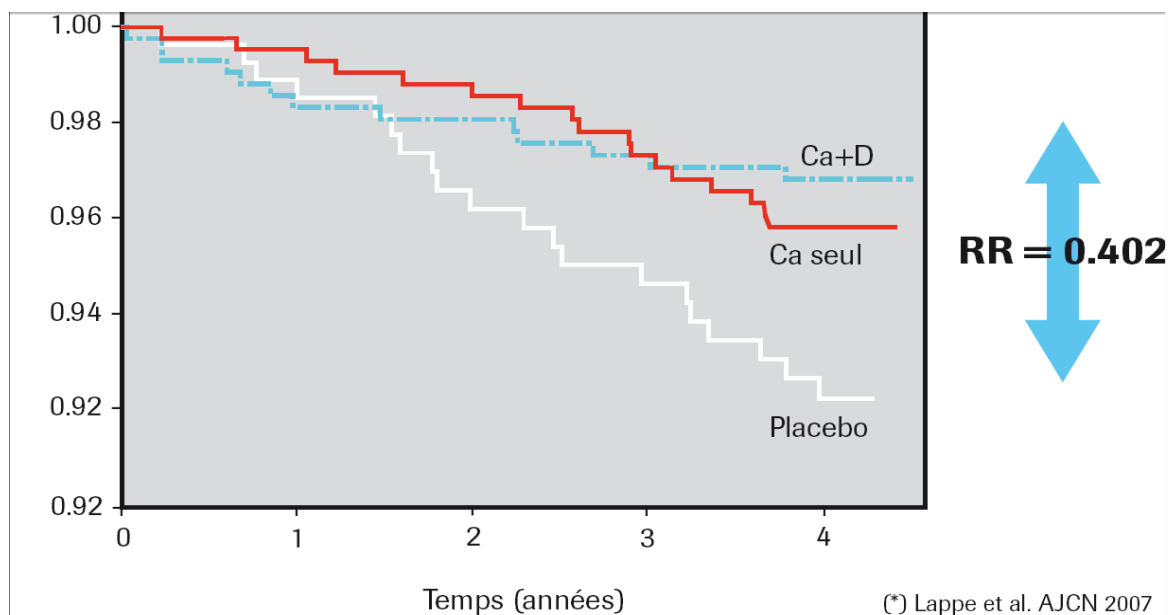


Figure 15: évolution des pourcentages de patients sans cancer dans les groupes calcium seul, vitamine plus calcium et placebo, première année incluse

Cette diminution d'incidence est retrouvée pour le cancer colorectal dans une cohorte américaine de plus de 30 000 femmes, la Nurses' Health Study.

Les études prospectives et rétrospectives (44,183), montrent que la présence de taux de vitamine D bas est associée à une nette augmentation de l'incidence des cancers de la prostate, du sein, du colon et du rectum.

Mais des résultats négatifs ont été observés, ainsi dans l'étude interventionnelle WHI, après 7ans de supplémentation quotidienne par 1g de calcium et 400UI de vitamine D, il n'est pas noté de réduction de l'incidence du cancer colorectal, mais ces résultats seraient en partie liés à la supplémentation trop faible (400UI/j) et à une mauvaise compliance.

Il serait donc prématuré de considérer que l'administration systématique de vitamine D constitue un traitement préventif du cancer et il n'est pas actuellement recommandé.

Données de physiopathologie

La 1,25OH₂D régule l'expression de plus de 200gènes, dont les gènes responsables de la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose ou l'angiogenèse. La 1,25OH₂D réduit la prolifération des cellules normales et cancéreuses, et favorise leur différenciation (122).

11.3.3. Vitamine D et système immunitaire

- **Maladies auto-immunes**

Globalement, de nombreuses études expérimentales sont en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D.

Le VDR et la 1 alpha-hydroxylase sont présents dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène. Les études montrent que la 1,25(OH)₂D réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines cytokines (188) et peut atténuer ou même prévenir différentes maladies dans des modèles animaux, principalement murins d'encéphalomyélite (modèle de la sclérose en plaques) (189) de lupus(190), de polyarthrite rhumatoïde(191) de diabète de type1(192).

Le mécanisme de ces effets immunorégulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGFβ₁ et d'IL4 et nécessite la présence de calcium.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de nombreuses études épidémiologiques montrant une relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes, diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde et, soit de faibles apports de vitamine D, soit des concentrations basses de 25OHD.

La 1,25OH₂D est un puissant immunomodulateur in vitro, avec de possibles conséquences sur le contrôle du système immunitaire et de l'auto-immunité in vivo (193).

- Sclérose-en-plaques

Des études épidémiologiques ont constaté que le fait de vivre à des latitudes hautes augmentait le risque de développer une Sclérose En Plaques (SEP), un diabète de type 1 ou une maladie de Crohn(193).

Par contre, les personnes qui ont vécu sous le 35° degré de latitude Nord et Sud dans les dix premières années de leur vie ont un risque de développer une SEP diminué de 50% (194).

Dans une étude cas-témoins réalisée à partir du suivi de 7 millions de sujets appartenant au personnel militaire américain, Munger et al ont montré qu'une valeur de vitamine D supérieure ou égale à 99,1 nmol/l est associée à une réduction significative du risque de SEP (OD=0,38;IC 95 :0,19-0,75; p=0,006) (194).

- Diabète type 1

Des études épidémiologiques ont établi que la supplémentation en vitamine D dans l'enfance réduit le risque de développer un diabète de type1.

Une étude finlandaise a montré que l'administration de 2000UI/j de vitamine D à 10366 enfants durant la première année de leur vie était associée à une réduction de 80% du risque de diabète de type 1, le suivi étant de 30ans. (RR=0,22 ; IC 95 : 0,05-0,89)

L'hypovitaminose D est associée à une augmentation de l'insulinorésistance, à une diminution de la production d'insuline, et à l'apparition du syndrome métabolique. Le mécanisme de ces associations n'est pas connu.

L'administration de 1200mg de calcium et de 800UI de vitamine D diminue le risque de diabète de type 2 de 33% (RR=0,67 ; IC95 :0,49-0,90) comparativement aux sujets qui prennent 600mg de calcium et 400UI de vitamine D.

Mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu du délai entre l'intervention thérapeutique et l'évaluation.

- Polyarthrite rhumatoïde

Des études transversales ont montré que des taux bas de 1,25OH₂D étaient associés à une augmentation du risque de poussées au cours de la polyarthrite rhumatoïde et des entérocolopathies inflammatoires.

Les phénomènes physiopathologiques qui sous-tendent ces propriétés protectrices sont de mieux en mieux connues. En effet, le VDR et la 1-alpha-hydroxylase sont exprimés par les lymphocytes, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène.

Il a été démontré que la vitamine D a un impact direct sur les lymphocytes T et B puisqu'elle affecte leur réponse à l'activation. Les lymphocytes T CD4 quiescents expriment des VDRs, mais seulement à de faibles concentrations. Toutefois ce phénomène est multiplié par 5 après leur activation. L'ajout de 1,25OH₂D aux lymphocytes T CD4 inhibe la prolifération des lymphocytes en particulier les lymphocytes Th1, et la production de cytokines. En outre l'ajout de 1,25 (OH) 2D3 entraîne une diminution de la sécrétion d'interleukine(IL) 2 et d'interféron alpha

(INF- α) par les lymphocytes T CD4 et déclenche la production d'IL-5 et d'IL-10. Cela déplace les réactions d'une réponse Th1 à une réponse Th2. La 1,25(OH) 2D3 inhibe également l'expression de la protéine IL-6, un important facteur qui stimule les lymphocytes Th17. Ces lymphocytes sont des cellules clés de la réaction auto-immune. Il a été montré que la vitamine D inhibe la sécrétion d'anticorps et la production d'auto anticorps par les lymphocytes B (193).

- La tuberculose

Depuis la fin des années 1800, le soleil et d'autres formes de thérapie par la lumière ont été considérés comme potentiellement bénéfiques pour la tuberculose, probablement en raison des effets antimicrobiens de synthèse induits par la lumière du soleil en vitamine D.

Concernant l'immunité innée, on sait maintenant que les macrophages ou les monocytes exposés à un agent infectieux comme le bacille de la tuberculose, surexpriment le « toll-like receptor 2 », le VDR et la 1-alpha hydroxylase. À condition que la concentration de 25OHD dans le liquide extracellulaire de ces cellules soit suffisante, elles vont former de la 1,25(OH) 2D qui va induire la production de protéines, en particulier la cathélicidine, que l'on peut considérer comme des antibiotiques naturels, et qui vont détruire l'agent infectieux (195). Ce mécanisme explique (au moins en partie) la relation entre la fréquence de la tuberculose et des concentrations basses de 25OHD retrouvée dans des études épidémiologiques(196).

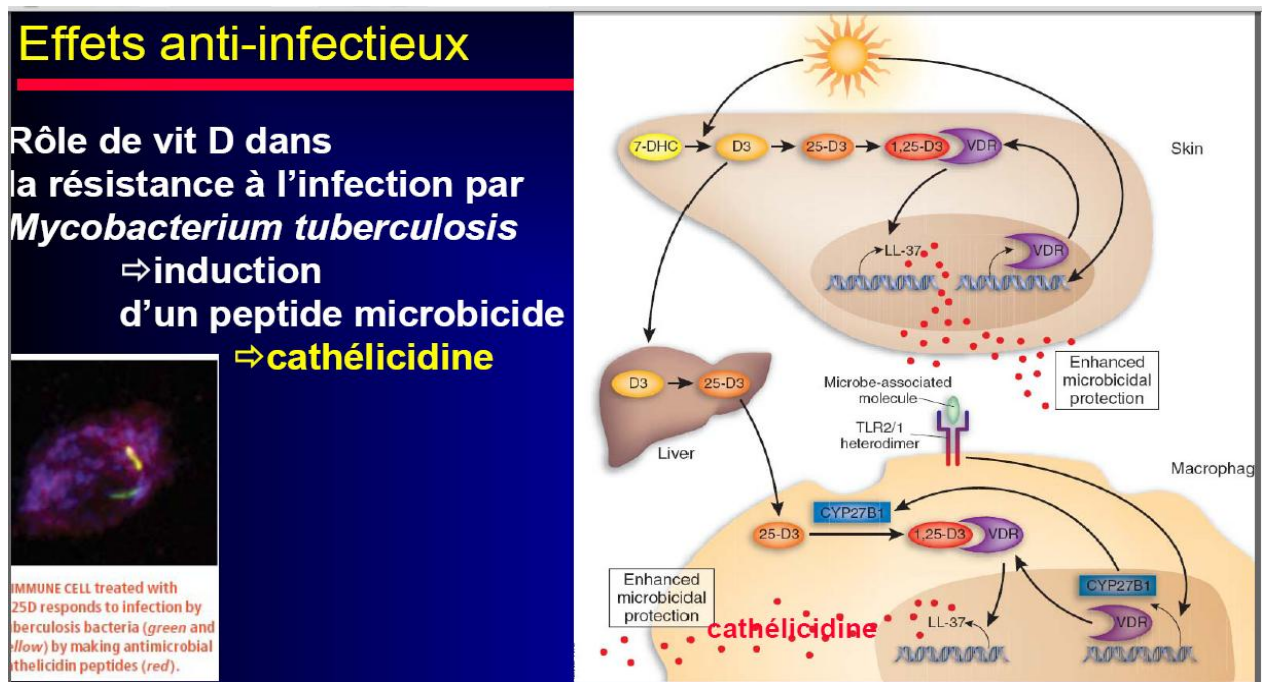


Figure 16: rôle de la vitamine D dans la résistance à la tuberculose. Schéma emprunté à Zasloff M, Nature Med 2006;Tavera-Mendoza, Scient Am, Nov. 2007.

La vitamine D pourrait donc prendre place dans la lutte contre divers agents infectieux, y compris le bacille de Koch. Le faible niveau sérique de 25 OH D et la capacité limitée à inciter la synthèse de peptide microbicide observée dans le sérum des individus afro-américains pourraient contribuer à leur plus grande vulnérabilité à la tuberculose.

- **Maladies infectieuses**

La carence en vitamine D, plus fréquente durant l'hiver, pourrait participer au caractère saisonnier des infections grippales. Les virus para-influenza 1 et 2 et le virus respiratoire syncytial affichent également un net pic d'activité en hiver. Il existe des études d'intervention en faveur de cette hypothèse. Dans l'une d'elles, 410 athlètes ont été exposés à des doses d'UVB pendant 3 ans, avec un groupe de 446 athlètes non exposés. Dans le groupe témoin, les sujets ont eu 50% d'infections respiratoires virales supplémentaires, 300% de jours d'absence en plus et les maladies duraient 30% plus longtemps.

De même des études d'intervention par supplémentation en huile de foie de morue ou vitamine D ont montré une diminution des infections respiratoires hautes, de l'absentéisme chez les enfants et les adultes. Ces auteurs concluent que la vitamine D pourrait être un traitement préventif de choix des infections respiratoires virales hivernales (197).

- **Propriétés anti-inflammatoires intrinsèques**

Plusieurs auteurs dont HA Bischoff-Ferrari et B Dawson-Hughes attribuent à la vitamine D des propriétés anti-inflammatoires propres en dehors de tout contexte infectieux ou auto-immun, dans une étude sur 77503 sondages gingivaux effectués chez 6700 sujets non fumeurs. Dans le quintile supérieur de l'échantillon (moyenne vitamine D à 40ng/ml), les sujets présentaient un risque relatif de saignement gingival diminué de 20% après ajustement des facteurs confondants (sexe, âge, soins dentaires). L'association positive observée était linéaire dans toute la population de l'étude.

11.3.4. Risque cardiovasculaire

Plusieurs études d'observation rapportent une association entre risque cardiovasculaire et concentrations basses de 25OHD (198) mais la relation de causalité n'est pas définitivement établie. Certaines de ces études (mais pas toutes) ont confirmé cette association après ajustement statistique pour des facteurs confondants comme l'obésité, l'inactivité physique, la consommation d'alcool ou de tabac. Ce point est important car ces facteurs sont tous des facteurs de risque cardiovasculaires et certains (l'obésité et la sédentarité) sont particulièrement associés à des concentrations basses de 25OHD. Parmi les mécanismes qui pourraient expliquer un effet de la vitamine D sur le risque cardio-vasculaire, on peut noter :

- **Hypertension artérielle**

-un effet de la vitamine D sur la pression artérielle. En effet, la 1,25OH₂D contrôle l'expression du gène de la rénine (199) et les souris dont le gène du VDR est invalidé ont une hypertension artérielle avec rénine élevée. Des études d'intervention ont montré qu'une exposition à des rayonnements UVB (versus des UVA) (124) ou la prise de vitamine D (versus un placebo) (125) pouvait réduire significativement la pression artérielle chez des patients hypertendus ;

Le récepteur de la vitamine D (VDR) est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les cardiomyocytes.

Une constatation a été faite chez les sujets vivant sous de hautes altitudes : une augmentation de risque de maladie cardiovasculaire est observée. Les événements cardiovasculaires sont plus fréquents lorsque les taux de vitamine D sont bas. Il existe un lien significatif entre un taux de vitamine D bas et une élévation de la tension artérielle. La combinaison d'un taux de vitamine D inférieur à 15ng/ml et d'une hypertension artérielle double même ce risque (44,183).

Une étude d'intervention parue en 2001(125), chez 148 femmes âgées présentant une carence en vitamine D a montré que la prise de 800UI vitamine D3 plus calcium versus calcium plus placebo pendant 8 semaines réduit de 9% la pression artérielle systolique. La moyenne des concentrations de la 25OHD des patientes supplémentées en vitamine D est passée de 10,2ng/ml à 25,9ng/ml.

L'information sur ces valeurs de 25OHD est très importante car l'effet bénéfique de la vitamine D sur la pression artérielle pourrait n'être observé que chez les sujets initialement carencés, ce qui explique pourquoi dans certaines études d'intervention plus larges, chez des sujets peu ou pas carencés supplémentés par des doses ne faisant pas varier significativement la concentration de 25OHD ne montre pas de résultats significatifs.

L'insuffisance cardiaque survenant à la suite d'une hypocalcémie ne semble pas être responsable à elle seule de cette augmentation de l'incidence. On évoque aujourd'hui plusieurs mécanismes, notamment la suppression des cytokines inflammatoires (TNF α , IL-6), qui entretiennent l'inflammation chronique sous-jacente à l'athérosclérose. Il existe par ailleurs une régulation directe dépendant de la vitamine D par l'intermédiaire du VDR de la prolifération et de la différenciation des fibres de la musculature lisse vasculaire et du myocarde. La vitamine D exerce aussi une action inotrope positive directe au niveau du cœur, relâche les vaisseaux et inhibe le système rénine-angiotensine au travers de la synthèse de la rénine. Une carence en vitamine D entraînerait par conséquent une augmentation de la tension artérielle, une hypertrophie ventriculaire gauche et une hyper volémie.

- **Diabète type 2**
- **Surpoids, obésité**

Plusieurs études constatent l'association statistique entre obésité et carence vitaminique D.

En 2004, une étude américaine (200) a été réalisée chez 154 sujets obèses (IMC moyen : 37,3) versus 148 témoins. Les résultats ont révélé que les concentrations de 25OHD étaient inversement reliées à l'IMC, ainsi qu'à la quantité de masse grasse du corps, déterminée par absorptiométrie biphotonique ($p < 0,0001$). Les auteurs attribuent ces corrélations au stockage de la vitamine D dans les cellules adipeuses et voient donc l'obésité comme une cause de carence en vitamine D que l'inverse. Ils utilisent comme argument le fait que la 1,25OH $_2$ D est supposée activer la lipogenèse et diminuer la lipolyse, elle devrait donc être élevée chez les sujets obèses ce qui n'est pas le cas, elle est même significativement plus basse dans le groupe obèse que dans le groupe non obèse.

En 2008, une étude européenne (201), d'une plus grande ampleur sur 2187 sujets a confirmé les résultats de l'étude précédente : que l'IMC était inversement liée à la

concentration de 25OHD et que les valeurs de la 1,25OH₂D diminuent lorsque l'IMC augmente. Ils concluent également que la 1,25OH₂D n'est pas un facteur biologique responsable de l'apparition de l'obésité.

11.3.5. Effets de la vitamine D sur la peau

La peau joue un rôle central dans la physiologie de la vitamine D.

Elle est d'abord le lieu de synthèse de la pro hormone de la vitamine D sous l'effet des rayons UVB, qui couvre 95% de nos besoins.

Dans le même temps, différentes cellules cutanées, dont les kératinocytes, les macrophages, les mélanocytes et les sébocytes, ont la capacité de synthétiser la 1,25(OH) 2D₃ active à partir de la 25OHD₃ ; finalement, la peau est elle-même un organe cible dans le sens où la 1,25(OH) 2D₃ régule la croissance et la différenciation des kératinocytes, des glandes sébacées et d'autres cellules. Ce mécanisme de régulation physiologique est utilisé avec succès dans le traitement de certaines maladies hyper prolifératives comme le psoriasis par l'application de 1,25(OH) 2D₃ topique.

Au terme de cette étude sur le rôle de la vitamine D et du calcium, et de l'importance de l'alimentation dans l'acquisition du capital osseux et sa préservation, des recommandations nutritionnelles adaptées devraient permettre d'ouvrir la voie d'une prévention ou, en tout état de cause, accompagner toute prescription médicale. Une alimentation équilibrée avec un apport correct en calcium et vitamine D durant toute la vie permet effectivement de préserver le capital osseux. De plus les effets de la vitamine D ne se limitent pas à une action sur le métabolisme osseux mais à une action plus étendue comme le montre la présence du récepteur de la vitamine D dans plusieurs tissus.

Le statut de la vitamine D n'a fait l'objet d'aucune étude épidémiologique en Algérie.

Devant la prévalence non négligeable de la carence en vitamine D dans le monde, une étude est réalisée à l'Etablissement Hospitalier Spécialisé de Douera centre d'exploration du tissu osseux.

L'EHS de Douera est situé au sud ouest, d'Alger à 24 Km, à une latitude de 36° N ; entre Alger située à la latitude 36°49' et Blida à la latitude 36°30'.

II- ETUDE CLINIQUE

1. But de l'étude

Le but de l'étude est d'évaluer l'insuffisance en vitamine D dans une population de femmes ménopausées afin de proposer une stratégie de prise en charge.

2. Objectifs

2.1. Objectif principal

Déterminer le statut de la vitamine D chez les femmes ménopausées, âgées de 45ans et plus, résidant dans la localité de Douera

2.2. Objectifs secondaires

1. Evaluer le taux de la parathormone (PTH) et étudier la corrélation avec l'insuffisance en vitamine D
2. Evaluer la ration calcique journalière et identifier sa relation avec l'insuffisance en vitamine D.
3. Evaluer la densité minérale osseuse et étudier la corrélation avec l'insuffisance en vitamine D.

3. Matériel et méthodes

3.1. Type d'étude et protocole

Il s'agit d'une étude prospective transversale simple menée sur 20 mois, d'avril 2008 à novembre 2009. 338 femmes ont été incluses.

3.2. Critères d'inclusion

Les femmes incluses répondent aux critères suivants :

- Femmes ménopausées
- Agées de 45ans et plus
- Résidant à Douera
- Ayant Donné leur consentement éclairé pour l'étude. (Annexe1)

3.3. Critères de non inclusion

Ne sont pas incluses dans l'étude, les femmes

- 1- qui présentent des maladies osseuses autres que l'ostéoporose post ménopausique telles que l'ostéomalacie, la maladie de Paget, l'hyperparathyroïdie, le myélome.
- 2- ou qui présentent les maladies suivantes :
Hyperthyroïdie responsable d'une accélération du métabolisme de la vitamine D.
Hypothyroïdie, entérocolopathie, maladie coélique, gastrectomie, chirurgie gastrique : by-pass...

Perturbation rénale sévère (clearance à la créatinine ≤ 30 ml/mn).

Syndrome néphrotique (fuite de vitamine D-binding Protéine dans les urines)
Perturbation hépatique sévère (TP < 70%).

Séquelles de brûlures étendues : diminution de la capacité de la peau à synthétiser la vitamine D,

Tumeurs osseuses sécrétant le FGF 23 en excès,

Hyperparathyroïdie primaire, responsable d'un excès de transformation de 25OHD en 1,25OH₂D, d'où une concentration basse de 25OHD,
Granulomatoses : sarcoïdose, tuberculose et certains lymphomes, via les macrophages qui transforment excessivement la 25OHD en 1,25(OH)₂D,
- 3- Qui consomment des traitements entravant le métabolisme de la vitamine D, comme les anticonvulsivants, les corticoïdes, la rifampicine dans les trois mois précédant l'inclusion.
- 4- Qui ont été traitées pour ostéoporose par THM ou SERMs ou Bisphosphonates ou Tériparatide ou Ranélate de strontium dans les six mois qui précèdent l'inclusion.
- 5- Qui ont été supplémentées par calcium et vitamine D et multivitamines dans les trois mois qui précèdent l'inclusion.

3.4. Recrutement des sujets

Le recrutement a lieu dans la localité de Douera, située à 24Km d'Alger. Sa population est semi-urbaine ; 12% vit en milieu rural.

En Algérie, l'Office National des Statistiques (ONS) a recensé en 2008, 33,9 millions d'habitants.

Quarante neuf pour cent (49%) sont de sexe féminin et 3 250 545 d'entre elles sont âgées de 45ans et plus. elles représentent 7,6% de toute la population ou 15,8% des femmes.

Le recensement de l'ONS de 1998 a montré que Douera est constituée de 41 804 habitants dont 20 432 de sexe féminin (49%), 3 096 d'entre elles sont âgées de 45 ans et plus et représente 7% de la population générale ou 15% des femmes.

Selon les données du recensement de 1998, une superposition des pyramides des âges semble apparaître entre la population nationale et celle de Douera représentées dans les figures suivantes

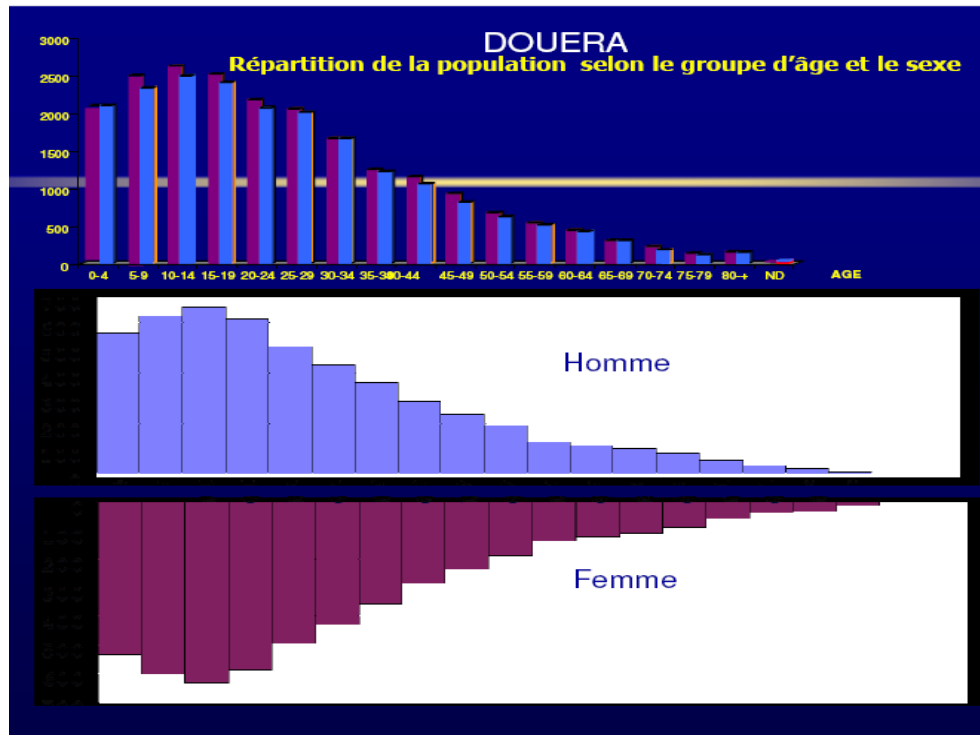


Figure n° 17 : Répartition de la population de Douera selon l'âge et le sexe(1998)

En l'absence d'une base de sondage, la méthode d'échantillonnage empirique est adoptée selon les recommandations de l'Office National des Statistiques (ONS). Cinquante deux districts ont été identifiés. La sélection des sujets est établie par le tirage au sort des districts, en respectant le pourcentage entre milieu urbain et rural.

Le recrutement s'est fait avec un effectif semblable durant les quatre saisons.

3.5. Déroulement de l'étude

Une vingtaine de femmes en moyenne sont recrutées par semaine par la technique du « porte à porte » des ménages par des enquêteurs (étudiants en médecine) jusqu'à épuisement de la taille échantillonnale fixée.

Les femmes éligibles sont convoquées pour l'examen clinique (questionnaire), la mesure de la densitométrie minérale osseuse et les prélèvements sanguins pour les dosages de la 25OHD et de la PTH sériques, tous réalisés le jour même.

3.6. Critères d'évaluation

3.6.1. Evaluation clinique, est basée sur un Questionnaire (annexe 2)

Il comporte:

- l'identification du sujet :
- les conditions socio-économiques : habitat, niveau d'instruction
- les antécédents personnels.
- les facteurs de risque de déficit en vitamine D :

Apport alimentaire évalué par questionnaire (voir annexe3)

Exposition au soleil :

Port de voile

Phototype:

Pour le phototype, la classification, de référence internationale, utilisée est celle de Fitzpatrick. (Annexe 4) (202, 203). Elle est constituée de six groupes, classés de façon croissante selon la pigmentation cutanée. Sur une échelle de 1 à 6, l'intensité de la pigmentation cutanée est cotée faible de 1 à 3 (clair), intermédiaire à 4 (mat), forte à 5 (brun) et 6 (peau noire).

Le questionnaire de Fardellone, adapté à l'alimentation locale, est utilisé pour le calcul de la ration calcique journalière (annexe 5)

Examen clinique : on procède à la mesure du poids et de la taille.

3.6.2. Exploration Biologique

-Conditions de prélèvement

Le prélèvement de sang veineux se fait au pli du coude dans la majorité des cas.

Il est conservé à l'abri de la lumière avant le dosage. Il n'est pas indispensable d'être à jeun.

-Dosage sérique du métabolite de la vitamine D :

Nous dosons le taux de la 25OHD3 et non celui de la 25OHD totale (D2 et D3), en effet, sans supplémentation médicamenteuse, la vitamine D2 intervient très peu ou pas dans le métabolisme naturel de la vitamine D.

. Dosage de la 25OHD3 :

ELECSYS 2010 permet le dosage par électro chimie luminescence dont le principe est une compétition avec un anticorps polyclonal anti 25OH vitamine D3.

Principe

Durée totale du cycle analytique : 18 minutes

- 1ère incubation : dans une prise d'essai (35 µl), la 25-OH vitamine D3 de l'échantillon entre en compétition avec la vitamine D biotinylée présente dans le complexe contenu dans R2 (biotine-vitamine D/anticorps polyclonal anti-25-OH vitamine D3 spécifique marqué au ruthénium). La quantité restante de complexe (biotine-vitamine D/anticorps polyclonal anti-25-OH vitamine D3 spécifique marqué au ruthénium) dépend de la concentration en analyte de l'échantillon.
- 2e incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.

L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell.

