



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE - ANNEXES

Utilité clinique du dosage de la vitamine D

Octobre 2013

Les annexes du rapport d'évaluation technologique sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service documentation – Information des publics
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Annexe 1.Méthode générale d'élaboration d'un rapport d'évaluation d'une technologie de santé	4
Annexe 2.Recherche documentaire	6
Annexe 3.Analyse de la qualité des revues systématiques selon la grille AMSTAR	9
Annexe 4.Compte rendu des réunions et desentretiens téléphoniques	14
Annexe 5.Compte rendu de l'audition de Jean Claude Souberbielle	32
Annexe 6.Listes des études incluses dans les revues systématiques sélectionnées.....	39
Références	54
Fiche descriptive	59

Annexe 1. Méthode générale d'élaboration d'un rapport d'évaluation d'une technologie de santé

L'évaluation des technologies de santé est, selon l'*Institute of Medicine* (1985) « une démarche dont l'objet est d'examiner les conséquences à court et à long terme, de l'usage d'une technologie particulière sur les individus et sur la société dans son ensemble. Elle prend en compte la sécurité, l'efficacité expérimentale et pragmatique d'une technologie, ainsi que son impact économique (coût, rapport coûts/résultats et implications budgétaires) ; elle analyse également ses implications sociales et éthiques et met à jour les points à approfondir en terme de direction de recherche ». L'objectif est d'éclairer la décision publique par un avis argumenté prenant en compte les différentes dimensions du sujet.

Analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique

Une recherche documentaire méthodique est effectuée d'abord par interrogation systématique des Bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des Bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles, ...) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propres à ce rapport d'évaluation.

Chaque article est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'apprécier sa qualité méthodologique.

La position argumentée de professionnels de santé

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur le sujet et pour proposer une liste d'experts de la technique à évaluer, des autres options thérapeutiques ou de la pathologie étudiée. Le groupe de travail est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (public et libéral, universitaire et non-universitaire) et de différentes localisations géographiques. Chaque membre du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts qui a été examinée par la HAS. En cas d'intérêts déclarés, la HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec participation des personnes concernées, au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet. La déclaration publique d'intérêts de chacun des membres est mise en ligne sur le site internet de la HAS ; le cas échéant, les intérêts déclarés pouvant avoir un lien avec le sujet évalué, sont présentés dans le rapport. Le groupe de travail se réunit en général une fois. Un rapport présentant la problématique, le champ, la méthode et l'analyse critique de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avec un questionnaire pour recueillir leur position de manière formalisée et standardisée avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant d'estimer la validité de la technique (ratio efficacité/sécurité, indications, place dans la stratégie de prise en charge, conditions de réalisation, ...) et aboutissent, le cas échéant, à un consensus.

La réunion est menée d'une manière structurée en s'appuyant sur une liste de questions. Le compte rendu de la réunion (discussion et position finale) est rédigé par la HAS et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation. Un chef de projet de la HAS coordonne l'ensemble du travail et en assure l'encadrement méthodologique.

Au vu de l'analyse critique de la littérature identifiée et de la position argumentée des professionnels de santé du groupe de travail, le Collège de la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) conclut quant à la validité de la technologie de santé étudiée en précisant selon les cas, ses indications, sa place dans la stratégie de prise en charge des patients, les conditions de sa bonne réalisation, les conséquences de son introduction dans le système de soins. La composition du Collège de la HAS et de la CNEDiMTS est présente sur le site Internet de la HAS.

Annexe 2. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des Bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le tableau 51 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données Medline.

Stratégie de recherche dans la base de données Medline et Embase

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
Vitamine D ou déficit en vitamine D		
Medline + Embase – Recommandations		01/2009 – 08/2012
Etape 1	(Cholecalciferol OR Hydroxycholecalciferols OR Calcifediol OR 25-Hydroxyvitamin D 2 OR Vitamin D OR Ergocalciferols OR Ergocalciferol OR Calcifediol OR 25 Hydroxyergocalciferol OR 25 Hydroxyvitamin D OR Hydroxycoleciferol OR Vitamin D Deficiency OR Osteomalacia OR Renal Osteodystrophy OR Rickets)/de OR vitamin D*/ti,ab	
ET		
Etape 2	(Health Planning Guidelines OR Consensus Development OR Practice Guideline)/de OR (Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Guideline OR Practice Guideline)/pt OR (consensus OR guideline OR position paper OR recommendation OR statement)/ti	
Medline + Embase – Méta-analyses, revues systématiques		01/2009 – 08/2012
Etape 1	(Cholecalciferol OR Hydroxycholecalciferols OR Calcifediol OR 25-Hydroxyvitamin D 2 OR Vitamin D OR Ergocalciferols OR Ergocalciferol OR Calcifediol OR 25 Hydroxyergocalciferol OR 25 Hydroxyvitamin D OR Hydroxycoleciferol OR Vitamin D Deficiency OR Osteomalacia OR Renal Osteodystrophy OR Rickets)/de OR vitamin D*/ti,ab	
ET		
Etape 3	(Meta-analysis OR Systematic Review)/de OR Meta-Analysis/pt OR cochrane database syst rev/pub OR (meta analys* OR metaanalys* OR systematic literature search OR systematic* literature review* OR systematic* overview* OR systematic* review*)/ti	
Toxicité de la vitamine D		
Medline – Méta-analyses, revues systématiques		01/2009 – 08/2012
Etape 4	Vitamin D/(poisoning OR toxicity OR adverse effects)/de OR (Vitamin D/de AND (Hypercalcemia OR Calcinosis)/de) OR vitamin D toxicity/ti OR (vitamin D/ti AND (hypervitamin* OR hypercalcemia OR hypercalcification OR calcinosis)/ti)	

ET

Etape 3

de: descriptor ; ti: title ; ab: abstract ; pt: publication type

Sites consultés

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF

Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) - ETSAD

Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses – GRIO

Société Française de Médecine Générale – SFMG

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA

Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ

Alberta Medical Association

American College of Physicians – ACP

Blue Cross Blue Shield Association – BCBS - Technology Evaluation Center

BMJ Clinical Evidence

California Technology Assessment Forum – CTAF

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH

Canadian Task Force on Preventive Health Care

Canadian Medical Association Infobase

Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE

Centre for Clinical Effectiveness – CCE

Centers for Disease Control and Prevention – CDC

Centre for Reviews and Dissemination databases

Clinical Practice Guidelines Portal

Cochrane Library

Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC

Health Services Technology Assessment Text – HSTAT

Horizon Scanning

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS

Institute of Medicine of the national academies

Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES

Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI

Institute for Health Economics Alberta – IHE

Medical Services Advisory Committee - MSAC

National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA

National Guideline Clearinghouse – NGC
National Health and Medical Research Council – NHMRC
National Health Service Evidence
National Horizon Scanning Centre - NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
New Zealand Guidelines Group – NZGG
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA
Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
Prodigy
Public Health Agency of Canada
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Singapore Ministry of Health
Tripdatabase
U.S. Preventive Services Task Force
Veterans Affairs Technology Assessment Program
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

Annexe 3. Analyse de la qualité des revues systématiques selon la grille AMSTAR

Items de la grille AMSTAR :

- 1- La méthode a-t-elle été définie "a priori"
- 2- Il y a-t-il eu une double sélection et double extraction de données
- 3- Une recherche documentaire exhaustive a-t-elle été réalisée
- 4- Est-ce que le genre de publication (ex. Littérature grise) a été utilisé comme critère d'inclusion?
- 5- Une liste d'étude (incluses et exclues) est-elle fournie?
- 6- Les caractéristiques des études incluses ont-elles été fournies?
- 7- La qualité scientifiques des études incluses est-elle évaluée et documentée ?
- 8- La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée de manière appropriée dans la formulation des conclusions ?
- 9- Les méthodes utilisées pour compiler les résultats des études sont-elles appropriées
- 10- La probabilité de biais de publication a-t-elle été évaluée?
- 11- Une procédure de gestion des conflits d'intérêts a-t-elle été utilisée?

Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Annexes du rapport d'évaluation technologique

Auteur	Année	Réf.	Titre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Agency for Healthcare Research and Quality	2009	(42)	Vitamin D and calcium: A systematic review of health outcomes	O	O	O	O	O	O	O	O	SO	N	O
Agency for Healthcare Research and Quality	2012	(61)	Treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: Update of a 2007 report	O	O	O	O	O	O	O	O	SO	N	O
Annweiler	2012	(96)	Low Serum Vitamin D Concentrations in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.	O	O	O	O	N	O	O	O	O	N	O
Avenell	2009	(57)	Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involuntal and post-menopausal osteoporosis	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N	O
Bath-Hextall	2012	(81)	Dietary supplements for established atopic eczema	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Bischoff-Ferrari	2009	(63)	Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials	O	O	O	O	N	O	O	N	O	O	O
Bischoff-Ferrari	2009	(58)	Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials	O	O	O	O	N	O	O	N	O	O	O
Bjelakovic	2011	(53)	Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N
Burgaz	2011	(73)	Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: A meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	N	O	N	O
California Technology Assessment Forum	2011	(54)	Vitamin D for the prevention of osteoporotic fractures	O	N	O	O	N	O	O	I	O	N	N
Cameron	2012	(68)	Interventions for preventing falls in older people facilities and hospitals (Review)	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Charan	2013	(95)	Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	O	O	SO	O
Chowdhury	2012	(79)	Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	I	O	O	I

Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Annexes du rapport d'évaluation technologique

Auteur	Année	Réf.	Titre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Chung	2011	(56)	Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force	O	O	O	O	N	O	O	O	O	I	O
Cooper	2010	(71)	Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation	O	O	O	O	N	O	O	O	O	N	O
De-Regil	2012	(90)	Vitamin D supplementation for women during pregnancy	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Elamin	2011	(55)	Vitamin D and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	O	O	N	O
Ferguson	2009	(99)	Vitamin D supplementation for cystic fibrosis	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Ferguson	2012	(98)	Vitamin D supplementation for cystic fibrosis	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
George	2012	(85)	Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N	O
Gillepsie	2012	(67)	Interventions for preventing falls in older people living in the community (Review)	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Irlam	2010	(93)	Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N	O
Jagannath	2010		Vitamin D for the management of multiple sclerosis	O	O	O	O	O	O	O	O	SO	O	O
Kalyani	2010	(64)	Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: Systematic review and meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	O	O	O	O
Kandula	2011	(89)	Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials	O	O	I	O	N	O	O	O	O	O	O
Lai	2010	(59)	Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies	O	O	O	O	N	O	O	O	O	O	O
Ma	2011	(72)	Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies	O	O	O	O	N	O	O	I	O	O	O
Michael	2012	(66)	Primary Care-Relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force	O	O	O	O	O	O	O	I	O	N	O

Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Annexes du rapport d'évaluation technologique

Auteur	Année	Réf.	Titre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Mitri	2011	(86)	Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review	O	O	O	O	N	O	O	O	O	N	O
Muir	2011	(69)	Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: A systematic review and meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	I	O	N	O
Murad	2011	(65)	Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	N	O	O	O
Murad	2012	(60)	Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	I	O	O	O
Nicholson	2012	(82)	Vitamin D as a therapy for colitis: A systematic review	O	O	O	O	O	O	O	O	SO	N	O
Nurmatov	2011	(80)	Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	O	O	O	O
Osteoporosis Canada	2010	(18)	Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada	O	O	O	O	N	O	O	I	SO	N	O
Pittas	2010	(75)	Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes	O	O	O	O	N	O	O	O	O	N	O
Pozuelo-moyano	2012	(84)	A systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials examining the clinical efficacy of vitamin D in multiple sclerosis	O	O	O	O	N	O	O	O	SO	O	O
Sinclair	2011	(94)	Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Sokol	2011	(78)	Vitamin D status and risk of cardiovascular events: lessons learned via systematic review and meta-analysis	O	O	O	N	N	O	O	O	O	O	N
Stockton	2011	(70)	Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	N	O	N	O
Thorne-Lyman	2012	(91)	Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: A systematic review and meta-analysis	O	I	O	O	N	O	O	O	O	N	O
Wang	2012	(97)	Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials	O	O	O	O	N	O	O	O	O	O	O
Wang	2010	(77)	Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events	O	O	O	O	N	O	O	N	O	O	O

Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Annexes du rapport d'évaluation technologique

Auteur	Année	Réf.	Titre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Wei	2013	(92)	Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	O	O	O	I
Winzenberg	2010	(100)	Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Witham	2009	(76)	Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis	O	O	O	O	N	O	O	O	O	O	O
Wu	2010	(74)	Effects of vitamin D supplementation on blood pressure	O	O	O	O	N	O	O	O	O	O	N

Annexe 4. Compte rendu des réunions et des entretiens téléphoniques

<p>Compte rendu du groupe de travail Utilité clinique du dosage de vitamine D</p>

I.	Composition du groupe de travail.....	2
II.	Objectif du groupe de travail.....	2
III.	Déroulement de la réunion.....	3
IV.	Avertissement.....	3
V.	Discussion et position du groupe de travail, réunion du 15 avril 2013.....	3
V.1	Remarques générales.....	3
V.2	Vitamine D et mortalité.....	5
V.3	Vitamine D et fractures.....	6
V.4	Vitamine D et densité minérale osseuse.....	7
V.5	Vitamine D et chutes.....	8
V.6	Vitamine D et performances fonctionnelles.....	8
V.7	Vitamine D et Cancer.....	8
V.8	Vitamine D et hypertension artérielle.....	9
V.9	Vitamine D et maladies cardiovasculaires.....	9
V.10	Vitamine D et allergie.....	10
V.11	Vitamine D et maladies auto-immunes.....	10
V.12	Vitamine D et diabète de type 2.....	11
V.13	Vitamine D et insuffisance rénale chronique.....	11
V.14	Vitamine D et maladies infectieuses.....	11
V.15	Vitamine D et grossesse.....	12
V.16	Vitamine D et performances cognitives.....	12
V.17	Vitamine D et profil lipidique.....	12
V.18	Vitamine D et fibrose kystique.....	13
V.19	Vitamine D et autres conditions cliniques.....	13
V.20	Conclusions générales du groupe de travail du 15 avril 2013.....	13
VI.	Discussion et position du groupe de travail, réunion du 26 avril 2013.....	14
VI.1	Mortalité.....	14
VI.2	Fractures.....	14
VI.3	Chute :.....	15
VI.4	Performances fonctionnelles :.....	15
VI.5	Cancer.....	15
VI.6	Effets extra-osseux.....	16
VI.7	Conclusions générales du groupe de travail du 26 avril 2013.....	16
VII.	Echange téléphonique du 29 avril 2013 avec M le Dr Norbert WINER.....	16
VIII.	Echange téléphonique du 24 avril 2013 avec M le Pr Denis FOUQUE.....	17