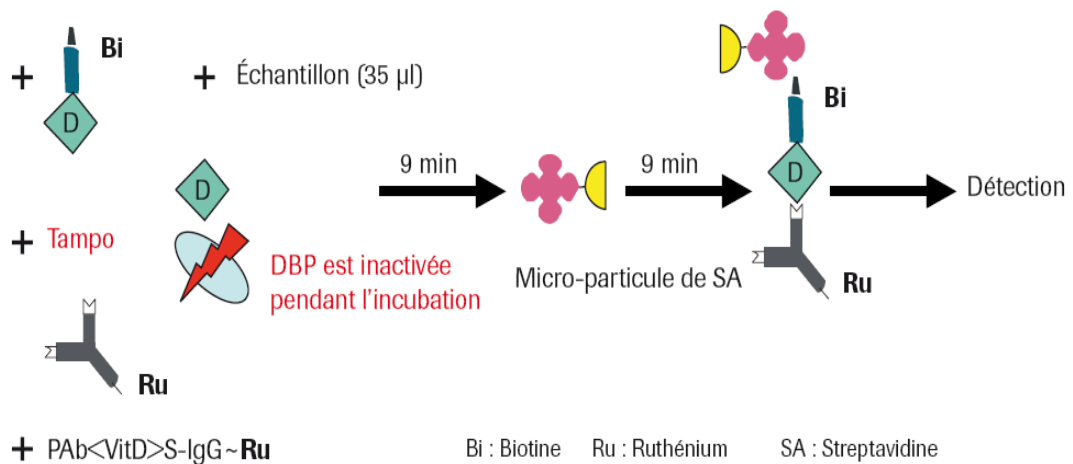
Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur

- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif

Principe du test

La protéine porteuse (Vitamin D Binding Protein = DBP) est inactivée grâce à un tampon très acide.

25-OH-Vit D~Bi



ROCHE DIAGNOSTICS - 10 000 BIO N°76 - SEPTEMBRE 2007

.Dosage de la parathormone (PTH) par ELECSYS 2010

Principe

Le test Elecsys pour la détermination de la PTH intacte fait appel à la méthode « sandwich ». L'anticorps monoclonal anti-PTH biotinylée réagit avec la région N-terminale (1-37) alors que l'anticorps monoclonal anti-PTH marqué au ruthénium reconnaît le fragment C-terminal (38-84). Les anticorps utilisés dans le test réagissent avec des épitopes situés dans les séquences d'acides aminés 26-32 et 37-42.

Domaine de mesure

1,20- 5000 pg/ml défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence

Valeurs de référence

15- 65pg/ml

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

3.6.3. Ostéodensitométrie

Cet examen s'effectue au niveau de deux sites : le rachis (de L1 à L4) et la hanche totale par DXA avec un densitomètre type Hologic, Discovery W série QDR 2000.

La courbe de référence utilisée est issue de la cohorte OFELY (P. Delmas, Lyon, France)

4. Taille de l'échantillon

L'insuffisance en vitamine D est un problème mondial : plus d'un milliard de personnes sont concernées (44). Particulièrement important après la cinquantaine, ce déficit se traduit chez la femme ménopausée par une augmentation de l'ostéoporose. Les études réalisées en France montrent que des femmes ménopausées ont fréquemment une insuffisance en vitamine D. Une étude conduite par des chercheurs de l'université de Liège a conclu que 80%des femmes européennes, ménopausées ont une insuffisance en vitamine D (<30ng/ml).

Plusieurs études ont montré que 50% des femmes ménopausées ont une insuffisance en vitamine D quelque soit leur latitude et leur culture (204)

Pour le calcul de la taille échantillonnale nous avons choisi le travail fait en Tunisie, située à la même latitude et de même culture.

En Tunisie, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez les sujets de 20 à 60 ans est évaluée à 47,6% au seuil de 15ng/ml. Cette prévalence augmente avec l'âge, et est plus fréquente chez les femmes. (158)

En prenant comme degré de précision $i=6\%$ ($le1/5$ de po), et un risque $\alpha= 5\%$ $IC= 95\%$ $po = 0,47$ $qo= 0,53$

Selon la formule $n = \frac{4q_0p_0}{i^2}$ $i = 1/5p_0$, les calculs donnent une taille minimale de l'échantillon de 113

L'effectif retenu pour l'étude est de 338 femmes ménopausées.

5. Analyse statistique

5.1. L'analyse descriptive de l'échantillon concerne :

Les caractéristiques générales : âge, habitat, niveau d'instruction, phototype

Les caractéristiques anthropométriques : IMC

Les antécédents personnels physiologiques : âge de la ménopause

La ration calcique quotidienne

Les apports alimentaires en vitamine D

Les dosages de la vitamine D et de la PTH

Les valeurs de la DMO au niveau du rachis et de la hanche

Les saisons de recrutement.

Toutes les variables quantitatives sont exprimées en utilisant les moyennes avec écart type.

Toutes les variables qualitatives sont exprimées par les fréquences avec un intervalle de confiance à 95%.

5.2. Etude des corrélations

On utilise le test du coefficient de corrélation r pour l'étude des corrélations entre la vitamine D et les différentes variables.

La courbe d'ajustement de LOWESS permet d'étudier la relation entre la vitamine D sérique et la parathormonémie.

5.3. Analyse des facteurs de risque de l'insuffisance en vitamine D

Pour mesurer l'impact des facteurs de risque, une analyse univariée est utilisée pour l'étude des odds-ratios suivie d'une analyse multivariée

5.4. Les logiciels utilisés sont:

- Excel pour : l'étude descriptive

- logiciel SPSS version 10.0, pour les analyses uni et multivariée.

Pour, un intervalle de confiance à 95%, la signification statistique est définie pour une valeur de $p < 0.05$.

III- RESULTATS

1. Analyse descriptive

Le nombre de patientes incluses est de 338 femmes. Il s'agit de femmes ménopausées âgées de 45 ans et plus résidant à Douera.

1.1. Age

L'âge moyen est de **60,02 ans ± 8,42** avec des extrêmes de 45 et 87 ans.

La médiane est de 58 ans

La répartition de l'échantillon selon l'âge est représentée dans le tableau n°4 et la figure n°18 ci dessous:

Tableau 4 : Répartition des femmes selon l'âge

Age (années)	Effectif	pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1 : 45-55 ans	116	34,3	34,3	34,3
2 : 56-65 ans	140	41,4	41,4	75,7
3 : 66-75ans	62	18,3	18,3	94,1
4 : > 75 ans	20	5,9	5,9	100,0
Total	338	100,0	100,0	

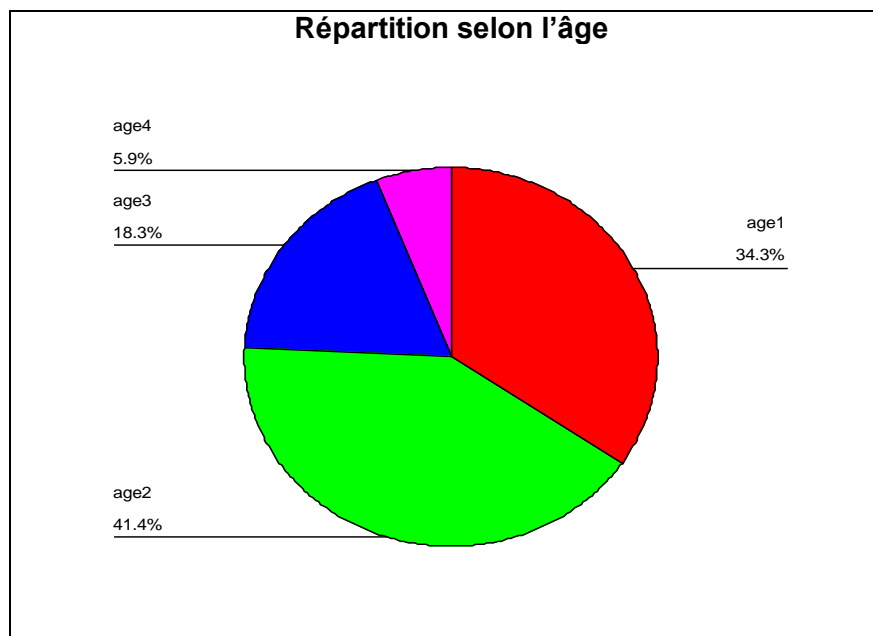


Figure 18 : répartition des femmes selon l'âge

La population recrutée est relativement jeune

- 256 femmes, soit 75,7% ont de moins de 65 ans.
- seulement 20 femmes soit 5,9% dépassent l'âge de 75 ans.

1.2. Statut gynéco-obstétrical

1.2.1. Age de la ménopause :

L'âge moyen de survenue de la ménopause est de **47,37 ans ± 4,79** avec des extrêmes de 30 et 57 ans
La médiane est de 48,5ans.

1.2.2. Durée de la ménopause :

La durée moyenne de la ménopause est de: **12,69 ± 9,29 ans** avec des extrêmes de 1 et 38 ans

La répartition de l'échantillon selon la durée de la ménopause est représentée dans le tableau 5 et la figure 19 ci dessous:

Tableau 5 : Répartition des femmes selon la durée de la ménopause

Age ménopause (années)	Effectif	pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1:inférieur à 5	95	28 ,1	28,1	28,1
2 : Entre 5 et 10	76	22,5	22,5	100,0
3 : supérieur à10	167	49,4	49,4	100,0
Total	338	100,0	100,0	

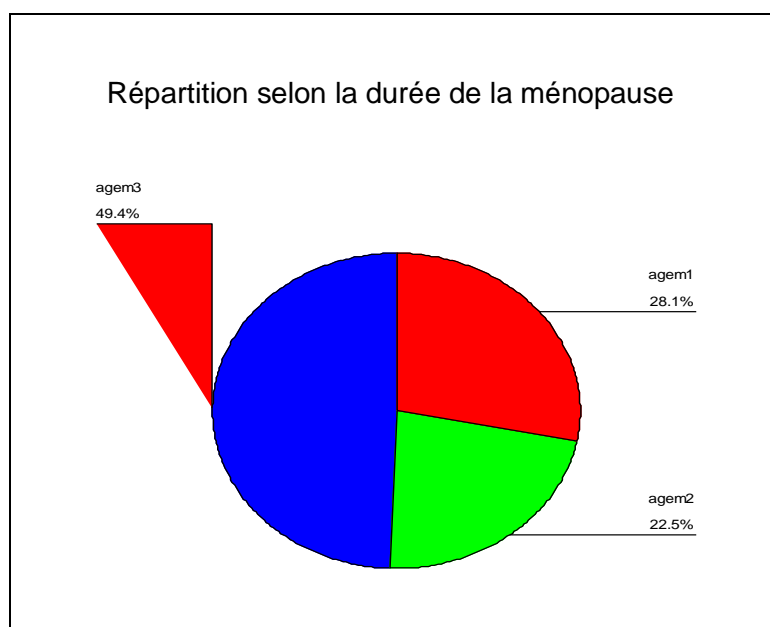


Figure 19 : Répartition des femmes selon la durée de la ménopause

La moitié soit 49,4% des femmes recrutées est ménopausée depuis plus de 10 ans, 28,1%, le sont depuis moins de 5 ans et 22,5% depuis 5 à 10 ans.

1.2.3. Parité

Le nombre moyen de grossesses est de **5,84±3,75 enfants** avec des extrêmes de 0 à 16 enfants

La répartition des femmes selon leur parité est représentée dans le tableau 6 et la figure 20 ci dessous.

Tableau 6 : Répartition des patientes selon la parité

Parité	Effectif	pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1 : nullipare	20	5,9	6,0	6,0
2 : faible (1-2)	25	7,4	7,6	13,6
3 : moyenne (3-5)	87	25,7	26,3	39,9
4 : forte (+5)	199	58,9	60,1	100,0
Total	331	97,9	100,0	
Manque	7	2,1		
Total	338	100,0		

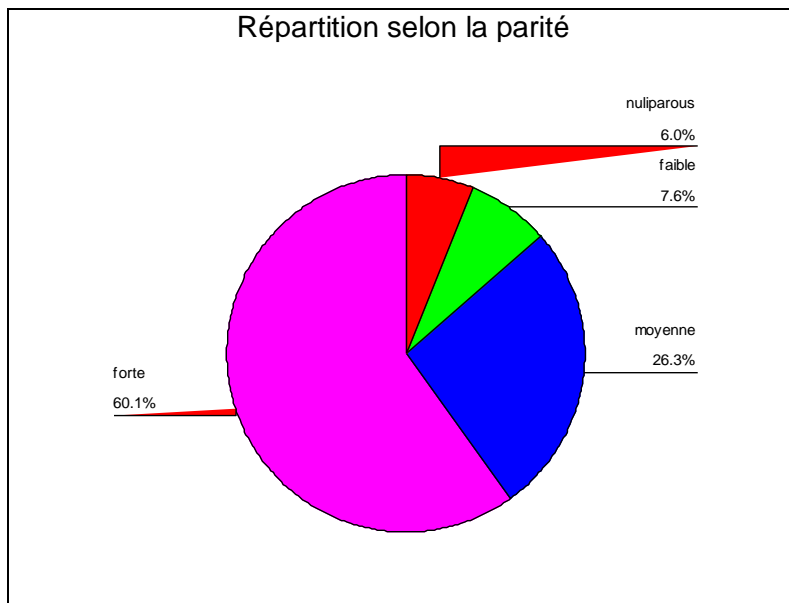


Figure 20 : Répartition des femmes selon la parité.

L'étude de la répartition de l'échantillon selon la parité, montre que le nombre de grossesses est important: 60.1% des patientes ont plus de 5 enfants (forte parité), 26.4% ont 3 à 5 enfants,

Les patientes qui ont 1 ou 2 enfants (faible parité) et les patientes qui n'ont pas d'enfant (nullipares) ne représentent respectivement que 7.7% et 5.8% de l'ensemble des patientes.

1.2.4. Durée totale de l'allaitement

Parmi les 311 femmes qui ont au moins un enfant, 290 ont allaité, soit 93,2%.
La durée totale moyenne d'allaitement est de 70,10 mois \pm 64,12 soit 5,8 ans, les extrêmes sont 0 et 320 mois

1.3. Indice de Masse Corporelle (IMC)

L'IMC moyen est de: **27,12 \pm 5,39 kg/m²**

La médiane est de 29,5 kg/m²

La répartition des femmes selon leur IMC est représentée par le tableau 7 et la figure 21 ci-dessous

Tableau 7 : Répartition des femmes selon l'IMC

IMC	effectif	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1 : inférieur à 30	194	57,4	57,4	57,4
2 : supérieur à 30	144	42,6	42,6	100,0
Total	338	100,0	100,0	

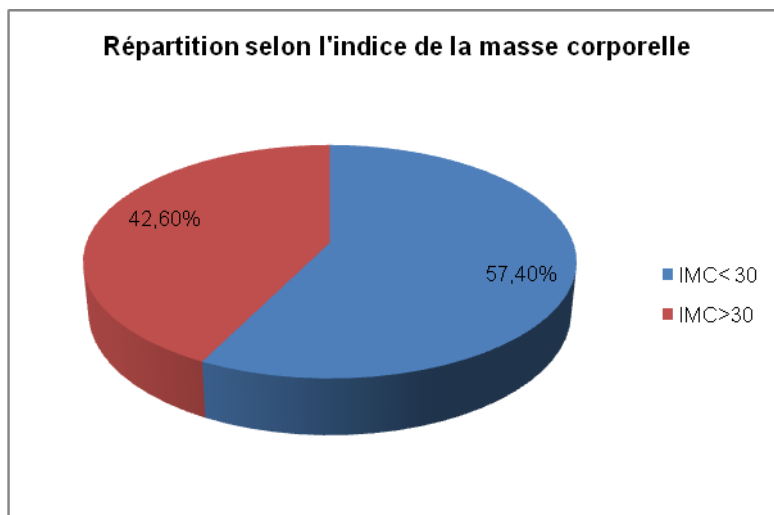


Figure 21 : Répartition des individus selon l'indice de la masse corporelle

En considérant qu'il ya obésité lorsque l'IMC est supérieure à 30 kg/m²
144 femmes soit 42, 6% sont obèses.

1.4. Habitat

Le recrutement des femmes s'est fait principalement en milieu urbain comme cela est représenté sur le tableau 8 et figure 22 ci-dessous :

Tableau 8: Répartition des femmes selon la zone d'habitation

Habitat	effectif	pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1 : urbain	251	74,3	74,3	74,3
2 : rural	87	25,7	25,7	100,0
Total	338	100,0	100,0	

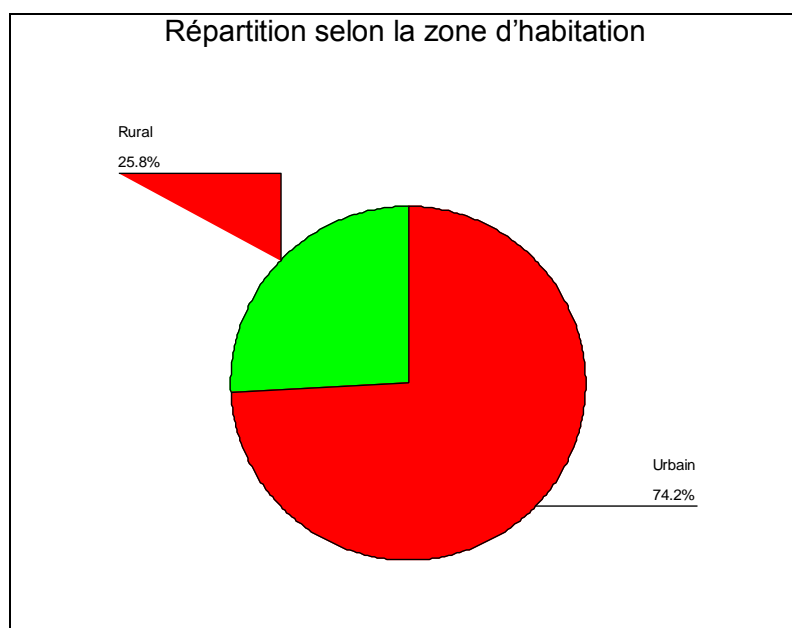


Figure 22 : Répartition des femmes selon la zone d'habitation.

Trois quart des femmes (74,2%) vivent en zone urbaine

1.5. Niveau d'instruction

Le tableau 9 et la figure 23 qui suivent représentent l'effectif des femmes selon leur niveau d'instruction.

Tableau 9 : Répartition des individus selon le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	effectif	pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1 : aucun	194	57,4	57,4	57,4
2 : primaire	82	24,3	24,3	81,7
3 : moyen	54	16,0	16,0	97,6
4 : universitaire	8	2,4	2,4	100,0
Total	338	100,0	100,0	

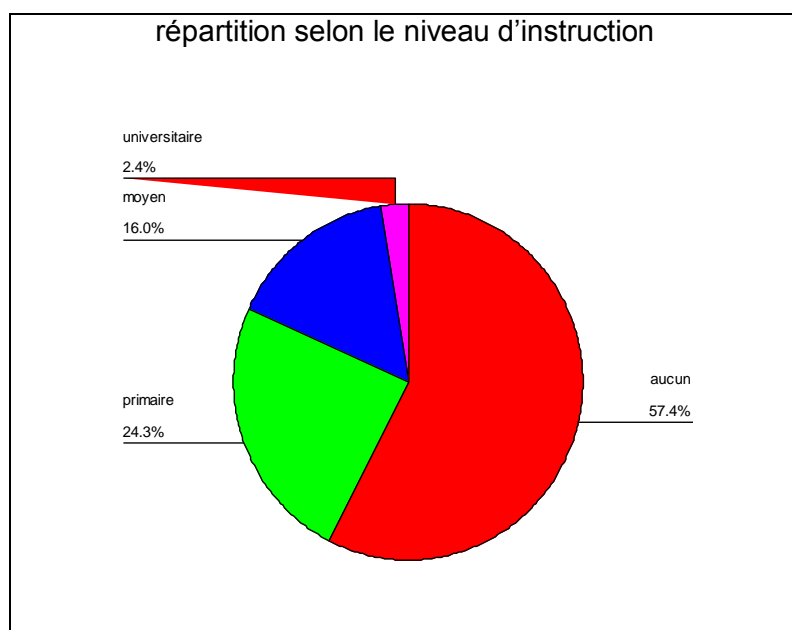


Figure 23 : répartition des femmes selon le niveau d'instruction

- 194 femmes soit 57,4% de l'effectif sont analphabètes,
- 82 femmes soit 24,3% de l'effectif ont un niveau primaire,
- 62 femmes ont un niveau secondaire et supérieur soit un effectif de 18,4%

1.6. Phototype

Nous avons adopté l'échelle de Fitzpatrick qui classe la pigmentation cutanée en 6 phénotypes (voir annexe 4)

Nous avons classé en :

- teint clair les phototypes I, II et III,
- teint mat le phototype IV,
- teint brun le phototype V et
- teint noir le phénotype VI

Les résultats observés sont représentés dans le tableau 10 et la figure 24 ci dessous:

Tableau 10: Répartition des femmes selon le phototype

phototype	effectif	pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1 : clair	169	50,0	50,0	
2 : mat	150	44,4	44,4	94,4
3 : brun	19	5,6	5,6	100,0
Total	338	100,0	100,0	

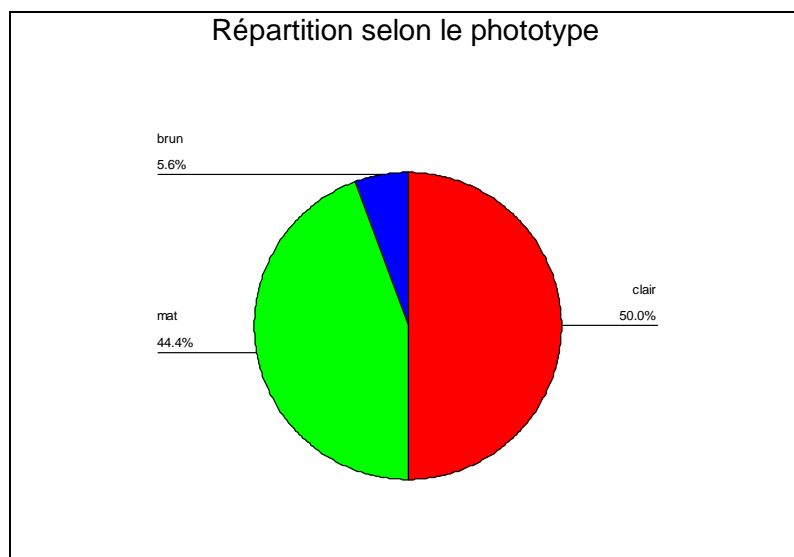


Figure 24 : Répartition des femmes selon le phototype

La moitié des femmes ont un teint clair (phototype I, II et III)

Près de la moitié (44%) a un teint mat (phototype IV)

Le teint brun (phototype V) est retrouvé dans 5,7% des cas.

Aucune n'a le teint noir

1.7. Port de voile ou vêtement traditionnel

Les femmes portent un vêtement qui leur couvre les bras et les jambes. Seul le visage et les mains restent découverts. Ce vêtement est souvent de couleur sombre.

La grande majorité des femmes, 323/ 338 soit 95,56% le portent, 15 femmes soit 4,44% ne le portent pas.

Plus l'âge avance, plus le port de voile est fréquent.

En effet, l'étude de la répartition du port de voile en fonction de l'âge nous permet de constater :

- qu'après l'âge de 65 ans : toutes les femmes portent le voile et
- qu'avant l'âge de 65ans (45 ans à 65 ans) seulement 15 ne le portent pas. Chez ces dernières 10 d'entre elles sont âgées entre 45 et 54ans et les 5 autres sont âgées de 55 à 64 ans.

1.8. Ration calcique journalière

La ration calcique moyenne quotidienne déterminée par le questionnaire de Fardellone est estimée à **481,29±166,610 mg**, avec des extrêmes de 187,28 et 1334,86mg.

Le tableau 11 et la figure 25 ci-dessous indique la répartition de l'échantillon selon la ration calcique journalière :

Tableau 11 : Répartition des femmes selon leur ration calcique

Ration calcique journalière en mg/j	effectif	pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1 inférieur à 500	197	58,3	58,3	58,3
2 entre 500et700	101	29,9	29,9	88,2
3 entre 700et 800	18	5,3	5,3	93,5
4 supérieurs à 800	22	6,5	6,5	100,0
Total	338	100,0	100,0	

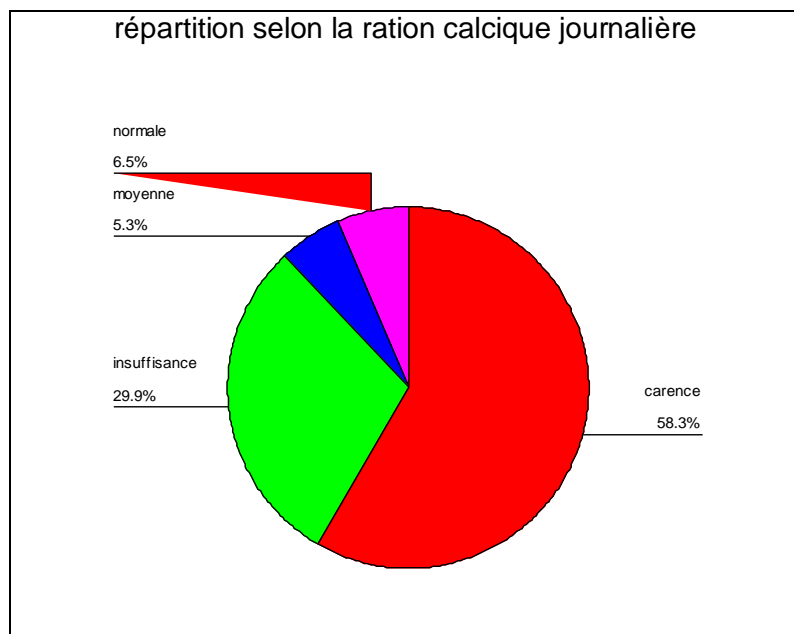


Figure 25 : répartition des femmes selon la ration calcique journalière

-298 des femmes soit 88% ont une insuffisance d'apport, et parmi elles, 197 femmes soit plus de la moitié (58.3%) est carencée (<500mg) et 101 femmes soit un tiers (30%) est en insuffisance (entre 500 et 700mg)

-18 femmes soit 5% seulement ont une ration calcique moyenne (Entre 700 et 800mg)

-22 femmes soit 6,5% ont un apport supérieur à 800mg

-Un pour cent (1,2%) a un apport calcique normal pour l'âge (supérieur à 1200 mg)

Si l'on considère les groupes d'aliments, la répartition de la consommation calcique montre que :

- L'apport moyen du calcium alimentaire apporté par le lait et les produits laitiers est de 268, 18 ± 163,610 mg. Il représente 55,72% des apports.
- L'apport calcique moyen fourni par les aliments non lactés (légumes, pain, viandes, œufs, eaux etc.) est estimé à 213,11mg ± 72,76. Il correspond à 44,28% des apports.

1.9. Apport alimentaire en vitamine D

Il est difficile de faire l'évaluation des apports en vitamine D, aucun auto-questionnaire ne permet d'évaluer finement l'apport exogène en vitamine D.

Le questionnaire adopté (voir annexe n°3) est basé principalement sur la consommation de certains aliments qui sont les plus riches en vitamine D ; les sardines comme poissons gras, les œufs, le beurre et la margarine. Les autres aliments, très pauvres en vitamine D ne sont pas pris en compte.

L'apport moyen est estimé à : **1,4±1,1µg/j (55±46UI/j)**, avec des extrêmes de 0 et 220 UI / jour.

Le tableau 12 et la figure 26 ci-dessous résument la répartition alimentaire quotidienne en vit D.

Tableau12 : Répartition selon l'apport alimentaire quotidien en vitamine D

Apport alimentaire quotidien en vitamine D	fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
0 UI/j	69	20,4	20,4	20,4
10 – 36 UI/j	72	21,3	21,3	41,7
40 – 68 UI/j	79	23,4	23,4	65,1
80 - 92 UI/j	53	15,7	15,7	80,8
100 – 200UI/j	65	19,2	19,2	100
Total	338	100	100	

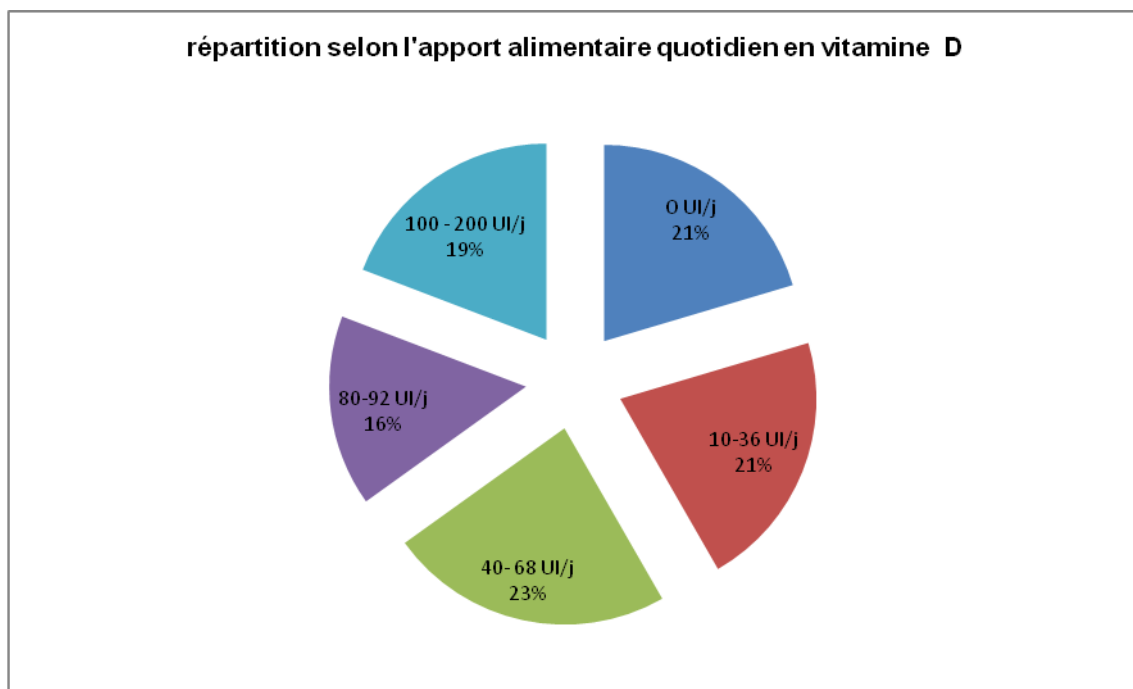


Figure 26: répartition des femmes selon leur apport quotidien en vitamine D.

L'apport estimé demeure très faible

Seules 2 femmes ont un apport quotidien situé entre 200 et 220 UI.

Quatre vingt pour cent des femmes ont un apport inférieur à 100UI et vingt pour cent ont un apport entre 100 et 200UI

1.10. Caractéristiques Densitométriques

➤ Résultats densitométriques au niveau du rachis et de la hanche

• au niveau du rachis

La densitométrie moyenne au rachis est de : **0,832 ± 0,036 g/cm²**

Avec des extrêmes de : 0,497 – 1,217 g/cm²

L'étude de la densitométrie au niveau du rachis a permis de constater les résultats représentés sur le tableau 13 et la figure 27 ci dessous :

Tableau 13 : Répartition des femmes selon leur DMO au niveau du rachis

DMO en T- score	effectif	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<-2,5 ostéoporose	108	32,0	32,0	32,0
De -1 à-2,5 ostéopénie	126	37,3	37,3	69,2
>-1 DMO normale	104	30,8	30,8	100,0
total	338	100,0	100,0	

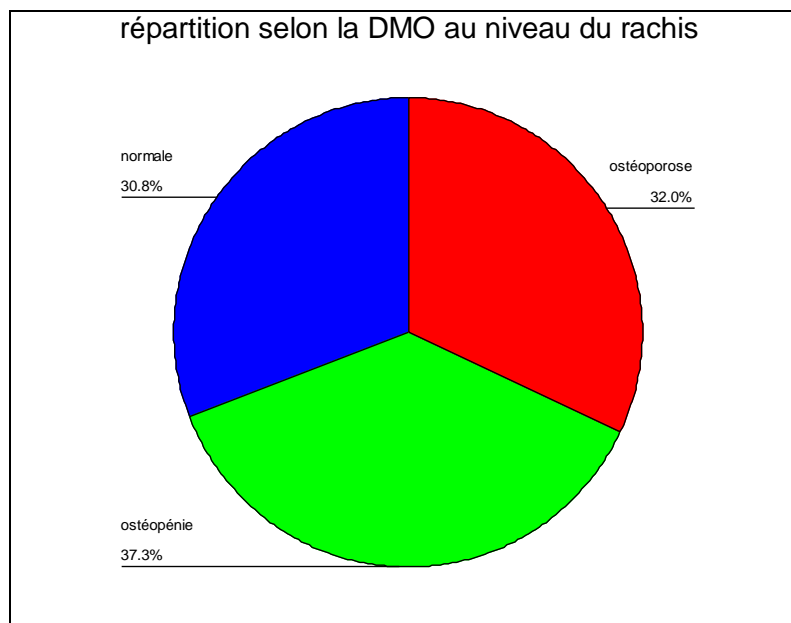


Figure 27 : Répartition des femmes selon leur DMO au niveau du rachis

Au niveau du rachis on a dénombré :

- 108 femmes soit 32% ayant une ostéoporose
- 126 femmes soit 37.3% ayant une ostéopénie
- Une densité minérale osseuse normale chez 104 femmes soit 30.8%.

- **au niveau de la hanche**

La densitométrie moyenne à la hanche est de: **0,780± 0,021g/cm²**

Avec des extrêmes de : 0,523 – 1,317g/cm²

La répartition des femmes selon leur DMO au niveau de la hanche est représentée sur le tableau14 et figure 28 suivants.

Tableau 14 : Répartition des femmes selon leur DMO au niveau de la hanche

DMO en T- score	Effectif	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
<-2,5 ostéoporose	44	13,0	13,0	13,0
De -1 à-2,5 ostéopénie	116	34,3	34,3	47,3
>-1 DMO normale	178	52,7	52,7	100,0
total	338	100,0	100,0	

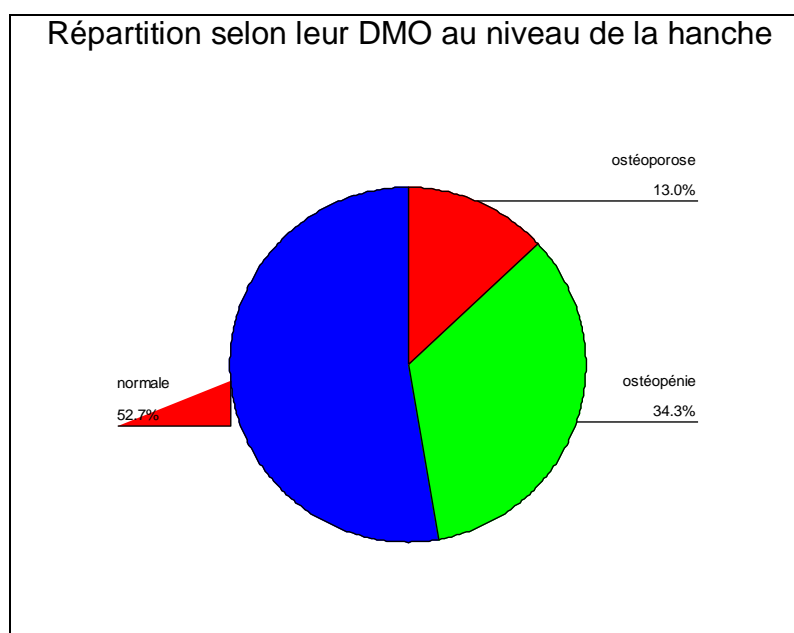


Figure 28 : Répartition des femmes selon la DMO au niveau de la hanche

L'étude de la densitométrie au niveau de la hanche permet de constater que:

- 44 femmes soit 13,2% ont une ostéoporose
- 116 femmes soit 34,1% ont une ostéopénie
- La densité minérale osseuse est normale chez 178 femmes soit 52,7%

➤ **Etude globale de l'ostéodensitométrie**

Les résultats globaux de l'ostéodensitométrie sont représentés dans le tableau n° 15 ci-dessous

Tableau15: répartition de la population selon les résultats densitométriques

DMO	Nombre de femmes	pourcentage
Normale au rachis et hanche	97	28,69%
Ostéopénie	129	38,16%
Rachis et hanche	51	
Rachis	66	
hanche	12	
Ostéoporose	112	33,13%
Rachis et hanche	41	
Rachis	69	
Hanche normale	25	
Hanche ostéopénique	44	
Hanche	2	
Rachis ostéopénique	2	

L'ostéoporose est estimée à **33,13%** des cas quel que soit le site qui représente un effectif de 112 femmes.

L'ostéopénie est estimée à 38,16% des cas soit un effectif de 129 femmes.

➤ **Caractéristiques de la population selon le statut densitométrique**

Nous avons procédé à l'analyse de certains paramètres selon le statut densitométrique de la population. Ils sont résumés dans le tableau 16 ci-dessous.

Tableau 16 : Caractéristiques de la population selon le statut densitométrique

caractéristiques	Ostéoporose n=112	Ostéopénie n=129	DMO normale n=97
BMD moyenne (g/cm ²)	Rachis : 0,657 Hanche : 0,711	Rachis : 0,833 Hanche : 0,837	Rachis : 0,993 Hanche : 0,946
Age moyen (ans)	63,65±9,05	59,16±8,44	56,48±6,28
Ration calcique (g /j)	483,40	493,948	471,87
Vitamine D moyenne (ng/ml)	14,08±5,26	14,83	14,19
PTH moyenne (pg/ml)	62,57	64,29	60,87

L'analyse met en évidence

- Une carence calcique dans les trois groupes
- Un même taux de vitamine D quelque soit le statut densitométrique
- Un âge plus élevé chez les ostéopéniques et ostéoporotiques

1.11. Antécédents personnels de fracture

La fréquence des antécédents de fractures est représentée dans le tableau 17 et la figure 29 ci-dessous.

Tableau 17 : Répartition des femmes selon les antécédents de fracture

Fractures	effectif	pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1 oui	39	11,5	11,5	11 ,5
2 non	299	88,5	88,5	100,0
total	338	100,0	100,0	

39 femmes, soit dans 11 ,5% de l'effectif, ont des antécédents de fractures

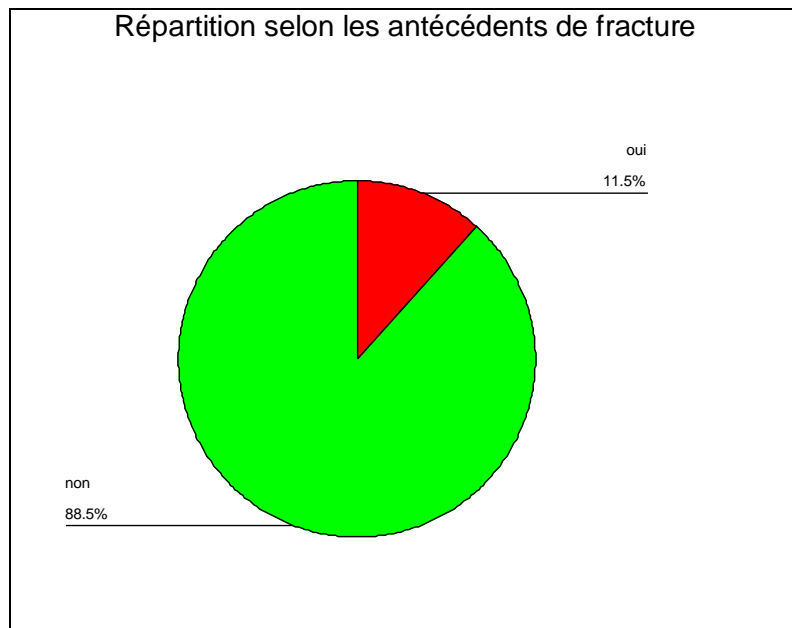


Figure 29 : Répartition des femmes selon les antécédents de fracture

➤ **Caractéristiques des femmes présentant des fractures n=39**

L'analyse des caractéristiques des femmes présentant une fracture montre

- Que leur moyenne d'âge est de : $62,2 \pm 9.84$ ans
- Leur taux moyen de vitamine D est de : 14.10 ± 5.86 ng/ml
- Le siège des fractures retrouvées est variable, il s'agit de
 - Fractures vertébrales : chez 2 femmes (2 fractures chez une, 1 chez l'autre)
 - Fractures du poignet : chez 15 femmes
 - Et autres fractures :
 - Aux membres inférieurs : chez 15 femmes
 - Aux membres supérieurs : chez 7 femmes

Répartition des femmes ayant une fracture selon leur statut densitométrique.

- Quinze femmes soit 38,5% ont une ostéoporose
- Quinze femmes soit 38,5% ont une ostéopénie.
- Neuf femmes soit 23% ont une DMO normale

Soixante dix sept pour cent des femmes ayant des antécédents de fractures sont ostéoporotiques ou ostéopéniques.

➤ Répartition du site des fractures selon le statut densitométrique

La répartition des fractures selon leur siège et leur nombre est représentée dans le tableau 18 qui suit.

Tableau 18 : Répartition du siège des fractures selon le statut densitométrique

Fractures	Ostéoporose : femmes	Ostéopénie : femmes	DMO normale :
Vertébrales	1	1	0
Poignet	5	5	5
Coude	2	0	0
Humérus	1	1	2
Cotes	0	1	0
Les 2os de la jambe	2	4	0
Chevilles	4	3	2

La fracture la plus fréquente est celle du poignet retrouvée de façon égale(5) dans les trois groupes densitométriques, suivie des autres fractures.

Les fractures vertébrales sont rares (2/39).

Nous n'avons pas répertorié de fracture de hanche.

1.12. Saison de recrutement

La répartition des femmes selon la saison de recrutement est résumée dans le tableau 19 et la figure 30 ci dessous.

Tableau 19 : Répartition des femmes selon la saison de recrutement

Saison de recrutement	fréquence	pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
1. automne	85	25,1	25,1	25,1
2. hiver	79	23,4	23,4	48,5
3. printemps	89	26,3	26,3	74,9
4. été	85	25,1	25,1	100,0
Total	338	100,0	100,0	



Figure 30 : répartition des patientes selon la saison de recrutement

La répartition de l'échantillon semble homogène par rapport à la saison du recrutement. Elle est en moyenne de 25% pour chaque saison.

Le tableau 20 ci-dessous résume les caractéristiques cliniques, et densitométriques de la population étudiée (**n= 338**)

Tableau 20 : **caractéristiques générales de la population**

Caractéristiques	Moyenne ± écart type ou fréquence (%)
Age (ans)	60,02±8,42
Age de ménopause (ans)	47,37±4,79
Ancienneté ménopause (ans)	12,69±9,29
Parité	5,8±3,8
Durée allaitement (mois)	70,10±64,12
IMC (kg/m ²)	27,12±5,39
Ration calcique quotidienne (mg/j)	481,29±161,61
Apport vitaminique D quotidien (UI/j)	55±46
Phototype (%)	
I, II, III : teint clair	50,3
IV : teint mat	44
V : teint brun	5,7
Port de voile (%)	95,65
Niveau d'instruction (%)	
Aucun	57,4%
primaire	24,3%
moyen	16%
universitaire	2,4%
Fractures (%)	11,5%
-Poignet	38,4%
-Vertébrales	5,1%
-autres	56,5%
DMO au rachis (g/cm ²)	0,832 ± 0,036 g/cm ²
DMO à la hanche (g/cm ²)	0,780± 0,021g/cm ²

2. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D

Le dosage sérique de la vitamine D a été effectué chez toutes les femmes recrutées (338).

La concentration moyenne de la vitamine D est de **14,40 ± 5,34 ng/ml** avec des extrêmes de 4 et 35,94 ng/ml.

Différents seuils sont adoptés pour désigner la carence et l'insuffisance. Dans la plupart des études, les définitions retenues sont :

- Pour l'insuffisance: des concentrations de 25OH-vit D égales ou inférieures à : 20 ou 30 ng/ml (50 ou 75 nmol/l)

Le seuil de 25OHD définissant l'insuffisance en vitamine D ne fait pas encore l'unanimité. Beaucoup d'auteurs optent pour le taux de 30ng /ml cependant d'autres pensent que 20ng/ml est le taux minimal acceptable (109, 126, 207, 208).

- Pour la carence: une concentration égale ou inférieure à 10 ng/ml (25 nmol/l). (291) ou 12 ng/ml

Nous rapportons les résultats en fonction des différents seuils

2.1. Résultats selon les différents seuils

Sont représentés dans les figures 31a, 31b, 31c et 31d :

- Au seuil de 30 ng/ml.

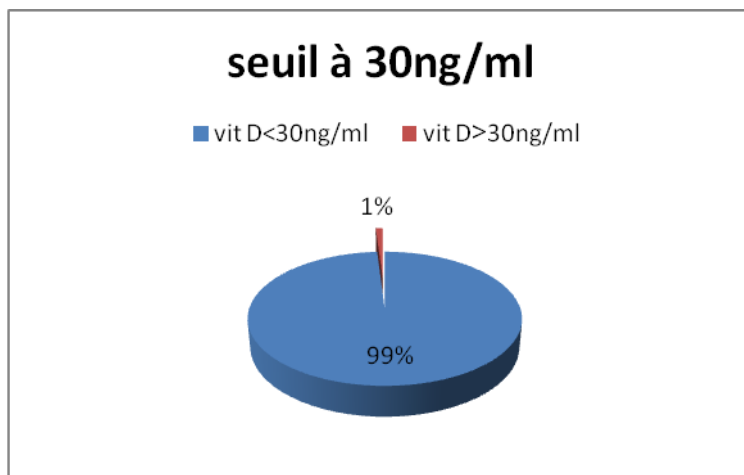


Figure 31 a : répartition des femmes selon le taux sérique en vitamine D.

Trois femmes soit 1% de l'effectif ont un taux optimal : vitamine D supérieur à 30 ng/ml

- Au seuil de 20ng/ml de vitamine D sérique

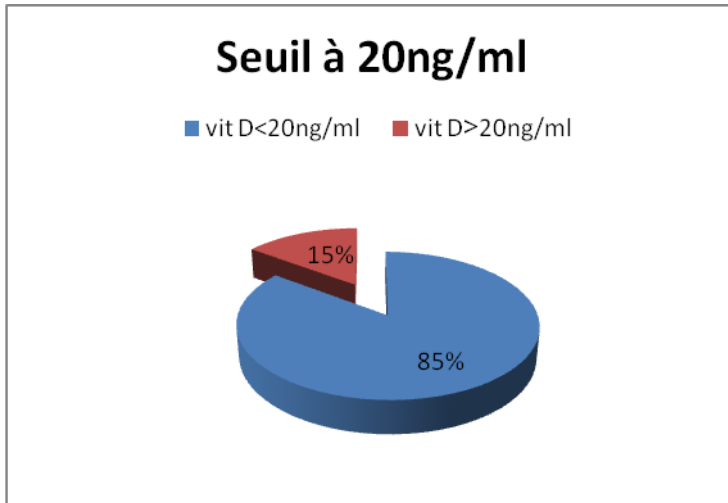


Figure 31b : répartition des femmes selon le taux sérique en vitamine D.

Cinquante femmes soit 14,8% de l'effectif ont un taux en vitamine D supérieur à 20ng/ml.

Deux cent quatre vingt huit femmes soit 85,2% de l'effectif ont un taux de vitamine D inférieur 20 ng/ml.

- Au seuil de 12 ng/ml

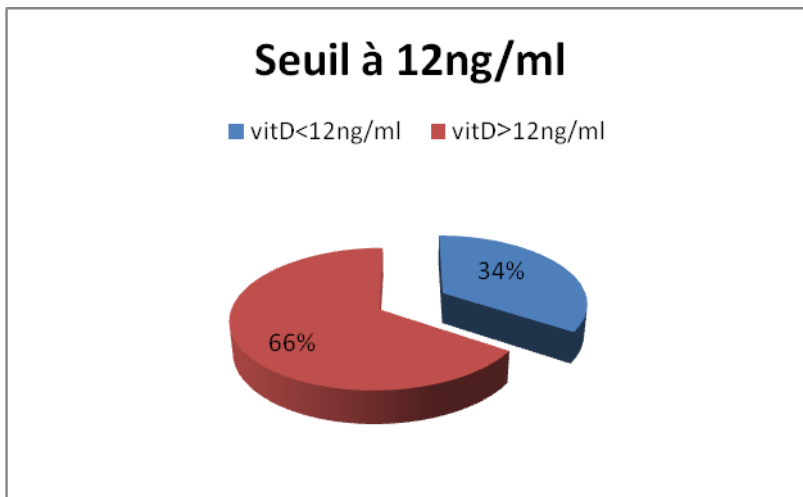


Figure 31 c : répartition des femmes selon le taux sérique en vitamine D.

Cent seize femmes soit 34,31% ont une carence en vitamine D.

- Au seuil de 10ng/ml

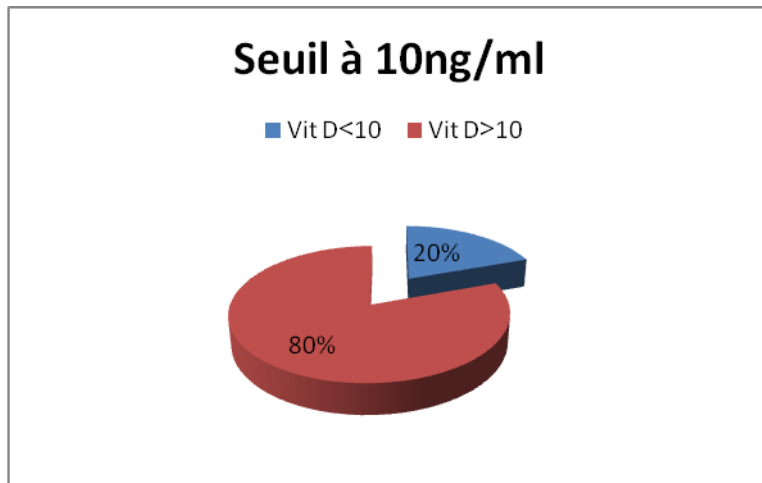


Figure 31 d : répartition des femmes selon le taux sérique en vitamine D.

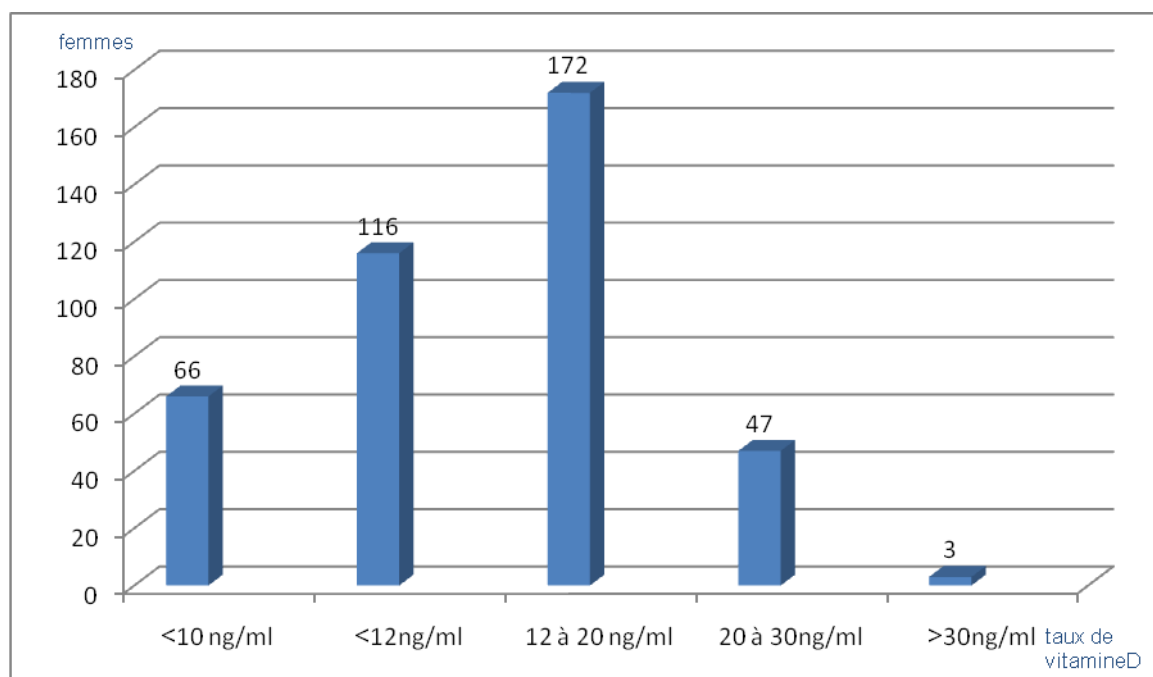
Soixante six femmes soit 19,55% ont un taux de vitamine D inférieur à 10ng/ml.

Les tableaux 21a et b qui suivent résument les différents taux de vitamine D selon le seuil.

Tableau 21 a : Répartition de l'échantillon selon le taux sérique en vitamine D

sérique en vitamine D	effectif	pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Vit D < 12 ng/ml	116	34,3	34,3	34,3
12 à 20ng/ml	172	50,9	50,9	85,2
20 à 30 ng/ml	47	13,9	13,9	99,1
Supérieur à 30 ng/ml	3	0,9	0,9	100
Total	338	100	100	

Tableau 21b : répartition des femmes selon le taux sérique en vitamine D



En résumé :

Dans l'étude nous retenons le seuil de 20ng/ml pour parler d'insuffisance.

Globalement à ce seuil :

-288 femmes soit 85,2% ont un taux de vitamine D inférieur à 20ng/ml.

Leur concentration moyenne en vitamine D est de $12,79 \pm 3,69$ ng/ml avec des extrêmes de 4 à 19,84ng/ml.

-50 femmes soit 14,8% effectif ont un dosage normal en vitamine D.

Leur taux moyen en vitamine D est de $23,68 \pm 3,64$ ng/ml avec des extrêmes de 20,01 à 35,94ng/ml.

La **prévalence de l'hypovitaminose D** dans notre série est de **85%** dont **34%** sont en déficit sévère.

3. Prévalence de l'hypovitaminose D et facteurs de risque

Le taux de la vitamine D a été analysé avec l'âge, la durée de la ménopause, l'IMC, la parité la durée totale d'allaitement, la ration calcique, le phototype, le niveau d'instruction, l'habitat et la saison de recrutement.

3.1. Prévalence de l'hypovitaminose D et âge

Pour connaître la répartition des individus dans les deux catégories insuffisance et non insuffisance en vitamine D, dans chaque groupe d'âge, nous avons croisé les deux variables « taux de la vitamine D » et « âge de la patiente », et nous

avons obtenu les résultats rapportés dans le tableau 22 et la figure 32 ci-dessous :

Tableau 22 : évolution de la vitamine D en fonction de l'âge

			Age				Total
			45-55ans	56-65 ans	66-75ans	> 75 ans	
Vit-D	insuffisance	effectif	97	121	53	17	288
		% Vit-D	33.7%	42.0%	18.4%	5.9%	100.0%
		% Age	83.6%	86.4%	85.5%	85.0%	85.2%
		% du Total	28.7%	35.8%	15.7%	5.0%	85.2%

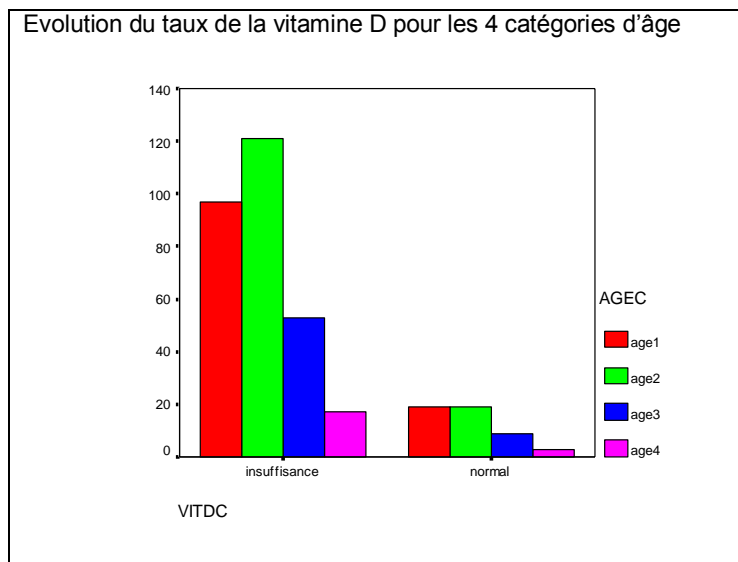


Figure 32 : Evolution du taux de la vitamine D pour les 4 catégories d'âge.

La prévalence de l'insuffisance en vitamine est élevée de façon homogène dans les quatre tranches d'âge comme cela est rapporté dans le tableau précédent.

Elle est estimée à 83.6% chez les femmes âgées de 45 et 55 ans, il est de 86.4% chez celles âgées entre 56 et 65 ans, de 85.5% chez les femmes âgées entre 66 et 75 ans et de 85% chez les femmes âgées de plus de 75 ans.

3.2. Prévalence de l'hypovitaminose D et statut gynécologique

3.2.1 Durée de la ménopause

Le croisement des variables « taux de la vitamine D » et durée de la ménopause nous permet de retrouver les résultats figurant dans le tableau 23 et la figure 33 qui suivent :

Tableau 23 : Evolution du taux de la vitamine D suivant la durée de la ménopause

		Durée de la ménopause			Total
		Age-m1	Age-m2	Age-m3	
Vit-D insuffisance	Effectif	84	62	142	288
	% vit-D	29.2%	21.5%	49.3%	100.0%
	% Age-m	88.4%	81.6%	85.0%	85.2%
	% du Total	24.9%	18.3%	42.0%	85.2%

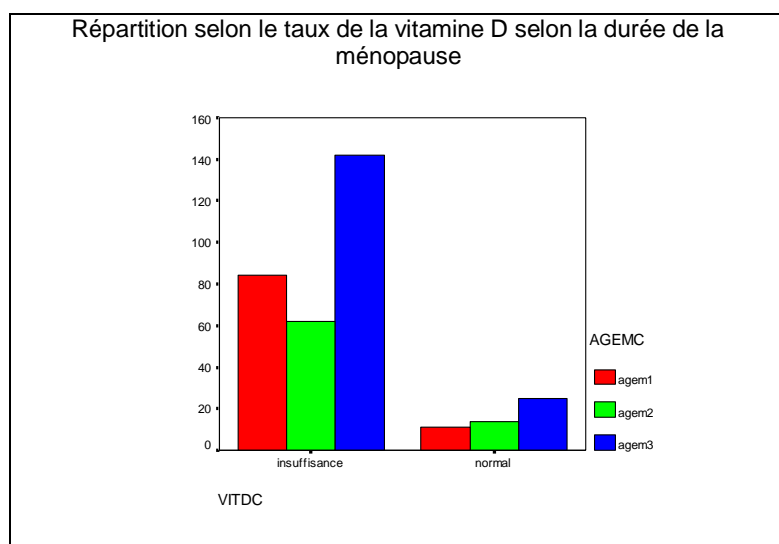


Figure 33 : évolution du taux de la vitamine D selon la durée de la ménopause.

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est élevée dans les trois groupes. Elle est estimée à 88.4% Chez les patientes ménopausées depuis moins de 5 ans (Age-m1), à 81.6% chez les patientes ménopausées depuis 5 à 10 ans (Age-m2) et à 85.2% Chez les patientes ménopausées depuis plus de 10 ans (Age-m3).