I. Composition du groupe de travail

Les membres ayant participé au groupe de travail sont :

- Mme le Dr Vered ABITBOL, Gastro-entérologie, Hôpital Cochin, Paris
- Mme le Dr Françoise CLAVEL-CHAPELON, Epidémiologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- M. le Dr Grégory DEBRUS, Nutrition, cabinet libéral, Cergy
- Mme le Pr Isabelle DURAND-ZALESKI, Santé publique, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
- M le Pr Denis FOUQUE, Néphrologie, Centre hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite
- M le Dr William JACOT, Oncologie Médicale, Institut Régional du Cancer de Montpellier, Val d'Aurelle
- M. le Pr Laurent MACHET, Dermatologie, CHU, Tours
- Mme le Dr Elodie MAHE, Médecine générale, médecin coordonateur EHPAD et cabinet libéral, Gleize
- Mme le Dr France MONTAGNON, Rhumatologie, Saint Etienne
- Mme le Dr Virginie PERSONNE, Médecine générale, cabinet libéral, Paris
- M le Pr Yves ROLLAND, Gériatrie, CHU, Toulouse
- Mme le Dr Corinne SAULT, Biologie médicale, laboratoire Biomnis, Lyon
- Mme le Pr Anne-Marie SCHOTT, Rhumatologie, Hospices civils de Lyon, pôle IMER, Lyon
- Mme le Dr Patricia SIMON-MARSAUD, Nutrition, Cabinet libéral, Aix-les-bains
- Mme le Dr Catherine VEYSSIER-BELOT, Médecine Interne, CHI Poissy-St Germain-En-Laye, Saint Germain-en-Laye
- M. le Pr Jean Paul VIARD, Immunologie clinique, Hôtel Dieu, Paris
- M le Dr Norbert WINER, Gynécologie-obstétrique, CHU, Nantes

II. Objectif du groupe de travail

L'objectif de la réunion était d'obtenir de la part d'un groupe de travail multidisciplinaire une réponse argumentée aux questions d'évaluation formulées dans la note de cadrage :

- **QUESTION 1** : Existe-t-il une association entre une hypovitaminose D et la survenue de pathologies identifiées dans la littérature et par les professionnels consultés ?
 - Quelle est l'association entre les concentrations sériques en 25(OH)D et la survenue de pathologies ?
 - Quels sont les effets de la supplémentation en vitamine D sur la survenue de pathologies ou sur l'amélioration des signes cliniques associés à ces pathologies.
- **QUESTION 2** : Lorsqu'une association entre la vitamine D et une pathologie est identifiée à la question 1, est-il possible de définir une valeur de référence associée à cette pathologie ?
- **QUESTION 3** : Dans le cas où une valeur de référence existe, la supplémentation en vitamine D après une mesure de la concentration sérique en 25(OH)D améliore-t-elle la balance bénéfice/risque par rapport à une supplémentation en vitamine D réalisée sans mesure préalable de la concentration sérique en 25(OH)D ? Doit-on ensuite réaliser un dosage au cours du traitement pour vérifier l'atteinte de l'objectif thérapeutique ?

III. Déroutement de la réunion

Après une présentation de la HAS et du contexte de la saisine, la méthode d'évaluation (recherche bibliographique et critères de sélection, compilations des résultats) et l'analyse des données de la littérature sont présentées aux membres du groupe. Cette analyse de littérature a consisté en l'étude de la relation entre vitamine D et différentes pathologies identifiées lors du cadrage de l'évaluation.

Il a alors été demandé au groupe de travail de réagir sur cette analyse de la littérature et d'apporter des informations complémentaires par rapport à la littérature. Après expression de l'ensemble des points de vue et discussion, un avis consensuel du groupe de travail a ensuite été recherché pour chacune des questions posées et pour chacune des indications possibles identifiées.

IV. Avertissement

Deux membres du groupe de travail, MM William JACOT, oncologue médical, et Yves ROLLAND, gériatre, n'ont pas pu se libérer pour être présents à la réunion du 15 avril 2013.

Leur position a été recueillie lors d'une deuxième réunion dans les locaux de la HAS, le 26 avril 2013.

Deux autres membres du groupe de travail, MM Denis FOUQUE, néphrologue et Norbert WINER, gynécologue-obstétricien, n'ont pas pu se libérer pour les réunions du 15 et du 26 avril 2013, leur position a été recueillie par échange téléphonique.

V. Discussion et position du groupe de travail, réunion du 15 avril 2013

V.1 Remarques générales

Remarques sur la saisine et le champ de l'évaluation

Concernant la saisine, le groupe de travail regrette l'absence de données concernant les motivations des dosages et la distinction entre les dosages dans le cadre d'une pathologie sous-jacente et les dosages réalisés en dehors de toute pathologie pour bien distinguer ce qui semble *a priori* justifié de ce qui ne l'est pas. A ce sujet, un expert signale qu'il aurait été intéressant de mieux connaître les données de prescriptions et de focaliser l'évaluation sur la motivation de prescription la plus représentée. La HAS précise avoir fait une demande en ce sens auprès de l'assurance maladie et rappelle que le but de son travail n'est pas de restreindre les indications des dosages mais de préciser, sur la base des données publiées et de la position des experts, les indications validées des indications non validées.

Remarques sur la méthode d'évaluation

Etant donné le caractère multidisciplinaire du sujet et le niveau de preuve relativement bas de la littérature, les experts présents ont considéré qu'il serait pertinent qu'un groupe de lecture soit constitué pour cette évaluation.

Remarques sur la sélection bibliographique

Un expert rappelle qu'il aurait été souhaitable de présenter la position de l'*Endocrine Society* aux côtés de celle de l'IOM pour montrer qu'au sein d'une nation comme les Etats-Unis deux positions clairement différentes pouvaient être représentées. La première s'intéressant à la vitamine D dans un contexte pathologique, et l'*institute of medicine* (IOM) pour le développement d'apports nutritionnels conseillés à une population générale. Il est précisé que la position de l'ES a été identifiée lors de la recherche bibliographique mais qu'elle n'a

pas été retenue compte-tenu des critères d'inclusion préalablement définis pour cette revue de littérature (voir processus de sélection de la bibliographie).

Le groupe de travail pointe l'absence de publications autres que revues systématiques qui auraient pu être mentionnées (par ex. des essais cliniques) en cas d'absence de revue systématique identifiée pour un résultat clinique donné. Il est rappelé que devant l'abondance de littérature, la HAS a limité la recherche aux seules revues systématiques tout en étant consciente qu'étendre la sélection à des publications de niveau de preuve inférieur aurait été parfois pertinent notamment en l'absence de données suffisantes.

Remarques sur la différence entre études épidémiologiques et études d'intervention

Un expert souligne la nécessité de faire la distinction, pour tout résultat clinique observé, entre une association démontrée dans des études d'intervention (supplémentation) et une association observée dans des études épidémiologiques qui sont des données d'observation. Le lien de causalité ne pourra être démontré qu'avec des essais d'intervention.

Un expert souhaite souligner que la concentration sanguine en vitamine D est liée très majoritairement (90%) à l'ensoleillement et donc au style et au lieu de vie. Avoir des activités physiques à l'extérieur, et relativement au sud (travail ou sport) est donc associé à un taux plus élevé de vitamine D. Avoir une vie sédentaire à l'intérieur, dans un pays du Nord expose a contrario à un risque de carence. Il est donc difficile à l'heure actuelle, à partir des études observationnelles, de savoir si c'est le taux élevé de vitamine D par lui même (qu'on peut donc compenser par une supplémentation) ou le style de vie (sport, alimentation) qui est la cause de la réduction de certains risques cardiovasculaires ou de cancers. Et en effet, seuls les essais interventionnels de supplémentation, permettront de répondre sur le lien de causalité.

Remarques sur le protocole des études d'intervention

Le groupe a aussi précisé que dans les essais s'étant intéressés aux effets de la supplémentation en vitamine D, il est rarement réalisé un dosage de 25(OH)D. Par ailleurs les experts soulignent que les essais souffrent souvent du fait que l'on n'y tient pas compte des taux sériques initiaux de 25(OH)D pour la sélection des patients et que par conséquent, il devient alors difficile de dire si la supplémentation a eu des effets positifs ou pas, puisque les populations de départ peuvent inclure à la fois des patients carencés et des patients non carencés.

Remarques sur la toxicité de la vitamine D

Un expert rappelle que les médecins hésitent à donner de la vitamine D sans savoir la dose initiale par peur d'entraîner un surdosage et des lithiases rarement rencontrées en pratique. La toxicité de la vitamine D, réelle mais rare, entrainerait selon l'expert une augmentation du nombre des dosages.

Un expert rappelle que des taux sériques très élevés de 25(OH)D sont parfois constatés, ils restent rares et ponctuels et peuvent être dus soit à une prise trop importante, soit à un dosage réalisé trop près de la supplémentation. Il serait donc préférable de réaliser les dosages à distance du traitement.

Dans l'étude WHI il est rapporté une augmentation du risque relatif de lithiases urinaires de 17% dans le groupe traité, toutefois l'incidence de ces lithiases était faible. Cette augmentation pourrait être due, dans cette étude, à une supplémentation vitamino-calcique chez des femmes qui prenaient déjà du calcium : il est probable que les lithiases soient davantage dues au calcium qu'à la vitamine D.

Le groupe de travail exprime sa prudence vis-à-vis de la supplémentation en vitamine D chez les patients sous thiazidiques chez lesquels le risque de toxicité serait plus important.

Cependant, dans ce cas, les experts pensent qu'il semble plus pertinent de doser la calcémie plutôt que la vitamine D.

In fine le GT souhaite rappeler que les cas d'hypervitaminose D et les événements indésirables graves sont très rares.

Remarques sur la qualité des dosages de 25(OH)D

Le GT souhaite rappeler que la forme à doser est la forme mono hydroxylée, la 25(OH)D.

Il apparaît important que les dosages soient fiables et mesurent à la fois la vitamine D2 et la vitamine D3. L'existence d'une variabilité inter-technique est principalement due aux difficultés analytiques propres à la molécule de 25(OH)D. Les dosages par immunoanalyse sont majoritairement utilisés ; les trousse de dosage actuellement disponibles mesurent à la fois la vitamine D2 et la vitamine D3 et ne posent pas de problèmes majeurs.

Actuellement, malgré une standardisation insuffisamment répandue en raison de la survenue récente d'un matériau de référence et du développement des méthodes séparatives, les variations analytiques restent dans des plages raisonnables. D'après la variabilité constatée par le contrôle de qualité DEQAS, un résultat rendu à 30 ng/mL reflète une concentration probablement comprise entre 23 et 40 ng/mL.

Toutefois, en l'absence de valeurs seuil précises cette variabilité inter-technique ne justifie pas de réaliser les dosages dans le même laboratoire (contrairement aux marqueurs tumoraux par exemple). Il serait néanmoins souhaitable de suivre l'évolution d'une concentration en 25(OH)D avec les mêmes techniques. Un expert souhaite en outre préciser que, pour tout paramètre biologique, un résultat incohérent avec la clinique devrait être contrôlé par une technique différente.

Autres remarques

Un expert rappelle qu'il convient de bien distinguer les conséquences cliniques qui sont pathognomoniques de la carence en vitamine D comme le rachitisme et l'ostéomalacie, des autres pathologies dont le lien de causalité est plus discutable et moins bien établi. Il est rappelé qu'il a été décidé d'enlever du champ de l'évaluation le rachitisme et l'ostéomalacie en considération du fait que le dosage de 25(OH)D fait partie du diagnostic.

V.2 Vitamine D et mortalité

Les caractéristiques des trois méta-analyses présentant des résultats d'une supplémentation en vitamine D sur la mortalité sont présentées au groupe de travail.

Il est précisé les études incluses pouvaient être différentes d'une méta-analyse à l'autre en raison de critères de sélection choisis, ce qui peut expliquer des résultats discordants. Il est précisé également que dans les études incluses dans la méta-analyse le critère mortalité n'était pas le critère principal.

Un seul résultat significatif est constaté dans les résultats présentés. Le groupe de travail constate la complexité de l'interprétation des résultats compte-tenu de l'association éventuelle de calcium à la supplémentation en vitamine D et compte tenu du fait que le critère mortalité est un critère secondaire des études incluses dans la méta-analyse

Le GT considère que les résultats sont plutôt homogènes et cohérents en faveur d'une diminution non significative du risque de mortalité. Il est également constaté des résultats très proches des MA ayant inclus le plus grand nombre d'études. Un expert rappelle qu'il convient de faire une réserve sur le fait que le critère mortalité est un critère secondaire des études incluses dans la méta-analyse.

Conclusions du groupe de travail

Le groupe de travail conclut que les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander le dosage de la vitamine D dans l'objectif de diminuer la mortalité

V.3 Vitamine D et fractures

Les caractéristiques des MA présentant des résultats d'une supplémentation en vitamine D sur les fractures sont présentées au groupe de travail. Les populations étudiées sont principalement des populations âgées, des populations en majorité féminine et des populations souffrant d'ostéoporose. Les résultats cliniques observés étaient des fractures vertébrales et non vertébrales.

Le GT rappelle l'importance de bien distinguer de quel type d'étude (intervention ou observation) un taux sérique minimum de 25(OH)D est obtenu.

Un expert souligne que la plupart des études incluses dans les méta-analyses sont des études étrangères où l'ensoleillement et les habitudes alimentaires sont différents. A cette occasion, certains membres du GT considèrent que l'absence de niveaux de base de 25(OH)D manque à la lecture critique et complexifie l'extrapolation des résultats à des contextes différents.

Certains membres du GT sont surpris de constater l'absence de résultats convaincants en ce qui concerne la supplémentation en vitamine D seule. Il est précisé d'une part que dans certaines études, la supplémentation en vitamine D est réalisée à des doses faibles, d'autre part, qu'en prévention du risque de fracture, dans la grande majorité des cas, la vitamine D est rarement donnée seule. Il est alors noté qu'un traitement aux biphosphonates n'est pas initié sans dosage et supplémentation en vitamine D. Les données de littérature actuellement disponibles peinent à démontrer une efficacité de la supplémentation en vitamine D donnée seule pour réduire le risque de fracture contrairement à une supplémentation en vitamine D associée à du calcium.

Il est également signalé l'existence d'une étude néo-zélandaise qui montre qu'une supplémentation en vitamine D de 600000 UI en dose unique augmenterait le risque de fracture.