3.2.2. Parité

Le tableau 24 et la figure 34 suivants représentent l'évolution du taux de la vitamine D en fonction du nombre de grossesses

Tableau 24 : Evolution de l'insuffisance en Vitamine D en fonction de la parité

			nullipare	1 à 2 enfants	3 à 5 enfants	Plus de 5 enfants	
Vit-D insuffisance	effectif		17	20	74	170	281
	% vit-D		6.0%	7.1%	26.3%	60.5%	100.0%
	% parité		85.0%	80.0%	85.1%	85.4%	84.9%
	% du Total		5.1%	6.0%	22.4%	51.4%	84.9%

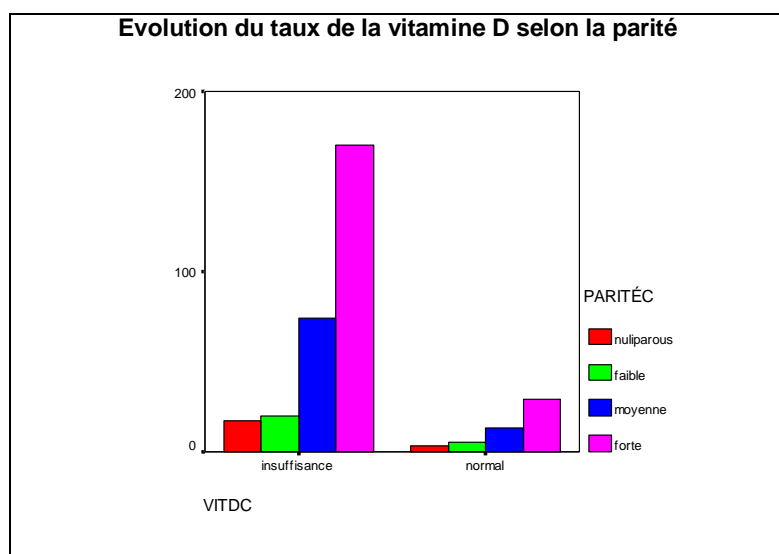


Figure 34: Evolution du taux de la vitamine D selon la parité

Le tableau ci-dessus permet de noter que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est similaire dans les quatre groupes. Elle est de 85% chez les nullipares, les patientes ayant 3 à 5 enfants et les patientes ayant plus de 5 enfants. Elle est de 80% chez les femmes ayant 1 à 2 enfants.

3.2.3. Allaitement

Le croisement des deux variables « dosages de la vitamine D » et « d'allaitement », a permis d'obtenir les résultats figurant dans le tableau 25

Tableau 25 : évolution du taux de la vitamine D en fonction de l'allaitement

	allaitement	Pas d'allaitement	total
Insuffisance en vitamine D	247 femmes 85%	15 femmes 71%	262
Pas d'insuffisance en vitamine D	43 femmes	6 femmes	47
total	290 femmes	21 femmes	311

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 85% chez les femmes qui allaitent et de 71% chez les femmes qui n'allaitent pas.

Le χ^2 est de 1,847, le degré de liberté= 1 et le p= 0,177.

Le lien entre allaitement et insuffisance en vitamine D n'est pas significatif (p= 0,177)

3.3. Prévalence de l'hypovitaminose D et IMC

Le croisement des deux variables « dosages de la vitamine D » et « I MC », a permis d'obtenir les résultats figurant dans le tableau 26 et la figure 35 suivants :

Tableau 26 : évolution du taux de la vitamine D selon l'IMC

			IMC		Total
			Normale IMC<30	Obese IMC>30	
Vit-D	insuffisance	effectif	158	130	288
		% vit-D	54,9%	45,1%	100.0%
		% IMC	81.4%	90.3%	85.2%
		% du Total	46.7%	38.5%	85.2%

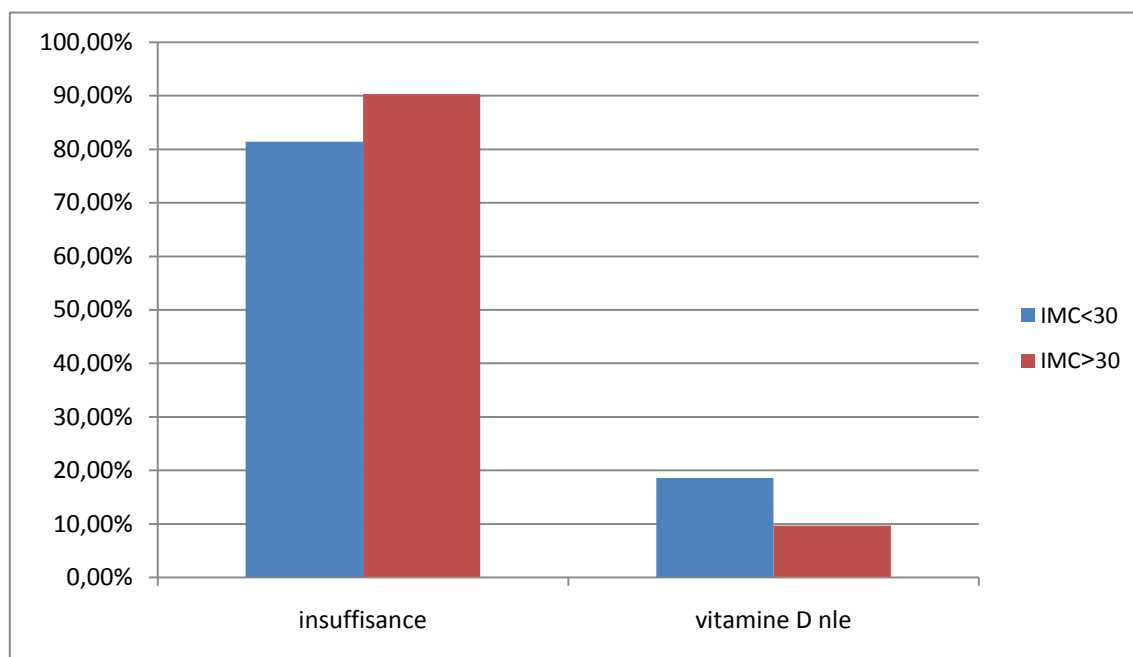


Figure 35: répartition des femmes selon le taux de la vitamine D et de l'IMC.

Les femmes obèses semblent plus concernées par l'insuffisance en vitamine D : 81.4% des femmes ayant un IMC< 30 sont en insuffisance alors que 90.3% des femmes ayant un IMC>30 (obèses) le sont.

3.4. Prévalence de l'hypovitaminose D et habitat

Le croisement des deux variables « taux de vitamine D » et « habitat » nous permet de retrouver les résultats figurant dans le tableau 27 et la figure 36 ci-dessous :

Tableau 27 : Evolution du taux de la vitamine D suivant la zone d'habitation :

			habitat		Total
			Urbain	Rural	
VitD	insuffisance	effectif	217	71	288
		% vit-D	75.3%	24.7%	100.0%
		% habitat	86.5%	81.6%	85.2%
		% du Total	64.2%	21.0%	85.2%

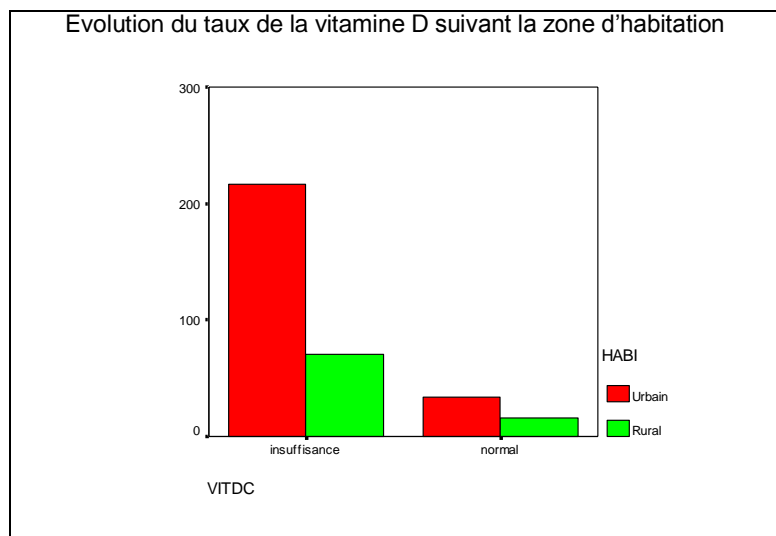


Figure 36 : Evolution du taux de la vitamine D selon la zone d'habitation

Leur analyse nous permet de remarquer que parmi les patientes vivant en zone urbaine: 86.5% ont une insuffisance en vitamine D, contre 81.6% chez celles vivant en zone rurale

3.5. Prévalence de l'hypovitaminose D et phénotype

Pour connaître la répartition des individus selon le taux de la vitamine D et le teint, nous avons croisé les deux variables et avons obtenu les résultats représentés sur le tableau 28 et la figure 37 suivants :

Tableau 28 : évolution du taux de la vitamine D suivant le phénotype

			phénotype			Total
			clair	mat	brun	
VitD	insuffisance	effectif	143	127	18	288
		% vit-D	49.7%	44.1%	6.3%	100.0%
		% teint	84.6%	84.7%	94.7%	85.2%
		% du Total	42.3%	37.6%	5.3%	85.2%

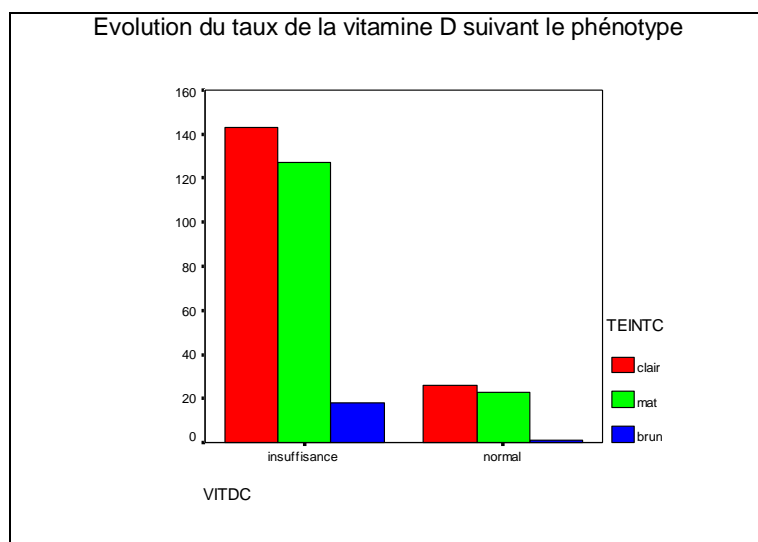


Figure 37 : Evolution du taux de la vitamine D suivant le phénotype

Nous constatons que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est similaire chez les patientes à peau claire patientes à peau mate. Elle est de 84.6%.

Dans le groupe patientes à peau brune, le taux d'insuffisance en vitamine D est plus élevé, il est de 94.7%, cependant l'effectif dans ce groupe est faible (6,3%).

3.6. Prévalence de l'hypovitaminose D et niveau d'instruction

L'évolution du taux de vitamine D suivant le niveau d'instruction est résumée dans le tableau 29 et la figure 38 suivants :

Tableau 29 : évolution du taux de la vitamine D suivant le niveau d'instruction

			niveau				Total
			aucun	primaire	moyen	univers	
Vit D	insuffisance	Effectif	163	73	44	8	288
		% vit-D	56.6%	25.3%	15.3%	2.8%	100.0%
		% niveau	84.0%	89.0%	81.5%	100.0%	85.2%
		% du Total	48.2%	21.6%	13.0%	2.4%	85.2%

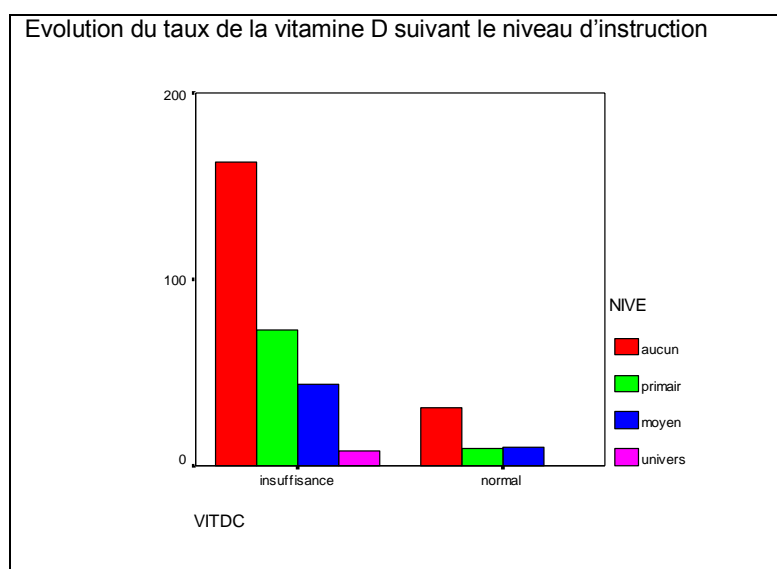


Figure 38: Evolution du taux de la vitamine D suivant le niveau d'instruction

Leur analyse nous permet de constater que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est aussi élevée chez les femmes analphabètes (84%) que chez celles ayant un niveau primaire (89 %), et celles ayant un niveau moyen (81.5%).

Elle est de 100 % chez les patientes ayant un niveau universitaire, dont l'effectif n'est cependant que de 2,8%.

3.7. Prévalence de l'hypovitaminose D et ration calcique journalière

L'évolution du taux de vitamine D en fonction de la ration calcique journalière est résumée dans le tableau 30 et la figure 39 qui suivent.

Tableau 30 : évolution du taux de vitamine D en fonction de la ration calcique journalière

			Ration calcique quotidienne en mg/ j				Total
			Carence Ca<500	Insuffisance 500<Ca<700	Moyenne 700<Ca<800	normale Ca>800	
Vit D	insuffisance	Effectif	167	88	14	19	288
		% vit-D	58.0%	30.6%	4.9%	6.6%	100.0%
		% calcium	84.8%	87.1%	77.8%	86.4%	85.2%
		% du Total	49.4%	26.0%	4.1%	5.6%	85.2%

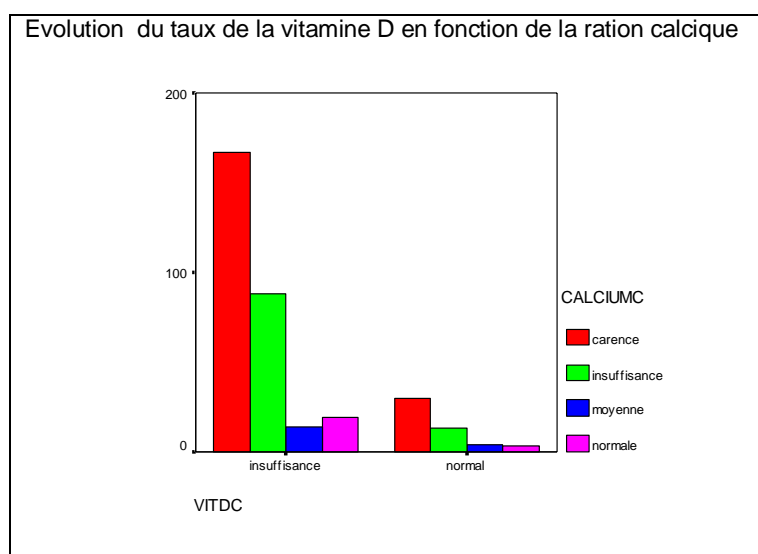


Figure 39: Evolution du taux de la vitamine D fonction de la ration calcique quotidienne

Leur analyse nous a fourni les informations suivantes : La prévalence de l'hypovitaminose est élevée chez les femmes ayant une ration calcique estimée à moins de 500mg (carence), et celles ayant une ration calcique entre 500 à 700mg (insuffisance). Elle est respectivement de 84.8% et 87.1%. Elle n'épargne pas Les femmes ayant une ration calcique supérieure à 800mg (normale), dont la prévalence est de 86.4%.

3.10. Prévalence de l'hypovitaminose D et saison de recrutement

3.10.1. Variation du taux de la vitamine D selon les saisons

La répartition de l'effectif recruté durant les différentes saisons est pratiquement la même, soit environ 25% pour chacune des quatre saisons

- En automne

	n	moyenne	Ecart type
Taux de la vitamine D	85	13.7604	5.26625
Valide N	85		

Durant cette saison 85 femmes ont été recrutées

Leur valeur moyenne en vitamine D sérique est basse, elle est de **13,76ng/ml**

- En hiver

	n	moyenne	Ecart type
Taux de la vitamine D	79	15.1790	3.91725
Valide N	79		

Durant cette saison 79 femmes ont été recrutées

Leur valeur moyenne en vitamine D sérique est de **15,17ng/ml**

- Au printemps

	n	moyenne	Ecart type
taux de la vitamine D	89	11.7235	4.08619
Valide N	89		

Durant cette saison 89 femmes ont été recrutées

Leur valeur moyenne en vitamine D sérique est basse, elle est de **11,72ng/ml**

- En été

	n	moyenne	Ecart type
taux de la vitamine D	85	17.1818	6.18157
Valide N	85		

Durant cette saison 85 femmes ont été recrutées

Leur valeur moyenne en vitamine D sérique est de **17,18ng/ml**.

La variation du taux de la vitamine D selon les saisons est représentée dans la figure 40 ci-dessous :

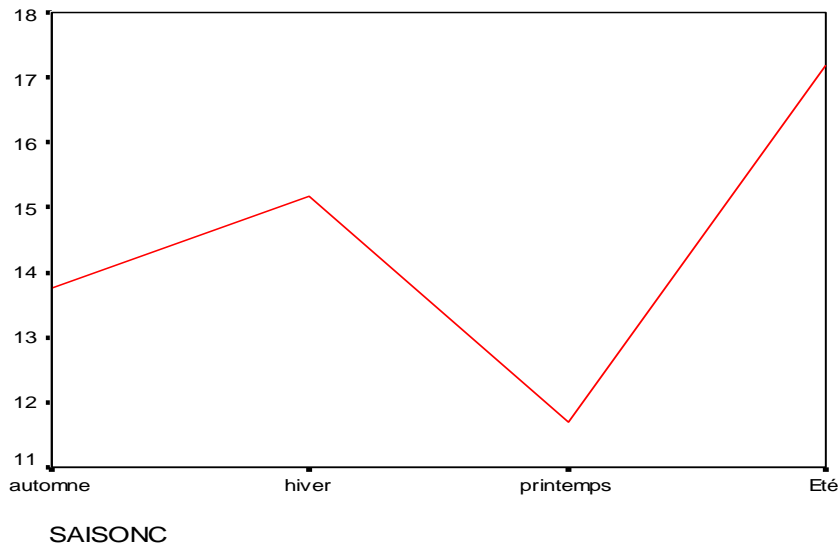


Figure 40: Variation du taux moyen de la vitamine D pendant les quatre saisons

Les taux les plus faibles sont observés en hiver et au printemps et les taux les plus élevés en été.

3.10.2. Variations du taux de la vitamine D selon le seuil et la saison de recrutement

Est représenté dans le tableau 31 qui suit

Tableau 31 : statut selon le seuil de 25(OH) D et de la saison de recrutement

Seuil de vitamine D	Printemps n : 89 °11.7235	Eté n : 85 °17.1818	Automne n : 85 °13.7604	Hiver n : 79 °15.1790
20 ng/ml	97,81%	69,42%	85,88%	89,48%
30ng/ml	100%	96,47%	100%	100%

° Taux moyen

Bien qu'insuffisants, les taux de vitamine D les plus élevés sont retrouvés en été, et les plus bas au printemps et à la fin de l'hiver.

Avec une différence significative entre la saison d'été et d'hiver ($p < 10^{-6}$)

3. Etude des odds ratios en analyse univariée

L'étude des odds ratio en uni varié a concerné 9 variables, il s'agit de l'âge, de la durée de la ménopause, de la ration calcique, de la parité, de l'habitat, de l'instruction, du phénotype, de l'IMC et de la saison. L'évaluation de l'action de chaque facteur de risque sur l'hypovitaminose D par analyse univariée est résumée dans le tableau 32 ci-dessous

Tableau 32 : Odds-ratios pour les variables liées à l'hypovitaminose D dans une analyse univariée

Variables	insuffisance en vitamine D (%)	uni-varié		
		O.R	IC 95%	P value
Age (ans)				
45 à 55	28.7	1.754	0.982 à 1.830	
56 à 65	43.6	0.984	0.949 à 1.020	
65>	27.7	1.903	1.033 à 1.986	0.1
Age-m (ans)				0.455
< 5 ans	24.1	1.01	0.963 à 1.058	0.453
5 à 10 ans	20.7	1.035	0.976 à 1.098	0.142
> 10 ans	55.2	1.970	1.933 à 3.980	0.060
calcium (mg/l)				
< 500	58.2	1.002	0.965 à 1.040	0.59
500 à 700	30.2	0.986	0.950 à 1.022	0.83
700 à 800	5.2	1.029	0.919 à 1.153	0.426
> 800	6.4	1.018	0.927 à 1.117	0.495
Parité				
0	6.1	1		
1 à 2	7.6	0.968	0.949 à 1.088	0.459
3 à 5	25	1.04	0.984 à 1.098	0.084
> 6	59.1	0.989	0.951 à 1.028	0.394
Habitat				
Urbain	74.4	1		
Rural	25.6	1.007	0.963 à 1.53	0.498
N.Instruction				
Aucun	57.3	1.003	0.966 à 1.041	0.567
Primaire	24.1	1.01	0.963 à 1.058	0.453
Moyen universitaire	16.2	0.987	0.946 à 1.029	0.507
universitaire	2.4	0.97	0.951 à 0.988	0.784
Teint				
Clair	50	1	0.963 à 1.038	0.625
Mat	43.9	1.007	0.970 à 1.046	0.472
Brun	5.8	0.969	0.995 à 0.988	0.556
BMI				
< 30	30.8	1		
> 30	69.2	0.675	0.198 à 0.975	0.124
Saison				
Automne	25	1.008	0.963 à 1.055	0.48
Hiver	24.1	1.961	1.938 à 2.985	0.067
printemps	27.1	2.334	1.996 à 3.985	0.000
Été	23.8	1.077	1 à 1.149	0.633

L'analyse des paramètres retenus chez les femmes présentant un statut en vitamine D normal par rapport à celles présentant une hypovitaminose D met en évidence un risque d'hypovitaminose pour la saison du printemps ($p < 10^{-6}$). Le lien possible entre l'âge supérieur à 65ans ($p < 0.1$), l'ancienneté de la ménopause supérieure à 10 ans ($p < 0.06$), et la saison d'hiver ($p < 0.067$) pour lesquels le risque est multiplié par 2, sans pouvoir être affirmé, reste cependant plausible, vu que cette tendance atteint presque la signification statistique.

Le port de voile est une variable difficile à analyser, vu que la majorité des femmes le portent (223/ 338).

5. Etude des facteurs de risque en analyse multivariée

Sur un total de 13 variables explicatives identifiées au départ, 9 ont été retenues facteurs de risque pour l'estimation du modèle par la régression logistique. Ce sont, l'âge, la durée de la ménopause, la ration calcique, la parité, l'habitat, le niveau d'instruction, le phototype, l'IMC et les saisons. Le tableau 33 ci-dessous résume les résultats obtenus

Tableau 33 : Résultats de la régression logistique multiple

Variabes	Odds-ratio	IC à 95%	P
Age (ans)			
45à55	0.753	0.139 - 4.084	0.743
56à65	1.487	0.309 - 7.155	0.621
>à65	1.464	0.297 - 7.209	0.639
Age ménopause			
< à 5	1.376	0.437-4.333	0.585
>à 5	1.85	1.150-3.270	0.080
Calcium (mg/l)			
< à 500	0.921	0.212- 4.009	0.913
500 à 700	1.438	0.308-6.7	0.644
> à 700	0.327	0.048-2.202	0.251
Parité			
1 à 2	0.417	0.09-1.943	0.265
3 à 5	1.206	0.327-4.442	0.778
> à 6	1.012	0.439-2.332	0.977
Habitat en urbain	1.173	0.524-2.626	0.698
Teint			
Clair	0.49	0.057-4.253	0.518
mat	0.512	0.058-4.494	0.546
IMC> 30	0.541	0.248-1.178	0.122
Saison			
Automne	1.322	1.271-3.184	0.450
Hiver	3.506	1.463-8.405	0.002
printemps	23.054	4 .999-106.328	0.000

Les facteurs de risque indépendants d'hypovitaminose D qui se dégagent de l'étude multi variée sont : la saison d'hiver ($p=0,002$) et la saison du printemps. L'ancienneté de la ménopause supérieure à 5 ans(0,08) atteint la limite de la signification.

Concernant les variables restantes, non significatives dans le modèle, leur degré d'influence sur l'hypovitaminose D est semblable.

6. Etude de la corrélation entre le taux de vitamine D et de PTH

6.1. Dosage de la PTH sérique

La concentration moyenne de la parathormone (PTH) est de **60,86 ± 20,85 pg/ml**
Avec des extrêmes de 4-143,5pg/ml

La répartition des patientes selon le dosage de la PTH est représentée dans le tableau 34 et la figure 41 ci-dessous :

Tableau 34: Répartition de l'échantillon selon le dosage de la PTH.

PTH sérique en pg/ml	effectif	pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Inférieur à 65	194	57,4	59,1	59,1
Supérieur à 65	134	39,6	40,9	100,0
Total	328	97,0	100,0	
Manque	10	3,0		
Total	338	100,0		

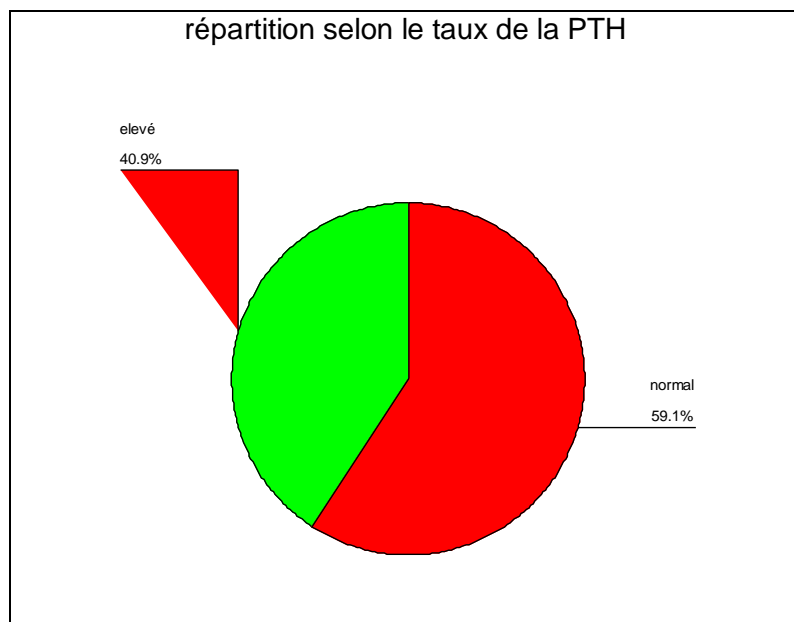


Figure 41 : répartition des femmes selon le taux de la PTH

La répartition des patientes selon le dosage de la PTH montre que 59.5% ont un dosage normal de la PTH, et 40.5% ont un dosage élevé de la PTH (supérieur à 65pg/l).

6.2. Corrélation entre taux de vitamine D et taux de PTH

Pour connaître la répartition des individus selon le dosage de la vitamine D et de la PTH, nous avons croisé les deux variables et avons obtenu les résultats représentés dans le tableau 35 et la figure 42 ci-dessous :

Tableau 35 : Evolution du taux de la Vitamine D suivant le taux de la parathormone :

			PTH en pg/ml		Total
			<65pg/ml	>65pg/ml	
Vit D insuffisance	effectif		160	118	278
	% vit-D		57.6%	42.4%	100.0%
	% PTH		82.5%	88.1%	84.8%
	% du Total		48.8%	36.0%	84.8%

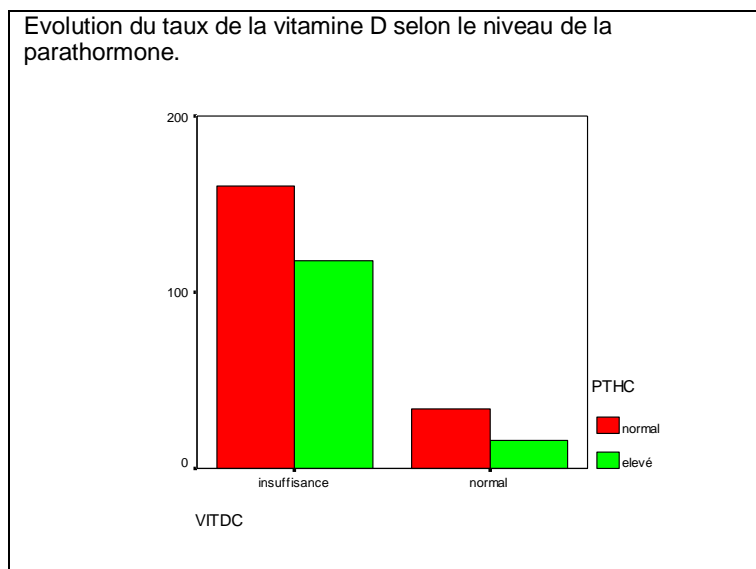


Figure 42 : Evolution du taux de la vitamine D selon le niveau de la parathormone.

Parmi les femmes ayant une insuffisance en vitamine D

58% ont un dosage normal de la PTH

42 % ont un dosage élevé de la PTH.

Il existe une corrélation sensiblement inverse modérée entre PTH et 25 (OH) D :

$$r = - 0.1143 \quad p = 0.039.$$

La PTH moyenne est de 63,69±24,40 pg/ml dans le groupe des femmes carencées en vitamine D et de 50,59±13,15pg/m chez les femmes non carencées.

Courbe d'ajustement de LOWESS (Locally Weighted Scatter plot Smoothing) de Cleveland et Devlin (1988). La méthode de LOWESS est une technique permettant de déterminer la forme de la fonction qui récapitule le mieux la parcelle de terrain d'éparpillement entre 2 variables continues. La méthode exige l'entrée de « lisser le paramètre, » qui est la fraction de la causalité des données qui est employée autour de chaque point.

Des corrélations entre les variables ont été calculées en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson. La régression et le Scatterplot localement pesés lissant (parcelle de terrain de régression de LOWESS) ont été utilisés pour évaluer l'association entre 25 (OH) D et PTH.