Malgré la difficulté d'interprétation des résultats, un expert souligne que pour le résultat « fractures », on est plus à même de répondre aux trois questions d'évaluation. Les données issues de la revue de littérature effectuée semblent montrer un seuil minimum de 60 nmol/L pour le diminuer le risque de fracture. Ce seuil est issu d'une méta-analyse de Mme Bischoff-Ferrari qui disposait des concentrations en 25(OH)D de 4383 participants issus de 12 essais. Le groupe de travail mentionne 75 nmol/L comme valeur généralement retenue avec une plage de valeur souhaitable de 70 à 200nmol/L.

Les membres du GT pensent qu'il est nécessaire de doser dans des situations pathologiques (par exemple en cas d'ostéoporose). Les avis restent cependant partagés sur la nécessité de contrôler la concentration en 25(OH)D après supplémentation et sur la périodicité de ce contrôle, la même supplémentation chez différents patients ne donnant pas les mêmes concentrations finales. Un expert précise de ne pas faire de dosage moins de 3 mois après supplémentation pour minimiser le risque de valeurs trop élevées dues à une supplémentation récente et ne reflétant pas le réel statut vitaminiq ue et de réserver ces contrôles au patients très carencés.

Selon un membre du groupe, des modélisations médico-économiques permettant de comparer différentes stratégies de supplémentation (dosage avant ou après traitement, traitement sans dosage) ont été réalisées (en cours de publication). Les différences entre les stratégies sont très faibles. Par ailleurs, la moindre variation de coût de la vitamine D et des dosages pourraient donner des conclusions différentes.

Le débat s'oriente alors vers les patients à risque de carence pour lesquels la question d'un dosage préalable se pose, les avis divergent sur ce point. Il est signalé l'intérêt du dosage pour améliorer l'observance du traitement et adapter les protocoles de supplémentation.

Les membres du GT sont d'accord sur la pertinence du dosage chez les patients à haut risque de fractures. Il n'est pas nécessaire de doser simultanément la PTH lors d'une supplémentation en vitamine D. Les avis divergent cependant concernant l'association d'un dosage de 25(OH)D à tout bilan phosphocalcique. Certains experts le jugent nécessaire pour interpréter la valeur de la PTH, d'autres estiment qu'il ne doit pas être systématique mais réalisé pour tout bilan phosphocalcique anormal.

Conclusions du groupe de travail

Le GT constate que les données de littérature ne permettent pas de conclure à l'efficacité de la supplémentation en vitamine D seule sur le risque de fracture ni à l'efficacité de la supplémentation vitamino-calcique sur le risque de fracture vertébrale.

En revanche, les données de littérature montrent que le traitement vitamino-calcique réduit le risque de fracture non vertébrale dans les populations suivantes :

- Population âgée de plus de 65 ans
- Ostéoporose
- Femme ménopausée
- Population en institution...

Le GT considère en revanche qu'il n'existe aucune donnée bibliographique pour recommander une stratégie avec ou sans dosage préalable à la supplémentation en vitamine D.

Le GT considère qu'il n'est pas raisonnable de doser systématiquement la vitamine D chez toutes les personnes âgées de plus de 65 ans ni chez toutes les personnes recevant une supplémentation en vitamine D.

Le GT est d'accord avec l'évaluation de Mme Bischoff-Ferrari pour reconnaître qu'un seuil minimum de 60 nmol/L semble devoir être obtenu pour réduire significativement le risque de fracture non vertébrale.

Le GT considère qu'il est utile de doser la vitamine D chez les personnes dont le risque de fracture justifie un programme thérapeutique pour lequel le seuil minimum de 60 nmol/L doit être atteint, par exemple :

- Pathologie chronique favorisant l'insuffisance ou la carence en vitamine D
- Ostéoporose ou maladie ou traitement inducteur d'ostéoporose

V.4 Vitamine D et densité minérale osseuse

Les résultats d'une revue de littérature sont présentés, ils concernent une population âgée de 20 mois à 20 ans.

Il est signalé qu'il est difficile d'extrapoler les données de littérature présentées de l'enfant à l'adulte et que la densité minérale osseuse est un critère secondaire, l'important étant les fractures.

Conclusions du groupe de travail

Les données de littérature ne permettent pas de recommander ni la supplémentation, ni le dosage de la vitamine D pour améliorer la densité minérale osseuse de l'enfant.

V.5 Vitamine D et chutes

Les caractéristiques et les résultats des revues systématiques sont présentées au GT.

Il est constaté que les populations étudiées sont sensiblement les mêmes que les populations étudiées pour le risque de fracture.

Certains experts se montrent surpris par l'effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D sur la prévention des chutes tout en précisant qu'elles sont probablement multifactorielles. D'autres signalent qu'en EHPAD, la plupart des patients sont supplémentés en vitamine D et calcium.

Le GT signale la difficulté de définir, à partir des résultats des revues, systématiques une valeur cible pour les concentrations en 25(OH)D en prévention du risque de chute. Le groupe de travail souligne qu'aucune donnée de littérature ne permet de statuer sur l'efficacité du dosage de la vitamine D pour la réduction du risque de chute. Toutefois certains experts affirment qu'en pratique clinique, le dosage de vitamine D est réalisé pour tout patient faisant des chutes répétées, conformément aux recommandations HAS de 2009 qui indiquent le dosage de la vitamine D dans le bilan d'un patient faisant des chutes répétées.

Le GT pense qu'en prévention des chutes et en dehors de tout contexte pathologique, une supplémentation en vitamine D peut être entreprise sans qu'il soit nécessaire de doser préalablement, mais en insistant sur l'importance de la supplémentation qui pourrait être perçue comme accessoire en l'absence de dosage préalable.

Conclusion du groupe de travail

Les données de littérature montrent que la supplémentation en vitamine D avec ou sans calcium réduit significativement le risque de chute chez le patient âgé de plus de 60 ans indépendamment de la concentration initiale.

La littérature ne permet pas de préciser un seuil de concentration en 25(OH)D au delà duquel le risque de chute est réduit.

Les données de littérature ne permettent pas de conclure sur l'utilité du dosage de la vitamine D dans la réduction des chutes.

Le groupe de travail ne recommande pas le dosage systématique de vitamine D pour débiter une supplémentation en vitamine D dans la prévention des chutes.

V.6 Vitamine D et performances fonctionnelles

Les caractéristiques et les résultats de deux revues systématiques sont présentés aux experts.

Le groupe de travail pense qu'il n'est pas possible de définir une cible thérapeutique pour ce critère jugé intermédiaire.

Conclusion du groupe de travail

Le groupe de travail ne recommande pas le dosage de vitamine D pour l'amélioration des performances fonctionnelles des personnes âgées.

V.7 Vitamine D et Cancer

Un membre signale qu'il existe des essais interventionnels en cours sur la réduction du risque de métastase ou de décès par cancer associée à une supplémentation en vitamine D.

Les membres du groupe de travail constatent un effet délétère de concentrations basses de 25(OH)D sur l'incidence du cancer, mais que les études d'intervention ne démontrent actuellement pas d'effet bénéfique de la supplémentation sur l'incidence du cancer.

Un expert souhaite mentionner que des études observationnelles ont montré une relation inverse entre la mortalité par cancer et le taux de vitamine D. Par exemple, dans le mélanome, on peut observer une baisse de 20 % de la mortalité, chez des sujets appartenant au quartile bas de concentrations en 25(OH)D par rapport au quartile élevé, ce qui laisse à penser qu'un taux optimal, relativement élevé de vitamine D est bénéfique contre le mélanome et un certain nombre d'autres cancers (en particulier le cancer colo-rectal). Dès lors, prévenir la survenue de tous les cancers en supplémentant la population en vitamine D pourrait être tentant, mais l'effet bénéfique de la prise de vitamine D n'est pas démontré et le dosage de 25(OH)D pour prévenir la survenue de cancer n'est pas justifié en l'état actuel des connaissances pour les membres du GT.

Il est de plus signalé que la tendance peut être différente selon le type de cancer. Pour certains cancers (pancréas et prostate), le risque, dans un premier temps diminué, augmente ensuite pour des concentrations élevées de 25(OH)D. En outre, dans le passé, des essais interventionnels de supplémentation en vitamines, jugés au départ bénéfiques ou à tout le moins sans risque, ont donné des résultats inattendus. Ainsi, dans l'étude SUVIMAX, qui comportait une supplémentation en vitamine A, C et E, le risque de mélanome était augmenté chez les femmes supplémentées.

Conclusion du groupe de travail

Les données de littérature suggèrent une relation négative entre les concentrations en 25(OH)D et le risque de cancer colorectal. Les données concernant les autres cancers ne permettent pas de conclure en l'existence d'une relation avec la vitamine D.

Les études d'intervention actuellement disponibles n'apportent pas de preuves suffisantes concernant l'efficacité de la supplémentation en vitamine D sur la survenue d'un cancer et aucune cible de 25(OH)D ne peut être identifiée.

Le dosage de 25(OH)D en prévention du risque de cancer ne peut être indiqué.

V.8 Vitamine D et hypertension artérielle

Les caractéristiques et les résultats des revues systématiques sont présentés. Les données issues d'études observationnelles montrent une association entre les concentrations basses de vitamine D et l'hypertension. Cependant la baisse de la pression artérielle systolique, significative sur le plan statistique, apparaît cliniquement non significative. Selon un expert, il existe des preuves tangibles de l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D sur notamment la rigidité artérielle mais qui ne justifient pas pour autant les dosages de vitamine D en l'état actuel des connaissances.

Conclusion du groupe de travail

Les données de littérature suggèrent une relation entre supplémentation en vitamine D et la baisse minimale de la pression artérielle systolique chez les patients hypertendus.

Aucune valeur cible ne peut être identifiée

Pour autant, il n'existe pas d'argument en faveur du dosage de vitamine D en prévention de l'hypertension.

V.9 Vitamine D et maladies cardiovasculaires

Les méta-analyses d'études d'observations suggèrent une relation entre les concentrations en vitamine D et le risque de survenue d'événement cardiovasculaire. Mais contrairement aux données disponibles sur l'hypertension, aucune méta-analyse d'études d'intervention ne donne de résultats concluants.

Conclusions du groupe de travail

Les MA d'études observationnelles suggèrent une relation négative entre concentration basse en 25(OH)D et l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Les études d'intervention n'apportent pas suffisamment de preuves d'un effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine D en prévention du risque cardiovasculaire.

Il n'existe actuellement pas d'argument en faveur ni d'une supplémentation en vitamine D, ni d'un dosage de 25(OH)D.

V.10 Vitamine D et allergie

Les données de littérature sont présentées.

Il est signalé qu'il n'existe que très peu de données avec des regroupements possibles avec des maladies auto-immunes.

Conclusions du groupe de travail

Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour pouvoir statuer sur l'utilité de la supplémentation en vitamine D ou du dosage.

V.11 Vitamine D et maladies auto-immunes

Maladies inflammatoires intestinales

Un expert tient à signaler qu'il existe un modèle murin de colites induites où les animaux carencés en vitamine D ou en son récepteur font des colites plus graves (les animaux meurent) que les animaux non carencés et lorsque qu'ils sont supplémentés en 1,25(OH)₂D la colite inflammatoire s'améliore. Les études d'intervention sur modèle murin montrent que lorsque la carence est corrigée, les animaux se portent mieux.

Les données manquent chez l'homme mais il est difficile de faire des études d'intervention parce qu'il s'agit de maladies graves traitées avec des immunosuppresseurs puissants et que le rôle de la vitamine D sera difficile à démontrer.

Cet expert mentionne également qu'il existe des données d'aggravation des colites chez les patients carencés souffrant de rectocolite hémorragique et pour d'autres maladies auto-immunes, on constate la même chose. Il existe également des données descriptives pour les maladies inflammatoires intestinales qui laissent à penser que les patients carencés ont une évolution plus péjorative que les patients non carencés.

Il existe aussi une littérature émergente concernant l'impact d'une supplémentation en vitamine D sur les maladies inflammatoires intestinales et ceci en dehors du risque d'ostéoporose chez ces patients et indépendant de la corticothérapie généralement prescrite pour ces maladies.

Un expert souhaite préciser qu'il existerait plusieurs arguments dans la littérature pour dire que la vitamine D a un effet régulateur dans le système immunitaire et que la carence en vitamine D pourrait aggraver l'évolution des maladies auto-immunes.

Sclérose en plaque

Dans la sclérose en plaque, il existerait un faisceau d'arguments épidémiologiques très forts et les études d'intervention sont en cours. Plus on est carencé en vitamine D, plus on a de risque de faire une sclérose en plaque, plus une femme enceinte a un taux bas en 25(OH)D plus son enfant aurait un risque de faire une sclérose en plaque, et plus on a une vitamine D basse plus les malades ont de risque de faire des poussées de sclérose en plaque.

Remarques générales

La vitamine D par ses effets sur la régulation de l'immunité peut avoir un rôle dans les maladies auto-immunes qu'il sera difficile à démontrer. Un expert attire l'attention sur le risque de délivrer de messages contradictoires entre le désir de diminuer l'immunité par l'activation de cellules T régulatrices, et le désir de restaurer la défense immunitaire anti infectieuse par l'activation et la différenciation des cellules T de patients sous antirétroviraux.

Par ailleurs, il existerait une répartition géographique de l'incidence de ces maladies superposable à l'importance de l'ensoleillement. Un autre expert note que cet argument pourrait être développé pour chacune des indications mais pour autant il n'existe pas de littérature qui stipule que supplémenter rende vraiment service. Il en va de même pour le diabète de type I et pour les maladies rhumatologiques inflammatoires.

Conclusions du groupe de travail

Le groupe de travail conclut que pour les maladies auto-immunes, il existe peu d'études (en particulier d'intervention) et que la preuve de l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D et du dosage de 25(OH)D chez l'homme n'est pas encore apportée.

V.12 Vitamine D et diabète de type 2

Les données de littérature présentées, issues d'études observationnelles, semblent montrer une association entre les concentrations en vitamine D et le diabète de type 2. Les données issues d'études d'intervention en population générale ne confirment pas l'association entre supplémentation en vitamine D et les marqueurs de la tolérance au glucose.

Conclusions du groupe de travail

Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour statuer sur l'utilité de la supplémentation en vitamine D ni sur l'utilité du dosage dans le diabète de type 2 et en prévention de sa survenue.

V.13 Vitamine D et insuffisance rénale chronique

Les experts présents mentionnent que pour la maladie rénale, en raison de ses conséquences sur le métabolisme osseux, il semble nécessaire de doser pour pouvoir interpréter le métabolisme phosphocalcique.

Un expert signale que ces malades font l'objet d'un suivi spécifique chez le néphrologue qui se charge de la prescription du dosage de vitamine D.

Conclusions du groupe de travail

Le groupe de travail considère que le dosage de 25(OH)D est indiqué chez l'insuffisant rénal, mais que le suivi de l'insuffisant rénal relève d'une consultation spécialisée.