La méthode de régression paramétrique Lowess a permis d'étudier La relation entre la 25 (OH) vit D et la PTH qui est présentée dans la figure 43 qui suit :

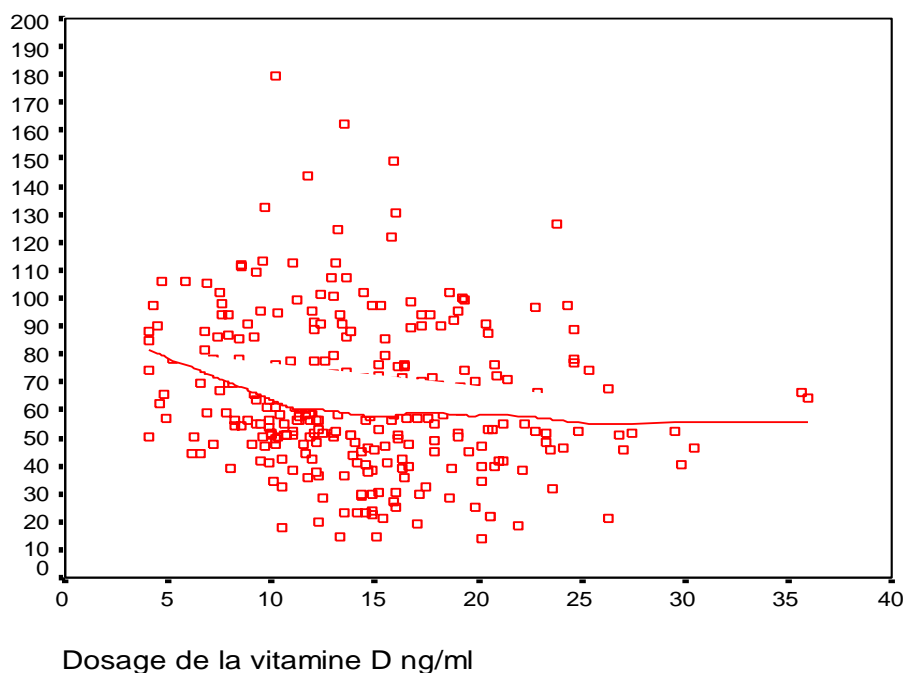


Figure 43: courbe d'ajustement de LOWESS à 50%

Il existe une relation inverse entre les deux paramètres.

Le graphique peut être décomposé en deux parties:

- La première, à gauche, montre une courbe présente pour les valeurs basses de 25 (OH) vit D.
- la seconde, à droite, montre un plateau relatif aux valeurs plus élevées de 25(OH) vit D pour laquelle, en moyenne, la PTH ne s'abaisse plus et il n'existe donc plus d'hyperparathyroïdie secondaire.

La valeur seuil déterminée ainsi est de l'ordre de 25 à 30 ng/ml, indiquant qu'en deçà, la PTH tend à monter. Comme il a déjà été dit, ces résultats montrent que le taux de la 25 (OH) vit D à recommander est d'au moins cette valeur de 25 ng/ml qui est observée dans moins de 10 % de la population étudiée. La Courbe d'ajustement ou LOWESS test montre un point *d'inflexion* à 25ng/ml. Alors que la littérature suggère, que le taux sérique de 30 ng/ml est celui qu'il faut recommander à tous les individus. Il n'existe aucune certitude qu'individuellement, cet objectif soit indispensable, nécessaire, ni d'ailleurs suffisant. A cet égard, l'examen de la courbe figurant la relation entre 25(OH) vitamine D et PTH démontre qu'un certain nombre de sujets qui n'atteignent pas cette valeur, n'ont pas d'hyperparathyroïdie secondaire, tandis que quelques individus l'atteignant ont néanmoins des taux supranormaux de PTH. Cette constatation n'est pas surprenante ; la concentration de vitamine D n'est pas le seul déterminant du taux de PTH ; bien d'autres facteurs entrent en ligne de compte, en particulier la quantité de calcium ingéré, absorbé et retenu par chaque individu. (205)

Les résultats observés concernant la corrélation entre le taux de la PTH par rapport à ceux de la vitamine D (corrélation imparfaite) nous incite à étudier en sus les effets de la ration calcique.

Ration calcique et taux de Vitamine D/ PTH

Le taux de PTH a été mesuré dans trois sous-groupes, groupe I : carence en vitamine D (4ng/ml<vitamine D<10ng/ml), groupe II : insuffisance en vitamine D (20ng/ml <vitamine D>10ng/ml) et groupe III vitamine D normale > 20ng/ml et dans chaque sous groupe, les femmes sont réparties selon leur apports en calcium (carence, insuffisance, apport moyen, ou normal)

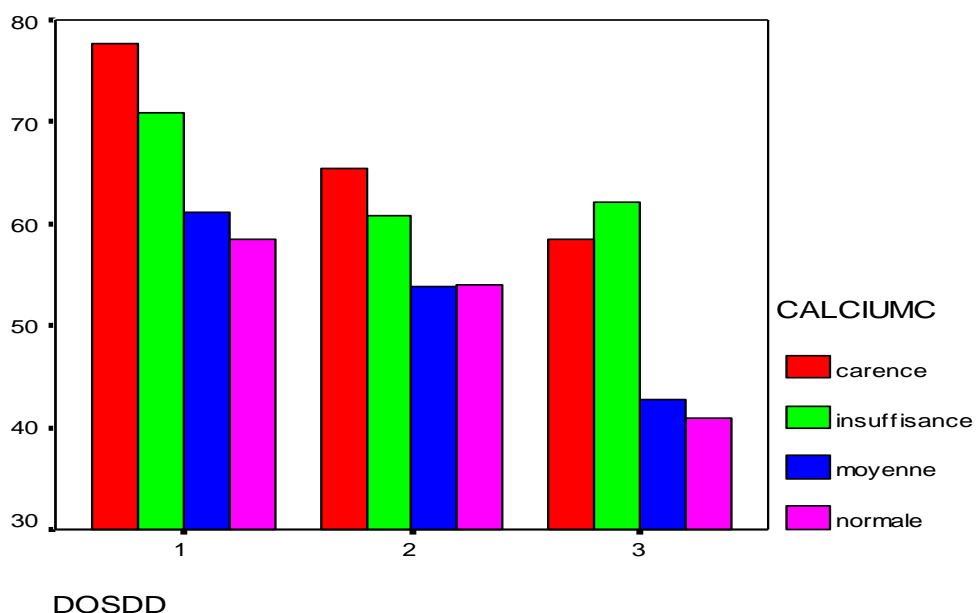


Figure 44: Taux moyen de la PTH fonction du statut de la vitamine D et ration calcique

- 1: vitamine D : de 4 à 10 ng/ml
- 2: vitamine D : de 10 à 20 ng/ml
- 3: vitamine D : supérieure à 20 ng/ml

L'analyse tend à montrer que les besoins en calcium sont variables et dépendent du statut de la vitamine D. Ils sont d'autant plus importants que le taux de vitamine D est bas ; chez les personnes avec un taux de vitamine D bas (groupe I), le taux de PTH est plus élevé quand la consommation calcique est basse, un taux de vitamine D normal (groupe III) est suffisant pour maintenir un taux de PTH normal quel que soit la consommation calcique. Cependant une consommation élevée de calcium est insuffisante pour maintenir un taux de PTH normal en cas d'insuffisance en vitamine D. Une alimentation pauvre en calcium est un facteur aggravant la carence en vitamine D.

La corrélation entre vitamine D et PTH dépend donc d'autres paramètres avec une place importante pour le calcium.

7. Etude de la corrélation entre le taux de vitamine D et la densité minérale osseuse

Pour étudier l'influence de la vitamine D sur le statut densitométrique, nous procédons dans un premier temps à l'étude des corrélations entre taux de vitamine D et valeur de la DMO dans un deuxième temps à l'étude des corrélations entre taux de la vit D et statut densitométrique

➤ Etude des corrélations entre taux de vitamine D et valeur de la DMO se fera au niveau des deux sites

Les résultats sont portés dans le tableau 36 suivant

Tableau 36 : corrélation entre vitamine D, DMO_r, DMO_h

	Vit-D	PTH
DMO _r	r=0.0515 P= 0.353	r=-0.0516 P= 0.352
DMO _h	r=0.0571 P= 0.303	r=-0.0775 P= 0.162

On ne retrouve pas de corrélation entre taux de la 25(OH) D et valeur de la Densité Minérale Osseuse au niveau du rachis (DMO_r) et au niveau de la hanche (DMO_h).

➤ **L'étude des corrélations entre taux de vitamine D et valeur de la DMO au niveau des deux sites en fonction du statut densitométrique**

- **Au niveau du rachis**

L'étude de l'influence de la vitamine D sur la densitométrie au rachis est résumée dans le tableau 37 et la figure 45 suivants

Tableau 37 : Evolution du taux de la Vitamine D suivant la DMO au rachis:

			DMO rachis			Total
			ostéoporose	ostéopénie	normale	
Vit D	insuffisance	effectif	94	103	91	288
		% vit-D	32.6%	35.8%	31.6%	100.0%
		% DMO r	87.0%	81.7%	87.5%	85.2%
		% du Total	27.8%	30.5%	26.9%	85.2%

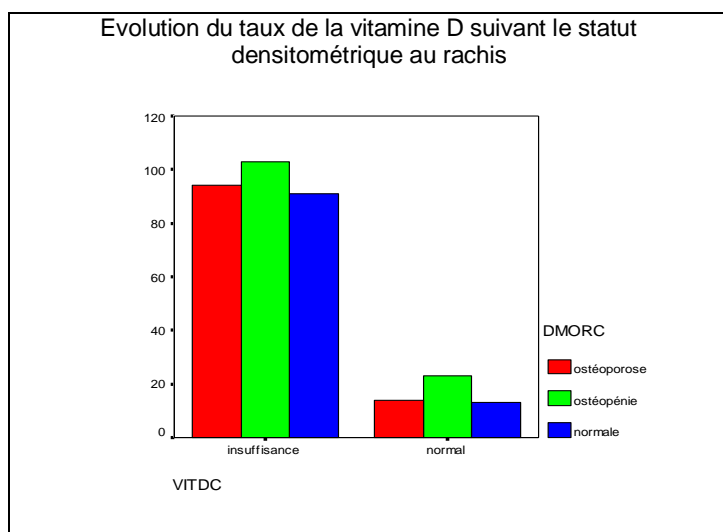


Figure 45 : Evolution du taux de la vitamine D suivant le statut densitométrique au rachis

Les femmes présentant une ostéoporose, une ostéopénie, une DMO normale ont une insuffisance en vitamine D dans respectivement : 87%, 81,7%, 85,2% des cas

Quelque soit le statut densitométrique au niveau du rachis, l'insuffisance en vitamine D est fréquente.

- **Au niveau de la hanche**

L'étude de l'influence de la vitamine D sur la densitométrie à la hanche est résumée dans le tableau 38 et la figure 46 suivants

Tableau 38 : Evolution du taux de la Vitamine D suivant la DMO à la hanche:

			DMO hanche			Total
			Ostéoporose	ostéopénie	normale	
Vit D	insuffisance	Effectif	36	95	157	288
		% vit-D	12.5%	33.0%	54.5%	100.0%
		% DMO h	81.8%	81.9%	88.2%	85.2%
		% du Total	10.7%	28.1%	46.4%	85.2%

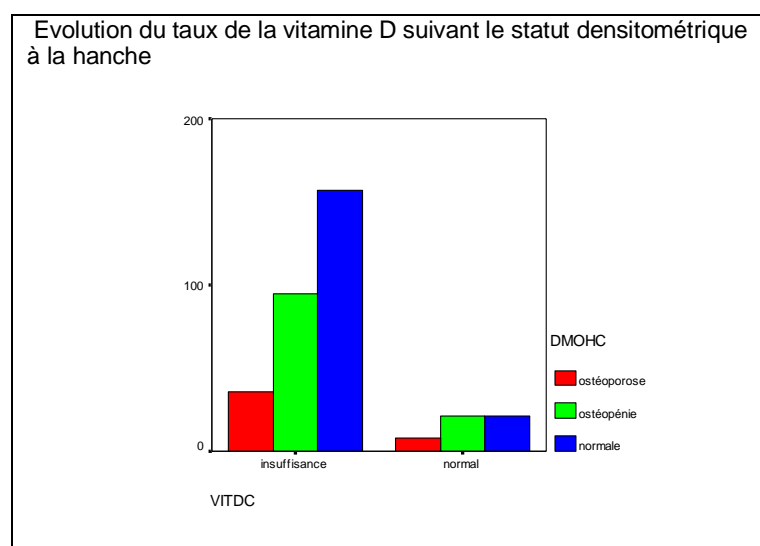


Figure 46: Evolution du taux de la vitamine D suivant le statut densitométrique à la hanche

Nous constatons que 81.8% des femmes ostéoporotiques ont une insuffisance en vitamine D, et que 81.9% des femmes ostéopéniques ont une insuffisance en vitamine D, et que 85.2% des femmes à DMO normale ont une insuffisance en vitamine D.

L'insuffisance en vitamine D concerne la majorité des femmes quelque soit leur statut densitométrique au niveau de la hanche.

L'étude globale des corrélations entre le taux de vitamine D et les valeurs de la DMO selon le statut densitométrique de la population étudiée chez les femmes présentant une insuffisance en vitamine D au seuil de 20ng/ml est représentée dans le tableau 39 suivant

Tableau 39 : influence de la vitamine D sur la densité minérale osseuse

	Ostéoporose n= 112 Vit D moyenne : 14,08ng/ml	Ostéopénie n= 129 Vit D moyenne : 14,83ng/ml	DMO normale n= 97 Vit D moyenne : 14,19ng/ml
BMD rachis	0,660	0,836	0,994
r	0,15	0,11	0,05
p	0,10	0,10	0,30
BMD hanche	0,718	0,839	0,938
r	0,06	0,01	0,03
p	0,30	0,30	0,30

Dans l'analyse globale, aucune corrélation n'est retrouvée entre taux de la 25(OH) D et la valeur DMO au rachis et à la hanche mais on retrouve une valeur à la limite de la signification ($p=0,10$) au niveau du rachis chez les femmes ostéoporotiques et ostéopéniques

IV - DISCUSSION

1. Prévalence de l'hypovitaminose D

De nombreuses études ont évalué la prévalence de l'insuffisance en vitamine D.

Le seuil de définition de l'insuffisance adopté est variable d'une étude à une autre et explique la difficulté d'interprétation des résultats.

Dans la plupart des études, les définitions retenues sont :

- Pour l'insuffisance: des concentrations de 25hydroxyvitamine D égales ou inférieures à : 20 ou 30 ng/ml (50 ou 75 nmol/l) et
- Pour la carence: une concentration égale ou inférieure à 10 ng/ml (25 nmol/l). (206)

Les anciennes études utilisaient des seuils d'insuffisance en vitamine D assez bas (12ng/ml, 15ng/ml et 17,5ng/ml), actuellement les seuils utilisés sont de plus en plus élevés. Les seuils de 30 ng/ml et plus sont justifiés par le souhait de faire bénéficier les patients de l'effet de la vitamine D sur l'os, le muscle mais également sur l'immunité, la prévention des cancers, des infections et autres.

De récentes publications recommandent un taux de 25OHD supérieur à 80nmol/l (32ng/ml) ou au moins 50nmol/l (20 ng/ml) pour optimiser l'absorption calcique, éviter l'élévation du taux de l'hormone parathyroïdienne et réduire le risque de fractures non vertébrales.

Globalement, si le taux de 30ng /ml est retenu par la majorité des auteurs celui de 20ng/ml paraît le taux minimal acceptable (109, 170, 207, 208).

Nous avons opté pour le seuil de 25(OH) D inférieur à 20ng/ml (50nmol/l) pour porter le diagnostic d'insuffisance en vitamine D et celui de 12ng/ml pour celui de carence.

Les résultats obtenus mettent en évidence les points suivants.

- 1. Le taux d'insuffisance en vitamine D est impressionnant puisqu'il concerne 85,2% et contraste avec l'importance de l'ensoleillement et la latitude du pays (2650 d'heures d'ensoleillement/an en moyenne en région côtière , à 36°N).
- 2. Il est cependant influencé par les saisons : l'insuffisance en vitamine D étant plus importante en hiver.
- 3. La carence en vitamine D (vitamine D < 12ng/ml) concerne 116 femmes soit 34%.
- 4. Le déficit sévère avec un taux de vitamine D < 5ng/ml. intéresse dix femmes soit 3%. qui n'avaient aucun signe clinique, biologique suggérant une carence en vitamine D (hypocalcémie, hypophosphatémie).

Un rapport de 2009 de la Fondation internationale contre l'ostéoporose (IOF International Osteoporosis Foundation) montre que quel que soit la définition de l'insuffisance (seuil à 50 ou 75 nmol/l) l'apport en vitamine D est inadéquat chez une grande partie de la population mondiale.

L'insuffisance en vitamine D est fréquente chez les femmes ménopausées. Elle ne concerne pas uniquement celles qui vivent en institution. Elle varie selon les régions.

En Afrique du Nord

- **En Tunisie** Meddeb.N (158) retrouve chez 389 sujets des deux sexes âgés de 20 à 60 ans une insuffisance en vitamine D **au seuil de 15ng/ml** dans **47,6%**. Elle est plus fréquente chez les femmes ménopausées.

- **Au Maroc,**

Dans une série portant sur 100 femmes âgées de 40 ans et plus étudiées par Lazrak (146), une hypovitaminose est retrouvée chez 90% des patientes dont **66,66%** correspondait à une insuffisance et 33,33% à une carence. L'insuffisance en vitamine D était notée chez 89,79% des femmes ostéoporotiques et 88,23% des non ostéoporotiques.

Ces chiffres se rapprochent de ceux retrouvés par F.Allali (147) dans une étude portant sur 415 femmes en peri-ménopause. Ils sont estimés au seuil de **30ng/ml à 91%**. L'insuffisance en vitamine D aussi élevée que dans la précédente. Ce taux est relativement élevé alors que le dosage a été pratiqué en été, or on sait qu'il existe des variations saisonnières.

En Europe

-**En France**

L'étude SU.VI.MAX dirigée par Serge Hercberg (47) montre que l'insuffisance en vitamine D concerne la moitié des femmes ménopausées et toutes les personnes institutionnalisées. Parmi les 1579 sujets extraits de la cohorte 51% sont des femmes âgées en moyenne de 47 ans (35 à 65 ans). L'insuffisance en vitamine D est estimée au seuil de **31ng/ml à 78%** chez ces femmes.

Dans l'étude OFELY(134) portant sur 669 femmes ménopausées en bonne santé vivant à domicile. Selon qu'on considère un seuil de 30ng/ml ou de 20ng/ml (75 ou 50nmol/l), le taux d'insuffisance en vitamine D est respectivement de 73% et 35%.

L'étude EVIDANCE, Enquête Observationnelle sur l'insuffisance en vitamine D chez 2749 femmes ménopausées ostéoporotiques françaises prises en charge par le médecin généraliste et le rhumatologue retrouve au seuil de 30ng/ml une prévalence de l'insuffisance en vitamine D à **77%**.

-**En Belgique** Neuprez A (209) en 2007 après étude chez 1195 femmes ménopausées âgées de plus de 50ans a trouvé aux seuils <80nmol/l (32ng/ml),

<75nmol/l (30ng/ml) <50nmol/l (20ng/ml) une prévalence de l'insuffisance en vitamine D aux taux respectifs de 91,3%, 87,5%, 43,1% et 15,9%. Cette étude retrouve une forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez les femmes belges ménopausées ostéoporotiques supplémentées ou pas en vitamine D.

L'étude d'une cohorte en 2006 portant sur 8532 femmes européennes ménopausées âgées d'au moins 48 ans (135) montre qu'en Europe l'insuffisance en vitamine concerne près de 80%. Les femmes ménopausées françaises sont particulièrement touchées par le manque de vitamine D ; elle concerne 90% des femmes ménopausées.

Le sud de l'Europe n'est pas épargné (210). Une étude portant sur des italiennes de 60 à 80ans retrouve au seuil de 12 ng/ml une insuffisance en vitamine D chez 76% d'entre elles. Dans cette étude le pourcentage élevé, malgré le seuil bas, s'explique en partie par l'âge avancé des femmes.

De manière surprenante on constate que la carence est plus fréquente en Italie et en Espagne qu'en Norvège ou en Suède (211, 212).

Dans les pays scandinaves(118), les taux de vitamine D sont plus élevés que dans d'autres pays européens en raison probable du régime traditionnellement riche en poisson gras, et au recours fréquent aux suppléments multivitaminés et à l'huile de foie de morue (Islande).

Ce résultat a d'ailleurs été confirmé par l'étude MORE (133)

Aux Etats-Unis

L'insuffisance en vitamine D est retrouvée au seuil de 30ng/ml chez plus de la moitié des femmes nord américaines traitées pour ostéoporose (143) et également chez 53% des femmes ménopausées vivant à domicile, dans un climat très ensoleillé, au sud de la Californie (144).

Les données de l'enquête NHANES III (213) conduite de 1988 à 1994 aux USA chez 8104 femmes retrouvent une prévalence de l'insuffisance en vitamine D au seuil de 70nmol/l (28ng/ml) dans 55% des cas chez femmes caucasiennes de 40 à 59 ans et 58% chez les femmes de plus de 60 ans.

La supplémentation des aliments en vitamine D aux USA est plus répandue que dans d'autres pays, expliquant la prévalence relativement basse de la carence en vitamine D.

Une étude internationale conduite dans 18 pays (149), au nord, au centre et au sud de l'Europe, au Moyen orient, en Amérique latine en Asie et Australie chez 2589 femmes ménopausées âgées de 41 à 96 ans recrutées de mai 2004 à avril 2005 a estimé au seuil de 30ng/ml 64% d'insuffisance en vitamine D.

Chez les femmes ménopausées, l'insuffisance en vitamine D, est donc répandue sur tous les continents.

Elle est de plus en plus mise en évidence dans les populations africaines et moyen-orientales où elle est considérée parmi les 5 maladies les plus prévalentes de l'enfance.

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est fréquente dans notre étude. Son incidence se rapproche de celle retrouvée au Maroc (146,147) et en Tunisie (158), au moyen orient (138,139, 140) et en Inde (141). Elle est plus fréquente qu'en Europe et aux Etats Unis, malgré notre latitude plus proche de l'équateur. D'autres facteurs sont incriminés comme : les saisons, le phototype, le type d'habitation, l'activité sportive, le type vestimentaire, les apports alimentaires en vitamine D, l'âge, l'indice de masse corporelle, l'ancienneté de la ménopause, la parité et niveau d'instruction qui font l'objet d'une analyse.

2. Facteurs de risque de l'hypovitaminose D

2.1. Saisons

Une faible exposition au soleil favorise un faible taux de vitamine D.

Des études menées dans différentes régions du monde chez des femmes ménopausées décrivent des variations saisonnières du taux de 25(OH) D avec un taux minimal observé en hiver (17, 48, 49, 50, 51,157).

L'insuffisance en vitamine D contraste avec l'importance de l'ensoleillement en Algérie, 2650 d'heures d'ensoleillement/an en moyenne en région côtière, et une latitude à 36°N.

Globalement importante, l'insuffisance en vit D suit des variations saisonnières avec un statut en 25OHD plus élevé en été.

L'étude de la prévalence de l'insuffisance en vitamine D de la série montre une différence significative entre la saison d'été et d'hiver (69,42% en été / 89,48% des cas en hiver : $p < 10^{-6}$).

Dans l'étude la saison de printemps est significativement associée à l'insuffisance en vitamine D ($p < 10^{-6}$) avec un OR de 2,3 (1,99- 3,98). Le lien entre hypovitaminose D et la saison d'hiver est proche de la signification ($p < 0,067$) avec un OR de 2 (1,93- 2,98). Après ajustement aux autres variables, les saisons d'hiver et de printemps apparaissent comme des facteurs prédictifs indépendants de l'insuffisance en vitamine D.

Des variations saisonnières du taux de 25(OH) D avec un taux minimal observé en hiver ont été rapportées dans différentes régions du monde chez des femmes ménopausées.

Une étude **internationale** menée par NO. Kuchuk et al (115) sous différentes latitudes en 2008 chez 7441 femmes ménopausées ostéoporotiques montrent que la prévalence globale de la carence pour un seuil de la 25OHD < 25nmol/l (10ng/ml) est de 5,9% en hiver, et de 3% en été ; la prévalence de l'insuffisance au seuil 75nmol/l (30ng/ml) est de 78,8% en hiver et de 72,5% en été

En Australie une étude portant sur des femmes de plus de 50 ans a montré que 42% ont un taux de 25OHD inférieur à 50nmol/l (20ng/ml) et 10% un taux inférieure à 28nmol/l (11,5ng/ml). La proportion des personnes carencées augmente respectivement de 51% et de 14% lorsque les mesures sont effectuées en hiver (51)

Cette constatation a également été faite :

-En France (17); dans l'étude observationnelle de Cock et al chez 1292 femmes ménopausées âgées de 52 à 94 ans. Le taux sérique moyen de 25OHD est le plus élevé en été et le plus faible en hiver

- En Roumanie D. Grigorie (49) en 2005 dans son étude sur 834 femmes ménopausées ostéoporotiques non traitées trouve une variation saisonnière significative ($p < 0,05$). Les valeurs les plus basses ayant été retrouvées à la fin de l'hiver.

- Cette constatation a également été faite en Hongrie par Bhattoa HP et al (50) en 2004 dans une étude intéressant 319 femmes ménopausées. La prévalence de la vitamine D avec un seuil à 50nmol/l (20ng/ml) retrouvée dans 56,7%. La prévalence de l'insuffisance en vitamine D durant le printemps, l'été, l'automne et l'hiver est respectivement de 71%, 46,3%, 49,4%, et 56,7%. Il existe une variation saisonnière significative.

Dans une étude concernant 35 pays dont la France, Johnell et ses collaborateurs mettent en évidence l'influence significative de l'exposition solaire sur le risque de fractures de la hanche chez les femmes ménopausées de plus de 50 ans.

Au Japon, Ono. Y (52) en 2005 dans leur étude chez 197 sujets normaux du Tokai (altitude 35,3 N), retrouve une variation saisonnière : le taux le plus faible étant retrouvé en hiver et le plus élevé en été (15,1±7,1ng/ml en mars ; 21,5±5,5ng/ml en juin ; 31,6±5,6ng/ml en septembre ; 23,1±5,3ng/ml en décembre. L'hypovitaminose D (<20ng/ml) était respectivement de 86,7%, 33,4%, 1% et 26% en mars, juin, septembre et décembre. L'insuffisance en vitamine D est importante au Japon en hiver même en région ensoleillée.

2.2. Phototype

Le phototype est un facteur de risque souvent mis en cause. Les sujets peau brune et noire (phototype élevé) synthétisent moins de vitamine D pour une exposition identique comparativement à une peau claire. Elle concerne principalement les migrants dont le phototype n'est pas adapté à l'environnement.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative du taux d'insuffisance en vitamine D entre les femmes à peau claire ($p < 0,6$), mate ($p < 0,4$) et brune ($p < 0,5$).

L'insuffisance d'exposition au soleil et le port de voile (323 femmes sur 338, soit dans 95%) pourraient expliquer l'absence de différence.

Cette association a été retrouvée aux Etats-Unis dans des populations composées de plusieurs ethnies.

-dans l'enquête NHANES III(213) : les taux de vitamine D étaient significativement plus élevés chez les femmes à peau blanche (76nmol/l) les hispaniques (56,7nmol/l $p < 0,001$) les sujets à peau noire (45,3nmol/l $p < 0,001$).

-dans l'étude de G. Guardia (214) en 2008, la proportion des personnes de couleur de peau noire présentant une insuffisance en vitamine D est significativement plus élevée que celle des personnes à peau claire : elle est retrouvée pour des seuils de 15, 20 et 30ng/ml respectivement dans 35%, 60% et 88% versus 15%, 32% et 72% ($p < 0,001$).

2.3. Type d'habitation

Aucune corrélation entre insuffisance en vitamine D et lieu d'habitation n'a été retrouvée dans l'étude. Pour la grande majorité, les femmes habitant en milieu urbain, vivent en appartement, et s'exposent peu ou pas au soleil.

Dans les pays du Moyen Orient, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est élevée (215). Les causes sont multiples et le type d'habitat est fréquemment retrouvé comme facteur de risque indépendant (154, 215,216).

Fonseca V et al (216) avait retrouvé une corrélation entre le taux de vitamine D et le lieu d'habitation : le taux de vitamine D étant plus bas chez les femmes saoudiennes vivant dans un appartement que chez les femmes habitant dans une villa ou en zone rurale.

Gannage et al (215, 154), ont montré dans deux études libanaises différentes que le déficit en vitamine D était plus fréquent chez les femmes habitant en ville. La vie urbaine était un facteur prédictif de carence en analyse multivariée Les personnes vivant en milieu rural ou en maison avaient plus facilement la possibilité de s'exposer au soleil, à l'abri des regards.

2.4. Activité sportive

Aucune des 338 femmes de l'étude n'a une activité physique en plein air.

Le faible niveau d'activité physique est un des facteurs de risque identifié dans la responsabilité d'une carence en vitamine D, les concentrations les plus basses du taux de vitamine D sont constatées chez les sujets déclarant une activité physique faible (217).

L'étude NHANES III montre également des chiffres très significatifs en ce sens. Ainsi, en fonction des quartiles on trouve 28,7% des personnes pratiquant une activité

physique dans le quartile supérieur (supérieur à 32ng/ml), 20,9% dans le quartile 24,4 à 32ng/ml, 16,6% dans le quartile 17,8 à 24,4ng/ml et enfin on ne dénombre plus que 11,7% dans le quartile inférieur (inférieur à 17,8ng/ml). Cette association est statistiquement significative avec un $p > 0,001$. Les auteurs constatent que les personnes ayant l'habitude de faire du sport sont amenées à pratiquer plus souvent des activités en plein air que les personnes sédentaires. De plus la perte d'autonomie, définie par la difficulté de réaliser des activités quotidiennes est un facteur de risque. A l'inverse passer plus de deux heures par jour à des loisirs de plein air (jardinage, marche à pieds) est un facteur protecteur (168)

2.5. Type vestimentaire

La quasi-totalité des femmes (95%) recrutées portent un voile qui empêche une exposition adéquate au soleil, il leur couvre tout le corps, seules les mains et le visage sont découverts. Le port de voile n'a donc pas pu faire l'objet d'une étude comparative. La faible exposition au soleil pour un apport adéquat en vitamine D ne semble suffisante que pendant l'été.

Quelques études se sont intéressées au type vestimentaire.

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus élevée chez les femmes voilées au Maroc, en Tunisie (147,158), en Arabie Saoudite, au Koweït (218) et au Liban (154)

En Australie et Nouvelle Zélande(219), la prévalence l'insuffisance en vitamine D est variable, est plus importante chez les femmes voilées (80%).

2.6. Apports alimentaires en vitamine D

La consommation d'aliments contenant de la vitamine D est insuffisante : l'apport moyen est de : $1,4 \pm 1,1 \mu\text{g/j}$ ($55 \pm 46 \text{UI/j}$).

Cet apport alimentaire est globalement insuffisant dans le monde.

En Tunisie(158) l'apport moyen est de 76,4UI/j il est inférieur à 200UI dans 92,4% des cas. L'apport alimentaire en vitamine D est un facteur prédictif indépendant d'insuffisance en vitamine D.

Au Liban, l'apport alimentaire journalier en vitamine D est en moyenne de $100,3 \pm 67,9 \text{UI}$

En France les apports alimentaires en vitamine D sont très faibles :

- ils ont été estimés en 1994 par Hercberg S. (220) à 80 à 160 Unités Internationales de vitamine D en moyenne, soit /j 2 à 4 $\mu\text{g/j}$
- En 1997 MC Chapuy (47) dans son étude épidémiologique sur 1569 sujets français a calculé que l'apport moyen journalier en vitamine D était de 136UI (3,4).

- De 2006 à 2007, l'étude INCA 2 (221) a retrouvé un faible taux de consommation de vitamine D en France : $104 \pm 96 \text{ UI/jour}$ ($2,6 \pm 2,4 \text{ } \mu\text{g/j}$)

Dans la population canadienne(153), l'apport moyen en vitamine D est de $5,8 \text{ } \mu\text{g}$. L'apport « idéal » recommandé dans le Guide alimentaire canadien ne procurent que $7,6 \text{ } \mu\text{g}$, il comporte 2 portions de lait par jour, 2 portions de poisson gras par semaine et une consommation modérée de margarine, un supplément de 400 UI est recommandé aux personnes de plus de 50, ajout qui porterait le niveau de l'apport idéal à $17,6 \text{ } \mu\text{g}$. Toutefois, seule une fraction de la population prend ce supplément.

En Australie(157), l'apport alimentaire en vitamine D des est bas et insuffisant même avec des produits enrichis. Les solutions seraient une supplémentation et/ou une exposition plus importante au soleil.

Van der Wielen (168) retrouve une hypovitaminose D de façon surprenante, plus fréquente dans les pays ensoleillés (Italie, Espagne, Grèce), que dans les pays scandinaves. La prévalence de l'hypovitaminose D est de 83% chez les femmes âgées grecques, alors qu'elle n'est que de 18% chez celles de Norvège.

La consommation importante de poisson, l'enrichissement des aliments en vitamine D, et la supplémentation en vitamine D plus fréquente dans les pays nordiques, peut expliquer cette différence.

2.7. Age

Dans notre étude, l'âge ne semble pas être un facteur de risque, la corrélation entre concentration de vitamine D et âge est peu significative. Elle est à la limite de la signification pour les femmes âgées de plus de 65 ans ($p=0.1$). Après ajustement aux autres variables, (durée de la ménopause, IMC, phototype, niveau d'instruction, parité) l'âge n'apparaît pas être un facteur indépendant. Le petit effectif de femmes âgées pourrait expliquer ce résultat (25% des femmes seulement sont âgées de plus de 65 ans).

L'âge constitue habituellement un facteur de risque d'insuffisance. (222, 223, 169, 17,50)

Looker (222) rapporte dans son étude une augmentation des taux de 25OHD jusqu'à l'âge de 65 ans puis une diminution de celle-ci.

Maggio et al (223) ont montré que les taux sanguins de 25OHD ont tendance à diminuer avec l'âge.

Dans la cohorte NHANES (169), l'âge moyen augmentait significativement au fur et à mesure des quartiles descendants de 25(OH) D ($p < 0,001$).

L'influence de l'âge sur l'insuffisance en vitamine D est également retrouvée dans l'étude de C de Cock (17) chez 1292 femmes françaises ostéoporotiques et ostéopéniques.

Dans l'étude de Bhattoa HP et al (50) en 2004 intéressant 319 femmes Hongroises ménopausées. La prévalence de la vitamine D avec un seuil à 50nmol/l est retrouvée dans 56,7%. Cette insuffisance en vitamine D augmente avec l'âge des femmes ($p < 0,001$).

Il semblerait que la relation entre vitamine D et âge soit influencée par le mode de vie : les sujets âgés sortent moins, font moins d'exercice et ne s'exposent donc pas suffisamment au soleil, de plus, leurs apports alimentaires riches en vitamine D sont diminués.

A contrario, cette corrélation n'a pas été retrouvée par tous les auteurs.

Mitra Niafar(138), dans son étude chez 300 femmes ménopausées âgées en moyenne de $63,41 \pm 4,64$ ans d'une région nord est de l'Iran, ne retrouve aucune corrélation entre concentration de vitamine D et âge des patientes.

2.8. IMC

Les concentrations de 25(OH) D les plus basses sont significativement associées à un IMC élevé.

L'hyperplasie des cellules adipeuses de l'obésité engendrerait une séquestration cellulaire de la vitamine D et diminuerait sa biodisponibilité.

Konradsen *et al* (201) ont montré qu'il y a une relation inverse entre l'IMC et la 25OHD.

Bien qu'à la limite de la signification, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'IMC et insuffisance en vitamine D ($p = 0,121$), en rapport probable avec un IMC moyen élevé ($27,12 \pm 5,39 \text{ Kg/m}^2$, médiane à 29,5) des femmes recrutées et un effectif calculé pour évaluer un autre paramètre (incidence de l'insuffisance en vitamine D).

De même F. Allali et al au Maroc(147) et Mitra Niafar en 2009 en Iran (138), ne retrouvent pas de corrélation entre l'IMC et le taux de 25OHD.

2.9. Ancienneté de la ménopause et parité

A la limite de la signification ($p = 0,08$), l'ancienneté de la ménopause ne constitue pas un facteur de risque dans notre étude.

Ancienneté de la ménopause et parité ont été peu étudiés.

Ménopause et multiparité sont statistiquement associées à l'hypovitaminose D chez les femmes tunisiennes(158) et libanaises(154). Pour exemple l'insuffisance en vitamine D est notée chez 68,9% des multipares et seulement chez 43,9% des nullipares ($p < 0,0001$) en Tunisie. La multiparité apparaît comme un facteur prédictif indépendant d'insuffisance en vitamine D.

2.10. Niveau d'instruction

Il ne constitue pas de facteur de risque d'insuffisance en vitamine D.

EN RESUME

La prévalence importante de l'hypovitaminose D dans le monde fait poser la question du seuil à adopter ; le seuil actuellement adopté n'est il pas trop élevé si tant de personnes sont carencées ? En effet la définition de ce seuil est très différente des autres normes biologiques qui se réfèrent à une population en bonne santé. Il s'agit d'une méthode qui définit le taux minimal en dessous duquel on observe des effets délétères sur la santé, « Health-Based référence values ». De nombreuses études ont montré la pertinence de ce seuil, qu'elles aient été d'observation ou d'intervention. Il correspond à l'accord entre des experts internationaux à partir de revues de la littérature en 2005.

Le taux optimal est situé entre 50 et 100 nmol/l. Il s'agit du taux de vitamine D lié à un risque de fracture diminué, un risque de chute diminué, une absence d'hyperparathyroïdie secondaire, une absorption intestinale du calcium optimale.

Plusieurs auteurs considèrent que l'ampleur de cette insuffisance retrouvée dans le monde quelque soit la latitude peut s'expliquer par un changement du mode de vie : exposition insuffisante au soleil pour plusieurs raisons (protection contre le cancer de la peau, coutumes religieuses, travail toute la journée à l'intérieur, migration de population à risque au teint foncé se déplaçant vers des régions éloignées de l'équateur pour trouver du travail...). Ces différents facteurs pourraient expliquer l'augmentation significative de l'insuffisance en vitamine D en dix ans rapportée en France par l'enquête Suvimax, l'enquête NHANES III (213) et l'étude de G Guardia menée de 1997 et 2001, aux Etats-Unis (214).

3. Etude de la ration calcique

La consommation calcique quotidienne moyenne des femmes ménopausées âgées de 45ans et plus résidant à Douera est basse. Elle est de 481, \pm 166mg /j en moyenne. Elle est de 1200mg/j, apport calcique normal pour l'âge chez 1,2%. Plus de la moitié (55,72%) des apports calciques sont fournis par les produits laitiers. On ne retrouve pas de lien significatif avec l'insuffisance en vitamine D ($p < 0,2$).

Des apports calciques quotidiens insuffisants ont été rapportés chez plusieurs populations de femmes.

En Afrique du nord, les apports quotidiens en calcium ont été estimés dans plusieurs études :

Au Maroc (224, 147), la ration calcique varie en fonction du statut obstétrical de la femme.

-Elle est de 448,38mg/j en moyenne dans une étude réalisée chez des femmes ménopausées âgées avec un apport calcique faible inférieur à 500mg/j chez 85,38%des femmes, seulement 3,09% ont un apport calcique suffisant (supérieur à 1000mg/j) avoisinant les besoins nutritionnels recommandés.

-Elle est plus élevée dans une autre étude ($719 \pm 221\text{mg/j}$) avec corrélation entre hypovitaminose D et apport calcique journalier inférieur à 700mg. Ce taux moyen différent, plus élevé dans la deuxième étude, peut être expliqué par la population concernée constituée de femmes en péri ménopause.

En Tunisie, la ration calcique moyenne est également basse. Elle est de $427 \pm 160\text{mg/j}$ (225)

En Afrique noire(226), les apports calciques quotidiens sont plus bas. Ils sont de 300-400mg/jour et de 300mg/j dans la série de Prentice et al (227).

Partout dans le monde, les apports calciques chez les femmes ménopausées sont bas, particulièrement en Asie. Au Japon (36), la ration de calcium recommandée par le ministère de la santé est de 600mg/jour. Elle est rarement atteinte. En Malaisie (228), l'apport calcique est de $466 \pm 220\text{mg/j}$. Il est encore plus bas en Indonésie (229) ou il avoisine les 219mg/j.

En France (230, 231, 232), par contre les apports calciques sont plus élevés. Ils varient de 600 à 857mg/j selon les études :

-La synthèse des différentes enquêtes alimentaires menées en France avant 1999 (230), estime la ration calcique moyenne chez les femmes de plus de 50 ans à 690mg/j. Ils sont évalués de 600 à 700 mg / jour en moyenne dans une enquête, menée chez près d'un millier de femmes consultant dans un service de rhumatologie (de 1996 et 2007 par groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière à Paris et à 754 mg/j, Lors d'une enquête récente chez les femmes françaises ménopausées de plus de 45 ans (231)

-Dans l'étude INCA1 (232) ils sont estimés à 851,7 mg par jour en moyenne.

-Les apports avoisinent les 785 mg/j dans l'enquête CCAF(2004). Les produits laitiers étant la source principale, ils apportent 55% du calcium chez les adultes.

- Lors des enquêtes nationales sur l'alimentation et la nutrition au Royaume-Uni (235), et en Allemagne (234), la consommation de calcium quotidienne moyenne n'est pas supérieure à 700 mg/jour. 65% des femmes de plus de 65 ans ont des apports inférieurs aux recommandations.

-une étude Européenne réalisée en 2008 (233) chez 8524 femmes ménopausées ostéoporotiques dans 9 pays (Belgique, Danemark, France, Allemagne, Hongrie, Pologne, Italie, Espagne et UK) retrouve une ration calcique moyenne à 930,7mg/j. Les taux les plus bas sont retrouvés en Hongrie (586,7mg/j) les plus élevés au Danemark (1145 mg/j). 37% prennent des suppléments de calcium.

Au Canada (236), l'apport en calcium varie de 716 à 777mg/j.
-Dans une étude réalisée de 1997 à 1998, chez les femmes de 50 à 64ans l'apport en calcium est évalué à 777mg/j)

-L'enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC 2.2) réalisée en 2004 a estimé les apports en calcium à 758mg/j chez les femmes de 51 à 70ans et à 716mg/j à partir de 71 ans.

Aux USA (237), l'apport calcique chez les femmes de plus de 60ans évalué dans l'enquête NHANES III est de 864mg/j. Il s'agit d'apports alimentaires et de suppléments.

La ration calcique est basse en Afrique du nord (Maroc et Tunisie), en Afrique noire, et en Asie. Celle-ci peut être expliquée par une consommation modérée de laitages et de produits laitiers, aliments les plus riches en calcium. Ces aliments ne représentent que 55,72% des apports calciques dans notre série, 42% au Maroc (224), et 34,5% en Tunisie (225).

En raison de la fréquence de l'intolérance au lactose, au Japon(36), les produits laitiers ne représentent que 32%de l'apport, car ils sont moins prisés que dans les pays occidentaux.

Des taux relativement plus élevés en France peuvent être expliqués par une large consommation de lait, de produits laitiers, et d'eaux minérales dont la plus part sont riches en calcium et contiennent jusqu'à 596mg/l (pour laTaliens). Ces taux ne sont cependant pas suffisants. Ils sont inférieurs aux deux tiers des apports recommandés (ANC: 1200mg/j) chez près de 75% les femmes ménopausées (230, 232). De façon globale les français ne consomment pas assez de produits laitiers, les apports sont en baisse. En effet, l'étude INCA 2 (221) a retrouvé une diminution inquiétante de la consommation de lait et de produits laitiers chez les femmes de 18 à 79 ans. Cette baisse est évaluée à 16% entre les deux études Inca I (1998-1999) et Inca 2 (2006-2007). Elle est expliquée par les auteurs des enquêtes par la crainte de grossir, les régimes anti cholestérol et une prescription mal adaptée.

Les apports calciques plus élevés dans certains pays européens (Danemark), et aux états –unis sont en rapport avec des suppléments par des aliments enrichis et médicaments, qui ne sont pas habituels dans le Maghreb, l'Afrique noire et l'Asie.

4. Etude de la corrélation entre le taux de la vitamine D et la PTH

L'hyperparathyroïdie secondaire est une conséquence bien connue de l'insuffisance en vitamine D. Chapuis et al ont montré l'existence d'une relation inverse entre la 25(OH) D et la PTH intacte. L'immense majorité des études a permis de constater une relation statistique négative entre ces deux paramètres, la concentration de PTH baisse lorsque celle de 25(OH) D augmente.

Dans notre étude nous retrouvons une corrélation négative modérée entre la PTH et la 25(OH) D qui est de - 0,11.

La corrélation moyenne entre la 25(OH) D et la PTH décrite par Aloia et al dans 25 études est estimée à -0,30.

Cette relation n'est toutefois en général pas linéaire : la PTH diminue jusqu'à ce que la 25OHD atteigne une valeur seuil au-dessus de laquelle la PTH est « en plateau ».

Pour évaluer le seuil d'insuffisance en vitamine D, on étudie la fonction de régression de la PTH par rapport à la 25OHD afin de définir la concentration de 25OHD au dessous de laquelle une levée des taux de PTH peut être observée.

Le point d'inflexion qui correspond au taux de vitamine D requis pour supprimer l'hyperparathyroïdie secondaire est variable selon les séries : 30 à 99ng/ml (110,238) et de 16 à 44 ng/ml (239).

Les valeurs seuil rapportées varient en fonction du mode de calcul utilisé pour quantifier la relation entre la 25OHD et la PTH.

Cette estimation peut être réalisée en utilisant la méthode de régression paramétrique Lowess. Cette méthode a été utilisée dans différentes études (47,239)

Dans notre série, cette association est bien décrite dans une courbe exponentielle avec un point d'inflexion à 25ng/ml de 25(OH) D.

Ce seuil varie en fonction de la population étudiée :

Il est de 20ng/ml dans la série de D. Grigori et al (Roumanie) (49), de 80nmol/l dans la série de Lappe JM et al (122). Parfois, le plateau du taux de PTH n'est objectivé que pour des taux de 25OHD supérieurs à 100 à 120nmol/l (115), peu de personnes disposent de telles réserves de vitamine D.

L'examen de la courbe figurant la relation entre 25(OH) vitamine D et PTH démontre qu'un certain nombre de sujets qui n'atteignent pas la valeur normale de la vitamine D n'ont cependant pas d'hyperparathyroïdie secondaire, tandis que quelques individus l'atteignent mais ont néanmoins des taux supranormaux de PTH. Cette constatation n'est pas surprenante ; la concentration de vitamine D n'est pas le seul déterminant du taux de PTH. D'autres facteurs entrent en ligne de compte, en particulier la quantité de calcium ingéré, absorbé et retenu par chaque individu.

Par ailleurs, dans le groupe de femmes carencées, la valeur moyenne de la PTH atteint 63,69pg/ml, ce taux bien que plus élevé que dans le groupe des femmes non carencées ou la PTH moyenne est de 50,59pg/ml mais ne dépasse pas la normale qui se situe entre 15 et 65pg/ml.

Il existe une relation négative entre la vitamine D et la PTH quelque soient les apports calciques mais la réponse parathyroïdienne est différente en fonction du statut vitaminique. Nous avons tenté de l'expliquer par l'étude des apports calciques.

La relation entre le taux de 25OHD et celui de PTH semble conditionnée à l'échelon individuel par les apports de calcium (117). Le calcium de l'alimentation influence le taux de PTH et à leur tour, les modifications de la PTH peuvent modifier le niveau de turnover des métabolites de la vitamine D (115,118)

De faibles apports calciques élèvent le taux de PTH et de 1,25(OH) 2D, et diminuent la demi-vie de la 25OHD. La carence en calcium pourrait donc accentuer le déficit en vitamine D (facteur aggravant), des apports en calcium élevés permettent jusqu'à un certain point une épargne en vitamine D mais n'est pas suffisante au long cours.

Le taux de PTH a été mesuré dans trois sous-groupes, groupe I : carence en vitamine D, groupe II : insuffisance en vitamine D et groupe III vitamine D normale. Dans chaque sous groupe, les femmes sont réparties selon leur apports en calcium (carence, insuffisance, apport moyen, ou normal):

Nous retrouvons une relation inverse entre taux de PTH et taux de 25OHD conditionnée par les apports en calcium. Lorsque le taux de vitamine D est suffisant, un apport calcique de 800mg/j est suffisant (sans augmentation du taux de PTH)

Les auteurs qui ont tenu compte de la ration calcique dans l'étude du statut de la vitamine D aboutissent aux mêmes résultats (118, 239).

Nous avons opté pour un seuil de 20ng/ml en raison du faible apport en calcium fréquent dans la série qui représente un facteur aggravant de l'hypovitaminose D (faibles apports calciques élèvent le taux de PTH et de 1,25(OH) 2D, et diminuent la demi-vie de la 25OHD.

5. Etude de la corrélation entre le taux de la vitamine D et la densité minérale osseuse

La vitamine D peut être impliquée dans la survenue d'une ostéoporose en cas d'insuffisance. Son effet a été rapporté dans des études sur la DMO et les fractures (19,20). Plusieurs études ont montré que la baisse de la DMO était atténuée de façon significative par une supplémentation en vitamine (21,172).

Dans notre série, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre la vitamine D et la densité minérale osseuse aussi bien au niveau rachis que de la hanche totale, mais en répartissant les femmes selon les résultats de leur ostéodensitométrie, on retrouve une corrélation qui se rapproche du niveau de la signification au niveau du rachis chez les femmes ostéoporotiques ($p=0,10$) et ostéopéniques ($p=0,10$).

L'absence de corrélation est probablement due à l'effectif qui est insuffisant et à l'âge relativement jeune des femmes (75% de l'effectif a moins de 65ans).

L'absence de corrélation a également été observée dans plusieurs populations.

- L'étude de la cohorte SUVIMAX(240) dont le but est de déterminer les facteurs associés à la valeur de la DMO au niveau du fémur ne retrouve aucun lien significatif entre le taux de vitamine D et la DMO.
- Dans l'étude OFELY(134), aucune corrélation n'est retrouvée entre la DMO et l'insuffisance en vitamine D quelque soit le seuil 75, 50, et 30 nmol /l.
- Dans l'étude de Hosseinpanah F concernant des ménopausées iraniennes âgées de 40 à 80 ans (241), aucune corrélation n'est retrouvée entre le taux de la 25OHD sérique et les valeurs de la DMO aux différents sites.
- Dans l'étude MORE(131) aucune corrélation n'est retrouvée avec la BMD au rachis ou à la hanche. Cependant chez les femmes ayant une insuffisance en vitamine D inférieure à 25nmol/l (10ng/ml) 4% ont BMD trochantérienne basse.

Cependant une corrélation entre la vitamine D et la densitométrie osseuse a été retrouvée dans plusieurs populations de femmes ménopausées.

La corrélation peut être retrouvée uniquement au rachis ou au niveau des deux sites (rachis et hanche) :

- Dans la population de femmes Iraniennes (Téhéran) (242), la 25OHD sérique est rapidement corrélée à la BMD au rachis. Elle n'est par contre non significative au niveau à la hanche. La raison est probablement liée à l'âge jeune des femmes qui sont récemment ménopausées.
- Dans une population de femmes ménopausées espagnoles (171), une corrélation entre la 25OHD et la DMO au rachis est retrouvée chez toutes les femmes, alors qu'au niveau de la hanche, elle est notée uniquement pour les femmes âgées de plus de 60 ans

Une corrélation positive significative entre le taux de 25OH vitamine D sérique et les valeurs de la densitométrie osseuse est retrouvée aussi bien au rachis qu'à la hanche

- dans une série de femmes ménopausées italiennes (243),
- chez les adultes de 50 ans et plus de la cohorte américaine NHANES III (161),
- et dans l'étude « the Rancho Bernardo Study » (USA) (244).

Les études ayant trouvé une relation entre ces deux paramètres suggèrent une influence de la 25(OH) D sur la densité osseuse.

Les discordances de corrélation entre la densité minérale osseuse et la 25(OH) D sont probablement liées à la taille de l'échantillon, aux critères de sélection, le pays d'origine et peut être la ration calcique et vitaminique des différentes populations étudiées.

Evaluation de l'étude

Les points forts sont représentés par :

- La pertinence et son utilité dans la pratique courante ; première en Algérie
- Le recrutement réalisé dans la population générale par tirage au sort de districts en collaboration avec l'Office National des Statistiques (ONS).
- L'évaluation faite durant les quatre saisons.
- L'analyse des données :
 - biologiques : le dosage de la vitamine D et de la PTH a été fait par le même manipulateur dans le même laboratoire, sur le même appareil ELECSIS 2010
 - densitométriques : un seul manipulateur a utilisé le même densitomètre pour toutes les femmes de l'étude.
- L'effectif est important pour l'étude de la prévalence

Points faibles de l'étude :

- Les femmes recrutées sont relativement jeunes 24,2% seulement sont âgées de plus de 65 ans pouvant expliquer que certains paramètres ne soient pas ressortis :
 - corrélation insuffisance vitamine D et âge.
 - corrélation vitamine D et DMO au niveau notamment de la hanche
- La taille de l'échantillon est insuffisante pour l'étude de tous les facteurs de risque : Un recrutement plus important, de femmes plus âgées serait intéressant.
- les questionnaires sont remplis par le médecin et non par le sujet.
- La courbe de référence utilisée pour l'étude densitométrique n'est pas locale. Celle-ci est en cours de validation. La courbe utilisée est française.

V- CONCLUSION

Une prévalence élevée de l'insuffisance en vitamine D est notée chez les femmes ménopausées âgées de 45 ans et plus résidant dans la localité de Douera. Celle-ci peut être expliquée par une alimentation insuffisante en aliments riches en vitamine D, mais surtout par un défaut d'ensoleillement. L'ensoleillement est pourtant important à Alger (latitude à 36°, 2650 d'heures d'ensoleillement /an en moyenne).

Le déficit d'apport en vitamine D est important. Les résultats obtenus suggèrent que, quelle que soit la saison, les femmes ménopausées s'exposent peu ou pas au soleil, particulièrement en hiver, et leurs apports alimentaires en aliments contenant de la vitamine D sont dérisoires.

Les femmes ménopausées sont des populations à risque d'insuffisance en vitamine D. Elles nécessitent une supplémentation.

Ces constatations, interrogent sur :

Qui, quand et comment supplémenter?

Qui supplémenter ?

Les femmes ménopausées qui sortent peu ou pas ou qui s'exposent pas ou très peu au soleil.

Quand faut-il supplémenter ?

Les femmes qui s'exposent peu ou pas au soleil doivent être supplémentées durant les quatre saisons ce qui représente un fort pourcentage de cas. Pour celles qui s'exposent au soleil durant les saisons ensoleillées, elles ne seront pas supplémentées en été mais au printemps et en hiver.

Comment les supplémenter ?

La question se pose alors de choisir entre les différentes voies d'administration de la vitamine D.

Afin de prévenir l'insuffisance en vitamine D l'alimentation seule ne suffit pas, ceci d'autant plus que peu de produits laitiers sont enrichis en vitamine D. L'exposition au soleil est un excellent moyen qu'il faut encourager, mais il reste cependant souvent insuffisant et Il faut fréquemment recourir à de la vitamine D exogène option la plus réaliste et la plus contrôlable.

De nombreuses spécialités contenant de la vitamine D existent. Elles contiennent soit de la D2, soit de la D3. La prescription de la D3 doit être privilégiée, car elle est plus efficace que la D2 pour corriger les insuffisances. Nous ne disposons pas de la vitamine D2 en Algérie.

Se pose également la question, faut il doser la vitamine D chez toutes les femmes ménopausées, avant de les supplémenter ?

Celle-ci sera dosée avant la supplémentation lorsque cela est possible. Elle permet dans ce cas d'ajuster la posologie du traitement vitaminique pour corriger le déficit et atteindre la concentration efficace recommandée. Les modalités de la supplémentation en vitamine D ne sont pas claires. Il n'y a pas de consensus ; on ne connaît pas encore la dose à donner pour passer d'une valeur donnée en vitamine au taux recommandé, car plusieurs paramètres interviennent et limitent l'efficacité de la supplémentation (obésité, âge, malabsorption, médicaments). Plusieurs schémas sont proposés, parmi eux celui de Holick aux Etats-Unis et celui de Souberbielle en France. La posologie dépendra du taux de 25OHD initial. Un traitement d'attaque avec dose de charge est administré. Le traitement d'attaque est relayé par un traitement d'entretien qui est administré de façon quotidienne ou intermittente. Le choix dépendra du patient pour une bonne observance. La plupart des auteurs recommandent 800 à 1200 UI/j pour maintenir le taux recommandé de 25OHD.

Lorsque le dosage de la vitamine D n'est pas possible chez les femmes ménopausées qui ne s'exposent pas ou peu au soleil, la supplémentation est recommandée de façon quotidienne à la dose d'au moins 800UI/j, ou séquentielle à la dose de 100.000UI de cholécalférol, l'intervalle recommandé entre les prises doit être égal ou inférieur à deux mois.

La supplémentation médicamenteuse en vitamine D doit être poursuivie indéfiniment parce que ses effets s'estompent rapidement. Celle-ci peut être remplacée, par l'exposition au soleil pendant les saisons ensoleillées pour les femmes ménopausées ayant la possibilité de le faire.

Il faut recommander l'association d'un supplément en calcium lorsque l'apport alimentaire est insuffisant, ce qui est très souvent le cas.

Cette étude a retrouvé une forte prévalence de la carence en vitamine D dans une région d'Alger. Un travail similaire est entrepris dans d'autres régions sur un plus grand effectif afin d'identifier les facteurs de risque et élaborer un programme de dépistage et la mise en place d'une stratégie de prise en charge par :

- L'instauration d'une politique nutritionnelle préventive à l'égard de l'ostéoporose par une supplémentation calcique et vitaminique des femmes ménopausées.
- La sensibilisation et information du grand public par des campagnes d'information.
- L'information des médecins sur l'utilité de rechercher et corriger les carences en calcium et vitamine D chez toutes les femmes ménopausées.

Une étude concernant le statut de la vitamine D chez les enfants est en cours d'évaluation. Les résultats pourraient être intéressants car la prévention primaire de la perte osseuse conditionne la constitution d'un capital osseux satisfaisant durant l'enfance et l'adolescence.

VI- BIBLIOGRAPHIE

1. **World Health Organization technical report series.**
Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. 1994 ; 843 :1-129.
2. **GRIO** (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses) sous la coordination de C.L.Benhamou.
Ostéoporoses .2^{ème} édition, 2005, 234p.
3. **Pacifini R** (2002)
Mechanisms of estrogen action in bone In Bilezianian J, Principles of bone biology, Academic Press, second Edition, Volume 1, Chapitre39 p 693-706.
4. **Cohen-Solal M, Marie P, de Vernejoul MC** (2000)
Physiopathologie et génétique de l'ostéoporose Ann Med Interne 151 : 373-9.
5. **Mundy GR** (1998)
Remodelage osseux et mécanismes de la perte osseuse dans l'ostéoporose, In : ostéoporose : progrès dans le diagnostic et la prise en charge. Meunier PJ. Ed, Martin Dunitz Ltd 17-36.
6. **B V. Breuil, L. Euler-Ziegler** : *traité de nutrition de la personne âgée*. Xavier Hébuterne, E. Ali A. Raynaud-Simon, B.Vellas. Springer Verlag-France Paris 2009
7. **Étude DOPIT**
Revue du Rhumatisme, nov. 2003, vol.70-N°10-11, p957-958
8. **Masri B, Azar E, Faqih A.**
The first Jordanian national osteoporosis record (FIJONOR).The 3rd Pan Arab Osteoporosis Congress. Tunis 2005
9. **C. Haouichat**
Prévalence de l'ostéoporose post ménopausique dans la localité de Douera (Etude DIOSE)
Thèse de DESM soutenue le 20.1. 2011.
10. **Melton LJ 3rd, Chreschilles EA, Cooper C, Lane AWW, Riggs BL.**
Perspective. How many women have osteoporosis?
J Bone Miner Res 1992; 7 (9) :1005-10
11. **Fontana A, Delmas PD.**
L'ostéoporose : épidémiologie,
Clinique et approches thérapeutiques. Med Sci 2001 ; 17 : 1297 305.
12. **Baudoin C.**
Epidémiologie présente et future des ostéoporoses.
Rev Prat (Paris) 1995; 45:1089-95.
13. **Hasserius R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O.**
European Vertebral Osteoporosis Study. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women : a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study.
Osteoporos Int 2003 ; 14(1) : 61-8.
14. Lettre bimestrielle d'informations sur les effets de l'alcool. Brochure de l'INPES 2007, p. 3.