V.14 Vitamine D et maladies infectieuses

Le GT considère qu'il existe des données issues d'études épidémiologiques concernant la susceptibilité à l'infection et le déficit en vitamine D. Sur l'aspect supplémentation il y aurait quelques essais réalisés chez l'enfant. Les études ne sont pas toutes positives, il existe des essais qui ont montré l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D (grippe chez les enfants japonais) et des essais pour lesquels l'efficacité n'est pas démontrée (population afghane).

En somme, il y aurait des arguments physiologiques et physiopathologiques pour dire que le fait d'avoir une concentration en vitamine D basse est associé à un risque supérieur d'avoir une infection mais que les études d'intervention donnent des résultats qui ne sont pas

reproduits de façon constante en particulier chez l'adulte où il semble qu'il n'y ait pas encore d'études qui aient démontré d'effet positif.

Il existe aussi un deuxième volet, celui des infections chroniques comme l'hépatite virale C et l'infection au VIH où l'on a surtout des études observationnelles qui associent des taux bas de vitamine D et des résultats cliniques défavorables mais aucune étude d'intervention n'apporte la conviction sur l'efficacité d'une supplémentation. Toutefois, dans l'infection par le VIH il y a des présomptions de survenue d'ostéopénie et d'ostéoporose liées au traitement ou à la maladie pouvant justifier le dosage de la vitamine D (Cf Rapport Yeni 2010).

Conclusions du groupe de travail

Le groupe de travail conclut que pour les maladies infectieuses, les données disponibles issues d'études d'intervention ne permettent pas de démontrer une efficacité de la supplémentation en vitamine D sur les infections aiguës et les infections chroniques.

Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour indiquer le dosage de 25(OH)D en prévention des infections.

V.15 Vitamine D et grossesse

Un expert souhaite, bien que les recommandations préconisent de supplémenter sans dosage préalable au 7^{ème} mois de grossesse, attirer l'attention sur les situations de grande carence des femmes enceintes voilées et les populations immigrantes chez lesquelles un dosage devrait être réalisé.

Un expert signale également l'absence d'études sur les grossesses multiples où il pourrait être important de connaître le statut vitaminique.

Conclusions du groupe de travail

Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour statuer sur l'utilité du dosage de vitamine D chez la femme enceinte.

V.16 Vitamine D et performances cognitives

Concernant les performances cognitives, le groupe de travail conclut que les données disponibles issues d'études d'intervention ne permettent pas de démontrer une efficacité de la supplémentation en vitamine D sur les performances cognitives.

Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour indiquer le dosage de 25(OH)D pour améliorer les performances cognitives

V.17 Vitamine D et profil lipidique

Les experts mentionnent l'existence de données contradictoires d'une étude à l'autre où il est possible d'identifier des études montrant des effets bénéfiques de la vitamine D sur le profil lipidique et des études montrant des effets délétères.

Conclusions du groupe de travail

Concernant le profil lipidique, le groupe de travail conclut les données disponibles issues d'études d'intervention ne permettent pas de démontrer une efficacité de la supplémentation en vitamine D sur le bilan lipidique.

Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour indiquer le dosage de 25(OH)D pour améliorer le profil lipidique.

V.18 Vitamine D et mucoviscidose

Concernant la mucoviscidose, le groupe de travail conclut que les données actuellement disponibles issues d'études d'intervention ne permettent pas de démontrer une efficacité de la supplémentation en vitamine D chez des patients atteints de mucoviscidose.

Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour indiquer le dosage de 25(OH)D dans le suivi de la mucoviscidose.

V.19 Vitamine D et autres conditions cliniques

Certains membres du GT ont souhaité traiter d'indications potentielles non présentées dans la revue de littérature, en raison de l'absence de revue systématique telles que le diagnostic différentiel de la fibromyalgie ou toute autre douleur chronique et diffuse inexplicée, responsable d'errance thérapeutique.

Certains membres du GT pensent également qu'il est utile de doser la vitamine D en cas de suspicion de carence importante chez des femmes qui ne s'exposent jamais au soleil. Dans ces circonstances, la possibilité de compléter en vitamine D sans dosage préalable est évoquée.

Le groupe de travail estime que le dosage de vitamine D paraît également justifié en cas de suspicion de surdosage.

V.20 Conclusions générales du groupe de travail du 15 avril 2013

Effets non osseux de la vitamine D

Le groupe de travail considère que pour les effets non osseux de la vitamine D, même si les données issues d'études observationnelles suggèrent une relation entre les concentrations basses en 25(OH)D et différentes pathologies, les données actuellement disponibles issues d'études d'intervention ne confirment pas les hypothèses formulées d'après les études d'observation et ne permettent pas de définir une cible thérapeutique pouvant justifier le dosage de 25(OH)D.

Effet osseux et prévention du risque de fracture

Le GT considère qu'il n'est pas raisonnable de doser systématiquement la vitamine D chez toutes les personnes âgées de plus de 65 ans ni chez toutes les personnes recevant une supplémentation en vitamine D.

Le GT est d'accord avec l'évaluation de Bischoff-Ferrari pour reconnaître qu'un seuil minimum de 60 nmol/L semble devoir être obtenu pour réduire significativement le risque de fracture non vertébrale.

Le GT considère qu'il est utile de doser la vitamine D chez les personnes dont le risque de fracture justifie un programme thérapeutique pour lequel le seuil minimum de 60 nmol/L doit être atteint, par exemple :

- Pathologie chronique favorisant l'insuffisance ou la carence en vitamine D
- Ostéoporose ou maladie / traitement inducteur d'ostéoporose

Autres indications possibles proposées par les experts:

- Douleurs chroniques diffuses inexplicées, pour éviter l'errance diagnostique et la consommation de soins
- Signes évocateurs d'intoxication à la vitamine D

Perspectives

Le groupe de travail souhaiterait qu'un travail soit initié afin de préciser les protocoles de supplémentation lorsqu'ils sont indiqués ou lorsque le dosage de 25(OH)D n'est pas systématique (prévention des chutes).

VI. Discussion et position du groupe de travail, réunion du 26 avril 2013

Les membres ayant participé à cette seconde réunion sont :

- M le Dr William JACOT, Oncologie Médicale, Institut Régional du Cancer, Montpellier
- M le Pr Yves ROLLAND, Gériatrie, CHU, Toulouse

Le contexte et les questions et la méthode d'évaluation sont présentés aux experts.

VI.1 Mortalité

L'expert gériatre signale l'importance qu'il convient de donner à l'âge et au nombre d'événements qui surviennent dans chaque tranche d'âge. Il serait aussi important de rappeler que le critère principal des essais inclus dans les méta-analyses retenues, n'était jamais la mortalité, de plus, ces essais n'ont pas été dimensionnés pour montrer une efficacité sur la mortalité, leur puissance est certainement trop faible pour ce critère.

En gériatrie, la supplémentation en vitamine D a pour objectif d'éviter la chute ou la fracture, qui sont une des causes de mortalité dans cette population. L'impact favorable sur la mortalité, bien qu'indirect semble probable.

En oncologie certaines études mettent en évidence une corrélation entre le taux de vitamine D et le pronostic du cancer du sein. Toutefois il existe un biais par rapport aux sous-types de cancer qui sont plus ou moins agressifs. Le niveau de preuve en ce qui concerne la mortalité par cancer est insuffisant.

VI.2 Fractures

Il est mentionné que les interventions des essais inclus sont des suppléments de vitamine D relativement faibles administrés quelques soient des taux sériques initiaux de 25(OH)D. Il est difficile, dans ces essais, d'avoir une idée des apports calciques qui constituent un facteur de confusion et l'on peut supposer que si les apports calciques sont suffisants la supplémentation en vitamine D seule est efficace.

Il est signalé des différences notoires entre les populations vivant à domicile et les populations vivant en institution qui sont en général, plus âgées, polyopathologiques et souvent plus dénutries. Dans cette population, l'apport calcique est souvent insuffisant et l'association de calcium à une supplémentation en vitamine D se montre donc plus efficace que de la vitamine D donnée seule, d'autant plus que le nombre d'événement dans cette population est beaucoup important. En EHPAD ou USLD, l'attention est davantage portée au régime alimentaire pour satisfaire les besoins calciques plutôt qu'à une supplémentation calcique souvent mal tolérée.

En pratique, le risque de fracture est indissociable du risque de chute, lui-même quantifié par des tests de performances fonctionnelles. La quasi-totalité des personnes âgées en institution est à risque de chutes et il est plus important de les supplémenter que de doser leur vitamine D. Cet avis est partagé par de nombreux spécialistes nationaux et internationaux en gériatrie.

L'expert souligne que seulement 15% des personnes âgées vivant en institution sont supplémentées, alors qu'il s'agit d'une population carencée. Ce constat justifie selon lui, une

approche pragmatique reposant sur une supplémentation de cette population sans dosage préalable. L'approche individuelle serait peu pertinente, en effet la toxicité de la vitamine D chez les personnes âgées sous traitement thiazidique existe mais reste rare par rapport aux 30% des personnes âgées qui sont hospitalisées pour des chutes et pour lesquelles la supplémentation en vitamine D est capitale.

VI.3 Chute :

La chute est un syndrome gériatrique indissociable du risque de fracture, hautement prévalent, multifactoriel, très peu spécifique et qui ouvre de nombreux diagnostic. Dans un bilan de chute, il est d'usage de doser la vitamine D.

VI.4 Performances fonctionnelles :

Il s'agit de la facilité avec laquelle une tâche motrice est réalisée (vitesse de marche, capacité d'équilibration...). Les différentes modalités d'exploration des performances fonctionnelles sont bien standardisées mais les équipements peuvent être différents. Ces tests permettent d'explorer une performance spécifique (équilibre, force, endurance) ou une performance fonctionnelle globale via des tests composites (*time up and go test*, *short physical performance battery*). Ils sont souvent corrélés à des événements péjoratifs. Une amélioration de sa vitesse de marche de 0,1 m/s est considéré comme cliniquement pertinent.

Le membre du groupe de travail signale que les essais étudiant la relation entre les performances fonctionnelles et la vitamine D sont assez convaincants et pense que la supplémentation en vitamine D est associée à une amélioration des performances fonctionnelles. Toutefois, le bénéfice apporté par les dosages de 25(OH)D pour améliorer les performances fonctionnelles n'est pas démontré.

VI.5 Cancer

L'expert oncologue fait part de son étonnement du faible nombre de méta-analyses relatives aux cancers retenues dans le rapport. Il est rappelé que de nombreuses méta-analyses ne satisfaisaient pas les critères d'inclusion, notamment celui d'avoir réalisé une évaluation de la qualité des études qu'elles avaient incluses. Ce problème a souvent été retrouvé pour les méta-analyses d'études d'observation reliant les concentrations en 25(OH)D et l'incidence du cancer.

Ainsi, les critères de sélection retenus pour la revue de littérature réalisée ont exclu de nombreuses méta-analyses et la somme de littérature s'intéressant aux associations entre cancer et vitamine D est plus importante que celle présentée.

Dans cette littérature, le cancer du colon et les adénomes coliques sont souvent associés plus ou moins significativement à des concentrations basses en 25(OH)D.

Pour le cancer du sein, les études semblent plus mitigées. Une prévalence de la carence en vitamine D plus importante a été constatée chez les patientes atteintes de cancer du sein, au moment du diagnostic, que dans la population générale. Dans certaines études, une relation entre le taux initial de 25(OH)D et le pronostic à long terme a été avancée. En ce qui concerne les traitements des cancers, la chimiothérapie aggrave de façon très nette l'hypovitaminose D.

Par ailleurs, le degré de carence impacte le vécu de l'hormonothérapie. Dans les études, lorsque les concentrations en 25(OH)D atteignent 100 à 120 nmol/L, une réduction significative des douleurs musculo-squelettiques liées à l'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase a été observée. Ce résultat est d'autant plus encourageant que la première cause d'arrêt de l'hormonothérapie est la douleur musculo-squelettique. De plus, au cours du traitement, il existe une résistance partielle à la correction de la carence qui impose une supplémentation à des doses supérieures à celles généralement recommandées, il devient

alors difficile de se passer d'un dosage de 25(OH)D. En outre, les traitements anti-cancéreux administrés sont à long terme nuisibles à la santé osseuse.

Bien qu'aucune revue systématique sur l'intérêt de la supplémentation en vitamine D dans le traitement du cancer du sein et sur l'impact de la correction de la carence en vitamine D sur les effets secondaires des traitements anticancéreux n'a pu être identifiée. Il existe une littérature émergente dans ce domaine favorable au dosage de la vitamine D.

VI.6 Effets extra-osseux

Concernant les autres effets extra-osseux, les experts partagent le point de vue des autres membres du groupe de travail et pensent que, sur la base de données observationnelles, la vitamine D peut avoir un effet positif mais que cet effet n'a pas encore été démontré par des études d'intervention. Ils attirent néanmoins l'attention sur le fait que l'absence de démonstration de l'intérêt du dosage de vitamine D ne doit pas conduire à considérer que la supplémentation par vitamine D ne sert à rien.

VI.7 Conclusions générales du groupe de travail du 26 avril 2013

En population gériatrique, il est indispensable de supplémenter en vitamine D et de contrôler les apports calciques par l'alimentation pour prévenir des chutes et des fractures très fréquentes dans cette population. En institution, cette supplémentation doit se faire de manière pragmatique, sans dosage préalable de 25(OH)D.

En cancérologie, il est difficile de dire, à partir des données de littérature existante, que la supplémentation diminue le risque de survenue du cancer. Cependant, des données émergentes montrent l'intérêt de la vitamine D et du dosage de 25(OH)D dans l'amélioration des effets indésirables de traitements du cancer (douleurs musculo-squelettiques et fragilité osseuse).

VII. Compte rendu échange téléphonique du 29 avril 2013 avec M le Dr Norbert WINER

Il existe dans la littérature des études qui montrent une corrélation entre la vitamine D présente dans le sang maternel et des issues de grossesse (pré-éclampsie (PE), diabète gestationnel (DG), prématurité). Ces études anciennes ont justifiées un PHRC en cours concernant la corrélation entre les concentrations en 25(OH)D au premier trimestre, 3^{ème} trimestre et dans le cordon ombilical à la naissance et la survenue de pré-éclampsie (A Bénachi). Cette étude est d'autant plus intéressante qu'elle est réalisée en population générale.

L'expert mentionne l'existence de recommandations sur la supplémentation en vitamine D. Celles-ci consistent en une supplémentation de 100000 UI de vitamine D au 6^{ème} mois de grossesse. La supplémentation s'effectue sans dosage préalable. Cette recommandation du CNGOF, déjà ancienne, est en principe appliquée par les cliniciens. Elle est probablement issue d'une revue Cochrane de Mahomed et Gülmezoglu en 1999.