15. **Beers MH.**
Ostéoporose.
Le manuel Merck. Merck Research Laboratories. 2006. p. 305-8.
16. **L. Euler-Ziegler and V. Breuil,**
Prescription et surveillance de la supplémentation médicamenteuse en calcium et vitamine D
Editors, *Programme national nutrition et santé. Prévention des fractures liées à l'ostéoporose, nutrition de la personne âgée*, Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, AFLAR (2001), pp. 30–34.
17. **De Cock, Bruyere O, Collette J, et al.**
Vitamin D inadequacy in French osteoporotic and osteopenic women.
Joint Bone Spine. 2008 ; 75 (5) : 567-72
18. **PJ Meunier**
Effets de la correction des déficits de la ration calcique et de l'insuffisance vitaminique D sur les fractures ostéoporotiques
19. **Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf. F et al**
Vitamin D3 and calcium to prevent fractures in elderly women.
N. Engl J Med 1992; 237: 1637-42.
20. **Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ.**
Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women.
BMJ 1994; 308: 1081-2.
21. **Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal G.**
Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age older. N. Engl J Med 1997; 337: 670-6
22. **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La Croix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J;**
Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.
JAMA 2002 juil. 17; 288(3):321-33
23. **Coxam V. and Horcajada M.N.**
Prévention nutritionnelle de l'ostéoporose, éd Lavoisier, Paris, 2004,166p
24. **Clapham DE.**
Calcium signaling.
Cell 2007; 13111:1047-58
25. **Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL.**
Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling
Nat Rev Mol Cell Biol 2003; 4: 517-29)
26. **Nordin BEC.**
Calcium and osteoporosis.
Nutrition 1997. 13 : 664-86.

27. **Bellisle F, Berte J, Bresson II et al** 2004
Apports nutritionnels conseillés pour les enfants et adolescents sportifs de haut niveau de performance AFSSA Tec et Doc Londres Paris New York.
28. **Fardellone P, Sebert JL, Bouray M, Bonido O, Leclerq G, Doutrelot C et coll.**
Evaluation de la teneur en calcium du régime alimentaire par auto-questionnaire séquentiel.
Rev Rhum 1991 ; 58, 99-103.
29. **Hsia J et al**
Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events.
Circulation 2007; 115:846-54.
30. **Bolland M.J et al.**
Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis.
BMJ. 2011; 342: d2040
31. **Abrahamsen B, Sahota O.**
Do calcium plus vitamin D supplements increase cardiovascular risk?
BMJ 2011; 342: d2080.
32. **V. Coxam**
Données nouvelles sur la prévention nutritionnelle de l'ostéoporose
Medecine/Science mars 2005 volume 21 n°3.
33. **Salle. B.**
Le calcium à travers les âges.
Institut Danone Editeur, Bruxelles, 2006
34. **Guéguen L.**
Calcium. Martin A, ed. Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3e ed. Paris: Editions Tec et Doc, 2001:131-40. AFSSA-CNERNA-CNRS, 2001
35. **Dawson-Hughes Reuters,**
San Diego, Apr 17 Experimental Biology 2000 conference
36. **Zhang Y, Ojima T, Murata C.**
Calcium intake pattern among Japanese women across five stages of health behavior change.
J.Epidemiol, 2007, 17, 45-53
37. **Brown AJ, Dusso AS, and Slatopolsky E.**
Vitamin D.
Am J Physiology 1999; 277: F157-75
38. **Norman AW.**
From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr 2008; 88 (2)491S-499
39. **Trang HM, Cole DEC, Rubin LA et al.**
Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. Amer J Clin Nutr 1998 ;68 :854-8.
40. **Houghton LA, Vieth R.**
The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement.
Am J Clin Nutr 2006; 84:694–7.

41. **M.F.Holick**
Vitamin D for health and in chronic kidney disease,
Semi Dial 18 (2005)266-275
42. **M.F.Holick**
Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease
Am J Clin Nutr 80 (2004) 1678S-1688S.
43. **Webb AR**
Who, what, where and when-influences of cutaneous vitamin D synthesis.
Prog Biophys Molecular Biol 2006; 92: 17- 25
44. **Holick M.F.**
Vitamin D deficiency.
N Engl J Med 2007; 357:266-81
45. **Chen TC, Chimeh F, et al.**
Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D.
Arch Biochem Biophys. 2007 Apr 15;460(2):213-7.
46. **Rucker D, Allan JA, et al.**
Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians.
CMAJ. 2002 Jun 11;166(12):1517-24.
47. **Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud, Galan P, Hercberg S et Meunier PJ.**
Prevalence of vitamine D insufficiency in an adult normal population.
Osteoporos Int 1997; 7 : 439-43
48. **Hill TR, O'Brien MM, Lamberg-Allardt C et al.**
Vitamin D status of 51 -75 year-old Irish women: its determinants and impact of biochemical indices of bone turnover.
Public Health Nutr 2006; 9(2) : 225-33.
49. **Grigorie D, Neacsu E, Marinescu M, Dumitrache L, Grecu A, Popa O.**
The levels of 25 hydroxy vitamin D and PTH in 834 women with osteoporosis.
Bone 2005; 36(2):S459-S460.
50. **Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A.**
Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women
Osteoporos Int 2004;15 :447-51
51. **Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA et al.**
Seasonal periodicity of serum vitamin D and parathyroid hormone, bone resorption, and fractures: the Geelong Osteoporosis Study.
J Bone Miner Res. 2004; 19 (5):752-8.
52. **Ono Y, Suzuki A, Kotake M, Zhang X, Nishiwaki-Yasuda K, Ishiwata Y, Imamura S, Nagata M, Takamoto S, Itoh M.**
Seasonal changes of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid levels in a normal Japanese population.
J Bone Miner Metab 2005 ;23(2) :147-51

53. **Vieth R.**
Vitamin D supplementation, 25 hydroxy vitamin D concentrations and safety.
Am J Clin Nutr 1999 ; 69 :842-56
54. **Vieth R.**
Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults.
J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89: 575-579
55. **Adams J, Clemens T, Parrish J and Holick M.**
Vitamin D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal vitamin D deficient subjects. *N Engl J Med* 1982; 306:722-5
56. **Johan Moan, Zoha Lagunova, Emanuela Cicarma, Lage Aksnes, Arne Dahlback, William B. Grant and Alina Carmen Porojnicu**
Sun bed as vitamin D
Photochem Photobiol 2009 ; 85 :1474-9)
57. **Vatanparast H,**
Whiting SJ (non publié). Données provenant de l'enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) cycle 2.2, 2004.
58. **Heaney, RP.**
The case for improving vitamin D status.
J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103:635-641
59. **Brown JP, Josse RG.**
Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada.
CMAJ 2002;167(10Suppl):S134
60. **Bischoff-Ferrari H et coll.**
Estimation of optimal serum concentrations of 25- hydroxyvitamin D for multiple health outcomes.
Am J Clin Nutr 2006; 84:18-28
61. **Holick MF, Garabédian, M.**
Vitamin D: Photobiology, Metabolism, Mechanism of action, and Clinical Applications in Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (6th edition). The American Society for Bone and Mineral Research, Washington, 2006, pp 106-114.
62. **Martin A.**
Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française (3^e édition). ;Tec et Doc, Paris, 2001, pp 229-236.
63. **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; 77:204-10
64. **Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et coll.**
Osteoporosis International 2010

65. **Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Houis BW, Lamberg-Allardt C, McGrath TJ, Norman AW, Scragg R, Whiting SJ, Willett WC, Zitterman A.**
The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:649-650
66. **Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et coll.**
Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000; 247:260-8
67. **Viljakainen HT, Palssa A, Karkkainen M, Jacobsen J and Lamberg-Allardt C.**
How much do the elderly need?
J Am Coll Nutr 2006; 25 (5): 429-35
68. **L.A. Armas, BW. Hollis and RP. Heaney,**
Vitamin D is much less effective than vitamin D3 in humans.
J Clin Endocrinol Metab 89 (2004) 5387-5391
69. **V.I.Mistretta, P.Delanaye, J.P.Chapelle, J.C.Souberbielle and E. Cavalier**
Vitamin D2 or vitamin D3?
Rev Med Interne 2008; 29 (10): 825-20
70. **Vieth R.**
What is the optimal vitamin D status for health?
Prog Biophys Mol Biol 2006; 92:26–32.
71. **Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B.**
Where do we stand on vitamin D?
Bone 2007; 41:S13–9.
72. **Haddad JG, Matsuoko LY, Hollis BW, Hug. YZ Worstman.**
J Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis.
J Clin Invest 1993; 91:2552-2555.
73. **Cheng JB, Levine MA, Bell NH, et al.**
Genetic evidence that the human CYP2R1 is a key vitamin D 25-hydroxylase.
Proc Natl A cad Sci USA 2004 ;101 :7711-5.
74. **Souidi M, Dubrac S, Parquet M, Lutton C.**
Hepatic and extra hepatic sterol hydroxylase : roles in cholesterol and bile acid metabolism and associated diseases.
Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 100-11
75. **Prosser DE, Jones G.**
Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D.
Trends Biochem Sci 2004; 29 : 664-73.
76. **Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al.**
Endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-OH vitamin D3.
Cell 1999;96 :507- 15

77. **Garabédian M.**
La 1, 25 dihydroxyvitamine D et son récepteur.
Rev Rhum 2000; 67(supple 2):39-41,
78. **Gray RW, Caldas AE, Wilz DR, et al.**
Metabolism and excretion of 3H-1,25-(OH)₂-vitamin D₃ in healthy adults.
J Clin Endocrinol Metab, 1978; 46: 756-766.
79. **Miller WL, Portale AA.**
Vitamin D 1 alpha hydroxylase.
Trends Endocrinol Metab 2000 ;11 :315-9
80. **Schuessler M, Astecker N, Herzig G, et al.**
Skin is an autonomous organ in synthesis, two step vitamin D₃-hydroxylases.
Steroids 2001 ; 66 :399-408
81. **Post SM, Duez H, Gercais PP, et al.**
Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-mediated down regulation of cholesterol 7alpha hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21 :1840-5
82. **ElorantaJJ, Kullak-Ublick GA.**
Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism.
Arch Biochem Biophys 2005 ;433 :397-412
83. **Armbrecht HJ, Hadam TL, Boltz MA.**
Hormonal regulation of 25-hydroxyvitamin D₃ alpha hydroxylase and 24-hydroxylase gene transcription in opossum kidney cells.
Arch Biochem Biophys 2003 ;409 :298-304
84. **Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart**
PM.1α- hydroxylase and the action of vitamin D.
Mol Endocrinol 2000 ;25 :141-8
85. **Shiavi SC, Kumar R.**
The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis.
Kidney Int 2004;65 :1-14
86. **Chen KS, De Luca HF.**
Cloning of the human 1 alpha,25 hydroxy vitamin D-3 24hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D responsive elements.
Biochem Biophys Acta 1995 ; 1263 :1-9.
87. **Murayama A, Kim. M, YanagisawaJ, et al.**
Transrepression by a liganded nuclear receptor via a bHLH activator through co-regulator switching.
EMBO J 2004;23 :1598-608.
88. **Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, et al.**
Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia.
J Clin Invest 2005 ; 115 :177-86

89. **Moon SJ, Fryer AA, Strange RC.**
Ultraviolet radiation: effects on risk of prostate cancer and other internal cancers.
Mutat Res, 2005, 571: 207-219.
90. **Ozono K, Sone T, Pike JW.**
The genomic mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃.
J Bone Miner Res, 1991, 6 : 1021-1
91. **Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB et al.**
Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms.
Gene, 2004, 338 : 143-156.
92. **Osborne JE, Hutchinson PE.**
Vitamin D and systemic cancer : is this relevant to malignant melanoma ?
Br J Dermatol, 2002, 147 : 197-213.
93. **Bikle .DD.**
Vitamin D and skin cancer.
J Nutr, 2004, 134 (12 *Suppl*): 3472S-3478S.
94. **Yada Y, Oseki T, Meguro S.**
Signal transduction in the onset of terminal keratinocyte differentiation induced by 1a,25-dihydroxyvitamin D₃ : role of protein kinase C translocation.
Biochem Biophys Res Commun, 1989, 163: 1517-1522.
95. **Basha B, Rao S, Han ZH, Parfit M.**
Osteomalacia due to vitamin D depletion : a neglected consequence of intestinal malabsorption.
Am J Med 2000; 108 :296-300
96. **Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G.**
Intestinal calcium absorption: Molecular vitamin D mediated mechanisms
J Cell Biochem 2003; 88:3
97. **Holick MF**
The vitamin D Epidemic and its health consequences.
*J Nutr*2005; 135 :2739S-48S
98. **Dixon T, Mitchell P, Beringer T et al.**
An overview of the prevalence of 25-hydroxy-vitamin D inadequacy amongst elderly patients with or without fragility fracture in the United Kingdom.
Curr Med Res Opin 2006;22:405-15
99. **Friedman PA, Gesek FA.**
Vitamin D₃ accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells.
Am J Physiol 1993;265 : 300-8
100. **Gao XH, Dwivedi PP, Omdahi JL et al.**
Calcitonin stimulates expression of the rat 25- hydroxy vitamin D₃-24-hydroxylase(CYP24) promoter in HEK-293 cells expressing calcitonin receptor : identification of signaling pathways.
J Mol Endocrinol 2004 32 :87-98.

101. **Cantley LK, Russell J, Lettieri D et al**
1,25-dihydroxy vitamin D3 suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture
Endocrinology 1985 ;117 :2114-9
102. **E.Tissandié, Y, Y. Gueguen, JM A. Lobaccaro, J Aigueperse, M Souidi.**
Vitamin D : Metabolism, regulation and associated diseases.
Médecine/Science décembre 2006 volume 22 n°12.
103. **Baarger-Lux M, Heaney R, Lanspa S, Healy JC, De Luca H.**
An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency.
J Clin Endocrinol Metab 1995;80 :406-11
104. **Segersten U , Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, et al.**
25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid.
J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2967-72.
105. **Mc Kenna M, Freaney R.**
Secondary hyperparathyroidism in the elderly : means to defining hypovitaminosis D.
Osteoporos Int 1998 ;8 (supple 1) : S3-6
106. **E. Cavalier, JC. Souberbielle .**
Vitamine D : effets « classiques », non « classiques » et évaluation du statut du patient
Medecine Nucléaire 33 2009 7-16
107. **Zitterman A.**
Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence ?
British Journal of Nutrition 2003; 89 :552-72
108. **Heaney R.**
Vitamin D: how much do we need, and how much is too much ?
Osteoporos Int 2000 ;11 :553-5
109. **Lips P.**
Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications.
Endocr Rev 2001; 22 : 477-501
110. **Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ Vieth R.**
Estimates of optimal vitamin D status.
Osteoporos Int 2005 16 : 713-6
111. **C. Cormier**
Vitamine D et calcium
Rev Rhum 73 2006 846-851
112. **Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al.**
Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range.
J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3086–90.
113. **Lips P, Hosking D, Lippuner K et al.**
The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis
J Intern Med 2006; 260 :245-54.

114. **Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, Heaney RP.**
Vitamin D status in a rural postmenopausal femal population
Journal of the American College of Nutrition, Vol. 25, No. 5, 395-402 (2006)
115. **Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM et al .**
Vitamin D Status, parathyroid function. Bone turnover and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with osteoporosis in Global Perspective.
J Bone Miner Res 2009 ;24 :693-701
116. **Malabanan A, Veronikis IE, Holick M.**
Redefining vitamin D insufficiency.
Lancet 1998 ; 351 :805-6.
117. **Heaney RP,**
Vitamin D. endocrine physiology.
Bone Miner Res 2007; 22 (suppl 2): V25-7)
118. **Steingrimsdottir I, Gunnarsson O, Indridason OS, et al.**
Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. JAMA 2005; 294 (18):2336-41
119. **Heaney R, Dowell MS, Hale CA, Bendich A.**
Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxy vitamin D.
J Am Coll Nutr 2003 ;22 : 142-6.
120. **Bischoff-Ferrari, Willet W, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B.**
Fracture prevention with vitamin D supplementation : a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293:2257-64
121. **Bischoff-Ferrari Dawson-Hughes B, Willet W, Staehelin H, Bazemore M, Zee R, et al.**
Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis.
JAMA 2004; 291:1999-2006.
122. **Lappe JM, Davies KM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker, R, Heavey RP.**
Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial.
Am J Clin Nutr 2007; 85 : 1586-91.
123. **Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B.**
Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly.
Am J Med 2001; 111:452-6
124. **Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick M, Sharma AM.**
Ultraviolet B and blood pressure.
Lancet 1998; 352:709-10.
125. **Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Nachtigall D, Hansen C.**
Effects of a short- term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women.
J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 :1633-7.

126. **Roux C, Bischoff-Ferrari H.A, Papapoulos S.E, De Pappa A.E, West J.A, Bouillon R**
 New insights into the role of vitamin D and calcium in osteoporosis management : an expert roundtable discussion.
 Current medical research and opinion 2008 vol24 n°5 1363-1370
127. **Bischoff-Ferrari H.A.**
 The 25-hydroxyvitamin D threshold for better health.
 J Steroid Biochem Molecular Biol 2007; 103 :614-9.
128. **Bischoff-Ferrari H.A.**
 How to select the dose of vitamin D in the management of osteoporosis.
 Osteoporos Int 2007;18(4) :401-7
129. **Lips P et al.**
 A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcome of Raloxifène evaluation clinical trial.
 J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1212-1221
130. **S. Ferrari**
 Vitamine D dans la prise en charge des patients avec ostéoporose : suffisante ou nécessaire ?
 Revue médicale Suisse N°3115.2007
131. **R. Rizzoli, S. Boonen, M.L. Brandi, N. Burlet, P. Delmas, J.Y. Reginster.**
 The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis
 Bone 42 (2008) 246-259
132. **D Hanley et coll.**
 Les nouvelles lignes directrices concernant la vitamine D
 Journal de l'Association médicale canadienne Toronto le 14 juillet 2010
133. **Grados F, Brazier M, Kamel S, Heurtebize N, Maarner M, Mathieu M, et al.**
 Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D insufficiency.
 Joint Bone Spine 2003;70 :203-8
134. **Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E and Delmas PD.**
 Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women
 The OFFELY study. Bone 2007;40 :716-22
135. **O. Bruyere, O Malaise, A Neuprez, J Collette et JY Reginster.**
 Prévalence élevée de la carence en vitamine D chez la femme ménopausée en Europe et principalement en France : analyse d'une cohorte de 8532 sujets
 Rev Rhumatisme 2006 Vol 73page 1052.
136. **Omrani GR, Masoompour SM, Sadeghlvaad A, Larijani B.**
 Effect of menopause and renal function on vitamin D status in Iranian women East
 Mediterr Health J 2006 ; 12 : 188-95
137. **Rassouli A, Milanian I, Moslemi-Zadeh M.**
 Determination of serum 25- hydroxy vitamin D levels in early postmenopausal Iranian women: relationship with bone mineral density.
 Bone 2001 Nov ; 29(5) :428-30.

138. **Mitra Niafar, Amir Bahrami, Akbar Aliasgharzadeh, Naser Aghamohammadzadeh, Farzad Najafipour, Majid Mobasseri.**
Vitamin D status in healthy postmenopausal Iranian women .
JRMS 2009; Vol 14, N°3.
139. **Khoja SO, Khan JA, Maimani ARA, Berry JL, Lanham-New SA.**
Influence of diet on bone health in Saudi Arabian women.
International Congress Series 2007;1297: 296-302.
140. **Saadi HF Rahman SA, Chee WS, Yassin Z, Chan SP.**
Vitamin D status among post menopausal Malaysian women.
Asia Pac J Clin Nutr 2004; 13 (3):255-60
141. **C.V. Harinarayan**
Prevalence of vitamine D insufficiency in postmenopausal south Indian women
Osteoporos Int 2005; 16:397-402
142. **S.K.Lim, A.W.C.Kung, S.Sompongse, S.Soontrapa and K.S.Tsai.**
Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia Current Medical Research and Opinion 2008 Vol24 N°1, pages 99-106
143. **Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al.**
Prevalence of vitamin D inadequacy among post menopausal North American women receiving osteoporosis therapy.
J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 : 3215-24.
144. **Blau EM, Brenneman SK, Bruning AL, Chen Y.**
Prevalence of vitamin D insufficiency in an osteoporosis population in Southern California.
J Bone Miner Res 2004;19 :S342.
145. **Gonzalez G, Alvarado J, Rojas A, Navarrete C, Velasquez CG, Arteaga E**
High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure : additional evidence for a worldwide concern. GME 2007 vol 14; pp 455-461
146. **H.Lazrak, I.Abouloukoul, M. Touimi, K. Mouannissi, S.Belachgar, H. Ouaarab, S.Janani, O. Mkinsi.**
SFR 2008 Lu57
147. **F.Allali, El Aichaoui.S, Khazani.H, Benyahia. B, Saoud. B, El Khabbaj. S, Bahiri. R, Abouqal.R et Hajjaj-Hassouni.N.**
High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco : relationship to lifestyle, physical performance, bone markers and bone mineral density.
Bone 2009. 444-451
148. **S. Gaugris, R.P. Heaney, S. Boonen, H. Kurth, J.D. Bentkover and S.S.SEN .**
Vitamin D inadequacy among post-menopausal women : a systematic review QJM : an International Journal of Medicine 98 ;9 :667-676
149. **Rizzoli R, Eisman JA, Norquist J, Ljunggren O, Krishnarajah G, Lim SK, Chandler J.**
Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological study.
Int J Clin Pract. 2006 ; 60 : 1013-9

150. **B.Bouvard, E. Hoppe, E. Legrand, R. Levasseur, C. Masson, D. Chappard, M. Audran.**
L'insuffisance en vitamine D est presque constante chez les patients hospitalisés dans un service de rhumatologie.
SFR 2009 Lu92.
151. **Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC and Holick MF.**
Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults.
Am J Med 2002 ; 112 : 659-62
152. **John S. Adams et Martin Hewison**
NHANES
Le Journal d'endocrinologie clinique et métabolisme Vol. 95, n ° 2 de 471 à 478 2010
153. **Kellie Langlois, Linda Greene-Finestone, Julian Little, Nick Hidioglou et Susan Whiting**
Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) de 2007 à 2009
154. **Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G.**
Hypovitaminosis D in a sunny country : relation to lifestyle and bone markers
J Bone Miner Res 2000 ;15 :1856- 62
155. **Nowson C, Macinnis R, Stein M, et al.**
Vitamin D deficiency in residential care facilities in Australia.
Proc Nut Soc Aust 2000; 24 : 154
156. **McGrath J, Kimlin M, Saha S, et al.**
Vitamin D insufficiency in south-east Queensland.
Med J Aust 2001; 174:150-151
157. **Pascoe J, Henry M, Nicholson G, et al.**
Vitamin D status of women in the Geelong Osteoporosis Study : association with diet and casual exposure to sunlight.
Med J Aust 2001; 175: 401-405
158. **Meddeb, H. Sahli, M. Chahed, J. Abdelmoula, M. Feki. Hadj Salah. Frini. N.Kaabachi. Ch. Belkahia. R. Mbazaa. B. Zouari. S. Sellami.**
Vitamin D deficiency in Tunisia
Osteoporos Int(2005)16 :180-183
159. **Souberbielle J-C et coll**
actualités sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D
Annales d'Endocrinologie 2008
160. **Holich MF.**
High prevalence of vitamine D inadequacy and implications for health/.
Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73.
161. **Bischoff- Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B.**
Positive association study of younger and older adults.
Am J Med 2004;116 :634-9.
162. **Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horn AM, Gamble GD, Reid IR, et al.**
The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnostic of vitamin D sufficiency .
Am J Clin Nutr 2007; 86:959-64

163. **Florez H et al.**
Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese
J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103 :679-81
164. **Salih FM.**
Effect of clothing varieties on solar photosynthesis of previtamin D3: an in vitro study.
Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2004; 20:53-
165. **Matsuoka LY et al.**
Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3.
J Clin Endocrinol Metab, 1992; 75: 1099-1103
166. **Mishal AA.**
Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women.
Osteoporos Int 2001; 12 : 931 -935
170. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited
J Intern Med 2000 ; 247 :260-8.
167. **Raymond D. Hobbs, Zeina Habib, Dalal Alromaihi, Leila Idi, Nayana Parikh, Frank Blocki, D. Sudhaker Rao .**
Severe vitamin D deficiency in Arab-American women living in Dearborn, Michigan.
American Association of Clinical Endocrinologists 2009;15 :35-40.
168. **Van Der Wielen et al.**
Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe.
Lancet 1995; 346: 207-10
169. **Holick MF.**
Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D.
Am J Clin Nutr 1995; 61:6388-6458
170. **Lips P.**
Vitamin D physiology,
Prog Biophys Mol Biol 2006; 92:4-8
171. **Martinez ME, del Campo MT, Sanchez-Cabezudo MJ, Garcia JA, Sanchez Calvin MT, Torrijos A, Coya J, Manuera L.**
Relations between calcidiol serum level and bone mineral density in post menopausal women with low bone density.
Calcif Tissue Int. 1994; 5: 253-6.
172. **Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Vijgh van der WJF, Bouter LM, Lips P.**
Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80 :1052-1058.
173. **Di Daniele N, Carbonelli MG et al.**
Effect of supplementation of calcium and vitamin D on bone mineral density and bone mineral content in peri- and post-menopause women: A double-blind randomized, controlled trial.
Pharmacologic Res 2004; 50 :637-641.

174. **Trivedi DP, Doll R and Khaw KT.**
Effect of four monthly oral vitamin D3 supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community : randomized double blind controlled trial.
BMJ 2003; 326 :469-75.
175. **Ferrari SL, Rizzoli R.**
Gene variants for osteoporosis and their pleiotropic effects in aging.
Mol Aspects Med 2005; 26: 145-67.
176. **Garnero P, Munoz F, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD**
Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures post menopausal women, independently of bone mineral density.
J Clin Endocrinol Metab 2005 ; 90 :4829-35
177. **Boland R.**
Role of vitamin D in skeletal muscle function.
Endocr Rev, 1986, 7:434-448.
178. **Visser M, Deeg D, Lips P.**
Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam.
J Clin Endocrinol Metab 2003;88 : 5766-72.
179. **H.A. Bischoff-Ferrari. T. Dietrich, EJ.Orav et al.**
Higher 25 dihydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons age>60 y.
Am J Clin Nutr 2004,80 :752-758.
180. **Zhu K, Dick I, Devine A, Bruce D, Prince R.**
An RCT of vitamin D or placebo on falls in elderly women with low vitamin D status and a falling history.J Bone Miner Res 2006 ;21 :1227
181. **Broe. KE, Chen. TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP.**
A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study.
J Am Geriatric Soc 2007; 55:234-9
182. **De Luca HF.**
Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.
Am J Clin Nutr 2004; 80 : 1689S-96S
183. **Mosekilde L.**
Vitamin D and the elderly.
Clin Endocrinol 2005 ; 62 :265-81
184. **M. Holick,**
Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health, *Cur. Opin. Endocrinol. Diabetes* 9 (2002), pp. 87–98.
185. **C.F. Garland, G. Comstock, F.C. Garland, K. Helsing, E. Shaw and E. Gorham,**
Serum 25 hydroxy vitamin D and colon cancer: eight year prospective study,
Lancet 334 (1989), pp. 1176–1178

186. **Autier P, Gandini S.**
Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials.
Arch Int Med 2007;167 :1730-7.
187. **Garland CF, Garland FC, Gorham ED et al.**
The role of vitamin D in cancer prevention.
Am J Public Health 2006; 96:252-61
188. **Saggese G, Frederico G, Balestri M, and Torriolo A.**
Calcitriol inhibits the PHA-induced production of IL-2 and IFN-gamma and the proliferation of human peripheral blood leucocytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecules. J Clin Invest 1989;12:329-35
189. **Cantorna M, Hayes C, De Luca H.**
1, 25-dihydroxyvitamin D D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis.
Proc Nat Acad Sci USA 1996; 93:7861-4.
190. **Lemire JM, Ince A, Takashima M.**
1, 25-dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/1 mice.
Autoimmunity 1992; 12:143-8.
191. **Cantorna M, Hayes C, De Luca H.**
1, 25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis.
J Nutr 1998;128:68-72.
192. **Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, and Bouillon R.**
Prevention of type I diabetes in NOD mice by 1, 25-dihydroxyvitamin D3.
Diabetologia 1994; 37:552-8.
193. **Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y.**
Vitamin D and autoimmunity : new aetiological and therapeutic considerations.
Ann Rheum Disease 2007; 66: 1137-42
194. **Munger KL ,LevinLI , Hollis BW, Howard NS, Aschrio A.**
Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis.
JAMA 2006; 296:2832-8
195. **Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al.**
Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response.
Science 2006; 311:1770-3.
196. **Chan TYK.**
Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis
Calcif Tissue Int 2000; 66: 476-8.
197. **Cannell JJ , Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, Garland CF and Giovannucci E.**
Epidemic influenza and vitamin D.
Epidemiol Infect 2006 ; 134 : 1129-40.