Un des objectifs également serait de limiter le risque d'hypocalcémie du nouveau né.

Les données observationnelles montrent que certains événements (hypotrophie, PE, DG et prématurité) sont corrélés de manière significative à des concentrations en vitamine D basses.

De plus, des papiers montrent également que non seulement le DG serait plus fréquent chez les femmes présentant un déficit en vit D mais également que l'équilibre en serait plus difficile. Toutefois, il existe actuellement peu d'arguments scientifiques pour définir un seuil thérapeutique et donc indiquer le dosage de 25(OH)D chez la femme enceinte, d'autant que les techniques de dosage sont elles mêmes controversées.

Les méta-analyses actuelles cumulent des populations différentes, des ethnies différentes et des protocoles de supplémentation différents et présentent beaucoup d'hétérogénéité. Les résultats du PHRC sont très attendus pour appréhender la relation entre concentration en 25(OH)D et différentes issues de grossesse dans la population française et essayer de définir un seuil pathologique. Il est possible que, suite au PHRC, des études soient conduites pour tester l'efficacité de la supplémentation et définir au mieux des protocoles (doses et fréquence) de supplémentation notamment chez des femmes à haut risque de carence en vitamine D, ou à haut risque de retard de croissance *in utero* (RCIU) de DG ou de PE.

Il est également probable que les obstétriciens supplémentent trop tardivement les femmes enceintes et que cette supplémentation est probablement insuffisante. Une mise à jour des recommandations du CNGOF pourrait être initiée et je pense qu'elle est dans les prévisions.

Un élément important de santé publique réside dans le fait que si un déficit en vit D augmente significativement le risque de RCIU, de PE ou de DG, les poids de naissance seraient donc soit inférieurs soit supérieurs aux normes attendues. Par ailleurs, la notion d'empreinte nutritionnelle commence à s'imposer dans les esprits (Developmental Origins of Health and Disease - DOHaD) et l'insuffisance en vitamine D pourrait être à l'origine d'une augmentation à l'âge adulte des diabètes, des maladies métaboliques et des maladies cardio-vasculaires.

VIII. Compte rendu échange téléphonique du 24 avril 2013 avec M le Pr Denis FOUQUE

L'expert néphrologue signale que les recommandations actuelles en néphrologie sont de prescrire de la vitamine D et de suivre les taux de 25(OH)D. La carence en vitamine D est très fréquente chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et également chez les patients dialysés, en 2011 près de 60% des patients dialysés présentaient des taux circulants en dessous de 75nmol/L. Pour cette raison, il est nécessaire de supplémenter. Les protocoles sont variés mais en général il est prescrit 100000 UI tous les mois ou tous les 2 mois et on réalise un dosage de 25(OH)D 3 à 4 fois par an en dialyse et une fois par an pour le stade 3 à 5 non dialysé.

En néphrologie, le dosage de vitamine D sert en grande partie à l'interprétation du bilan phosphocalcique et en prévention de la maladie osseuse et du risque de fracture. Le seuil retenu est de 75 nmol/L avec un niveau optimal compris entre 75 et 200 nmol/L.

Ce seuil est défini comme étant le seuil en deçà duquel les concentrations de PTH montent. Par ailleurs, des études observationnelles sur la mortalité en population générale ont montré une courbe en « U » caractéristique avec un minimum de mortalité dans la même zone de concentration 70-150 nmol/L. Une étude de cohorte récente (Schöttker, 2013) soutient ce résultat de même qu'une étude de cohorte rétrospective (Durup, 2012) où les concentrations optimales étaient de 50-60 nmol/L. Cet expert précise néanmoins que définir des plages optimales est très difficile et dépend du résultat clinique que l'on observe.

Cet expert pense également qu'il est probable que cette hormone ait de nombreux effets bénéfiques dans de nombreux domaines et qu'il est nécessaire d'augmenter le statut vitaminique de la population générale sans réaliser de dosage préalable.

En ce qui concerne les effets osseux, il existe un faisceau d'arguments épidémiologiques qui vont dans le sens d'un effet positif de la vitamine D dans de nombreux domaines et il est globalement plus délétère d'avoir des concentrations basses en vitamine D. Augmenter le statut vitaminique D de la population sera bénéfique, sans nécessité d'un dosage au préalable puisque les dosages conduiront systématiquement à prescrire de la vitamine D d'autant plus que les apports nutritionnels conseillés en France sont trop faibles. Ils diminuent le rachitisme mais n'éradiquent pas l'insuffisance en vitamine D.

En ce qui concerne les effets osseux de la vitamine D, l'expert interrogé cite les travaux de Delmas qui montrent que donner de la vitamine D seule n'est pas efficace voire délétère en cas de carence calcique. Cet expert est d'accord avec les conclusions formulées par le groupe de travail.

Annexe 5. Compte rendu de l'audition de Jean Claude Souberbielle

Audition du Pr Jean-Claude SOUBERBIELLE

Présents : Pr Jean Claude SOUBERBIELLE
Denis Jean DAVID, Adjoint au chef de service SEAP, HAS
Olivier ALLAIRE, Chef de projet HAS

Un rappel des méthodes d'évaluation de la HAS et des questions d'évaluation formulées lors de la phase de cadrage sont présentés à Mr Jean Claude SOUBERBIELLE.

QUESTIONS D'ORDRE GENERAL

HAS : Dans la littérature, les points de vue ne semblent pas complètement consensuels.

JCS : Deux groupes d'experts s'opposent aux Etats-Unis, ceux de l'*Institute of Medicine* (IOM) et ceux de l'*Endocrine Society* (ES), mais ces deux organismes ne traitent pas des mêmes sujets. L'IOM prend en compte la population générale pour développer des apports nutritionnels conseillés et l'ES considère des situations pathologiques identifiées.

L'utilité clinique des dosages peut être appréhendée de différentes manières, d'une part avec les études d'intervention ou les essais contrôlés randomisés (ECR) et les effets cliniques en intention de traiter, d'autre part avec exploration des résultats en analyse post hoc qui permet de distinguer différentes populations comme, par exemple, les populations dont les concentrations en 25(OH)D au départ sont basses. Il semble impératif de distinguer la population générale des populations de malades.

HAS Le sujet qui nous préoccupe est l'utilité du dosage, l'utilité de la supplémentation est une autre question.

JCS : Les deux questions ne sont pas complètement indépendantes et il est important de se poser la question des apports nutritionnels conseillés (ANC) pour une population générale en bonne santé et la question d'une supplémentation un peu plus importante chez des patients malades, éventuellement sans dosage préalable, mais en veillant à ne pas atteindre un taux trop élevé puisqu'on ne connaît pas les risques associés à un taux de 25(OH)D élevé qui dure des années.

HAS : Comment définir les seuils de 25(OH)D à atteindre ?

JCS : Les seuils doivent être actuellement définis comme les valeurs que l'on va atteindre dans les groupes pour lesquels, dans des ECR contre placebo, un effet bénéfique est démontré. Par exemple, Mme Bischoff-Ferrari a associé le risque relatif de fracture et de chute à des concentrations en vitamine D à partir d'ECR. Parallèlement, il existe d'autres domaines où des effets potentiels de la vitamine D sont avancés, et bien qu'il y ait des arguments pour penser qu'ils existent, ils n'ont pas toujours été démontrés. Par exemple, il n'existe pas de démonstration de l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D sur la réduction de l'incidence d'infarctus ou de cancers.

HAS : Le seuil habituellement retenu dans la littérature est de 30 ng/mL (75nmol/L)

JCS : Je considère, sur avis d'expert, que les valeurs de 75 à 150 nmol/L sont des valeurs souhaitables pour des populations pour lesquelles un dosage de 25(OH)D est indiqué, à l'exception des patients atteints de sarcoïdose pour lesquels une valeur de 50 nmol/L doit être recherchée pour éviter l'hypercalcémie.

Le seuil retenu de 75 nmol/L est basé sur l'analyse d'études disponibles au moment où il a été avancé, en 2004. A cette époque il n'y avait pas suffisamment de données pour associer une concentration en 25(OH)D à des effets dans des études d'intervention. Il faut tout de même distinguer ce que disent les statistiques sur une population donnée et l'échelon individuel où il peut être parfois nécessaire d'avoir un taux de 25(OH)D à 100 nmol/L pour contrôler une élévation de parathormone (PTH) par exemple.

En population générale, chez laquelle il n'est pas nécessaire de doser, il serait souhaitable d'améliorer le statut vitaminiq ue moyen et d'amener la grande majorité de la population à des taux supérieurs à 50 nmol/L.

HAS : Quelle est votre position sur la toxicité de la vitamine D ?

JCS : Il n'existe pas d'argument pour dire qu'une supplémentation en vitamine D à long terme comporte des risques. Les patients dont les concentrations atteignent 120 à 150nmol/L n'ont pas d'augmentation du risque de lithiases. Au dessus de 150 nmol/L, il est difficile de se prononcer.

HAS : Ou en est on de la standardisation des dosages de vitamine D ?

JCS : La standardisation des dosages est mieux avancée. Pour standardiser les dosages, il faut une méthode de référence. Cette méthode existe (Mme Tienpont, Gant) et 40 sérums ont été dosés, on en connaît ainsi la valeur. Ces sérums vont être analysés dans des laboratoires de référence et on va calibrer les réactifs qu'on utilise avec les sérums dosés par cette méthode de référence. On s'est rendu compte que chez les patients ostéoporotiques on n'avait quasiment plus de biais entre les trousse s de dosage, mais dans certaines populations, comme les femmes enceintes et les patients insuffisants rénaux chroniques, la standardisation n'existait plus avec certaines trousse s.

Jusqu e là il n'y avait pas de méthode de référence et les trousse s n'étaient pas calibrées contre le même standard. Les résultats n'étaient pas catastrophiques mais certains patients pouvaient être placés au dessus ou en dessous du seuil suivant la trousse utilisée, mais c'est toujours le cas aujourd'hui.

EFFETS EXTRAOSSEUX DE LA VITAMINE D

Mortalité

HAS : Que pensez vous de la relation entre vitamine D (statut vitaminiq ue et/ou supplémentation en vitamine D et la mortalité ?

JCS : Il existe beaucoup d'études observationnelles qui lient la concentration en 25(OH)D et la mortalité. Il existe aussi des méta-analyses d'essais contrôlés randomisés qui montrent une réduction de la mortalité et une deuxième analyse dans *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (JCEM)* qui montraient les même résultats, mais avec une supplémentation associée à du calcium. Les réductions constatées sont modestes et il n'est pas justifié de doser la vitamine dans l'objectif de réduire la mortalité.

Performances physiques

HAS : Que pensez vous de la relation entre vitamine D (statut vitaminiq ue et/ou supplémentation en vitamine D et les performances physiques mesurées chez les personnes âgées.

JCS : J'associerai ce résultat clinique aux chutes dont la vitamine D réduit modestement l'incidence chez les sujets âgés qui sont déficitaire en vitamine D.

Cancers

JCS : Il existe des études observationnelles pour certains cancers. L'observation la plus solide concerne le cancer colorectal (CCR). Pour le cancer du sein et de la prostate, certaines études sont positives et d'autres études sont neutres. Une étude sur le cancer de la prostate montre un risque augmenté de cancer avec des concentrations basses et élevées (au dessus de 65 nmol/L) de 25(OH)D. Une courbe en «U» est aussi constatée sur une étude recherchant l'association entre les concentrations en 25(OH)D et le cancer du pancréas. Toutefois, les études témoignant d'un lien entre concentrations basses de 25(OH)D et le risque de cancer sont plus nombreuses.

Lappe a réalisé une étude d'intervention où le risque de cancer (tous cancers confondus) était réduit de manière significative avec une supplémentation en vitamine D et calcium. Dans cette étude le cancer était un critère secondaire et le nombre total de cancers était faible. D'autres études pour confirmer ces résultats seraient les bienvenues.

Il n'est actuellement pas possible de préciser une cible de concentration à atteindre pour réduire le risque de cancer. S'il peut être affirmé qu'il n'est pas souhaitable d'avoir un taux de 25(OH)D franchement bas, il n'existe pas de cible thérapeutique justifiant un dosage de vitamine D pour prévenir le cancer.

Hypertension artérielle

JCS : Il existe une plausibilité physiologique au lien entre la vitamine D et l'hypertension artérielle (HTA). Il existe également des études observationnelles et des études expérimentales sur modèles murins où le calcitriol réduit la synthèse de rénine.

Des études interventionnelles chez des hypertendus modérés (pression artérielle autour de 15) éventuellement traités par des antihypertenseurs, montrent que la supplémentation en vitamine D va réduire très modestement mais significativement la pression artérielle systolique (PAS) de 3 à 6 mm Hg et la pression artérielle diastolique plus modestement.

Dans une étude, 125 patients hypertendus (contrôlés par ARA2) ont reçu 3000 UI de vitamine D ou un placebo, la PA était mesurée au cabinet du médecin mais aussi enregistrée sur 24 heures (objectif principal). Les résultats en intention de traiter ne montraient pas de différences entre les 2 groupes sur l'objectif principal. L'analyse post-hoc montrait un effet significatif chez les sujets dont les concentrations initiales étaient en dessous de 80 nmol/L.

Des résultats similaires sont observées dans deux autres études où l'augmentation des concentrations en 25(OH)D par exposition au UVB ou par supplémentation réduit la PA, indépendamment des concentrations initiales de 25(OH)D.

Il n'est pas encore possible de définir une cible thérapeutique. La vitamine D n'est pas un traitement de l'HTA mais elle peut être un outil d'optimisation. Il est raisonnable aujourd'hui de ne pas doser la vitamine D chez un hypertendu mais il apparaît raisonnable de donner de la vitamine D à un hypertendu (1000 UI/j au moins).

Evénements cardiovasculaires

JCS : Il existe des données observationnelles en faveur d'une association entre des taux bas (<50-60 nmol/L) de 25(OH)D et le risque accru d'événements cardiovasculaires. Dans certaines études ce risque semble augmenter de nouveau lorsque les concentrations atteignent 120 nmol/L.

On pourrait noter également que la supplémentation en vitamine D baisse les concentrations de PTH et qu'il existe des études observationnelles qui montrent l'association,

indépendamment de la vitamine D, entre un taux élevé de PTH et le risque cardiovasculaire dans une population générale et dans une population ciblée.

Cependant, les données actuelles des études d'intervention ne montrent pas de réduction d'événements cardiovasculaires avec une supplémentation en vitamine D. Aucune cible thérapeutique ne peut être identifiée.

Allergies

Il n'existe à ce jour aucune donnée probante liant le risque d'allergie au statut vitaminique. Certains résultats ont été publiés concernant des complications asthmatiformes mais il ne peut être défini de cible thérapeutique.

Maladies auto-immunes :

JCS : La vitamine D ayant un rôle sur l'immunologie, il existe une plausibilité physiologique à son rôle dans les maladies auto-immunes. Il existe des arguments pour associer le déficit en vitamine D et le risque augmenté de certaines maladies auto-immunes.

Sclérose en plaque (SEP) :

JCS : La constatation d'un gradient nord-sud sur l'incidence de la sclérose en plaque est à l'origine de l'hypothèse que la vitamine D pouvait jouer un rôle dans la sclérose en plaque.

Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte de 7 millions de soldats américains a montré un risque 2 fois plus important de développer une SEP pour le premier quintile de concentration en 25(OH)D par rapport au dernier quintile. Ces résultats ont été confirmés par deux études suédoises. Des données sont également en faveur d'une association entre des concentrations basses de 25(OH)D et des poussées de SEP.

Il existe un essai en cours et deux études préliminaires sont parues en 2012. Un groupe canadien avait montré une tendance à la réduction, non significative, du nombre de poussées grâce à une supplémentation en vitamine D à de fortes doses. Sur des critères intermédiaires (image IRM) deux études donnent des résultats différents, mais les taux de poussées constatés variaient d'une étude à l'autre.

A l'heure actuelle, il n'y a pas encore de cible thérapeutique à atteindre pour réduire les poussées. Dans la SEP, les patients sont à risque d'ostéoporose bien avant l'âge habituel en population générale. Il peut être utile alors, au cas par cas, de doser la 25OHD dans une idée de prévention de l'ostéoporose en tant que co-morbidité de la SEP.

Lupus érythémateux

JCS : Les données actuelles sont observationnelles. Il existe de petites études d'interventions qui montrent des effets sur les scores EDSS (Expanded Disability Status Scale). Il n'est pas possible de définir de seuil.

Diabète de type 1

JCS : Il existe une étude princeps finlandaise (Hyponen) dans laquelle les nouveaux-nés avaient été supplémentés en vitamine D dans leur 1ère année de vie. Le suivi s'est effectué pendant 30 ans et a montré une incidence de diabète de type I plus élevée associée à une plus faible supplémentation en vitamine D, mais il n'y a pas de données d'études d'intervention et on ne peut définir de seuil.

Maladie de Crohn :

JCS : Il existe des petites études d'intervention ouvertes sur le nombre de poussées. Les seuils obtenus à partir de données observationnelles ne sont pas transposables en études interventionnelles. Toutefois, cette maladie est traitée avec des corticoïdes générant des complications comme l'ostéoporose qui peuvent justifier le dosage de vitamine D.

Diabète de type 2

JCS : De nombreuses données observationnelles assez solides attestent d'un effet positif du calcitriol sur la sécrétion d'insuline.

Il existe au moins 6 études d'intervention sur des patients intolérants au glucose ou en pré diabète qui montrent des effets positifs de la supplémentation en vitamine D sur l'index HOMA, (index de sensibilité à l'insuline).

Les données issues d'études d'intervention ne permettent pas de définir de cibles évidentes

Grossesse

JCS : En France on donne 100000 UI au 7ème mois et le but de cette supplémentation est d'éviter l'hypocalcémie néonatale. Il existe des données observationnelles qui montrent une association entre taux bas 25(OH)D au début ou en fin de grossesse et des événements indésirables, chez la femme enceinte (pré éclampsie, diabète gestationnel, vaginose, risque de césarienne, prématurité) et chez le fœtus (retard de croissance intra-utérin).

Ce que l'on propose de donner à la femme enceinte pendant la grossesse est ridiculement insuffisant probablement par peur d'être tératogène.

Actuellement, il n'est pas nécessaire de doser la vitamine D chez la femme enceinte mais augmenter la supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte et éventuellement chez la femme allaitante serait bénéfique.

Maladies infectieuses

JCS : Il existe des données issues d'études observationnelles sur la tuberculose, les infections respiratoires hautes et le VIH. Pour le VIH une étude européenne a montré qu'un taux bas de 25(OH)D était non seulement associé avec la mortalité mais également avec le passage à l'état SIDA. L'association était montrée avec un taux très bas (12ng/mL).

Il existe également des bases solides pour attribuer à la vitamine D un effet anti infectieux et un effet anti-inflammatoire.

Dans une étude japonaise, une supplémentation en vitamine D de 1200 UI/j chez des enfants a réduit de moitié l'incidence de la grippe saisonnière et les crises asthmatiformes chez les enfants qui avaient des antécédents d'asthme. Malheureusement, cette étude n'a pas réalisé de dosages de 25(OH)D.

Sur la tuberculose, Martineau a publié une étude dans le Lancet sur la réduction du temps de conversion des crachats avec une supplémentation importante (100 000 UI toutes les deux semaines) en vitamine D. En intention de traiter on observait une tendance, non significative, à une conversion plus rapide chez les patients qui avaient reçu la vitamine D. Par contre, dans une analyse post hoc, les patients qui avaient reçu la vitamine D et qui étaient porteurs d'un certain type de polymorphisme du gène du récepteur de la vitamine D présentaient un temps de conversion de 8 jours, significativement plus court que chez ceux qui avaient reçu le placebo et dont le temps de conversion était de 54 jours. Des études similaires semblent réduire la charge virale de patients infectés par le virus de l'hépatite C. D'autres études suggèrent que la supplémentation en vitamine D est efficace pour la prévention des infections respiratoires hautes si les concentrations en vitamine D initiales sont basses.

Cependant, les données dont on dispose actuellement ne permettent pas de dégager une cible thérapeutique pour diminuer le risque de maladies infectieuses. Mais les données suggèrent fortement qu'il est raisonnable d'avoir un statut vitaminique D normal ou suffisant. Dans certaines pathologies infectieuses comme l'infection par le VIH, les patients sont à risque d'ostéoporose bien avant l'âge habituel en population générale. Il peut être utile alors, au cas par cas, de doser la vitamine D dans une idée de prévention de l'ostéoporose en tant que comorbidité de la maladie infectieuse.

Fibrose kystique

JCS : En ce qui concerne la mucoviscidose, il faut prendre en compte les complications osseuses de la mucoviscidose. En prévention du risque de fracture, le dosage de 25(OH)D est indiqué et il existe des recommandations où le seuil à atteindre est de 75 nmol/L (seuil à atteindre pour prévenir le risque de fractures).

Sur cette pathologie, il n'existe pas d'études d'intervention.

Profil lipidique

JCS : Il existe des résultats ambigus et il n'est pas possible de dégager une cible thérapeutique.

Performances cognitives des personnes âgées

JCS : Il n'existe pas de cible thérapeutique aujourd'hui, mais il est absolument nécessaire de donner de la vitamine D aux personnes âgées.

Insuffisance rénale chronique (IRC)

JCS : Concernant les dosages de vitamine D au cours de l'IRC, il existe des recommandations : les KDIGO. En cas d'IRC (DFG estimé à moins de 60 ml/mn/1,73m²), le dosage de la 25(OH)D est indispensable à l'interprétation du bilan phosphocalcique et au contrôle de la PTH et de la phosphatémie. Le maintien de la 25(OH)D autour de 75 nmol/L nécessite un dosage régulier, au moins une fois par an. Ce dosage s'effectue dans le cadre d'un bilan global et pas seulement pour la recherche de l'hypovitaminose D.

Lorsque l'IRC progresse une hyperparathyroïdie secondaire apparaît et favorise, dans ce contexte, l'hyperphosphatémie. La supplémentation en vitamine D chez ces patients IRC dont les concentrations en 25(OH)D sont inférieures à 75 nmol/L fait baisser les concentrations de PTH.

Par ailleurs, sur la base d'études observationnelles et interventionnelles, lorsque l'on supplémente en vitamine D, on freine la progression de l'IRC par diminution de l'albuminurie. Plusieurs études montrent que la supplémentation en vitamine D modifie également la sclérose glomérulaire et d'autres paramètres biologiques.

Il existe des données suffisantes pour fixer un seuil thérapeutique à 75 nmol/L.

Chutes

JCS : Le déficit en vitamine D augmente le risque de chute et la supplémentation vitamine D chez des gens déficitaires réduit le risque de chute, et il convient de noter que les chutes sont associées à une augmentation des fractures non vertébrales. Les seuils selon Mme Bischoff-Ferrari sont de 24 ng/ml donc 60 nmol/L, mais il n'est pas indispensable de doser la vitamine D dans cette population.

Fractures

JCS : Il serait préférable de parler d'ostéoporose et de patients à risque d'ostéoporose pour lesquels il existe un bénéfice potentiel au dosage de la vitamine D que de parler des fractures en particulier. Des conditions morbides ou thérapeutiques exposent les patients au risque d'ostéoporose et fragilisent l'os par action sur la densité minérale osseuse [corticothérapies au long court, chirurgie bariatrique malabsorptive (by-pass), autres malabsorptions (maladies de Crohn, maladie cœliaque et maladies inflammatoires chroniques intestinales), traitement anti rétroviral, traitement par anti-aromatase dans le cancer du sein ou analogue de la GnRH dans le cancer de la prostate, mucoviscidose...].

Par ailleurs, devant un diagnostic d'ostéoporose, il est nécessaire d'éliminer une cause d'ostéoporose secondaire et de faire un bilan phosphocalcique dans lequel la 25(OH)D est indispensable. Dans un bilan phosphocalcique, les concentrations en 25(OH)D peuvent permettre d'expliquer les anomalies trouvées, on ne considère pas uniquement l'insuffisance en vitamine D mais on cherche à comprendre éventuellement la raison d'une PTH augmentée.

Le dosage de la 25(OH)D fait partie du bilan phosphocalcique qui est justifié dans les situations suivantes :

- Ostéoporose (pour rechercher une cause d'ostéoporose secondaire)
- Chercher une maladie méconnue
- Lithiases
- Néphrocalcinose
- Chondrocalcinose
- Persistance sans explication de signes cliniques d'hypocalcémie ou d'hypercalcémie (attention ces signes cliniques sont très peu spécifiques)
- Insuffisance rénale chronique

Pour résumer, le dosage de la 25(OH)D doit être réalisé lorsqu'un bilan phosphocalcique est indiqué et indispensable (recherche d'une ostéoporose secondaire en particulier, mais pas seulement). Le déficit constaté en vitamine D est corrigé et il peut être utile de vérifier si la supplémentation est efficace et l'observance obtenue. Les seuils actuellement recommandés dans la plupart des études sont de 75 nmol/L.

Enfin, lorsque qu'un traitement aux bisphosphonates est indiqué, le déficit en vitamine D doit être préalablement corrigé.

La question de l'efficacité d'une supplémentation réalisée sans dosage préalable n'a pas encore de réponse. Des modélisations sont en cours pour essayer d'y répondre. On ne sait pas encore s'il faut doser la 25(OH)D, supplémenter en vitamine D, puis doser pour adapter le traitement ou plus simplement supplémenter en vitamine D puis doser pour vérifier.

Annexe 6. Listes des études incluses dans les revues systématiques sélectionnées

Supplémentation en vitamine D et mortalité

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Bjelakovic 2011 (53)	Elamin 2011 (55)	CTAF 2011 (54)
Aloia	2005	RCT	USA	X		
Avenell	2004	RCT	Royaume Uni	X	X	X
Baeksgaard	1998	RCT	Danemark	X	X	
Berggren	2008	RCT			X	
Bischoff	2003	RCT	Suisse	X		X
Bjorkman	2008	RCT	Finlande	X	X	
Bolton Smith	2007	RCT	Royaume Uni	X		
Brazier	2005	RCT	France	X	X	
Broe	2007	RCT	USA	X	X	
Brohult	1973	RCT			X	
Burleigh	2007	RCT	Royaume Uni	X	X	
Campbell	2005	RCT	Nouvelle Zélande	X	X	
Chapuy	2002	RCT	France	X	X	X
Chapuy	1992	RCT	France	X	X	X
Chapuy	1994	RCT	France			X
Chel	2008	RCT	Pays-Bas	X		
Cooper	2003	RCT	Australie	X		
Corless	1985	RCT	Royaume Uni	X		
Daly	2008	RCT	Australie	X		
Dawson-Hughes	1997	RCT	USA	X		X
Dukas	2004	RCT	Suisse	X		
Flicker	2005	RCT	Australie	X	X	X
Gallagher	2001	RCT	USA	X		
Grady	1991	RCT	USA	X		
Grant	2005	RCT	Royaume Uni	X	X	X
Grove	1981	RCT			X	
Harwood	2004	RCT	Royaume Uni	X	X	X
Inkovaara	1983	RCT			X	X
Jackson	2006	RCT	USA	X	X	X
Kärkkäinen	2010	RCT	Finlande	X		
Komulainen	1999	RCT	Finlande	X	X	X
Krieg	1999	RCT	Suisse	X	X	
Lappe	2007	RCT	USA	X		

Larsen	2004	RCT	Danemark	X		
Latham	2003	RCT	Nouvelle Zélande	X	X	
Law	2006	RCT	Royaume Uni	X		X
Lips	1996	RCT	Pays-Bas	X	X	X
Lips	2010	RCT	Pays-Bas	X		
Lyons	2007	RCT	Royaume Uni	X	X	X
Meier	2004	RCT	Allemagne	X	X	
Meyer	2002	RCT			X	X
Moschonis	2006	RCT	Grèce	X		
Ooms	1995	RCT	Pays-Bas	X		
Ott	1989	RCT	USA	X		
Pfeifer	2010	RCT				X
Pfeifer	2009	RCT				X
Porthouse	2005	RCT	Royaume Uni	X	X	X
Prince	2008	RCT	Australie	X	X	X
Salovaara	2010	RCT				X
Sanders	2010	RCT	Australie	X	X	
Sato	1997	RCT	Japon	X		X
Sato	1999	RCT	Japon	X		
Sato	1999	RCT	Japon	X		
Sato	2005	RCT	Japon	X		
Schleithoff	2006	RCT	Allemagne	X	X	
Smith	2007	RCT	Royaume Uni	X		X
Trivedi	2003	RCT	Royaume Uni	X	X	X
Wejse	2009	RCT			X	
Witham	2010	RCT	Royaume Uni	X		
Zhu	2008	RCT	Australie	X		