198. **Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Young JF.**
Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation.
Prev Med 1990; 19:614-22.
199. **Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP.**
1, 25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the rennin-angiotensin system.
J Clin Invest 2002; 110:229-38
200. **Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI et al.**
The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 :1196-9.
201. **Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S and Jorde R.**
Serum 1, 25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index.
Euro J Nutr 2008; 47: 87-91.
202. **Armas LA, Dowell S, Akther M, Duthuluru S, Hueter C, Hollis BW et al ;**
Ultraviolet6B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels : the effects of UVB dose and skin color. Journal of the American Academy of Dermatology. 2007 Oct; 57(4):588-93.
203. **Scarlett WL.**
Ultraviolet radiation: sun exposure, tanning beds, and vitamin D levels. What you need to know and how to decrease the risk of skin cancer;
The Journal of the American Osteopathic Association. 2003 Aug; 103 (8): 371-5.
204. **J. Reginster and al**
Vitamine D inadequacy global prevalence and skeletal implications
J. BONE vol 36 June 2005)
205. **N. Daoudi. Karmali et M. Fuss.**
Evaluation de la carence en vitamine D chez des patients hospitalisés à Bruxelles.
N Rev Med Brux 2009 ;30 :5-10.
206. **Briot.K.**
Vitamine D.
Réflexions rhumatologiques 128 Avril 2010 Tome 14.
207. **Maurice Audran, Karine Briot.**
Analyse critique du déficit en vitamine D.
Revue du rhumatisme 77(2010) 139-143
208. **Lips P.**
Which circulating level of 25-hydroxy vitamin D is appropriate?
J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89-90:611-4.
209. **Neuprez A, Bruyère O, Collette J, Reginster JY.**
Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women
BMC Public Health. 2007 ; 26 :7-64
210. **Bouüaert C, Vanmeerbeek M, Burette P et al.**
Déficit en vitamine D chez l'homme âgé vivant à domicile ou en institution en milieu urbain.
Press Med 2008; 37: 191-200.

211. **Lips P.**
Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia.
J Steroid Biochem Mol Biol, 2007, 103 (3-5): p 620-5
212. **Souberbielle J-C, Friedlander G, Kahan A et al.**
Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases.
Joint Bone Spine 2006; 73 :249-53
213. **Ashraf Zadshir, Naureen Tareen, Deyu Pan, Keith Norris, David Martins.**
The prevalence of hypovitaminosis D among US adults : data from the NHANES III. Ethnicity and Disease, Volume 15, autumn 2005.
214. **Guardia G, Parikh N, Eskridge T, Phillips E, Divine G, Rao DS ;**
Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis : a five-year cross-sectional study with public health implications.
Osteoporos Int 2008;19 : 13-9
215. **Gannage-Yared MD et al.**
Dietary calcium and vitamin D intake in an adult Middle Eastern population food sources and relation to lifestyle and PTH.
Int J Vitam Nutr Res 2005. 75 (4): p281-9.
216. **Fonseca V et al**
Exposure to sunlight and vitamin D deficiency in Saudi Arabian women. Postgrad Med J 1984.60(707): p598-91.
217. **Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA et al.**
Plasma 25 hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension.
Hypertension 2007 ;49 :1063-9.
218. **El-Sonbaty MR, Abdul-Ghaffar NU.**
Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women
Eur J Clin Nutr 1996; 50:315-8,
219. **Grover S, Morley R.**
Vitamin D deficiency in veiled or dark- skinned, femmes enceintes.
Med J Aust 2001; 175 : 251-252
220. **Hercberg S, Preziosi P, Galan P, et al.**
Vitamin D status of a healthy French population: dietary intakes and biochemical markers
221. **Bertiè MC.**
Prévention nutritionnelle de l'ostéoporose.
Objectif Nutrition. 69 ; septembre 2003.
222. **Looker AC.**
Body fat and vitamin D status in black versus white women.
J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(2): 635-40.

223. **Maggio D, Cherubini A, Lauretani F, Russo RC, Bartali B, Pierandrei M, Ruggerio C, Macchiarulo MC, Giorgino R, Minisola S, Ferrucci L.**
25(OH)D Serum Levels Decline With Age Earlier in Women Than in Men and Less Efficiently Prevent Compensatory Hyperparathyroidism in Older Adults.
Journal of Gerontology: Medical Sciences 2005; 60A (11):1414–1419
224. **S. Bennouna**
L'évaluation de la ration calcique chez les femmes marocaines ménopausées.
Les cahiers du medecin. Tome VII N°87 Octobre 2007
225. **Laatar A, Kerkeni S et al.**
La ration calcique chez les femmes tunisiennes: à propos de l'étude PODIT.
Revue du rhumatisme 2004; 71 :979.
226. **Yan L, Schoenmakers I, Zhou B, Jargou LM, Smith E, Nigdikar S et al.**
Ethnic differences in parathyroid hormone secretion and mineral in response to oral phosphate administration Bone 2009 ; 45 : 238-245
227. **Jarriou L.M, Printice A, Sawo Y, Laskey MA, Bennett J, Goldberg GR, Cole TJ.**
Randomized, placebo-controlled, calcium supplementation study in pregnant Gambian women
Am J Clin Nutr 2006, 83,657-666
228. **Chee WSS, Suriah AR et al.**
The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia. Osteoporos Int 2003;14,828-834.
229. **Kruger MC, Schollum LM, Hestiantoro A, Sumapraja K, Wijanto P, Rositawati W.**
Bone density and calcium intakes in post menopausal Indonesian women.
Osteoporos Int 2009;20 :163-86
230. **Potier de Gourcy G.**
Estimation du statut en vitamine D et minéraux de la population française d'après des enquêtes récentes. Cah Nutr Diet 34(1999).
231. **Fardellone P François-Emery Cotté, Christian Roux, Éric Lespessailles, Florence Mercier, Anne-Françoise Gaudin.**
Calcium intake and the risk of osteoporosis and fractures in french women.
Joint Bone Spine 2010 Mar; 77(2): 154-8.
232. **Volatier JL.**
Enquête INCA.
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments ; Edition Paris. Lavoisier. Paris 2000
233. **Olivier Bruyere, Caroline De Cock, Catherine Mottet, Audrey Neuprez, Olivier Malaise and Jean-Yves Reginster.**
Low dietary calcium in European postmenopausal osteoporotic women
Public Health Nutrition (2008): 12(1), 111–114
234. **S. Finch, W. Doyle and C. Lowe et al.,**
National diet and nutrition survey: people aged 65 years and over, *Report of the diet and nutrition survey vol. 1*, The Stationary Office, London, UK (1998.)
235. **Max Rubner-Institut Nationale Verzehrsstudie II Ergebnisbericht, Teil1** Karlsruhe 2008

236. **Gray-Donald DK, Jacobs-Starkey L, Johnson L.**
Food habits of Canadians: reduction in fat intakes over a generation.
Can Public Health 2000, 91(5)381-385).
237. **Ervin RB and Kennedy- Stephenson J.**
Mineral intakes of elderly adult supplement and non supplement users in the third National Health
And Nutrition Examination Survey.
J Nut(2002).:132;3422-3427).
238. **Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Horowitz M, Nordin BEC.**
The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women
attending an osteoporosis center.
J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:1646-9
239. **Aloia J, Talwar S, Pollack S, Feurman M, Yeh. J.**
Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American
women. Am J Clin Nutr 2006; 84:602-9.
240. **C.Guinot, K Azzedine, E Mauger et al**
Phototype, statut en vitamine D et densité minérale osseuse chez des femmes à risque
d'ostéoporose
Rev Med Int Vol 27 2006 ; 369-374.
241. **Hosseinpanah F,Rambod M, Hossein-nejad A, Larijani B, Azizi F.**
Association between vitamin D and bone mineral density in Iranian postmenopausal women.
Bone Miner Metab 2008; 26 (1) 86-92
242. **Rassouli A, Milanian I, and Moslemi-Zadeh M.**
Determination of serum 25- hydroxy vitamin D levels in early postmenopausal Iranian women:
relationship with bone mineral density.
Bone 2001 Nov; 29(5):428-30.
243. **Malavolta N, Pratelli L, Frigato M, Mulè R, Mascia ML, Gnudi S.**
The relationship of vitamin D status to bone mineral density in an Italian population of
postmenopausal women.
Osteoporos Int. 2005 Dec; 16(12): 1691-7.
244. **Von Mühlen DG, Greendale GA, Garland CF, Wan L, Barrett-Connor E.**
Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older
women: the Rancho Bernardo Study.
Osteoporos Int 2005; 16:1721-6.

VII- ANNEXES

Annexe 1

Fiche d'information et de consentement de la patiente

La vitamine D est indispensable pour le maintien d'un os en bonne santé.

Les carences en vitamine D sont très fréquentes et souvent méconnues car la vitamine D est synthétisée dans l'organisme sous l'effet du rayonnement solaire UV auquel des personnes âgées mais parfois aussi des sujets plus jeunes ne s'exposent pas.

Des apports insuffisants en calcium et vitamine D favorisent la perte osseuse donc le risque de fracture.

L'étude consiste à rechercher une insuffisance en vitamine D par un dosage sanguin chez les femmes ménopausées. C'est pour cette raison que nous vous proposons de participer à cette étude. Cette étude sera menée par un rhumatologue et concernera plus de 300 femmes. On vous demandera de répondre à un questionnaire concernant vos antécédents médicaux, vos apports calciques alimentaires et votre exposition au soleil. On vous fera un prélèvement sanguin pour doser la vitamine D et on vous fera une densitométrie osseuse pour savoir si vous avez une ostéoporose ou pas.

Les données recueillies sont confidentielles.

Vous participerez bénévolement à cette étude.

Je soussigné Madame _____ avoir pris connaissance de mon médecin traitant de la nature de l'étude et accepte d'y participer.

Signature de la patiente

Signature du médecin

Annexe 2

QUESTIONNAIRE

Date de l'enquête:

Numéro de la patiente : /___/___/___/___/

I- IDENTIFICATION DE LA PATIENTE

1-Nom de jeune fille:

2- Prénom :

3- Date de naissance : Age en années :.....

4- Activité professionnelle :.....

5- Commune et wilaya de résidence :.....

6- Téléphone :.....

II- CONDITIONS SOCIO ECONOMIQUES

7- Habitat : /___/ Rural /___/ Urbain /___/ Semi rural

8- Niveau d'instruction :

/___/ Aucun /___/ Primaire /___/ Moyen

/___/ Secondaire /___/ Supérieur

III- DONNEES ANTHROPOMETRIQUES

8- Poids (en Kg) :.....

9- Taille (en cm) :.....

IV- ANTECEDENTS PERSONNELS

10- Ménarchie :

11- Age de la ménopause :

12- Pathologies associées :

HTA	/__ / oui	/__ / non
Diabète	/__ / oui	/__ / non
Hyperthyroïdie	/__ / oui	/__ / non
Hypothyroïdie	/__ / oui	/__ / non
Epilepsie	/__ / oui	/__ / non
Sarcoïdose	/__ / oui	/__ / non
Corticothérapie	/__ / oui	/__ / non
Gastrectomie	/__ / oui	/__ / non
Syndrome néphrotique	/__ / oui	/__ / non
Séquelles de brûlures étendues	/__ / oui	/__ / non
Tumeurs osseuses	/__ / oui	/__ / non
Autres tumeurs solides	/__ / oui	/__ / non
Hyperparathyroïdie primaire	/__ / oui	/__ / non
Granulomatoses	/__ / oui	/__ / non
Sarcoïdose	/__ / oui	/__ / non
Tuberculose	/__ / oui	/__ / non
Lymphomes	/__ / oui	/__ / non
Autres	/__ / oui	/__ / non

Si oui, préciser :

- La pathologie :
- Le traitement entrepris
Type de traitement :
- Durée :

13- Ostéoporose connue et déjà traitée : /___/ Oui /___/ Non

Si oui précisez le traitement entrepris :

- Calcium et vitamine D : /___/ oui /___/ non

Si oui, Date de début : Date de fin.....

- Traitement hormonal substitutif : /___/ oui /___/ non

Si oui, Date de début : Date de fin.....

- SERMS : /___/ oui /___/ non

Si oui, Date de début : Date de fin.....

- Bisphosphonates : /___/ oui /___/ non

Si oui, Date de début : Date de fin.....

- Forsteo : /___/ oui /___/ non

Si oui, Date de début : Date de fin.....

- Protelos /___/ oui /___/ non

Si oui, Date de début : Date de fin.....

- Autres /___/ oui /___/ non

Préciser :.....

Date de début :..... Date de fin.....

14 : Bilan biologique :

- Créatinémie
- Taux de prothrombine.....
- Albuminémie.....
- Calcémie.....

V- APPORT EN VITAMINE D

1- Apports alimentaires hebdomadaires en vitamine D (Voir annexe2)

2- Apports endogènes

- Pigmentation cutanée : Echelle de Fitzpatrick (Voir annexe3)

- Port de voile : /___/ oui /___/ non

- Exposition au soleil : /___/ oui /___/ non

Si oui, /___/ Visage
 /___/ Mains
 /___/ Bras
 /___/ Jambes

Durée quotidienne moyenne:

< 30mn /___/ 30 à 60mn /___/ > 60 mn /___/

VI- RATION CALCIQUE QUOTIDIENNE (voir questionnaire de Fardelonne)

.....grammes par jour

VII- DENSITOMETRIE :

Au niveau du rachis :

BMD (g/m²) :

T Score :

Résultats : /__ / DMO normale /__ / Ostéopénie /__ / Ostéoporose

Au niveau du col du fémur :

BMD (g/m²) :

T Score :

Résultats : /__ / DMO normale /__ / Ostéopénie /__ / Ostéoporose

VIII- DOSAGE DE LA VITAMINE D ET DE LA PARATHORMONE

1- 25 OH Vitamine D:

2- PTH:

Annexe 3

Apports alimentaires hebdomadaires en vitamine D

Consommez-vous ? Si oui précisez combien de fois par semaine

Des sardines fraîches ou en conserves /___/ oui /___/ non /___/ Combien de fois

Du thon frais ou en conserve /___/ oui /___/ non /___/ Combien de fois

Du foie d'agneau cuit /___/ oui /___/ non /___/ Combien de fois

Des œufs /___/ oui /___/ non /___/ Combien de fois

Du beurre /___/ oui /___/ non /___/ Combien de fois

De la margarine /___/ oui /___/ non /___/ Combien de fois

Annexe 4

Pigmentation cutanée : Echelle de Fitzpatrick

Couleur de la peau	Sensibilité	Brûle au soleil	Bronzage	Phototype
I. Peau blanche	Très sensible	Toujours	Rare	/___/
II. Peau blanche	Très sensible	Habituellement	Parfois	/___/
III. Peau blanche	Sensible	Parfois	Habituellement	/___/
IV. Peau mate	Modérément sensible	Rare	Toujours	/___/
V. Peau mate	Très peu sensible	Rare	Naturel	/___/
VI. Peau noire	Insensible	Jamais	Noire	/___/

Annexe 5

QUESTIONNAIRE DE FARDELONNE

1 Buvez-vous du lait tous les jours ?

Si oui, combien en buvez-vous par jour ?

-nombre de verres :

-nombre de tasses :

-nombre de bols :

Si non combien en buvez-vous par semaine ?

-nombre de verres :

-nombre de tasses :

-nombre de bols :

Buvez-vous du petit lait ?

Nombre de verres par jour

Nombre de verres par semaine

Buvez-vous du lait caillé ?

Nombre de verres par jour

Nombre de verres par semaine

2 Mangez-vous de yaourts ou des crèmes desserts ?

Si oui combien par semaine ?.....

3 Mangez-vous du fromage blanc ? Si oui

-combien de pots de 100g par semaine ?

-combien de pots de 500g par semaine ?

-combien de pots de 1kg par semaine ?

4 mangez-vous des petits suisses ? Si oui

-combien de « petit modèle » par semaine ?

-combien de « grand modèle » par semaine ?

5-Mangez vous du gruyère, édam, gouda, ou un autre

Fromage à pâte cuite ? si oui

-combien de fois par semaine ?

-vos portions sont :

Petites.....moyennes.....grosses.....

6-mangez vous du camembert, brie, chèvre ou un autre

Fromage à pâte molle ? Si oui :

-combien de fois par semaine ?

-vos portions sont :

Petite.....moyennes.....grosses.....

7 mangez-vous de la viande ou du poisson tous les jours ? si oui

- combien de fois par jour ?

-vos portions sont :

Petites : moyennes : grosses :

8-combien d'œufs mangez vous en moyenne par semaine ?

9 combien de fois mangez-vous des pommes de terre (à la vapeur,
à l'eau) par semaine ? Vos portions sont :

Petites : moyennes : grosses :

10 combien de fois mangez-vous de frites par semaine ?

Vos portions sont :

Petites : moyennes : grosses :

11 combien de fois mangez-vous de pâtes ou de la semoule par semaine ?

Vos portions sont :

Petites : moyennes : grosses :

12 combien de fois mangez-vous des légumes secs par semaine ?

(Lentilles, haricots ses, pois chiche)

Vos portions sont :

Petites : moyennes : grosses :

13 combien de fois mangez-vous des légumes verts par semaine ?

(Potage compris)

Vos portions sont :

Petites : moyennes : grosses :

14-combien de pain mangez vous par jour ?

Ficelles par jour :

Baguettes par jour :

Biscottes par jour :

15-combien mangez-vous de fruits par semaine :

16 mangez-vous du chocolat au lait ou du chocolat blanc ? si oui :

Combien en mangez-vous par semaine ?

Nombre de barres :

Nombre de tablettes

17 mangez-vous du chocolat noir ?si oui

Combien en mangez-vous par semaine ?

Nombre de barres :

Nombre de tablettes :

18 buvez-vous de l'eau du robinet ? Si oui

Nombre de verres par jour

Nombre de litre par jour

19 buvez-vous de l'eau minérale ? Si oui

Nombre de verres par jour

Nombre de litre par jour

Laquelle buvez-vous le plus souvent ?

Guedila

Ifri

Sidi el kebir

Autres

20 buvez-vous chaque jour du jus de fruits ? Si oui

Nombre de verres par jour :

1 : 8 : 15 :

2 : 9 : 16 :

3 : 10 : 17 :

4 : 11 : 18 :

5 :	12 :	19 :
6 :	13 :	20 :
7 :	14 :	

Le TOTAL correspond TOTAL :
à la ration calcique journalière.

Les valeurs sont données en milligrammes (mg) de calcium pour une portion moyenne, dont le poids (avant cuisson) ou le volume est indiqué entre parenthèses

Une grosse portion = une portion moyenne x 1,5

Une petite portion = une portion moyenne x 0,5

	Teneur en calcium
Lait : 1 verre (100ml) = 1 tasse	120 mg
1 yaourt (125 mg) = 1 crème dessert	150 mg
Fromage blanc (100 mg) = 1 pot individuel	95 mg*
Petit suisse : petit modèle	28 mg
Grand modèle	56 mg
Fromage à pâte cuite (30g)	263 mg*
Fromage à pâte molle (30g)	120 mg*
Viande et poisson (120g)	15 mg*
1 œuf	28 mg
Pommes de terre (200g)	20 mg
Frite (160g)	96 mg
Pâtes (50g)	10 mg
Légumes secs (75 g)	53 mg*
Légumes verts (200g)	94 mg*
Pain : 1 baguette (200g)	50 mg
1 biscotte (10g)	4 mg

1 fruit (150g)	25 mg*
Fruits secs	80mg
Figue sèche	170 mg
Fruits oléagineux	140 mg
Amandes	255mg
Noisettes	200mg
Chocolat	
1 barre de chocolat au lait ou blanc (20g)	43mg
1 barre de chocolat noir (20 g)	13 mg
1 tablette de chocolat au lait (100g)	214 mg

***Représente la moyenne de plusieurs aliments du même groupe**

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure moléculaire des vitamines D2 et D3	20
Figure 2 : Prévalence de l'insuffisance en vitamine D et latitude	22
Figure 3 : Prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez des adultes sains français empruntée à Chapuy et al.	22
Figure 4 : Statut de la vitamine D chez les primates et les premiers humains	24
Figure 5 : Evolution des concentrations de 25(OH) D après administration de vitamine D2 versus vitamine D3	30
Figure 6 : synthèse de la vitamine D (adapté de Holick MF <i>et al.</i>)	31
Figure 7 : Métabolisme de la vitamine D	32
Figure 8 : relation entre PXR et VDR influençant l'homéostasie de la vitamine D et la bonne minéralisation osseuse	34
Figure 9: Mécanismes d'action de la vitamine D emprunté à Jean G et al	35
Figure 10: Effets de la 1,25(OH) 2D sur l'os	37
Figure 11 : Actions biologiques de la vitamine D.	38
Figure 12 : Relation entre PTH et 25OHD dans l'étude de MC Chapuy et al	41
Figure 13: Adjusted mean serum parathyroid hormone values according to serum 25hydroxyvitamin D values and calcium intake	42
Figure 14 : Régulation du métabolisme phosphocalcique	43
Figure 15: évolution des pourcentages de patients sans cancer dans les groupes calcium seul, vitamine plus calcium et placebo, première année incluse	61
Figure 16: rôle de la vitamine D dans la résistance à la tuberculose.	64
Figure 17 Répartition de la population de Douera selon l'âge et le sexe	71
Figure 18 : répartition des femmes selon l'âge	77
Figure 19 : Répartition des femmes selon la durée de la ménopause	78
Figure 20 : Répartition des femmes selon la parité	79
Figure 21 : Répartition des individus selon l'indice de la masse corporelle	80
Figure 22 : Répartition des femmes selon la zone d'habitation	81
Figure 23 : répartition des femmes selon le niveau d'instruction	82
Figure 24 : Répartition des femmes selon le phototype	83
Figure 25 : répartition des femmes selon la ration calcique journalière	85
Figure 26 : répartition des femmes selon leur apport quotidien en vitamine D.	86

Figure 27 : Répartition des femmes selon leur DMO au niveau du rachis	87
Figure 28 : Répartition des femmes selon la DMO au niveau de la hanche	88
Figure 29 : Répartition des femmes selon les antécédents de fracture	91
Figure 30 : répartition des patientes selon la saison de recrutement	93
Figure 31 a, b, c : répartition des femmes selon le taux sérique en vitamine D.	95
Figure 32 : Evolution du taux de la vitamine D pour les 4 catégories d'âge	99
Figure 33 : évolution du taux de la vitamine D selon la durée de la ménopause	100
Figure 34: Evolution du taux de la vitamine D selon la parité	101
Figure 35: répartition des femmes selon le taux de la vitamine D et de l'IMC.	102
Figure 36 : Evolution du taux de la vitamine D selon la zone d'habitation	103
Figure 37 : Evolution du taux de la vitamine D suivant le phénotype	104
Figure 38: Evolution du taux de la vitamine D suivant le niveau d'instruction	105
Figure 39 : Evolution du taux de la vitamine D en fonction de la ration calcique quotidienne	106
Figure 40: Variation du taux moyen de la vitamine D pendant les différentes saisons	108
Figure 41 : répartition des femmes selon le taux de la PTH	111
Figure 42 : Evolution du taux de la vitamine D selon le niveau de la parathormone.	112
Figure 43: courbe d'ajustement de LOWESS à 50%	113
Figure 44: Taux moyen de la PTH fonction du statut de la vitamine D et de l'apport calcique	114
Figure 45 : Evolution du taux de la vitamine D suivant le statut densitométrique au rachis	119
Figure 46 : Evolution du taux de la vitamine D suivant le statut densitométrique à la hanche	120

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Teneur en vitamine D des aliments (pour 100g)	26
Tableau 2 : Apports en vitamine D par les aliments	26
Tableau 3 : prévalence de l'insuffisance en vitamine D quelques études françaises et européennes	48
Tableau 4 : Répartition des femmes selon l'âge	77
Tableau 5 : Répartition des femmes selon la durée de la ménopause	78
Tableau 7 : Répartition des femmes selon l'IMC	80
Tableau 6 : Répartition des patientes selon la parité	79
Tableau 8: Répartition des femmes selon la zone d'habitation	81
Tableau 9 : Répartition des individus selon le niveau d'instruction	82
Tableau 10: Répartition des femmes selon le phototype	83
Tableau 11 : Répartition des femmes selon leur ration calcique	84
Tableau 12 : Répartition selon l'apport alimentaire quotidien en vitamine D	86
Tableau 13 : Répartition des femmes selon leur DMO au niveau du rachis	87
Tableau 14 : Répartition des femmes selon leur DMO au niveau de la hanche	88
Tableau 15: répartition de la population selon les résultats densitométriques	89
Tableau 16 : Caractéristiques de la population selon le statut densitométrique	90
Tableau 17 : Répartition des femmes selon les antécédents de fracture	90
Tableau 18 : Répartition du siège des fractures selon le statut densitométrique	92
Tableau 19 : Répartition des femmes selon la saison de recrutement	92
Tableau 20 : caractéristiques cliniques, biologiques et densitométriques	94
Tableau 21 a, b : Répartition de l'échantillon selon le taux sérique en vitamine D	97
Tableau 22 : évolution de la vitamine D en fonction de l'âge	99
Tableau 23 : Evolution du taux de la vitamine D suivant la durée de la ménopause	100
Tableau 24 : Evolution de l'insuffisance en Vitamine D en fonction de la parité	101
Tableau 25 : Evolution du taux de la vitamine D suivant l'allaitement	101
Tableau 26 : évolution du taux de la vitamine D selon l'IMC	102
Tableau 27 : Evolution du taux de la vitamine D suivant la zone d'habitation	103
Tableau 28 : évolution du taux de la vitamine D suivant le phénotype	104

Tableau 29 : évolution du taux de la vitamine D suivant le niveau d'instruction	105
Tableau 30 : évolution du taux de vitamine D en fonction de la ration calcique journalière	106
Tableau 31 : statut selon le seuil de 25(OH) D et de la saison de recrutement	108
Tableau 32: Odds ratio pour les variables liées à l'hypovitaminose D dans une analyse univariée	109
Tableau 33 : Résultats de la régression logistique multiple	110
Tableau 34 : Répartition de l'échantillon selon le dosage de la PTH	111
Tableau 35 : Evolution du taux de la vitamine D suivant le taux de parathormone	112
Tableau 36 : corrélation entre vitamine D et DMO au rachis, DMO à la hanche	115
Tableau 37 : Evolution du taux de la Vitamine D suivant la DMO au rachis	116
Tableau 38 : Evolution du taux de la Vitamine D suivant la DMO à la hanche	117
Tableau 39 : influence de la vitamine D sur la densité minérale osseuse	118

Docteur Samira Oussedik-Lehtihet

Statut de la vitamine D chez les femmes ménopausées de la localité de Douera

Résumé

L'implication de la vitamine D dans la régulation de l'absorption intestinale du calcium confère à cette molécule un rôle important dans la prise en charge de la fragilité osseuse liée à l'ostéoporose.

Des données épidémiologiques internationales récentes établissent que l'insuffisance en vitamine D est un phénomène mondial. Ce phénomène est très répandu si on place la valeur seuil à 30ng/ml, cependant cette valeur ne fait pas l'objet d'un consensus. Une partie de la communauté médicale a opté pour la valeur seuil de 20ng/ml, seuil que nous avons retenu.

Nous rapportons les résultats d'une étude prospective réalisée à Douera, localité située à 24 kilomètres d'Alger dont l'objectif est de déterminer le statut de la vitamine D, d'évaluer la ration calcique et d'étudier la relation de l'insuffisance en vitamine D avec le taux de PTH et avec la densité minérale osseuse.

Cette étude porte sur 338 femmes ménopausées âgées de 45 ans et plus vivant en milieu urbain dans 75% des cas. L'âge moyen est de 60,02 ans \pm 8,42. L'IMC moyen est de 27,12 \pm 5,39 kg/m². La concentration moyenne de la vitamine D est de 14,40 \pm 5,34 ng/ml (extrêmes de 4 et 35,94 ng/ml). Le taux moyen de la PTH est de 60,86 \pm 20, 85 pg/ml (extrêmes de 4-143,5pg/ml)

Nous retrouvons une insuffisance en vitamine D dans 85,2% des cas et une carence sévère dans 19,52% (25OH Vit D3 sérique inférieure à 10ng/ml).

L'insuffisance en vitamine D contraste avec l'importance de l'ensoleillement en Algérie (2650 d'heures d'ensoleillement/an en moyenne en région côtière) et notre latitude à 36°N. Globalement importante, cette insuffisance suit des variations saisonnières avec un statut en 25OHD plus élevé en été. Indépendamment de la saison la majorité de la population étudiée est carencée toute l'année.

La forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D retrouvée peut être expliquée par une alimentation très pauvre en aliments contenant de la vitamine D en quantité suffisante (apport moyen estimé à 1,4 \pm 1,1 μ g/j (55 \pm 46 UI / j). Cette carence d'apport alimentaire n'est pas compensée par une exposition au soleil. Celle-ci est très réduite par le port très fréquent (95% des cas) de vêtements couvrant le corps.

Il existe une corrélation inverse entre le taux de parathormone et le taux de vitamine D mais sans rapport avec la densité minérale osseuse aux différents sièges. Cela peut être expliqué par l'âge relativement jeune des femmes (75% ont moins de 65ans). Les apports calciques quotidiens sont faibles. Ils sont en moyenne de 481,29 \pm 166,610 mg/j. La majorité (93,5%) des femmes a un apport nettement insuffisant (\leq 800mg/j) et près de 58% ont un taux inférieur à 500mg/j

L'insuffisance en vitamine D (85,2%) est fréquente dans notre étude. Il s'agit de résultats d'une étude localisée à Douera. Il serait imprudent d'extrapoler ces données à la population générale, néanmoins ce travail mérite d'être étendu à différentes régions du pays.

Discipline : Rhumatologie

Mots-clés : vitamine D-Statut-Calcium- Ostéoporose-Ménopause- Densitométrie-Parathormone

Directeur de thèse : Professeur H.Djoudi. Service de Rhumatologie EHS de Douera.