Supplémentation en vitamine D et fractures

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Avenell 2009 (57)	CTAF 2011 (54)	Chung 2011 (56)	Bischoff 2009 (58)	Lai 2010 (59)
Avenell	2004	RCT	Royaume-Uni	X	X			
Bischoff	2003	RCT	Suisse		X			
Bischoff	2010	RCT						
Chapuy	1992	RCT	France	X	X	X		
Chapuy	2002	RCT	France	X	X	X	X	
Chapuy	1994	RCT	France				X	
Dawson-Hughes	1997	RCT	USA	X	X	X	X	
Flicker	2005	RCT	Australie		X	X	X	
Grant (Record)	2005	RCT	Royaume-Uni	X	X	X	X	X
Harwood	2004	RCT	Royaume-Uni	X	X	X	X	
Heikinheimo	1992	RCT	Finlande		X			
Inkovaara	1983	RCT	Finlande		X			
Jackson (WHI)	2006	RCT	USA	X	X	X	X	
Komulainen	1998	RCT	Finlande		X	X		
Larsen	2004	RCT	Danemark		X		X	
Law	2006	RCT	Royaume-Uni	X	X	X	X	X
Lips	1996	RCT	Pays-Bas	X	X	X	X	X
Lyons	2007	RCT	Pays de Galle	X	X	X	X	X
Meyer	2002	RCT	Norvège	X	X		X	X
Peacock	2000	RCT	USA	X				
Pfeifer	2000	RCT	Allemagne		X	X	X	
Pfeifer	2009	RCT	Allemagne / Autriche		X		X	
Porthouse	2005	RCT	Royaume-Uni	X	X	X	X	
Prince	2008	RCT	Australie		X			
Sanders	2010	RCT	Australie		X	X		
Smith	2007	RCT	Royaume-Uni	X	X			X
Solovaara	2010	RCT	Finlande		X	X		
Trivedi	2003	RCT	Royaume-Uni	X	X	X	X	X

Concentrations en 25(OH)D et fractures

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Lai 438 2010
Baker	1979	Cas-Témoin	ND	X
Bakhtuyarova	2006	Cas-Témoin	ND	X
Benhamou	1995	Cas-Témoin	ND	X
Boonen	1997	Cas-Témoin	ND	X
Di Monaco	2004	Cas-Témoin	ND	X
Giusti	2006	Cas-Témoin	ND	X
Hoikka	1982	Cas-Témoin	ND	X
Lau	1989	Cas-Témoin	ND	X
Lips	1987	Cas-Témoin	ND	X
Lund	1975	Cas-Témoin	ND	X
Mac Donald	1992	Cas-Témoin	ND	X
Morris	1982	Cas-Témoin	ND	X
Nuti	2004	Cas-Témoin	ND	X
Pun	1990	Cas-Témoin	ND	X
Sakuma	2006	Cas-Témoin	ND	X
Thiebaud	1997	Cas-Témoin	ND	X
Von Knorring	1982	Cas-Témoin	ND	X

Supplémentation en vitamine D et cancer

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Ma 2011(72)	Cooper 2010 (71)	Chung 2011 (56)
Bostick	1993	COHORTE	USA	X		
Chlebowski	2008	NCC	USA			X
Jenab	2010	NCC	Europe ouest	X		
Kearney	1996	COHORTE	USA	X		
Lappe	2007	RCT	USA		X	X
Lipworth	2009	Cas -Témoin	Italie	X		
Martinez	1996	COHORTE	USA	X		
Mizoue	2008		Japon	X		
Terry	2002	COHORTE	Suède	X		
Trivedi	2003	RCT	USA			X
Wactawski-Wende	2006	RCT	USA	X	X	X
Wu	2007	NCC	USA	X		
Zheng	1998	COHORTE	USA	X		

Concentrations en 25(OH)D et cancer

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Ma 2011 (72)	Chung 2011 (56)
Ahn	2008	NCC	USA		X
Ahonen	2000	NCC	Finlande		X
Almquist	2010	NCC	Suède		X
Baron	2005	NCC	USA		X
Bertone Johnson	2005	NCC	USA		X
Braun	1995	NCC	USA	X	X
Cawton	2010	COHORTE	USA		X
Feskanish	2004	NCC	USA	X	X
Freedman	2008	NCC	USA		X
Freedman	2010	COHORTE	USA		X
Garland	1989	COHORTE / NCC	USA	X	X
Jacobs	2004	NCC	USA		X
Jenab	2010	NCC	Europe ouest	X	X
Li	2007	NCC	USA		X
Mc Cullough	2009	NCC	USA		X
Michaelsson	2010	COHORTE	SUEDE		X
Mikhak	2007	NCC	USA		X
Nomura	1998	NCC	USA		X
Otani	2007	NCC	Japon	X	X
Park	2010	COHORTE / NCC			X
Renjmark	2009	Cas -Témoin	Danemark		X
Tangrea	1997	NCC	Finlande	X	X
Travis	2009	NCC	Europe		X
Tuohimaa	2004	COHORTE / NCC	Suède Norv. Finl.		X
Wactawski-Wende	2006	RCT	USA	X	X
Weinstein	2011	COHORTE	Finlande		X
Woolcott	2010	COHORTE	USA	X	X
Wu	2007	NCC	USA	X	X

Supplémentation en vitamine D et Performance physique

Etude	Année	Schéma d'étude	Muir 2011 (69)	Stockton 2011 (70)
Bischoff-Ferrari	2006	RCT	X	
Bischoff-Ferrari	2003	RCT	X	X
Brunner	2008	RCT		X
Bunout	2006	RCT	X	X
Corless	1985	RCT		X
Dhesi	2004	RCT	X	X
Gallagher	2004	RCT	X	
Grady	1991	RCT	X	X
Grieger	2009	RCT	X	
Gupta	2010	RCT		X
Janssen	2010	RCT		X
Johnson	1980	RCT		X
Kenny	2003	RCT		X
Kukuljan	2009	RCT		X
Latham	2003	RCT	X	X
Moreira-Pfrimer	2009	RCT	X	X
Pfeifer	2000	RCT	X	
Pfeifer	2009	RCT	X	X
Sato	2005	RCT	X	X
Sato	2005	RCT		X
Smedshaug	2007	RCT		X
Zhu	2010	RCT	X	

Supplémentation en vitamine D et chutes

Etude	Année	Schéma d'étude	Bischoff-Ferrari 2009 (63)	Kaliani 2010 (64)	Murad 2011 (65)	Michael 2010 (66)	Gillespie 2012 (67)	Cameron 2012 (68)
Arden	2006	RCT			X			
Berggren	2008	RCT			X			
Bischoff-Ferrari	2006	RCT	X	X	X	X	X	
Bischoff-Ferrari	2003	RCT	X	X	X			X
Broe	2007	RCT	X	X	X			X
Burleigh	2007	RCT		X	X			
Chapuy	2002	RCT			X			X
Chapuy	1992	RCT			X			
Dhesi	2004	RCT			X	X	X	
Dukas	2004	RCT		X		X		
Flicker	2005	RCT	X	X	X			X
Gallagher	2001	RCT		o		X		
Graffmans	1996	RCT	X	X	X			
Grant	2005	RCT		o	X		X	
Grieger	2009	RCT						X
Harwood	2004	RCT		o	X		X	
Kärkkäinen	2010	RCT			X	X		
Kirkkinen	2010	RCT					X	
Larsen	2005	RCT			X			
Latham	2003	RCT		o	X		X	
Law	2006	RCT		o	X			X
Peichl	1999	RCT			X			
Pfeifer	2000	RCT	X	X	X	X	X	
Pfeifer	2009	RCT	X	X	X	X	X	
Porthouse	2005	RCT		o	X	X	X	
Prince	2008	RCT	X	X	X	X	X	
Sanders	2010	RCT			X		X	
Sato	2005	RCT			X			
Smith	2007	RCT					X	
Trivedi	2003	RCT		o	X		X	
Witham	2010	RCT			X			

o : Inclus dans l'analyse post-hoc (définitions des chutes non claires)

Vitamine D et Allergie

Etude	Année	Schéma d'étude	Nurmatov 2009 (80)	Bath-Hextall 2012 (81)
Bäck	2009	COHORTE	X	
Camargo	2007	COHORTE	X	
Devereux	2007	COHORTE	X	
Erkkola	2009	COHORTE	X	
Hypponen	2004	COHORTE	X	
Miyake	2010	COHORTE	X	
Nja	2005	COHORTE	X	
Javaganath	2011	RCT		X
Sidbury	2008	RCT		X

Supplémentation en vitamine D et hypertension artérielle

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Pittas 2010 (75)	Wu 2010 (74)	Withman 2009 (76)	Elamin 2011 (55)
Jorde et Figens.	2009	RCT	Norvege	X			
Krause	1998	RCT	Germany	X		X	
Lind	1987	RCT	Suède			X	
Lind	1988	RCT	Suède			X	
Lind	1988	RCT	Suède			X	
Lind	1989	RCT	Suède			X	
Major	2007	RCT		X	X		?
Margolis	2008	RCT	USA	X			
Myrup	1992	RCT	Danemark			X	
Nagpal	2009	RCT	Inde	X			?
Pan	1993	RCT	Taiwan		X	X	
Pfeifer	2001	RCT	Germany	X	X	X	?
Schleithoff	2006	RCT	Germany	X		X	?
Scragg	1995	RCT	England	X	X	X	?
Sugden	2008	RCT	Ecosse	X		X	?
Zitterman	2009	RCT	Germany	X			?

Concentration en 25(OH)D et hypertension artérielle

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Burgaz 2011 (73)	Pittas 2010 (75)
Anderson	2010	Prospective	USA	X	
Burgaz	2010	Transversale	Suede	X	
Ford	2005	Transversale	USA	X	
Forman	2007	NCC	USA	X	X
Forman	2008	NCC	USA	X	X
Hintzpepper	2008	Transversale	Germany	X	
Hypponen	2008	Transversale	Great Britain	X	
Jorde	2010	Transversale	Norvege	X	
Kim	2010	Transversale	Corée	X	
Pasco	2009	Transversale	Australie	X	
Reis	2007	Transversale	USA	X	
Rueda	2008	Transversale	Espagne	X	
Snijder	2007	Transversale	Netherlands	X	
Wang	2008	Cohorte	USA		X
Wu	2009	Transversale	USA	X	
Zhao	2010	Transversale	USA	X	

Supplémentation en vitamine D et maladie cardiovasculaire

Etude	Année	Schéma d'étude	Elamin 2011 (55)	Pittas 2010 (75)	Wang 2010 (77)
Berggren	2008	RCT	X		
Brazier	2005	RCT	X	X	X
Hsia (et Lacroix 2009)	2007	RCT		X	X
Jackson	2006	RCT	X		
Komulainen	1999	RCT	X		
Prince	2008	RCT	X	X	X
Trivedi	2003	RCT	X	X	X

Concentrations en 25(OH)D et maladie cardiovasculaire

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Pittas 2010 (75)	Sokol 2011(78)	Chowdhury 2012 (79)
Anderson	2010	Cohorte	USA			X
Bolland	2010	Cohorte	NEW ZELAND		X	X
Cawthon	2010	Cohorte	USA			
Dobnig	2008	Cohorte	GERMANY	X	X	
Dreschler	2010	Cohorte	GERMANY			X
Eaton	2011	Cohorte	USA			
Ginde	2009	Cohorte	IRAN		X	
Giovannucci	2008	NCC	USA	X	X	
Hosseinpanah	2011	NCC	Iran			
Hutchinson	2010	Cohorte	Norvège			
Jassal	2010	Cohorte	USA			
Kestenbaum	2011	Cohorte	USA			
Kilkkinen	2009	Cohorte	Finlande	X	X	X
Marniemi	2005	Cohorte	EUROPE	X		X
Melamed	2008	Cohorte	USA	X	X	
Michaelson	2010	Cohorte	Suède			
Michos	2012	Cohorte (NCC)	USA			X
Pilz	2009	Cohorte	EUROPE		X	
Pilz	2008	Cohorte	EUROPE	X	X	X
Semba	2010	Cohorte	ITALY		X	
Wang	2008	Cohorte	USA	X	X	

Supplémentation en vitamine D et maladie auto-immunes

Etude	Année	Schéma d'étude	Nicholson 2012 (82)	Jagannath 2010 (83)	Pozuelo-Moyano 2013 (84)
Burton	2010	RCT [94]		SEP	
Jorgensen	2010	RCT [94]	IBD (CROHN)		
Kampman	2012	RCT			SEP
Miheller	2009	Cohorte [37]	IBD (CROHN)		
Mosayebi	2011	RCT			SEP
Shaygannejad	2012	RCT			SEP
Soilu - Hanninen	2012	RCT			SEP
Stein	2011	RCT			SEP

Supplémentation en vitamine D et mucoviscidose

Etude	Année	Schéma d'étude	Ferguson 2012 (98)
Brown	2005	RCT	X
Haworth	2004	RCT	X
Popescu	1998	RCT	X

Supplémentation en vitamine D et diabète de type 2

Etude	Année	Schéma d'étude	George 2012 (85)	Mitri 2011(86)
Avenell	2009	RCT	X	X
de Boer	2008	RCT	X	X
de Zeeuw	2010	RCT	X	
Fliser	1997	RCT	X	
Jorde	2010	RCT		X
Jorde	2009	RCT	X	X
Li	2009	RCT	X	
Ljunghall	1987	RCT	X	
Major	2007	RCT	X	
Nagpal	2009	RCT	X	X
Nilas	1984	RCT	X	X
Orwoll	1994	RCT	X	
Pittas	2007	RCT	X	X
Sugden	2008	RCT	X	X
Von Hurst	2010	RCT	X	X
Witham	2010	RCT	X	X
Zitterman	2009	RCT		X

Concentration en 25(OH)D et diabète de type 2

Etude	Année	Schéma d'étude	Ostéop Canada 2010 (18)	Mitri 2011(86)
Anderson	2010	Cohorte		X
Knekt (FMCHES)	2008	NCC		X
Knekt (mFHS)	2008	Cohorte		X
Liu (FHS Offspring)	2010	Cohorte		X
Pittas	2007	MA	X	
Pittas (NHS)	2010	NCC		X
Zitterman	2009	RCT		X

Supplémentation en vitamine D et insuffisance rénale chronique

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Kandula 2011 (89)
Al Aly	2007	Cohorte prosp.	USA	X
Bagnis	1998	Cohorte prosp.	Italie	X
Balon	2009	Cohorte prosp.	Slovénie	X
Blair	2008	Retrospec.	USA	X
Bouchard	2008	Cohorte prosp.	Canada	X
Chandra	2008	RCT	USA	X
Courbebaisse	2009	Cohorte prosp.	France	X
Deville	2006	Cohorte prosp.	USA	X
Dogan	2008	RCT	Turquie	X
Finn	2007	Retrospec.	USA	X
Jean	2009	Cohorte prosp.	France	X
Lopes	2009	Cohorte prosp.	Brésil	X
Matias	2009	Cohorte prosp.	Portugal	X
Oksa	2008	RCT	Slovaquie	X
Pesenson	2007	Cohorte prosp.	USA	X
Saab	2007	Retrospec.	USA	X
Shah	2005	Cohorte prosp.	USA	X
Shannon	2007	Cohorte prosp.	USA	X
Siebert	2007	RCT	Allemagne	X
Tokmak	2008	Cohorte prosp.	Allemagne	X
Wissing	2005	RCT	Belgique	X
Zisman	2007	Cohorte prosp.	USA	X

Supplémentation en vitamine D et grossesse

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	De Regil 2012 (90)	Thorne-Lyman 2012 (91)
Brooke	1980	RCT	Royaume Uni	X	X
Camargo	2007	Cohorte	USA		X
Delvin	1986	RCT		X	
Haugen	2009	Cohorte	Norvège		X
Hollis	2011	RCT	UK		X
Mallet	1986	RCT	France	X	X
Mayra	1987	RCT	Inde	X	
Mayra	1988	RCT	Inde	X	X
Oken	2007	Cohorte	USA		X
Scholl	2009	Cohorte	USA		X
Yu	2009	RCT		X	X

Concentration en 25(OH)D et grossesse

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Wei 2013 (92)
Baker	2011	NCC	USA	X
Baker	2010	NCC	USA	X
Baker	2012	NCC	USA	X
Bodnar	2007	NCC	USA	X
Bodnar	2010	Observ	USA	X
Burris	2012	Cohorte	USA	X
Dunlop	2011	Cohorte/Cas témoin	USA	X
Farrant	2009	Transv	Inde	X
Fernandez-Alonso	2012	Cohore	Espagne	X
Kolusari	2008	Cohorte	Turquie	X
Leffelaar	2010	Observ	Pays bas	X
Maghbooli	2008	Cohorte/Cas témoin	Iran	X
Makgoba	2011	Cas-Témoin		X
Mc Leod	2011	Transv	Australie	X
Parlea	2012	NCC	Canada	X
Perez-Ferre	2012	Cohorte	Espagne	X
Powe	2010	Cohorte/Cas témoin	USA	X
Robinson	2010	Cohorte/Cas témoin	USA	X
Savvidou	2011	NCC		X
Shand	2010	Cohorte/Cas témoin	Canada	X
Soheilykhak	2010	Cas-Témoin	Iran	X
Wei	2012	Cohorte	Canada	X
Zhang	2008	NCC	USA	X

Supplémentation et maladies infectieuses

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Irlam 2012 (93)	Sinclair 2011 (94)
Arpadi	2009	RCT	USA	X	
Kawaura	2006	RCT	Japon		X
Martineau	2011	RCT			X
Morcos	1998	RCT	Egypte		X
Nursyam	2006	RCT	Indonésie		X
Range	2005	RCT			X
Semba	2007	RCT			X
Wejse	2009	RCT	Guinée Bissau	X	
Wejse	2008				X

Supplémentation en vitamine D et profil lipidique

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Wang 2012 (97)
Heikkinen	1997	RCT	Finlande	X
Jorde	2010	RCT	Norvège	X
Ljunghall	1987	RCT	Suede	X
Maki	2011	RCT	USA	X
Nagpal	2009	RCT	Inde	X
Pfeifer	2001	RCT	Allemagne	X
Sai	2011	RCT	USA	X
Witham	2010	RCT	Ecosse	X
Witham	2010	RCT	Ecosse	X
Zitterman	2009	RCT	Allemagne	X

Concentration en 25(OH)D et performances cognitives (Maladie d'Alzheimer)

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Annweiler 2012 (96)
Annweiler	2012	Longitudinale	France	X
Buell	2010	NCC	USA	X
Evatt	2008	Cas témoin	USA	X
Ferrier	1990	Cas témoin	Royaume-Uni	X
Kipen	1995	Cas témoin	Australie	X
Luckhaus	2009	Cas témoin	Allemagne	X
Martyn	1989	Cas témoin	Royaume-Uni	X
Sato	1998	Cas témoin	Japon	X
Sato	2005	NCC	Japon	X
Sato	2005	Cas témoin	Japon	X

Supplémentation en vitamine D et toxicité

Etude	Année	Schéma d'étude	Pays	Bjelakovic 2011 (53)	
				Hypercalcémie	Lithiases rénales
Aloia	2005	RCT	USA	X	
Bjorkman	2007	RCT	Finlande	X	
Bolton-Smith	2007	RCT	Royaume-Uni	X	
Brazier	2005	RCT	France	X	
Chapuy	1992	RCT	France	X	
Chapuy	2002	RCT	France	X	
Corless	1985	RCT	Royaume-Uni	X	
Grant	2005	RCT	Royaume-Uni	X	X
Jackson (WHI)	2006	RCT	USA		X
Krieg	1999	RCT	Suisse	X	
Lappe	2007	RCT	USA		X
Ooms	1995	RCT	Pays-Bas	X	
Prince	2008	RCT	Australie	X	
Schleithoff	2006	RCT	Allemagne		X
Witham	2010	RCT	Royaume-Uni	X	
Zhu	2008	RCT	Australie	X	

Références

- Institute of Medicine, Ross,AC, Taylor,CL, Yaktine,AL, Del Valle,HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academics Press; 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/TOC.pdf>
- World Health Organization, International Agency For Research On Cancer. Vitamin D and Cancer. Lyon: IARC; 2008. http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364(3):248-54.
- Endocrine Society, Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D 2009. http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/b8d261e1e6faae42c5423a93bc104224.pdf
- Académie nationale de médecine, Salle B, Duhamel JF, Souberbielle JC. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations. Paris: ANM; 2012. <http://www.academie-medicine.fr/Upload/rapport%20vitamine%20D.%20Juin%200docx%291.pdf>
- Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orsel P, *et al.* Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Med* 2009;38(1):43-54.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-8.
- Courbebaisse M, Souberbielle JC. Equilibre phosphocalcique: régulation et explorations. *Nephrol Ther* 2011;7(2):118-38.
- Cavalier E, Souberbielle JC. La vitamine D : effets "classiques", "non classiques" et évaluation du statut du patient. *Med Nucl* 2009;33:7-16.
- Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses, Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, *et al.* La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011;40:673-82.
- Audran M, Briot K. Analyse critique du déficit en vitamine D. *Rev Rhum* 2010;77:139-43.
- Ontario Association of Medical Laboratories. Guideline for the appropriate ordering of serum tests for 25-hydroxy vitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D (CLP026). North York: OAML; 2010. <http://www.oaml.com/PDF/2010/OAML%20Vit%20D%20Guideline%20Jn%20162010%20FINAL.pdf>
- Burnand B, Sloutkis D, Gianoli F, Cornuz J, Rickenbach M, Paccaud F, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr* 1992;56:537-42.
- Conseil supérieur de la santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. Révision 2009. Bruxelles: CSS; 2009. http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/12352470_fr.pdf
- Osteoporosis Canada, Hanley DA, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, *et al.* Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010;182(12):E610-E618.
- Hyppönen E, Turner S, Cumberland P, Power C, Gibb I. Serum 25-hydroxyvitamin D measurement in a large population survey with statistical harmonization of assay variation to an international standard. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(12):4615-22.
- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135(2):317-22.
- Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, *et al.* Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9(11):709-15.
- de la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet and Nutrition Survey. *Br J Nutr* 2010;104(4):612-9.
- Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 2010;75(7):477-88.
- Ingrand J. La spectrométrie de masse et ses principales applications en biologie médicale. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2012;27(2):47-53.
- Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010;82(5):1942-8.
- National Institute of Standards and Technology. Standard Reference Material 972. Vitamin D in human serum. Gaithersburg: NIST; 2009.
- Carter GD. Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Curr Drug Targets* 2011;12(1):19-28.

28. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, *et al.* Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3152-7.
29. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 2008;45(Pt 2):153-9.
30. Carter GD. 25-Hydroxyvitamin D assays: the quest for accuracy. *Clin Chem* 2009;55(7):1300-2.
31. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7(5):439-43.
32. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
33. Bischoff-Ferrari HA, Stähelin HB. Supplémentation en vitamine D et en calcium. Nouvelles recommandations et aspects de santé publique. *Forum Med Suisse* 2011;11(50):930-6.
34. Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia, Osteoporosis Australia. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2005;182(6):281-5.
35. Institut de veille sanitaire. Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Saint-Maurice: INVS; 2007. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3481
36. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, *et al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1151-4.
37. Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. Chevy Chase: Endocrine Society; 2012. <https://www.endocrine.org/sitecore%20modules/web/~media/endosociety/Files/Publications/Clinical%20Practice%20Guidelines/FINAL-Osteoporosis-in-Men-Guideline.pdf#search=%22Osteoporosis%20in%20an%20Endocrine%20Society%20clinical%20practice%20guideline%22>
38. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, *et al.* Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20(11):1807-20.
39. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oléko A, Deschamps V, Malon A, *et al.* Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *BEH* 2012;(16-17):189-201.
40. David L, Salle B. Rachitismes. *Encycl Méd Chir Pédiatrie-Maladies infectieuses* 2007;4-008-A-10.
41. Lafage-Proust MH. Ostéomalacies. *Encycl Méd Chir Appareil Locomoteur* 2000;14-024-B-10.
42. Agency for Healthcare Research and Quality. Vitamin D and calcium: A systematic review of health outcomes. Rockville: AHRQ; 2009. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/vitadcal/vitadcal.pdf>
43. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-8.
44. Société française de gériatrie et gérontologie, Haute Autorité de Santé. Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Argumentaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_argumentaire.pdf
45. Société française de documentation et de recherche en médecine générale, Haute Autorité de Santé. Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée. Recommandations. Paris: SFDRMG; 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Prevention_chutes_recos.pdf
46. Haute Autorité de Santé. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_recommandations.pdf
47. Haute Autorité de Santé. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Recommandations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_-_prise_en_charge_chirurgicale_chez_ladulte.pdf
48. Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses, Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, *et al.* Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum* 2012;79(3):264-74.
49. BC Guidelines & Protocol Advisory Committee. Vitamin D testing protocol. 2010.
50. Osteoporosis Canada, Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada (summary). *CMAJ* 2010;182(12):1315-9.
51. Ontario Health Technology Advisory Committee, Ontario Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10(2):1-95.
52. Ontario Health Technology Advisory Committee. OHTAC recommendation. Clinical utility of vitamin D testing. Toronto: OHTAC; 2010. <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/oht>

ac/tech/recommend/rec_vitamin%20d_201002.pdf

53. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, *et al.* Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD007470.
54. California Technology Assessment Forum. Vitamin D for the prevention of osteoporotic fractures. San Francisco: CTAF; 2011. http://www.ctaf.org/sites/default/files/assessments/1250_file_Vitamin_D_final_W.pdf
55. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, *et al.* Vitamin D and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1931-42.
56. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(12):827-38.
57. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD000227.
58. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, *et al.* Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169(6):551-61.
59. Lai JKC, Lucas RM, Clements MS, Roddam AW, Banks E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMC public health* 2010;10:331.
60. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, *et al.* Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1871-80.
61. Agency for Healthcare Research and Quality. Treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: Update of a 2007 report. Rockville: AHRQ; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92566/pdf/TOC.pdf>
62. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7254.
63. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
64. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(7):1299-310.
65. Murad MH, Elamin KB, bu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourehchi MM, *et al.* Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):2997-3006.
66. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R, *et al.* Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010;153(12):815-25.
67. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, *et al.* Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD007146.
68. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, *et al.* Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD005465.
69. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(12):2291-300.
70. Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2011;22(3):859-71.
71. Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF, *et al.* Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(32):1-206.
72. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3775-82.
73. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: A meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29(4):636-45.
74. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *Southern medical journal* 2010;103(8):729-37.
75. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, *et al.* Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152(5):307-14.
76. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27(10):1948-54.
77. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010;152(5):315-23.
78. Sokol SI, Tsang P, Aggarwal V, Melamed ML, Srinivas VS. Vitamin D status and risk of cardiovascular events: lessons learned via systematic review and meta-analysis. *Cardiology in review* 2011;19(4):192-201.
79. Chowdhury R, Stevens S, Ward H, Chowdhury S, Sajjad A, Franco OH. Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and

- meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2012;27(8):581-91.
80. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):724-33.
81. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD005205.
82. Nicholson I, Dalzell AM, El-Matary W. Vitamin D as a therapy for colitis: A systematic review. *J Crohns Colitis* 2012;6(4):405-11.
83. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Asokan GV, Robak EW, Whamond L. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008422.
84. Pozuelo-Moyano B, Benito-Leon J, Mitchell AJ, Hernandez-Gallego J. A Systematic Review of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials Examining the Clinical Efficacy of Vitamin D in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology* 2012;40(3):147-53.
85. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012;29(8):e142-e150.
86. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2011;65(9):1005-15.
87. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
88. International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150.
89. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber Jr MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011;6(1):50-62.
90. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008873.
91. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(suppl 1):75-90.
92. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal Vitamin D Status and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(9):889-99.
93. Irlam JH, Visser MM, Rollins NN, Siegfried N. Micronutrient supplementation in children and adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD003650.
94. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD006086.
95. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3(4):300-3.
96. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low Serum Vitamin D Concentrations in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2012;33:659-74.
97. Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in health and disease* 2012;11:42.
98. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD007298.
99. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007298.
100. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD006944.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Octobre 2013
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	L'objectif de ce travail était de définir l'utilité clinique du dosage de la vitamine D [25(OH)D]
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.2 du rapport
Demandeur	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP), service d'évaluation économique et de santé publique (SEESP)
Pilotage du projet	Coordination : Olivier ALLAIRE, chef de projet, SEAP (Chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Banedé SAKO, Assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Groupe de travail : Vered ABIDBOL, Françoise CLAVEL-CHAPELON, Grégory DEBRUS, Isabelle DURAND-ZALESKI, Laurent MACHET, Elodie MAHE, France MONTAGNON, Virginie PERSONNE, Corinne SAULT, Anne-Marie SCHOTT, Patricia SIMON-MARSAUD, Catherine VEYSSIER-BELOT, Jean-Paul VIARD, William JACOT, Yves ROLLAND, Denis FOUQUE, Norbert WINER Audition : Jean-Claude SOUBERBIELLE Cf. Chapitre 2.2.2 du rapport
Recherche documentaire	De janvier 2009 à août 2012, veille effectuée jusqu'à mars 2013 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2) Réalisée par Sophie DESEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Olivier ALLAIRE, Chef de projet, SEAP, sous la responsabilité hiérarchique de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMETS) : 9 juillet 2013 Collège de la HAS : 9 octobre 2013
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Note de cadrage, rapport d'évaluation technologique, texte court du rapport d'évaluation technologique, décision HAS disponibles sur www.has-sante.fr



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr