



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Utilité clinique du dosage de la vitamine D

Octobre 2013

Ce rapport d'évaluation technologique est téléchargeable 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

Résumé	5
Introduction	6
1. Contexte	7
1.1 Sources d'information.....	7
1.2 La vitamine D.....	7
1.3 Dosage de la vitamine D	9
1.4 Carence, insuffisance et toxicité de la vitamine D	14
2. Méthodes d'évaluation	24
2.1 Recherches et sélections documentaires	24
2.2 Groupe de travail	27
2.3 Audition d'un professionnel	28
3. Résultats de l'évaluation	29
3.1 Vitamine D et mortalité	29
3.2 Vitamine D et risque de fracture.....	33
3.3 Vitamine D et densité minérale osseuse.....	41
3.4 Vitamine D et risque de chute	43
3.5 Vitamine D et performance fonctionnelle	47
3.6 Vitamine D et cancer	50
3.7 Vitamine D et hypertension artérielle (HTA).....	55
3.8 Vitamine D et maladies cardiovasculaires	60
3.9 Vitamine D et allergie	64
3.10 Vitamine D et maladies auto-immunes	66
3.11 Vitamine D et diabète de type II	68
3.12 Vitamine D et maladie rénale chronique	71
3.13 Vitamine D et grossesse.....	74
3.14 Vitamine D et maladies infectieuses	78
3.15 Vitamine D et performances cognitives.....	82
3.16 Vitamine D et profil lipidique	84
3.17 Vitamine D et mucoviscidose	86
3.18 Toxicité de la vitamine D	88
Conclusions générales et perspectives	90
Fiche descriptive	93

Abréviations et acronymes

cf	confer
1,25(OH)₂D	Dihydroxyvitamine D (calcitriol)
25(OH)D	Hydroxyvitamine D (hydroxycalciférol, calcidiol)
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research And Quality</i>
AJR	Apports journaliers recommandés
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANC	Apports nutritionnels conseillés
ANM	Académie nationale de médecine
ANZBMS	<i>Australian and New Zealand Bone and Mineral Society</i>
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
DBP	<i>Vitamin D Binding Protein</i>
DGS	Direction générale de la santé
DMO	Densité minérale osseuse
DPI	Déclaration publique d'intérêt
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manuel</i>
ECR	Essai contrôlé randomisé
ENNS	Etude nationale nutrition santé
ESA	<i>Endocrine society of Australia</i>
Fig	Figure
GRIO	Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
HPLC	<i>High phase liquid chromatography</i>
HTA	Hypertension artérielle
IOF	<i>International osteoporosis foundation</i>
IOM	<i>Institute of médecine</i>
IRC	Insuffisance rénale chronique
KDIGO	<i>Kidney Disease : Improving Global Outcomes</i>
MICI	Maladie inflammatoire chronique intestinale
mm Hg	millimètre de mercure
Nb	Nombre
ng/mL	Nano gramme par millilitre
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders Association</i>
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
nmol/L	nano-mole par litre
OA	<i>Osteoporosis Australia</i>
PTH	Parathormone
SEP	Sclérose en plaques
VDR	<i>Vitamin D Receptor</i>
WHI	<i>Women Health Initiative</i>

Résumé

Contexte

De très nombreuses études épidémiologiques et d'intervention ont observé l'existence d'un lien entre vitamine D et certaines pathologies aussi bien osseuses que non osseuses. Parallèlement, le nombre des dosages de 25(OH)D réalisés en France a considérablement augmenté depuis une dizaine d'années pour devenir le premier poste de dépenses pour la biologie. Ainsi, la question de l'utilité clinique de ces dosages s'est posée. Dans ce travail il a été proposé de considérer le dosage utile si i) le lien entre vitamine D et pathologie est démontré, ii) un seuil thérapeutique pour les concentrations en 25(OH)D peut être défini et si iii) le dosage préalable améliore les résultats cliniques d'une supplémentation en vitamine D. Une réponse positive à ses trois questions justifiant le dosage de 25(OH)D.

Méthode

Pour répondre à ces questions, une recherche bibliographique a été réalisée. Deux revues systématiques de bonne qualité méthodologique ont initialement été identifiées et une recherche systématique sur Medline, Embase, Cochrane central database a été réalisée afin d'identifier toute revue systématique publiée depuis. Les critères de sélection ont permis de retenir 46 revues systématiques dont 41 méta-analyses. Ces publications se sont intéressées à dix-neuf situations cliniques différentes. Cette littérature a été analysée de manière critique et la position d'un groupe de travail (GT) composé de professionnels de santé des différentes spécialités intéressées par ces situations a été recueillie.

Résultats

En réponse à la première question d'évaluation, ni les données de la littérature ni la position du GT ne permettent de d'établir une association entre vitamine D et mortalité, densité minérale osseuse des enfants et adolescents en bonne santé, cancer du sein, cancer de la prostate et mucoviscidose.

En réponse à la deuxième question, pour les situations étudiées restantes, ni les données de la littérature ni la position du GT ne permettent de définir une cible thérapeutique pour améliorer les signes cliniques des situations suivantes ou en diminuer le risque : chutes, performances fonctionnelles, cancer colorectal, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, allergies, maladies auto-immunes, diabète de type 2, insuffisance rénale chronique, événements indésirables de grossesse, maladies infectieuses, performances cognitives et profil lipidique.

Pour le risque de fracture, une étude observationnelle semble indiquer qu'un seuil de concentration de vitamine D d'au moins 60 nmol/L serait nécessaire pour observer un effet protecteur dans une population âgée de plus de 65 ans. C'est en raison de l'existence d'un tel seuil, que le groupe de travail a considéré qu'il pouvait être utile de doser la vitamine D chez les patients présentant une pathologie chronique favorisant l'insuffisance ou la carence en vitamine D et ceux avec une ostéoporose, une maladie ou un traitement inducteur d'ostéoporose. Cependant, l'effet bénéfique de la supplémentation selon la littérature concerne une population plus restreinte (population âgée, à risque de fracture - faible densité minérale osseuse ou ostéoporose - ou dans une population âgée vivant en institution). De plus, cette valeur de 60 nmol/L est issue d'une seule étude observationnelle.

En réponse à la troisième question, dans la seule situation étudiée restante à ce stade, c'est-à-dire le risque de fracture, aucune donnée de la littérature n'ayant été identifiée, il n'est pas possible de répondre positivement à cette question.

Conclusions

Dans l'ensemble des situations analysées dans cette évaluation, les données analysées ne permettent pas de démontrer l'utilité clinique du dosage de vitamine D.

Introduction

De très nombreuses publications se sont intéressées à l'association entre la vitamine D et l'apparition, l'amélioration ou l'aggravation de nombreuses maladies. Ainsi, un grand nombre d'études épidémiologiques a observé un lien potentiel entre le statut vitaminique D, apprécié par la mesure de la concentration sérique de 25(OH)D et certaines maladies, études dans lesquelles de faibles concentrations sériques de 25(OH)D auraient des conséquences cliniques osseuses et non osseuses. Ces observations ont justifié la réalisation de plusieurs essais contrôlés randomisés cherchant à établir la relation de cause à effet entre la vitamine D et de nombreuses pathologies.

Parallèlement, une augmentation très importante du nombre de dosages de vitamine D (25(OH)D ou 25 OH hydroxycalciférol) réalisés en France a été constaté. Entre 2007 et 2009, le volume de ces dosages a augmenté de 250 % et il a été multiplié par 10 depuis 2005. Depuis, le nombre de dosage ne cesse de progresser et en 2012, il s'élevait à 8,1 millions, soit un montant remboursable de 144 M€ (données pour tous les régimes). Devant cette augmentation constante et très importante, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et la Direction générale de la santé (DGS), ont souhaité que la HAS précise les indications de ce dosage.

L'objectif de cette évaluation est donc de préciser les situations cliniques pour lesquelles la mesure de la concentration sérique en 25(OH)D est utile. Pour ce faire, il a été proposé lors du cadrage de cette évaluation de répondre successivement aux trois questions suivantes :

- **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 (question 2), la supplémentation en vitamine D après une mesure de la concentration sérique en 25(OH)D améliore-t-elle la balance bénéfique/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 ?

L'utilité clinique du dosage de la concentration sérique en vitamine D (25(OH)D) sera validée par une réponse positive à chacune de ces trois questions ; réponses fournies par l'analyse critique de la littérature et / ou le recueil de la position des professionnels de santé.

1. Contexte

1.1 Sources d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues générales, des revues systématiques, des recommandations et des données des bases de liquidations de l'assurance maladie.

1.2 La vitamine D

1.2.1 Généralités

La vitamine D ou calciférol, appartient au groupe des vitamines liposolubles. Il existe deux formes de vitamine D, la vitamine D2 d'origine végétale (ergocalciférol) et la vitamine D3 (cholécalférol)¹.
(1)

1.2.2 Sources de vitamine D

► Peau

La vitamine D3 est synthétisée dans la peau à partir de la pro-vitamine D3 (7-dehydrocholestérol) qui sous l'influence du rayonnement ultraviolet B (UVB) se transforme en pré-vitamine D3. Puis, l'effet de la chaleur transforme la pré-vitamine D3 en vitamine D3. La quantité synthétisée est dépendante notamment de l'heure de la journée, de la saison, de la latitude, de la surface de peau exposée, de la pigmentation de la peau et de l'utilisation ou non de crème solaire. A noter qu'une exposition prolongée ne conduit toutefois pas à des niveaux toxiques de vitamine D, du fait de la conversion possible de la pré-vitamine D3 et de la vitamine D3 en formes inactives (2,3).

La synthèse cutanée représente la principale source d'apport en vitamine D (1,4,5).

► Alimentation

Quelques aliments contiennent naturellement de la vitamine D (cf. tableau 1). Il s'agit principalement des poissons gras (foie de morue, saumon, sardine, maquereau...), du jaune d'œuf et de certains champignons (shiitake).

Aux Etats-Unis beaucoup d'aliments sont enrichis en vitamine D (lait, céréales, jus d'orange, yaourts, margarines...).

En Europe, depuis 2006, la réglementation permet l'ajout de vitamine D sous forme de vitamine D2 ou de vitamine D3 dans l'ensemble des denrées alimentaires (1,3,6).

En France deux arrêtés² autorisent l'enrichissement de certains aliments comme le lait, les produits laitiers et les huiles.

¹ Dans cette note de cadrage, le terme vitamine D peut désigner la vitamine D3, la vitamine D2 ou à la fois les deux formes

² Arrêtés du 8 octobre 2004 relatif à l'emploi de vitamine D 3 dans les huiles végétales et du 11 octobre 2001 relatif à l'emploi de vitamine D dans le lait et les produits laitiers frais (yaourts et laits fermentés, fromages frais) de consommation courante

Tableau 1 : Sources alimentaires de vitamine D (Base de données Ciqual, ANSES)

Produits	µg/100g*
huile de foie de morue	200
saumon, hareng, anchois, pilchards	12-20
sardine, truite arc en ciel, maquereau, margarine	8-12
anguille, thon, huître, caviar, jaune d'œuf	3-8
truite des rivières, limande, œufs de lump	1,5-3
rouget, foies de génisse et d'agneau, beurre, jambon, lard, pâtés, champignons.	0,6-1,5

* 1 µg = 40 UI

► Supplémentation médicamenteuse

La vitamine D existe également sous forme de suppléments médicamenteux. Différentes spécialités contiennent, à doses variées, soit de la vitamine D2 soit de la vitamine D3 (7).

1.2.3 Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D, d'origine endogène ou exogène, est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la vitamine D Binding Protein (DBP). La vitamine D doit ensuite subir deux hydroxylations pour devenir active.

La première hydroxylation, réalisée dans le foie par la 25-hydroxylase, transforme la vitamine D en Calcidiol (25(OH)D). Cette hydroxylation n'est pas régulée : plus la quantité synthétisée et ingérée est grande plus la concentration sérique de 25(OH)D sera importante. Cependant, avant cette première hydroxylation, du fait de sa nature liposoluble, une partie de la vitamine D peut être stockée dans le tissu adipeux, ce d'autant plus que le sujet est obèse (8).

La deuxième hydroxylation, effectuée dans le rein par la 1- α -hydroxylase, transforme la 25(OH)D en Calcitriol (1,25(OH)₂D), la forme active de la vitamine D. Contrairement à la première hydroxylation, cette dernière est strictement régulée (1,3-6,9).

1.2.4 Régulation de la synthèse de 1,25(OH)₂D

La synthèse de 1,25(OH)₂D est stimulée par des concentrations croissantes de parathormone (PTH) répondant elles-mêmes à de faibles concentrations sériques de calcium. De faibles concentrations en phosphate peuvent également induire une production accrue de 1,25(OH)₂D.

A l'opposé, la production de 1,25(OH)₂D est inhibée par le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) sécrété par les ostéocytes. Les concentrations de 1,25(OH)₂D exercent également un rétrocontrôle négatif sur sa propre production en inhibant la 1- α -hydroxylase et en stimulant la 24-hydroxylase qui transforme la 1,25(OH)₂D en 24,25(OH)₂D, forme biologique inactive du calcitriol (9).

En cas d'insuffisance en vitamine D, l'absorption intestinale de calcium est diminuée, ce qui engendre une diminution de la calcémie ionisée, elle-même responsable d'une augmentation de la production de PTH. Or, la PTH augmente la production de 1,25(OH)₂D. Ainsi, en cas de déficit en 25(OH)D, la concentration sérique de 1,25(OH)₂D peut être augmentée (10).

1.2.5 Rôles physiologiques de la vitamine D

► Métabolisme osseux, action endocrine

La vitamine D joue un rôle majeur dans la croissance et la minéralisation osseuses. La forme active de la vitamine D intervient dans l'homéostasie phosphocalcique en agissant sur les parathyroïdes, les reins et l'intestin. La calcémie est ainsi contrôlée dans une fourchette très étroite. Une

diminution de la calcémie stimule la production de parathormone laquelle stimule à son tour celle de calcitriol pour augmenter l'absorption intestinale de calcium. A l'inverse, la 1,25(OH)₂D et la 25(OH)D exercent une action inhibitrice sur la sécrétion de parathormone. Un déficit profond en vitamine D peut ainsi entraîner les défauts de minéralisation osseuse observés dans le rachitisme et l'ostéomalacie (9,11).

► Rôle extra-osseux, action autocrine ou paracrine

De nombreux tissus expriment à la fois des récepteurs à vitamine D (VDR) et la 1- α -hydroxylase : la 25(OH)D peut ainsi être localement convertie en 1,25(OH)₂D (calcitriol) qui contrôle l'expression de plusieurs centaines de gènes. Cette action serait à la base des actions non phosphocalciques attribuées à la vitamine D : différenciation et prolifération cellulaires, apoptose, angiogénèse.... Cependant, le rôle exact du calcitriol sur les différents tissus et ses conséquences physiologiques restent encore à préciser (1,9,11,12).

1.3 Dosage de la vitamine D

1.3.1 La forme à doser

Compte tenu de sa régulation (Cf. 1.2.4), le dosage de la 1,25(OH)₂D ne permet pas d'évaluer le statut vitaminique D. Seul le dosage de la 25(OH)D (D2 et D3) permet d'apprécier les stocks de l'organisme (1,5,6,8-10,13-21).

Pour la supplémentation des patients, deux formes de vitamine D sont disponibles sur le marché, la vitamine D2 et la vitamine D3 (7). Les kits de dosage doivent pouvoir doser les deux formes de vitamine D sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D2 (1,13).

1.3.2 Techniques de dosage de la 25(OH)D

► Les différentes techniques

Actuellement, deux types de méthodes sont utilisés, les méthodes immunologiques et les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe.

Les méthodes immunologiques compétitives consistent en un système de dosage dans lequel la 25(OH)D et un traceur marqué entrent en compétition pour la reconnaissance par un anticorps anti 25(OH)D. Les marqueurs peuvent être des isotopes (méthodes radioimmunologiques, RIA³), des enzymes (méthodes enzymoimmunologiques, ELISA⁴) ou des molécules phosphorescentes (méthodes luminoimmunologiques, chemoluminescence).

Les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe, reposent sur un processus de séparation physique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) ou spectrométrie de masse.

En France, les techniques radioimmunologiques tendent à disparaître au profit de techniques automatisées enzymoimmunologiques (ELISA) ou luminoimmunologiques (Chemoluminescence). Les techniques séparatives (HPLC et spectrométrie de masse) en raison d'une technicité lourde et difficile sont actuellement plutôt réservées à la recherche ou la toxicologie.

Selon de la Hunty, les faiblesses de toutes ces techniques seraient leur faible spécificité, des effets matrice et une standardisation non homogène (22-24).

► Technique de référence et standardisation des techniques de dosage

Certaines techniques de dosage présenteraient des interférences surestimant les résultats par manque de spécificité et d'autres (certaines techniques radio immunologiques) les sous-

³ Radio Immuno Assays

⁴ Enzyme Linked Immuno Sorbet Assays

estimeraient par manque de sensibilité. Au total, aucun dosage ne semble exempt de problèmes de spécificité ou de sensibilité.

Selon le *Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine* (JCTLM), il n'existe pas à ce jour de méthode de référence pour doser la 25(OH)D3 et la 25(OH)D2, ce qui rend difficile la standardisation des méthodes et la comparaison des techniques entre elles (1,13,25).

Toutefois, le *National Institute of Standards and Technology* (NIST) a développé une technique de spectrométrie de masse en tandem couplée à une chromatographie en phase liquide à l'aide de laquelle il propose un matériau de référence (SMR972) présentant des valeurs certifiées de 25(OH)D2, 25(OH)D3 et 3-epi-25(OH)D (isomère inactif de la vitamine D) (26). Les problèmes de standardisation des dosages devraient donc être résolus dans les années à venir (1,25,27).

Ce manque actuel d'homogénéité est à l'origine de différences de mesures observées entre laboratoires et entre méthodes et l'établissement du statut vitaminique D des patients dépend ainsi du laboratoire où il est réalisé. Le développement récent d'une technique de référence et des efforts de standardisation des méthodes de dosage sont donc attendus pour améliorer la définition et la prise en charge de l'hypovitaminose D (22,23,28,29).

► Fiabilité des mesures

L'appréciation des performances analytiques des dosages (justesse, fidélité et exactitude) à partir des données publiées repose donc sur des informations obtenues en l'absence de méthode ou de matériau de référence. Ces travaux utilisent des moyennes tronquées, toutes techniques confondues, dans les programmes d'évaluation externe de la qualité où 85 % des laboratoires utilisent des méthodes compétitives (22,30).

Les coefficients de variation observés en 2008 lors d'un contrôle externe de la qualité des dosages réalisé par l'*International vitamin D quality assessment scheme* (DEQAS) sur 5 échantillons auprès de 437 laboratoires étaient de 11 à 25 % (30).

► Sensibilité et spécificité des dosages

A priori, toutes les méthodes disponibles peuvent détecter la 25(OH)D2 et la 25(OH)D3. Cependant, la proportion de 25(OH)D2 détectée varie en fonction des techniques utilisées, les méthodes séparatives apparaissant supérieures aux méthodes compétitives. La « faible » performance des techniques de dosage mise en évidence dans les publications serait due notamment à l'existence d'interférences, à une mauvaise spécificité et au manque de standardisation par rapport à un matériau de référence ou une technique de référence de niveau supérieur (22,30).

Ainsi l'AFSSaPS a émis des recommandations concernant la spécificité des dosages de vitamine D à destination des biologistes. Elle y mentionne les différences de spécificité et les réactions croisées rapportées par les fabricants et recommande aux biologistes de vérifier la pertinence des résultats au regard des traitements prescrits et du dispositif de diagnostic *in vitro* utilisé (7).

1.3.3 Détermination des valeurs de références

Nota Bene : Dans la littérature, la concentration sérique en vitamine D (25(OH)D) est habituellement exprimée soit en nmol/L soit en ng/mL. Dans ce rapport, elle est exprimée en nmol/L (unité internationale). Il est possible de passer d'une concentration en ng/mL à une concentration en nmol/L en multipliant la valeur par 2,5.

► Distribution normale des valeurs

Habituellement, la détermination des valeurs de référence d'une constante biologique est obtenue à partir d'un échantillon d'un grand nombre de donneurs volontaires considérés comme étant en bonne santé. L'étendue des valeurs de référence correspond à +/- deux écarts types autour de la moyenne (95 % de la population). Avec cette méthode, la concentration sérique en 25(OH)D s'étend de 25 à 137,5 nmol/L (10 à 55 ng/mL) (10). En raison des nombreux facteurs influençant les résultats des dosages et responsables de l'étendue des valeurs ainsi obtenues (population

étudiée, saison de recueil des échantillons, latitude, âge, pigmentation de la peau, habitudes de vie, etc.), cette approche n'est pas consensuelle et d'autres méthodes de détermination des valeurs de référence pour la concentration en 25(OH)D ont été proposées (10,12).

► Détermination selon d'autres critères.

Une autre approche pour déterminer les valeurs de référence consiste à étudier la concentration en 25(OH)D en deçà de laquelle des effets délétères sur la santé sont observés.

L'hyperparathyroïdie secondaire peut constituer un de ces critères. L'insuffisance en vitamine D induit une réaction parathyroïdienne se traduisant par une augmentation de la concentration sérique en PTH. Dans ces conditions, le taux « normal » de 25(OH)D peut alors être considéré comme étant celui en deçà duquel la concentration sérique en PTH commence à augmenter. La limite inférieure des valeurs de référence ainsi obtenue est fixée à 75 nmol/L au lieu de 25 nmol/L (5,10,13,20,31).

L'absorption intestinale de calcium a également été proposée comme critère de définition des valeurs de référence, mais elle n'est pas facile à mesurer et les études permettant de définir ainsi des valeurs de référence ne semblent pas assez nombreuses. Il a néanmoins été observé que l'absorption intestinale de calcium augmente lorsque les concentrations sériques en 25(OH)D sont situées entre 30 et 80 nmol/L puis n'est plus modifiée au-delà de 80 nmol/L (12). Ce nouveau seuil est proche de celui obtenu par la mesure de la production de PTH.

Une autre approche serait d'étudier la relation entre les concentrations de 25(OH)D et la fréquence d'apparition de maladies ou le risque de les développer. Ainsi le rachitisme ou l'ostéomalacie sont associés à des concentrations très basses, inférieures à 12,5 nmol/L. Les valeurs de références ainsi obtenues seraient spécifiques de la maladie étudiée (12,32).

Le tableau 2 rapporte les différentes valeurs de référence selon l'approche retenue pour les déterminer.

Tableau 2 : Valeurs de référence (nmol/L) obtenues en fonction de la méthode utilisée.

Méthode de calcul	Valeur (étendue)
Moyenne \pm 2 ET	(25 - 137,5)
Hyperparathyroïdie secondaire	75
Absorption intestinale de calcium	80
Rachitisme / Ostéomalacie	12,5

Au total, la détermination des valeurs de référence pour la concentration en vitamine D reste encore aujourd'hui un sujet de débat ; en conséquence les définitions d'une carence, d'une insuffisance et du taux optimal à atteindre ne semblent pas encore complètement consensuelles. Alors que de nombreux auteurs et sociétés savantes considèrent que 75 nmol/L est la concentration minimale de 25(OH)D à atteindre (6,12,21,33), d'autres, comme l'*Institute of Medicine* (IOM) (USA) jugent suffisante une concentration de 50 nmol/L et estiment qu'une concentration de 75 nmol/L n'est pas toujours associée à un réel bénéfice (1,34) (cf. Tableau 3 et 4).

Tableau 3 : Valeurs de référence (nmol/L) définissant la carence, l'insuffisance, les taux recommandés et la toxicité de la vitamine D retrouvés dans la littérature

Définitions	ANZBMS, ESA, OA ⁴ , 2005 (34)	ENNS ⁵ , 2006 (35)	Conseil supérieur de la santé (Belgique), 2009 (17)	IOF ³ , 2010 (36)	Canadian médical association Osteoporosis Canada, 2010 (18)	IOM ¹ , 2011 (1)	GRIO ² , 2011 (13)	US Endocrine society, 2011 (37)	Académie nationale de médecine, 2012 (8)
Carence	< 12,5 [†]	< 12,5 [†]	NR	NR	< 25	NR	< 25	< 50	< 30
Insuffisance	12,5 – 25 [‡]	12,5 - 25 [‡]	< 30	NR	25 - 75	NR	25 - 75	52,5-72.5	NR
	25 - 50 [§]	25 – 50 [§]							
Taux recommandé.	> 50	NR	> 50	> 75 [#]	> 75	> 50	75 -175	75 - 250	≈ 50 ^{**} 75 - 80 ^{††}
Toxicité	NR	NR	NR	NR	> 250	125*	> 375	> 250	> 250

1 : Australian New Zealand bone and mineral society, Endocrine society of Australia osteoporosis Australia ; 2 : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses; 3 :International osteoporosis foundation ; 4 : Institute of medicine ; 5 : Etude nationale nutrition santé

* Suspicion d'effet indésirable ; †insuffisance sévère ; ‡ Insuffisance modérée ; § Insuffisance légère ; # Position non consensuelle au sein de l'IOF, deux experts recommandant un taux compris entre 50 et 75 nmol/L ; ** si apports calciques moyens de l'ordre de 1200 – 1500 mg/j ; †† si apports calciques moyens de l'ordre de 700 – 1000 mg/j.

Tableau 4 : Critères sur lesquels de fondent les valeurs spécifiées par les différents organismes mentionnés dans le tableau 3

Méthode de définitions des valeurs de références	ANZBMS, ESA, OA ⁴ , 2005 (34)	ENNS ⁵ , 2006 (35)	Conseil supérieur de la santé (Belgique), 2009 (17)	IOF ³ , 2010 (36)	Canadian médical association Osteoporosis Canada, 2010 (18)	IOM ¹ , 2011 (1)	GRIO ² , 2011 (13)	US Endocrine society, 2011 (37)	Académie nationale de médecine, 2012 (8)
PTH Ilaire	X			X	X		X	X	X
Absorption Ca					X		X	X	
Chutes					X	X [†]	X		X
Fractures	X			X	X		X	X	
DMO	X				X				
Rachitisme Ostéomalacie	X				X				
Avis d'expert(s)		X*	X [‡]	X			X		
Autres						X [†]			

1 : Australian New Zealand bone and mineral society, Endocrine society of Australia osteoporosis Australia ; 2 : Étude nationale nutrition santé ; 3 : International osteoporosis foundation ; 4 : Institute of medicine ; 5 : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses

*Lips P Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89-90:611-4.

† Considérations sur des bases épidémiologiques et en raison du accru de maladies cardiovasculaires, de chutes, de fragilité, cancer du pancréas, et de mortalité toute cause (effets non squelettique) avec des concentrations élevées de 25(OH)D (courbes en U)

‡ Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103(3-5):204-5.

1.4 Carence, insuffisance et toxicité de la vitamine D

1.4.1 Epidémiologie

► Prévalence de l'hypovitaminose D

La prévalence du déficit en vitamine D varie selon les seuils retenus pour définir la carence ou l'insuffisance. Toutefois, quel que soit le seuil retenu, l'insuffisance en vitamine D serait largement répandue à travers le monde (3,4,12).

Une revue de la littérature s'intéressant au statut vitaminique D des populations de 6 régions du monde (Asie, Europe, Moyen-Orient, Amérique du Nord, Amérique du Sud et Océanie), rapporte que l'hypovitaminose D est un phénomène très fréquent. Des niveaux de 25(OH)D sériques inférieurs à 75 nmol/L sont observés dans toutes les régions tandis que les taux sériques les plus bas (< 25 nmol/L) touchent davantage les populations de l'Asie du Sud et du Moyen-Orient (38).

En France, selon l'étude nationale Nutrition Santé 2006-2007, la prévalence des déficiences sévères en France (< 12,5 nmol/L) était quasi nulle, les déficiences modérées (12,5 - 25 nmol/L) s'élevaient à 4,4 % et le risque de déficit (25 - 50 nmol/L) atteignait 36,7 % de la population française adulte âgée de 18 à 74 ans. Plus de la moitié de la population avait un statut vitaminique jugé normal (> 50 nmol/L) (35). Une seconde analyse de cette même étude avec des seuils de définition de l'insuffisance en vitamine D différents montre que 79 % des hommes et 81 % des femmes avaient une concentration sérique en 25(OH)D inférieure à 75 nmol/L (seuil considéré comme optimal par les auteurs). Pour 36 % des hommes et 49 % des femmes elle était inférieure à 50 nmol/L (déficit modéré) et inférieure à 25 nmol/L (déficit sévère) pour 4 % des hommes et 6 % des femmes (39) (Cf. Tableau 5)

Tableau 5 : Etude nationale nutrition santé 2006-2007 : Statut en vitamine D de la population française âgée de 18 à 74 ans

Concentration en 25(OH)D (nmol/L)	< 12,5	12,5–25	25-50	> 50	< 25	< 50	< 75
ENNS 2006-2007 (Premiers résultats, 2007)	0	4,4	36,7	58,9			
ENNS 2006-2007 (Résultats définitifs, 2012)					4,8	42,5	80,1

► Facteurs influençant la prévalence de l'hypovitaminose D

L'exposition solaire représente la principale source de vitamine D.

Ainsi, la prévalence des déficits en vitamine D est influencée par la durée moyenne d'ensoleillement du département de résidence et elle est plus importante dans le nord que dans le sud de la France (31,39). L'étude nationale Nutrition Santé 2006-2007 montre également que cette prévalence est fonction de la période des prélèvements biologiques, le risque d'insuffisance étant plus important en hiver et au début du printemps. Cette même étude montre que le niveau d'activité physique, la sédentarité, l'âge, le lieu de naissance et même l'IMC sont corrélés aux concentrations de 25(OH)D (39). De même, Mithal et al. rapportent des différences selon la pigmentation de la peau et les habitudes culturelles des populations testées (38).

1.4.2 Risques associés (établis ou supposés) à une insuffisance en vitamine D

► Risques osseux

Rachitisme

Le rachitisme est un syndrome résultant d'un défaut de minéralisation osseuse. Il existe plusieurs formes étiologiques de rachitisme dont la principale est liée à une carence en vitamine D. Le rachitisme carenciel peut survenir pour des concentrations sériques de 25(OH)D inférieures à 25 nmol/L (15,40).

Ostéomalacie

L'ostéomalacie est une ostéopathie métabolique étendue à l'ensemble du squelette. Elle correspond à un défaut de minéralisation osseuse conduisant à une accumulation de tissu ostéoïde. Le tissu osseux devient fragile et le risque de fracture important. L'ostéomalacie se manifeste par des douleurs osseuses diffuses et une difficulté à la marche liée à une faiblesse musculaire. L'étiologie la plus fréquente des ostéomalacies est la carence en vitamine D. Une concentration de 25(OH)D inférieure à 25 nmol/L est constamment retrouvée dans l'ostéomalacie carencielle (41).

Ostéoporose et fractures osseuses

La vitamine D joue un rôle important dans le métabolisme phosphocalcique (voir ci-dessus, chapitre 1.2.5.). Lorsqu'il existe un déficit en vitamine D, l'absorption intestinale de calcium est diminuée et la tendance à l'hypocalcémie induite stimule la sécrétion de PTH, favorisant ainsi le remodelage et la fragilité osseuse qui, à long terme, contribuent à l'installation d'une ostéoporose.

► Risques extra-osseux

Sur la base d'études épidémiologiques et observationnelles, des liens entre des concentrations basses de vitamine D et des maladies non osseuses ont été suggérés. Les actions paracrine, autocrine et le rôle physiologique extra-osseux de la vitamine D confortent la plausibilité de ces associations. Toutefois, les valeurs de référence de 25(OH)D liées à l'apparition ou l'aggravation de pathologies non osseuses sont rarement précisées.

Chutes

L'ostéomalacie et le rachitisme s'accompagnent d'une faiblesse musculaire contribuant à des performances physiques moindres. Il a été ainsi suggéré une possible association entre le taux de vitamine D et les performances fonctionnelles et/ou les chutes, confortée par le fait que le récepteur de vitamine D (VDR) est présent dans les cellules musculaires (1,12).

Cancer

Des enquêtes épidémiologiques ont également suggéré des associations possibles entre les concentrations basses de vitamine D et la survenue de certains cancers (colorectal, prostate, pancréas, poumons...). L'effet anti tumoral de la vitamine D serait lié au fait que sa forme active [1,25(OH)2D] régulerait des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire (9,12).

Système immunitaire

Le VDR et la 1- α -hydroxylase sont présents dans les lymphocytes T et B. Il est supposé que la 1,25(OH)2D pourrait atténuer voire prévenir l'apparition de maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, le lupus systémique, le diabète de type 1 et la polyarthrite rhumatoïde. Des études épidémiologiques seraient en faveur d'associations entre la fréquence de ces maladies auto-immunes et de faibles apports en vitamine D ou des concentrations sériques basses de 25(OH)D (9,12).

Risques cardiovasculaires

Des études observationnelles suggèrent également une association entre la vitamine D et le risque cardiovasculaire qui serait liée à l'effet de la vitamine D sur la pression artérielle (8).

Liste des effets potentiels répertoriés

Le tableau 6 recense l'ensemble des associations supposées, évaluées ou non, entre la vitamine D et certaines maladies retrouvées dans la littérature et sur lesquelles l'Institute of Medicine (IOM), l'Agency for Healthcare Research And Quality (AHRQ) et l'Académie Nationale de Médecine (ANM) ont souhaité s'arrêter afin de les étudier. **Ce tableau n'atteste pas de la réalité de l'association entre la vitamine D et les observations qui y sont recensées, il se propose simplement d'établir une liste des associations potentielles listées par les organismes cités précédemment (1,8,42).**

Tableau 6 : Listes des résultats cliniques évalués par l'IOM, l'AHRQ et l'ANM.

EFFETS POTENTIELS, OBSERVATIONS	IOM	AHRQ	ANM
Cancer			
Tout cancer	R	R	R
Cancer du sein	R	R	R
Cancers colorectal et polypes	R	R	R
Cancer de la prostate	R	R	R
Cancer du pancréas	R	R	R
Maladies cardiovasculaires et hypertension	R	R	R
Diabète (type 2) et syndrome métabolique (obésité)	R	R	R
Chutes	R	R	R
Allergie (alimentaire)	NR	NR	R
Réponse immunitaire	R	R	R
Asthme	R	NR	NR
Maladies auto-immunes	R	R	R
Diabète (type 1)	R	R	R
Maladies inflammatoires intestinales et maladie de Crohn	R	R	NR
Sclérose en plaques	R	R	R
Polyarthrite rhumatoïde	R	R	R
Lupus érythémateux	R	NR	R
Maladies infectieuses	R	R	R
Tuberculose / infections respiratoires hautes	NR	NR	R
Grippe	NR	NR	R
SIDA	NR	NR	R
Fonctionnement neuropsychologique	R	NR	NR
Autisme	R	NR	NR
Fonction cognitive	R	NR	NR
Dépression	R	NR	NR
Performance physique	R	R	NR
Pré-éclampsie, hypertension gestationnelle	R	R	NR
Santé osseuse			
Rachitisme / Ostéomalacie	R	R	R
Risque de fractures	R	R	R
Densité minérale osseuse	R	R	NR
Hyperparathyroïdie secondaire	R	R	R
Absorption de calcium	R	R	NR
Balance calcique	R	R	NR

R : Recensé ; NR : Non recensé

1.4.3 Toxicité de la vitamine D

La vitamine D peut être toxique à hautes doses. Elle entraîne alors une hypercalcémie qui peut se caractériser notamment par une anorexie, des nausées, une polyurie, une constipation, de la fatigue, une perte de poids, des céphalées, une dépression, des calcifications rénales et vasculaires, de l'hypertension et une anémie. Lors d'intoxications sévères, l'hypercalcémie peut conduire à une insuffisance rénale irréversible et à une insuffisance cardiaque pouvant entraîner le coma et la mort (5,34).

L'intoxication à la vitamine D est rare mais peut être provoquée par une supplémentation quotidienne à des doses trop élevées (1,4,9,13,14).

L'IOM pointe l'absence de travaux à long terme sur les effets indésirables d'apport en vitamine D supérieurs à 10000 UI/j ou le maintien d'une concentration en 25(OH)D supérieur à 250 nmol/L. Il reconnaît néanmoins, d'après les données disponibles, qu'il est peu probable d'observer des signes de toxicité avec des apports journaliers inférieurs à 10000 UI (1).

Selon l'Académie nationale de médecine, l'intoxication à la vitamine D ne serait pas associée à des concentrations de 25(OH)D inférieures à 250 nmol/L. Elle précise toutefois qu'aucune étude clinique sur la tolérance au long cours (plusieurs mois ou années) de concentrations supérieures à 150-200 nmol/L n'a été publiée (8,43).

1.4.4 Recommandations françaises sur le dosage de la vitamine D

► HAS

La HAS n'a pas émis de recommandations spécifiques concernant le dosage de la vitamine D. Toutefois, ils sont préconisés par d'autres instances.

Evaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées (2009)

Cette recommandation a été réalisée par la HAS selon la méthode d'élaboration des recommandations professionnelles disponible sur le site de la HAS. Elle fait appel à deux approches complémentaires :

- une analyse critique et une synthèse de la littérature médicale disponible ;
- l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

Dans cette recommandation il était précisé de rechercher les signes de gravité, notamment par des examens biologiques parmi lesquels le dosage sérique de la vitamine D, 25(OH)D, est recommandé (recommandation non gradée) (44).

Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée (2005)

Cette recommandation émane de la Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale (SFDRMG). Elle a été élaborée avec le soutien méthodologique de la HAS selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES en 1999.

Elle recommande une supplémentation en vitamine D, sans qu'il soit nécessaire de prouver la carence biologique, pour la prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée (grade B⁵) (45).

⁵ Selon l'Anaes (1999), une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau de preuve intermédiaire.

Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation (2007)

La méthode utilisée repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature médicale disponible et sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

Ce document recommande que le suivi osseux du transplanté rénal doit comprendre le dosage sérique de vitamine D [25(OH)D] et de parathormone à 3 mois et un an après transplantation (recommandation non gradée) (46).

Obésité : prise en charge chirurgicale de l'adulte (2009)

La méthode utilisée repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature médicale disponible et sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

Dans ce document il est recommandé de préciser, avant une chirurgie bariatrique, le statut nutritionnel et vitaminique des patients : dosages de vitamines D, B1, B9, B12... Des dosages supplémentaires pourront être réalisés en cas de point d'appel clinique ou biologique (grade C⁶). Les déficits devront être corrigés avant l'intervention et des facteurs favorisants recherchés (accord professionnel) (47).

Par ailleurs, après chirurgie bariatrique, il est recommandé de réaliser un bilan nutritionnel et vitaminique, orienté par la clinique et la technique. Celui-ci peut comporter un dosage de vitamine D (grade C). Les dosages sont recommandés 3 et 6 mois après l'intervention, puis au moins annuellement (accord professionnel) (47).

► Recommandations nationales

Groupement de Recherche et d'Interventions sur les Ostéoporoses (GRIO) : La vitamine D chez l'adulte : recommandation du GRIO (2011)

Le GRIO a établi des recommandations étayées par des données de la littérature concernant la vitamine D chez l'adulte. Ces recommandations ne sont pas gradées et la méthode utilisée pour leur élaboration n'y est pas précisée (13).

Le GRIO signale que dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25(OH)D pour une prise en charge adaptée, il est nécessaire de connaître la valeur initiale pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation. Parmi ces situations on peut inclure tous les sujets ayant :

- une exposition solaire nulle ou quasi nulle ;
- des chutes à répétition quel que soit l'âge ;
- une ostéoporose avérée ;
- une maladie favorisant l'ostéoporose ;
- des médicaments inducteurs d'ostéoporose ;
- une pathologie chronique sévère favorisant l'insuffisance ou la carence.

⁶ Une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4)

Groupement de Recherche et d'Interventions sur les Ostéoporoses (GRIO) : Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique (2012)

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe de travail, représentatif des spécialités médicales intervenant dans la prise en charge des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, à partir d'une analyse systématique de la littérature selon la méthode HAS.

Ce groupe de travail recommande les dosages de la vitamine D dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25(OH)D pour une prise en charge adaptée, où il est nécessaire de connaître la valeur initiale du taux de 25(OH)D pour élaborer les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation (accord professionnel) (48).

► Recommandations internationales

Peu de recommandations se sont intéressées spécifiquement aux indications des dosages de vitamine D.

British Colombia : Vitamin D testing protocol (2010)

- Ces recommandations ont été élaborées pour définir le bon usage des dosages de vitamine D en population générale adulte (≥ 19 ans). La méthode utilisée n'est pas définie et le document précise seulement que ces recommandations reposent sur des preuves scientifiques actuelles (octobre 2010) (49).
- Ces recommandations ne s'adressent pas aux patients présentant un syndrome de malabsorption, une insuffisance rénale chronique avérée ou terminale, des douleurs osseuses inexplicables, des fractures inhabituelles ou des désordres évidents du métabolisme osseux.
- Les dosages routiniers de vitamine D ne sont pas recommandés ni pour dépister une insuffisance en vitamine D, ni pendant une supplémentation en vitamine D.
- De plus, dans une population adulte à risque ou supposée être à risque de carence ou d'insuffisance en vitamine D et qui pourrait bénéficier d'une supplémentation en vitamine D, il n'y a pas d'utilité clinique au dosage de la vitamine D.

Canada Medical Association: Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline treatment from osteoporosis Canada (2010)

- Ces recommandations ont été élaborées après une recherche systématique de la littérature et s'appuient principalement sur des revues d'essais contrôlés randomisés et d'études observationnelles ayant évalué les risques de fractures, de chutes, de mort et de résultats cliniques extra-squelettiques associés à la vitamine D. A partir de cette revue, des recommandations basées sur les plus hauts niveaux de preuve ont été proposées et gradées (18,50).
- Les conclusions sont les suivantes :
 - ▶ Chez les patients à faible risque de déficit en vitamine D (patients de moins de 50 ans, sans ostéoporose, ou sans troubles de l'absorption), une supplémentation en vitamine D (400-1000 UI / J) est recommandée, mais les dosages de 25(OH)D ne devraient pas être réalisés (niveau de preuve 5, grade D).
 - ▶ Pour les patients traités pour ostéoporose, le dosage de 25(OH)D devrait être réalisé 3 ou 4 mois après supplémentation et ne devrait pas être répété une fois que le niveau optimal est atteint (> 75 nmol/L) (grade D).
 - ▶ Le dosage de 25(OH)D est recommandé pour les individus présentant des fractures à répétition, une perte osseuse malgré un traitement pour ostéoporose ou présentant une morbidité associée qui affecte l'absorption ou l'action de la vitamine D. Dans ce cas, un besoin en vitamine D supérieur à la limite tolérable actuelle fixée au Canada à 2000 UI / J peut être nécessaire et, le suivi, par dosage, des concentrations sériques en 25(OH)D est requis (niveau de preuve 4, grade D) (18).

US Endocrine society (2011)

La société d'endocrinologie américaine a émis des recommandations sur les dosages de la vitamine D. Cette société ne détaille pas la méthode utilisée pour élaborer ses recommandations mais précise simplement qu'elles sont basées sur une revue de littérature et la méthode Grade.

Dans ces recommandations, les indications du dosage de la vitamine D concernent les patients à haut risque de déficit en vitamine D et sont les suivantes :

- Rachitisme ;
- Ostéomalacie ;
- Ostéoporose ;
- Insuffisance rénale chronique ;
- Hyperparathyroïdisme ;
- Insuffisance hépatocellulaire ;
- Syndrome de malabsorption ;
- Certains traitements médicamenteux ;
- Femme enceinte et allaitante ;
- Populations hispanique et afro-américaine ;
- Personnes âgées avec antécédents de chutes ;
- Personnes âgées avec des antécédents de fractures non traumatiques ;
- Obésité (IMC > 30) ;
- Certains lymphomes ;
- Maladies granulomateuses.

Pour les patients à faible risque de déficit en vitamine D (non listés), le dosage n'est pas recommandé (6).

Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC (2010)

L'objectif de ce travail était de répondre à la question suivante : « Quelle est l'utilité clinique du dosage de la vitamine D dans une population à risque moyen (non défini) de déficit en vitamine D et chez les patients souffrant de maladie rénale ? ». Dans ce travail, l'utilité clinique est définie comme la capacité d'améliorer la santé osseuse chez des patients à risque moyen de déficit en vitamine D (ostéoporose exclue) et chez les patients souffrant de maladie rénale.

Une analyse critique de la littérature a été conduite pour élaborer les conclusions quant à l'utilité clinique des dosages de vitamine D. Les niveaux d'évidence des études ont été évalués selon la méthode Grade (haut, modéré, bas et très bas).

Les conclusions concernant les dosages de vitamine D étaient notamment les suivantes :

- En raison des limites associées aux dosages de vitamine D, de l'ambiguïté concernant la valeur cible de 25(OH)D sérique et du manque de recommandations claires concernant la supplémentation en vitamine D au Canada, le dosage de la vitamine D n'est pas justifié pour une population à risque moyen de déficit en vitamine D.
- Les patients souffrant de maladies rénales ou hépatiques, d'ostéoporose ou de syndromes de malabsorption, aussi bien que ceux suivant un traitement susceptible d'affecter le métabolisme ou l'absorption de vitamine D, devraient suivre les conseils de leur médecin concernant à la fois les dosages de vitamine D et la supplémentation en vitamine D (51).

Sur cette base, l'OHTAC ne recommande pas les dosages de routine de vitamine D sauf pour des patients souffrant d'ostéoporose, de rachitisme, d'ostéopénie, de syndromes de malabsorption, de maladie rénale ou traités avec des médicaments affectant le métabolisme de la vitamine D (52).

Au total, il existe de nombreuses recommandations concernant les dosages de la vitamine D, témoignant de l'intérêt que portent les différentes nations à l'égard de cette hormone. Ces recommandations témoignent également de l'existence de deux courants de pensée : l'un plus favorable au dosage de la vitamine D et l'autre plus réservé sur son utilité. Ils reflètent la manière et la disparité des contextes dans lesquels ces recommandations ont été élaborées rendant leur applicabilité incertaine à d'autres populations et en dehors des pays pour lesquels elles ont été élaborées.

1.4.5 Données des pratiques françaises concernant les dosages de la vitamine D

Selon la CNAMTS, en 2011 près de 6,3 millions de dosages de vitamine D ont été réalisés en 2011. Les médecins généralistes prescrivent 74 % de ces dosages et 10 % sont réalisés en établissement. (Cf. Tableau 7)⁷

Tableau 7. Prescriptions des dosages de vitamine D en 2011 et 2012 par professions (dosages réalisés dans des laboratoires d'analyses de biologie médicale du secteur privé) (données CNAMTS)

Prescripteurs	2011		2012	
	Nombre d'actes	%	Nombre d'actes	%
Toutes spécialités confondues	6 280 771	100	8 061 115	100
MEDECINE GENERALE	4 671 555	74	6 183 825	77
ETABLISSEMENT	632 927	10	797 378	10
RHUMATOLOGIE	288 677	5	275 625	3
ENDOCRINOLOGIE ET METABOLISMES	147 890	2	175 214	2
GYNECOLOGIE MEDICALE	135 416	2	131 692	2
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE	98 871	2	105 416	1
NEPHROLOGIE	82 958	1	95 724	1
MEDECINE INTERNE	38 541	1	43 410	1

(Source tableau de bord de la biologie – données CNAMTS)

Au cours de l'année 2011, les dosages de 25(OH)D ont été beaucoup plus fréquemment réalisés chez les femmes (77 %) que chez les hommes (23 %), et 46 % des dosages ont été réalisés chez des femmes âgées de 50 à 79 ans (Fig. 1 et 2)

⁷ La CNAMTS, compte tenu du système de collecte des données en France, dispose très majoritairement des données d'activité des laboratoires d'analyse de biologie médicale privés (environ 95 % des données) et, dans une bien moindre proportion (environ 5 % des données), des données d'activité de quelques laboratoires d'analyse de biologie médicale publics (activité de sous traitance des laboratoires hospitaliers publics et activité de certains laboratoires publics à statut spécifique [laboratoires mutualistes, laboratoires de dispensaires, etc.]). L'activité des laboratoires privés contenue dans ces données correspond à des prescriptions faites en cabinet libéral de ville et en consultation externe des établissements de santé publics et privés (ces situations représentent environ 85 % des dépenses de biologie) ainsi que des prescriptions pour des patients hospitalisés en établissements de santé privés à but lucratif (10 % des dépenses de biologie).

Ainsi, ces données **ne contiennent pas** - hors activités de sous traitance - les examens réalisés par les laboratoires des établissements de santé publics, des établissements de santé privés à but non lucratif participant au service public et des établissements de santé privés à but non lucratif ayant opté pour la dotation globale de financement.

La spécialité des prescripteurs est identifiée dans les données lorsque leur exercice est libéral. Par contre, la spécialité des prescripteurs salariés n'est pas connue car ce sont les établissements où ils exercent qui sont pris en compte comme origine de la prescription lors de l'enregistrement des données.

Figure 1 : Répartition homme – femme des dosages de vitamine D

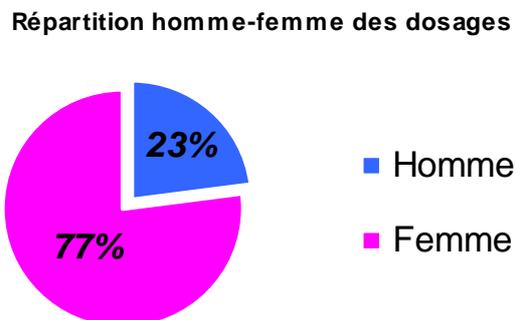
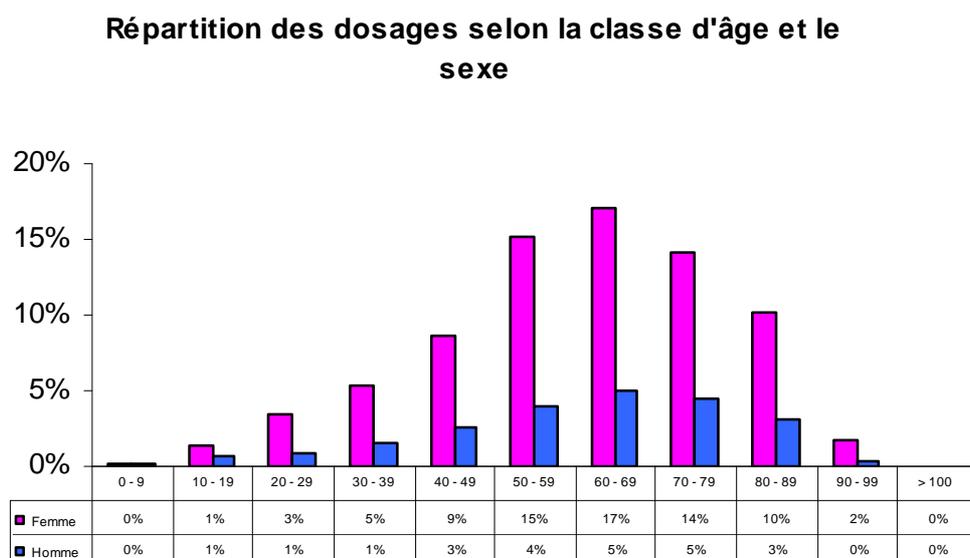


Figure 2 : Répartition des prescriptions selon l'âge et le sexe



2. Méthodes d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS (cf. Annexe 1) est fondée sur :

- l'analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique ;
- la position argumentée de professionnels de santé réunis dans un groupe de travail.

2.1 Recherches et sélections documentaires

2.1.1 Stratégie de recherche bibliographique

La revue générale de la littérature effectuée lors du cadrage de cette évaluation avait identifié une revue systématique de 2009 réalisée par l'*Agency for Healthcare and Research Quality (AHRQ)* traitant des effets osseux et extra-osseux de la vitamine D (42). Il s'agit de la revue la plus exhaustive réalisée récemment et de bonne qualité méthodologique. Cette revue a été actualisée par l'IOM en 2011. Il avait donc été décidé lors du cadrage de cette évaluation de limiter la recherche documentaire aux publications postérieures à la revue systématique de l'AHRQ et de niveau de preuve supérieur ou égal : revue systématique non quantitative ou quantitative (méta-analyse). Cette recherche documentaire a été conduite de la manière suivante :

Sources interrogées	Medline , Embase, Cochrane Central database
Recherches complémentaires	Sites internet d'agence d'évaluation de technologies de santé ; site internet d'organismes professionnels français et étranger ; références des publications identifiées
Période de recherche	Recherche initiale : 01/01/2009 au 07/08/2012. Puis veille bibliographique bimensuelle : jusqu'au 31/03/2013

Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites internet consultés figurent en annexe 2 (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

2.1.2 Critères de sélection (formulation PICOTS)

Les revues systématiques et méta-analyses identifiées par cette recherche documentaire ont ensuite été sélectionnées sur les critères suivants :

Patient	Patients issus de la population générale Patients issus d'une population spécifique (ex. personnes âgées, femme ménopausée...) Patients issus d'une population souffrant d'une affection particulière. (ex. Ostéoporose, sclérose en plaque...)
Intervention	Supplémentation en vitamine D avec ou sans calcium, (analogues et dérivés actifs de la vitamine D exclus) Apport en vitamine D Dosage de 25(OH)D
Comparateurs	Placébo ou absence de traitement Concentration en 25(OH)D
Résultats cliniques observés	<u>Efficacité</u> : diminution de l'incidence d'une pathologie donnée, arrêt de l'évolution de la pathologie, amélioration des signes cliniques <u>Sécurité</u> : Hypercalcémie, lithiases et tout événement indésirable survenu après supplémentation
Délai de suivi	Pas de limitation des délais de suivi
Schéma d'étude	Revue systématique et méta-analyses d'essai contrôlé randomisé ou d'études observationnelles fournissant les caractéristiques des études incluses et une évaluation de leur qualité.

Cette sélection a d'abord été réalisée sur titre et résumé, puis sur la publication *in extenso* (voir schéma).

Au total, 46 références ont été retenues : 41 méta-analyses et 5 revues systématiques non quantitatives (voir schéma).

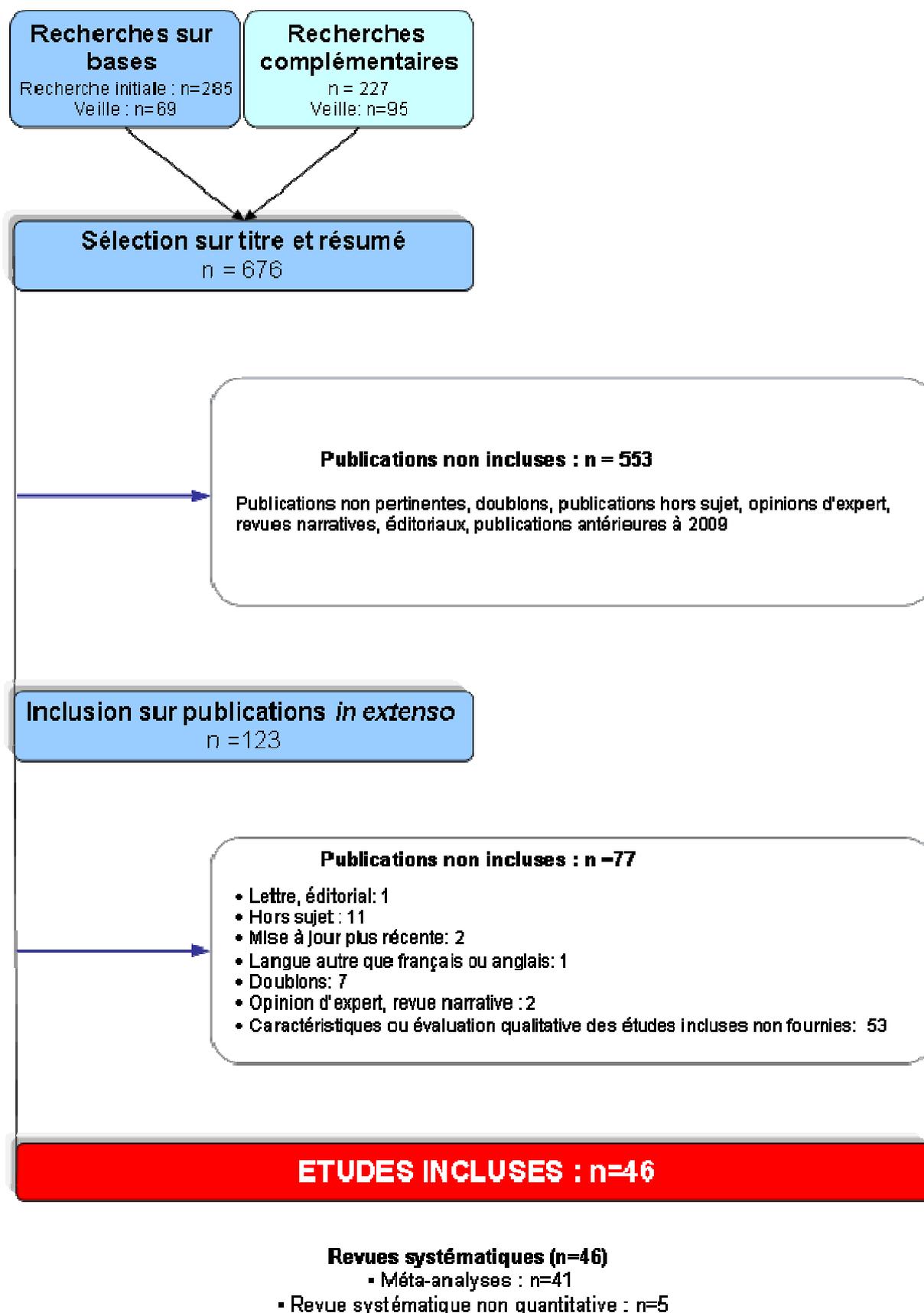
2.1.3 Analyse de la qualité des revues systématiques incluses.

La qualité des revues systématiques incluses dans cette évaluation a été évaluée avec l'outil AMSTAR⁸. Cet outil comporte 11 items pour mesurer la qualité méthodologique des revues systématiques. Le résultat de cette évaluation figure en annexe 3.

L'outil AMSTAR n'a pas été utilisé dans cette évaluation pour inclure ou exclure des revues ou publications, il cherche simplement à mesurer la qualité méthodologique de la littérature sur lequel les conclusions se fondent.

⁸ Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. Beverley J Shea, Jeremy M Grimshaw, George A Wells, Maarten Boers, Neil Andersson, Candyce Hamel, Ashley C Porter, Peter Tugwell, David Moher and Lex M Bouter

2.1.4 Diagramme de sélection bibliographique



2.2 Groupe de travail

2.2.1 Constitution

Les disciplines suivantes ont été sollicitées pour participer à cette évaluation :

- Médecine générale, rhumatologie, endocrinologie – diabétologie, gynécologie-obstétrique, néphrologie, médecine interne, biologie médicale, gériatrie, nutrition, infectiologie, oncologie, cardiologie, immunologie, gastroentérologie, pédiatrie et dermatologie.

Les organismes professionnels suivants ont été sollicités pour constituer le groupe de travail :

Spécialités	Organismes
Médecine générale	Collège de médecine générale
Rhumatologie	Collège Français des Médecins Rhumatologues
Endocrinologie - Diabétologie	Conseil National d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques
Gynécologie obstétrique	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
Néphrologie	Société de néphrologie
Médecine interne	Conseil National Professionnel des Internistes
Biologie médicale	Société francophone des vitamines et des biofacteurs Société française de biologie clinique
Gériatrie	Société française de gériatrie et de gynécologie Collège professionnel des gériatres français
Nutrition	Société française de nutrition fédération nationale des associations médicales de nutrition
Infectiologie	Fédération française d'infectiologie
Oncologie	Conseil national de cancérologie Fédération française des oncologues médicaux Société d'oncologie médicale
Cardiologie	Conseil national professionnel de cardiologie Société française d'hypertension artérielle
Immunologie	Société française d'immunologie
Gastroentérologie	Société nationale française de gastro-entérologie
Pédiatrie	Société française de pédiatrie
Dermatologie	Société française de dermatologie

La fédération française des oncologues médicaux, la société d'oncologie médicale et la société française d'hypertension artérielle avaient également été sollicitées mais n'ont pas indiqué de noms de professionnels.

Parallèlement, un appel public à candidatures d'experts a été effectué le 21 décembre 2012.

2.2.2 Composition

- Les membres ayant participé à la réunion du 15 avril 2013 sont :
 - Mme le Dr Vered ABITBOL, Gastro-entérologie, Hôpital Cochin, Paris
 - Mme Françoise CLAVEL-CHAPELON, Epidémiologie, Inserm, Institut Gustave Roussy, Villejuif
 - Mr le Dr Grégory DEBRUS, Nutrition, cabinet libéral, Cergy
 - Mme le Pr Isabelle DURAND-ZALESKI, Santé publique, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
 - Mr le Pr Laurent MACHET, Dermatologie, Hôpital Trousseau, Tours
 - Mme le Dr Elodie MAHE, Médecine générale, cabinet libéral, Gleize

- ▶ Mme le Dr France MONTAGNON, Rhumatologie, Saint Etienne
 - ▶ Mme le Dr Virginie PERSONNE, Médecine générale, cabinet libéral, Paris
 - ▶ Mme le Dr Corinne SAULT, Biologie médicale, laboratoire Biomnis, Lyon
 - ▶ Mme le Dr Anne-Marie SCHOTT, Rhumatologie, Hospices civils de Lyon, Lyon
 - ▶ Mme le Dr Patricia SIMON-MARSAUD, Nutrition, Cabinet libéral, Aix-les-bains
 - ▶ Mme le Dr Catherine VEYSSIER-BELOT, Médecine Interne, St Germain-En-Laye
 - ▶ Mr le Pr Jean-Paul VIARD, Immunologie clinique, Hôtel Dieu, Paris
- Les membres ayant participé à la réunion du 26 avril 2013 sont :
 - ▶ Mr le Dr William JACOT, Oncologie médicale, Institut régional du cancer, Montpellier
 - ▶ Mr le Pr Yves ROLLAND, Gériatrie, Centre Hospitalier, Toulouse,
 - Les membres ayant été interrogés par voie téléphonique sont :
 - ▶ Mr le Pr Denis FOUQUE, Néphrologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
 - ▶ Mr le Dr Norbert WINER, Gynécologie, Centre Hospitalier, Nantes

2.2.3 Déclaration d'intérêts

Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des membres du groupe de travail ont toutes été analysées selon le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS de mars 2010.

Les DPI sont consultables dans leur intégralité sur le site de la HAS (www.has-sante.fr).

Au regard du rôle et de la thématique du groupe de travail, les intérêts déclarés par les membres ont été estimés compatibles avec leur participation à ce groupe.

2.2.4 Recueil de la position argumentée du groupe de travail

En raison de l'indisponibilité de certains membres du groupe de travail aux dates de réunions proposées, la réunion du 15 avril 2013 a permis de réunir 13 membres et la réunion du 26 avril 2013 n'a permis de réunir que 2 membres. Deux autres membres du groupe de travail ont été interrogés par téléphone en raison de leur indisponibilité le 15 et le 26 avril 2013.

Les comptes-rendus de ces réunions et entretiens sont présentés *in extenso* en annexe 4 du document. Ces comptes-rendus ont été validés par l'ensemble des membres du groupe de travail. Le chapitre 3 présente, pour chacune des situations cliniques étudiées, une synthèse de la position du groupe de travail après les conclusions de l'analyse de littérature.

2.3 Audition d'un professionnel

L'expertise particulière du Dr Jean Claude SOUBERBIELLE, laquelle est reconnue dans ce domaine par la communauté scientifique a été jugée indispensable pour l'évaluation de l'utilité clinique du dosage de vitamine D. Toutefois, ses liens déclarés ayant été jugés incompatibles avec sa participation au groupe de travail, il a été simplement auditionné par la HAS.

Le compte rendu de cette audition figure en annexe 5 de ce document.

3. Résultats de l'évaluation

Pour chacune des situations cliniques examinées, ces résultats présentent les conclusions de la revue systématique de l'AHRQ, éventuellement complétée par l'IOM, la synthèse de l'analyse critique de la littérature (au regard des 3 questions posées par l'évaluation) et la position du groupe de travail.

3.1 Vitamine D et mortalité

3.1.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

La revue de l'AHRQ (42) concluait à l'absence de données probantes montrant un effet significatif de la supplémentation en vitamine D sur la mortalité. L'AHRQ a réalisé une méta-analyse pour le critère mortalité, ses résultats sont présentés ci-dessous (Tableau 9) avec les résultats des autres méta-analyses identifiées depuis la publication de cette revue.

L'IOM ne s'est pas intéressé à la relation entre la vitamine D et le risque de mortalité (1).

3.1.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Pour ce qui est de la mortalité, trois méta-analyses ont été retenues (53-55). Leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 8.

La qualité des preuves a été évaluée selon la méthode Grade par Elamin et Bjelakovic. Tice (54) a évalué la qualité des essais en considérant 6 critères principaux : la randomisation, la répartition dissimulée, la comparabilité des groupes, le respect de l'aveugle, le nombre de perdus de vue et l'analyse en intention de traiter.

Les patients des essais contrôles randomisés inclus dans ces méta-analyses étaient issus de populations différentes selon les éléments cliniques observés (fractures, densité minérale osseuse, chutes, évènement cardiovasculaire, etc...) dans ces essais. De nombreux essais s'étant intéressés aux fractures ostéoporotiques survenant chez les femmes après la ménopause, les populations étudiées dans ces méta-analyses étaient majoritairement des femmes âgées.

Les interventions réalisées dans les essais inclus dans les méta-analyses différaient également par les posologies retenues pour l'intervention, la nature des produits utilisés, les protocoles de supplémentation, l'association ou non au calcium et parfois le mode d'administration.

Dans toutes les méta-analyses, le résultat « mortalité » n'était pas le critère principal des études incluses. Par ailleurs, certaines méta-analyses se sont intéressées à la mortalité toute cause, d'autres à la mortalité cardiovasculaire ou à la mortalité par cancer.

Enfin la durée de suivi des essais inclus dans les méta-analyses était hétérogène.

Tableau 8 : Caractéristiques des méta-analyses et revues systématiques retenues - Mortalité

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Critères	Bases de données	Fin de recherche bibliographique	Nb, type de publications (ECR)	Score "AMSTAR"*
Bjelakovic	2011	(53)	Population âgée majoritairement féminine	Vitamine D avec ou sans Calcium	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité toute cause - Mortalité par cancer - Mortalité cardio vasculaire - Néphrolithiases - Hypercalcémies - ... 	<ul style="list-style-type: none"> - Cochrane library - Medline - Embase - Lilacs - Science citation index expanded - Conference proceedings citation index-science 	janv-11	32	10/11
California Technology Assessment Forum	2011	(54)	Population âgée majoritairement féminine	Vitamine D avec ou sans Calcium	<ul style="list-style-type: none"> - Fractures ostéoporotiques - Mortalité (secondaire) 	<ul style="list-style-type: none"> - Cochrane clinical trials database - Medline - Embase - Cochrane review database - Database of Abstracts of reviews of effects 	janv-11	25	6/11
Elamin	2011	(55)	Population générale	Vitamine D avec ou sans Calcium	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité cardiovasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Medline - Embase - Web of science - Scopus - Pedro - Regional medical databases... 	août-10	30	9/11

* : le chiffre désigne le nombre de réponses positives aux 11 items de la grille AMSTAR

3.1.3 Résultats des revues systématiques retenues

► Association entre concentration en 25(OH)D et mortalité

Aucune des trois méta-analyses retenues n'a recherché une association entre les concentrations en 25(OH)D et la mortalité.

► Effet de la supplémentation en vitamine D sur la mortalité

Les résultats des trois méta-analyses retenues (53-55) et ceux de la méta-analyse de l'AHRQ (42) sont présentés dans le Tableau 9

Un seul un résultat statistiquement significatif est observé dans la méta-analyse de Bjelakovic (53). Cette méta-analyse montre une réduction significative du risque relatif de mortalité toute cause de 6% avec une supplémentation en vitamine D d'une population âgée majoritairement féminine. Les deux autres méta-analyses ne montrent pas de diminution du risque de mortalité.

3.1.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les données de la littérature ne permettent pas d'établir de lien entre vitamine D et mortalité. Il n'a pas été possible de répondre positivement à la question 1.

3.1.5 Conclusions du groupe de travail

Le groupe de travail (GT) conclut que les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander le dosage de la vitamine D dans l'objectif de diminuer la mortalité⁹.

⁹ pour rappel, la discussion du groupe de travail lui ayant permis d'arriver à cette conclusion, figure en intégralité dans l'annexe 4

Tableau 9 : Résultats, supplémentation en vitamine D et mortalité

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb ECR	Durée de suivi (mois)	n Events / N (ttt - témoin)	Intervention	I ² (%)	RR (IC 95)	
Agency for Healthcare Research and Quality	2009	(42)	Personnes âgées	Mortalité toute cause	4	36-60	NR / 13899	Vitamine D seule (400-830 UI)	0	0,97 (0,92 - 1,02)	
				Personnes âgées de plus de 50 ans	Mortalité toute cause	11	NR	1185/22190 - 1236/22498	Vitamine D + calcium	0	0,93 (0,86 - 1,01)
				Mortalité toute cause	32	3 - 84	3742/37238 - 3911/37551	Vitamine D3 +/- Calcium	0	0,94 (0,91 - 0,98)	
Bjelakovic	2011	(53)	Population âgée majoritairement féminine	Mortalité cardiovasculaire	7	12 - 84	621/20965 - 608/20914	Vitamine D3 +/- Calcium	0	1,02 (0,91 - 1,13)	
				Mortalité par cancer	3	60 - 84	407/19637 - 456/19563	Vitamine D3 +/- Calcium	0	0,89 (0,78 - 1,02)	
California Technology Assessment Forum	2011	(54)	Population âgée majoritairement féminine	Mortalité toute cause	20	10 - 84	NR / 76390	Vitamine D +/- Calcium	67	0,94 (0,86 - 1,03)	
				Mortalité toute cause	10	12 - 84	NR / 56858	Vitamine D + Calcium	75	0,84 (0,63 - 1,05)	
Elamin	2011	(55)	Population générale	Mortalité cardiovasculaire	30	1 - 84	3209/31076 - 3284/31155	Vitamine D +/- Calcium	0	0,96 (0,93 - 1,00)	

RR : Risque relatif ; ECR : Essai contrôlé randomisé ; IC95 : intervalle de confiance à 95% ;

3.2 Vitamine D et risque de fracture

3.2.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM.

La revue de l'AHRQ de 2009 (42) concluait que les données s'intéressant à l'association entre concentration en 25(OH)D ou supplémentation en vitamine D et le risque de fracture sont inconsistantes et hétérogènes. Cette revue a été mise à jour pour ce critère (56). Les résultats de cette mise à jour ont été analysés ci-dessous avec les résultats des méta-analyses publiées depuis la publication du rapport de l'AHRQ.

L'IOM a considéré la santé osseuse (densité minérale osseuse, composition minérale osseuse, rachitisme, ostéomalacie, absorption de calcium et risque de fractures) comme indicateur de choix pour développer des apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine D et calcium (1).

3.2.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Huit revues systématiques (dont 6 quantitatives) (18,54,56-61) ont été retenues. Les caractéristiques de ces revues systématiques sont résumées dans le Tableau 10. Sur ces 8 revues, 1 seule s'est intéressée au lien entre concentration en 25(OH)D et risque de fracture (59).

Les populations étudiées dans les méta-analyses étaient des personnes âgées en institution ou hors institution, des patients souffrant d'ostéoporose ou des femmes ménopausées.

Les interventions des essais contrôlés randomisés consistaient en une supplémentation en vitamine D seule ou associée à du calcium. Ces interventions étaient comparées à aucun traitement, à un traitement placebo ou à un traitement placebo associé à du calcium.

Les résultats cliniques observés étaient des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, toute fracture, des fractures non vertébrales et/ou des fractures vertébrales.

Les durées de suivi des études incluses dans les méta-analyses étaient hétérogènes.

La diversité des populations étudiées, des interventions et des résultats cliniques observés est à l'origine au sein des méta-analyses de multiples analyses de sensibilité.

Tableau 10 : Caractéristiques des méta-analyses et revues systématiques retenues - Risque de fracture

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publication	Score "AMSTAR"
Osteoporosis Canada	2010	(18)	Personnes âgées en institution et hors institution	Vitamine D +/- calcium	- Fracture hanche - Fracture non vertébrale	- Medline - Cochrane library	juin-08	8, méta-analyse	7/10
Agency for Healthcare Research and Quality	2012	(61)	Hommes et femmes présentant une faible DMO ou de l'ostéoporose	Vitamine D +/- calcium	- Fracture de hanche - Fracture vertébrale - Fracture non vertébrale	- Medline - Embase - Cochrane database of systematic review - Glinical trials.gov	mars-11	16, méta-analyse	9/10
Avenell	2009	(57)	Ostéoporose	Vitamine D seule Vitamine D + calcium	- Toute fracture - Fracture de hanche - Fracture vertébrale	- Medline - Embase - Cinahl	oct-07	22, essais contrôlés randomisés	9/11
California Technology Assessment Forum	2011	(54)	Population âgée et post-ménopause	Vitamine D +/- calcium Vitamine D + calcium	- Toute fracture	- Medline - Cochrane review database - Cochrane clinical trials database - Embase - Database of abstracts of reviews of effects	janv-11	25, essais contrôlés randomisés	6/11
Chung	2011	(56)	Population âgée et post-ménopause	Vitamine D seule Vitamine D + calcium	- Toute fracture	- Medline - Cochrane central register of controlled trials	juil-11	16, Essais contrôlés randomisés	9/11
Bischoff-Ferrari	2009	(58)	Population âgée de plus de 65 ans	Vitamine D +/- calcium	- Fracture hanche - Fracture non vertébrale	- Medline - Cochrane register of controlled trials - Embase	août-08	16, Essais contrôlés randomisés	9/11
Lai	2010	(59)	Population âgée majoritairement féminine	Vitamine D seule	- Fracture de hanche	- Medline - Web of science database	avr-09	7, essais contrôlés randomisés	10/11
Murad	2012	(60)	Population à risque de fracture (ostéoporose ou ostéopénie)	Vitamine D seule Vitamine D + calcium	- Fracture de hanche - Fracture vertébrale - Fracture non vertébrale	- Medline - Embase - Cochrane central register of controlled trials - ISI web of science - Scopus	déc-12	22, essais contrôlés randomisés (Id Avenell)	9/11

DMO : Densité minérale osseuse

3.2.3 Résultats des revues systématiques retenues

► Association entre concentration en 25(OH)D et risque de fracture

Les résultats fournis par la méta-analyse de Lai et al. (59) sont synthétisés dans le Tableau 11.

La méta-analyse de Lai et al. (59) a montré des concentrations en 25(OH)D plus basses chez des patients souffrant de fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Toutefois, les études incluses dans la méta-analyse de Lai étaient des études observationnelles cas-témoins de faible effectif (de 99 à 359 patients). Par ailleurs, en ce qui concerne le résultat de la méta-analyse d'études ayant comme témoins des individus issus de la population générale, l'hétérogénéité constatée atteignait plus de 82 %. Aucune analyse de sensibilité pour expliquer cette hétérogénéité n'a été réalisée. Les résultats des études de cohortes présentés dans la méta-analyse n'ont pas pu faire l'objet d'une synthèse quantitative en raison des seuils de concentrations différents retenus pour chaque étude. Toutefois, les résultats de ces cohortes semblent montrer qu'un seuil de concentration en 25(OH)D de 47 nmol/L ne permet pas de diminuer le risque de fracture. La diminution du risque de fracture semble obtenue lorsque les concentrations en 25(OH)D atteignent au moins 62,5 nmol/L.

► Effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de fracture

Les deux revues systématiques qui n'ont pas réalisé de synthèse quantitative des résultats, concluaient à l'existence d'effets bénéfiques d'une supplémentation en vitamine D associée à du calcium dans la réduction du risque de fracture de la hanche et de fracture non vertébrale, et plus particulièrement parmi les personnes institutionnalisées (18,61).

Le Tableau 12, le Tableau 13 et le Tableau 14 montrent les résultats des méta-analyses sur les effets de la supplémentation en vitamine D seule, en vitamine D sans distinction d'une association ou non à du calcium et en vitamine D associée à du calcium.

La qualité des études incluses a été évaluée selon différentes méthodes selon les méta-analyses (Grade (60), Consort (56), Cochrane (57)) ou basée sur l'existence d'ajustement de facteurs confondants (59). Seul Murad juge les études incluses dans sa méta-analyse à faible risque de biais. La qualité des études est jugée plutôt modérée par les autres auteurs. La qualité des études incluses dans la méta-analyse du *California Technology Assessment Forum* est jugée modérée pour plus de la moitié des études incluses (54). Bischoff-Ferrari a considéré la qualité des études comme critère d'inclusion et exigeait le double aveugle pour l'inclusion (58).

Quatre méta-analyses se sont intéressées à la supplémentation en **vitamine D seule** (56,57,59,60). Aucune de ces méta-analyses n'a montré d'efficacité de la supplémentation en vitamine D donnée seule, sur la diminution du risque de fractures (Tableau 12).

Deux méta-analyses se sont intéressées à la supplémentation en **vitamine D associée ou non à du calcium** (54,58). Une méta-analyse (58) montre une réduction significative du risque relatif de fractures de hanche [RR : 0,82 ; IC95% (0,69-0,97)] et de fractures non vertébrales [RR : 0,82 ; IC95% (0,72-0,89)] d'une population âgée de plus de 65 ans pour une supplémentation en vitamine D supérieure à 400 UI/j avec ou sans calcium associé. Ces résultats correspondent à une diminution absolue du risque de 5 ‰ pour les fractures de hanche et de 7 ‰ pour les fractures non vertébrales. L'autre méta-analyse (54) ne montre pas de résultat statistiquement significatif (Tableau 13).

Quatre méta-analyses fournissent des résultats pour une supplémentation en **vitamine D associée à du calcium** (54,56,57,60). Une diminution significative du risque de fracture de hanche et de fracture non vertébrale est observée pour une population à risque de fracture ou une population âgée vivant en institution (Tableau 14). Selon les populations étudiées et le type de fracture observé, cette réduction du risque relatif varie de 12 à 29 %. Ces résultats semblent en accord avec les conclusions de la revue systématique réalisée par Hanley en 2010 (18) : « *la supplémentation en vitamine D associée à du calcium réduit le risque de fracture de la hanche et non vertébrale chez des personnes âgées institutionnalisées, pour les personnes âgées hors institution le niveau de*

preuve est plus faible ». Cependant, la méta-analyse de Chung montre que la supplémentation vitamino-calcique entraîne une réduction absolue du risque de fracture de 2,4 % chez les personnes âgées vivant en institution et de 4‰ sans distinction du lieu de vie. En institution, il semble nécessaire de supplémenter 40 patients pour éviter une fracture.

3.2.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Un lien entre vitamine D et risque de fracture semble établi. En effet, des données probantes montrent que la supplémentation en vitamine D lorsqu'elle est associée à du calcium réduit le risque de fracture de la hanche et non vertébrale dans une population âgée, à risque de fracture (faible densité minérale osseuse ou ostéoporose) ou dans une population âgée vivant en institution. Pour la prévention du risque de fracture, la vitamine D donnée seule ne semble pas être efficace. La réponse à la question 1 donc est positive. Il est toutefois à noter que la taille de effet de l'association vitamine D plus calcium est modeste.

A partir des données d'une étude observationnelle recensée dans la revue systématique de Lai *et al.* (59), il semble qu'un seuil de concentration de 25(OH)D d'au moins 60 nmol/L serait nécessaire pour observer un effet protecteur dans une population âgée de plus de 65 ans. Toutefois, ce seuil nécessiterait d'être confirmé dans des essais contrôlés randomisés. La réponse à la question 2 est positive, avec les réserves sus-citées.

Aucune donnée comparant la supplémentation sans dosage initial de 25(OH)D par rapport à une supplémentation effectuée après dosage n'a été identifiée ; en effet les méta-analyses ayant montré l'efficacité de l'association vitamine D plus calcium reposent sur des études où cette supplémentation a été réalisée sans dosage préalable et *a fortiori* où la dose de vitamine D délivrée à chaque patient n'était pas adaptée en fonction de son taux initial. Il n'est donc pas possible de répondre à la question 3.

3.2.5 Conclusions du groupe de travail

► Réunion du 15/04/2013

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 une méta-analyse de l'équipe de Bischoff-Ferrari (non incluse dans ce rapport car ne répondant aux critères d'inclusion) 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.

► **Réunion du 26/04/2013**

En population gériatrique, il est indispensable de compléter 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.

Tableau 11 : Association entre concentration en 25(OH)D et risque de fracture

Auteur	Année	Réf.	Résultat clinique observé	Nb études	Event / N patients Cas / Témoin	Intervention	[25(OH)D] (nmol/L)	I ² (%)	RR (IC 95) OR (IC 95)
Lai	2010	(59)	Fractures de l'ESF	9 Cas-témoin	818/837 [†]	NA	NA	89,5	-0,51 (-0.64 ; -0.38) [§]
				8 Cas témoin	1085/1116 [‡]	NA	NA	34,1	-0.28 (-0.33 ; -0.23) [§]
				1 Cohorte (NHANES III)	156 / 1917	NA	>62,5 Vs <62,5	NA	0,64 (0,46 - 0,89)
				1 Cohorte (WHI)	400 / 39793	NA	<47,5 Vs >70	NA	1,71 (1,05 - 2,79)
				1 Cohorte	332 / 9704	NA	<47,5 Vs >47,5	NA	1,20 (0,7 - 1,9)

[§] : Rapport logarithmiques des moyennes géométriques (-0.51 = 25(OH)D 40% plus bas ; -0.28 : 25(OH)D 24% plus bas) ; [†] : Témoins choisis parmi la population ; [‡] : Témoins choisis parmi les patients de l'hôpital ; Vs : Versus ; NA : Non applicable ; NR : Non renseigné ; ESF : extrémité supérieure du fémur

Tableau 12 : Effet de la supplémentation en vitamine D seule sur le risque de fracture

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb études	Durée de suivi (mois)	Event / N patients (ttt – témoin)	Intervention	I ² (%)	RR (IC 95) OR (IC 95)	
Avenell	2009	(57)	Ostéoporose: Population âgée >75 ans majoritairement féminine	Fracture de hanche	9	7-62	371/12325 - 324/24749	Vitamine D seule	0	1,15 (0,99-1,33)	
				Fracture vertébrale	5	36-62	44/4580 - 51/4558		60	0,90 (0,42-1,92)	
				Toute fracture	10	12-62	1103/12457 - 1092/12559		39	1,01 (0,93-1,09)	
Chung	2011	(56)	Population âgée en bonne santé	Toute Fracture	5	7-60	615/7199 - 620/7384	Vitamine D seule (400 - 1400 UI)	66	1,03 (0,84 - 1,26)	
					En institution	2	7-36	267/3432 - 288/3628	Vitamine D seule (800 - 1100 UI)	34	0,99 (0,72 - 1,34)
					Hors institution	3	36-60	348/3767 - 332/3756	Vitamine D seule (400 - 1400 UI)	78	1,06 (0,77 - 1,46)
Lai	2010	(59)	Personnes âgées	Fracture de hanche	7	NR	424 / 14095 -- 377 / 14229	Vitamine D seule (400 - 1100 UI)	0	1,13 (0,98 - 1,29)	
					2	NR	108 / 1887 -- 95 / 1862	Vitamine D seule (<800UI/j)	NR	1,14 (0,86 - 1,49)	
					5	NR	316 / 12908 -- 282 / 12367	Vitamine D seule (>800UI/j)	NR	1,12 (0,96 - 1,32)	
Murad	2012	(60)	Population adulte présentant une faible densité minérale osseuse ou de l'ostéoporose	Fracture de hanche	NR	NR	NR	Vitamine D seule	NR	1,13 (0,94 - 1,34)*	
				Fracture vertébrale	NR	NR	NR		NR	0,96 (0,59 - 1,58)*	
				Fracture non vertébrale	NR	NR	NR		NR	1,01 (0,82 - 1,20)*	

* : Résultats obtenus à partir de comparaisons directes et indirectes

Tableau 13 : Effet de la supplémentation en vitamine D avec ou sans calcium sur le risque de fracture

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb études	Durée de suivi (mois)	Event / N patients (ttt-Témoin)	Intervention	I ² (%)/ Q	RR (IC 95)
				Toute fracture	24	3-84	NR / 86855		42,20	0,93 (0,86-1,00)
California Technology Assessment Forum	2011	(54)	Population âgée et population féminine après ménopause	Fracture de hanche	17	3-84	NR / 76020	Vitamine D +/- Ca	15,20	0,97 (0,86-1,09)
				Fracture non vertébrale	16	10-84	NR / 76324		38,60	0,95 (0,88-1,02)
				Fracture vertébrale	6	36-84	NR / 51094		31,10	0,82 (0,57-1,18)
					12	12-84	NR / 42279	Vitamine D +/- Ca	Q test p=0,04	0,86 (0,77-0,96)
				Fracture non vertébrale	3	24-62	553 / 4509 - 539 / 4505	Vitamine D < 400UI/j +/- Ca	Q test p=0,64	1,02 (0,92-1,15)
Bischoff-Ferrari	2009	(58)	Population âgée de plus de 65 ans		9	12-84	791 / 16778 - 903 / 16487	Vitamine D > 400UI/j +/- Ca	Q test p=0,31	0,80 (0,72-0,89)
					8	24-84	NR / 40886	Vitamine D +/- Ca	Q test p=0,08	0,91 (0,78-1,05)
				Fracture de Hanche	3	24-62	201 / 4509 -- 185 / 4505	Vitamine D < 400UI/j +/- Ca	Q test p=0,81	1,09 (0,90-1,32)
					5	36-84	443 / 16087 -- 513 / 15785	Vitamine D > 400UI/j +/- Ca	Q test p=0,18	0,82 (0,69-0,97)

Tableau 14 : Effet de la supplémentation en vitamine D associée à du calcium sur le risque de fracture

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	N études	Durée de suivi (mois)	Event / N patients (ttt – témoin)	Intervention	I ² (%)	RR (IC 95) OR (IC 95)
Avenell	2009	(57)	Ostéoporose: Population âgée >75 ans majoritairement féminine	Fracture de hanche	8	12 - 84	395/23123 - 459/23535	Vitamine D + Ca	0	0,84 (0,73 - 0,96)
					2	18, 24	164/2023 - 199/1830		0	0,75 (0,62 - 0,92)
					6	12 - 84	231/21100 - 260/21705		0	0,91 (0,76 - 1,08)
California Technology Assessment Forum	2011	(54)	Population âgée et après ménopause	Toute fracture	15	12 - 84	NR / 57963	Vitamine D + Ca	28,40	0,86 (0,79 - 0,94)
				Fracture de hanche	10	3 - 84	NR / 50141		0,00	0,82 (0,71 - 0,95)
				Fracture non vertébrale	10	12 - 84	NR / 50644		40,40	0,88 (0,78 - 0,98)
				Fracture vertébrale	3	36 - 84	NR / 41155		0,00	0,90 (0,74 - 1,09)
Chung	2011	(56)	Population âgée en bonne santé	Toute fracture	11	12 - 84	2782/26237 - 2937/26678	Vitamin D (400-1100 UI) + Ca (500-1200 mg)	36	0,88 (0,79 - 0,99)
			En institution		3	18 - 24	132/2093 - 166/1905		0	0,71 (0,57 - 0,89)
			Hors institution		6	12 - 84	2260/21456 - 2389/22093		27	0,89 (0,76 - 1,04)
Murad	2012	(60)	Population adulte présentant une faible densité minérale osseuse ou de l'ostéoporose	Fracture de hanche	NR	NR	NR	Vitamine D + Ca	NR	0,81 (0,68 - 0,96)*
				Fracture vertébrale						0,99 (0,74 - 1,41)*
				Fracture non vertébrale						0,94 (0,84 - 1,02)*

* : Résultats obtenus à partir de comparaisons directes et indirectes

3.3 Vitamine D et densité minérale osseuse

3.3.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

Sur la base de 14 essais contrôlés randomisés, 10 études observationnelles et 11 études cas-témoins, l'AHRQ concluait en l'existence de preuves tangibles d'une association entre les concentrations en 25(OH)D et la densité minérale osseuse (DMO) des populations âgées de 7 mois à 18 ans. Pour les populations âgées de 19 ans à 70 ans, sur la base de données d'études observationnelles, l'AHRQ concluait en une possible association entre 25(OH)D et la DMO ou le changement de densité du col du fémur. Cependant, les résultats des essais contrôlés randomisés seraient discordants (42). L'AHRQ précisait que les concentrations spécifiques de 25(OH)D en dessous desquelles une perte osseuse au niveau de la hanche est augmentée s'étendaient de 30 à 80 nmol/L (42).

L'IOM a considéré la santé osseuse (DMO, composition minérale osseuse, rachitisme, ostéomalacie, absorption de calcium et risque de fractures) comme indicateur de choix pour développer des ANC en vitamine D et calcium (1).

3.3.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Une méta-analyse s'intéressant à la relation entre vitamine D et la DMO a été retenue (62).

Les caractéristiques de cette méta-analyse sont résumées dans le Tableau 15. Les populations étudiées dans cette méta-analyse étaient des enfants âgés de 20 mois à des jeunes adultes âgés de 20 ans. Les interventions réalisées consistaient en une supplémentation en vitamine D en association ou non avec du calcium et s'étendaient pour la vitamine D de 132 à 2000 UI/J. Une modification de la DMO de la hanche de l'avant-bras ou du rachis lombaire était recherchée. Les durées de suivi des études incluses dans la méta-analyse étaient comprises entre 1 et 2 ans.

3.3.3 Résultats

► Association entre concentration en 25(OH)D et densité minérale osseuse

Aucune méta-analyse ayant recherché une association entre concentrations en 25(OH)D et DMO n'a été identifiée.

► Effet de la supplémentation en vitamine D sur la densité minérale osseuse

Le Tableau 16 présente les principaux résultats de la méta-analyse réalisée par Winzenberg (62).

La qualité des cinq essais contrôlés randomisés a été évaluée et aucun des essais ne présentait de risque de biais majeur. Tous les essais affirmaient avoir été réalisés en double aveugle, toutefois le processus n'était pas toujours clairement décrit. Au regard des résultats de cette méta-analyse, le lien entre la supplémentation en vitamine D et la DMO ne semble pas démontré pour une population âgée de 20 mois à 20 ans. L'hétérogénéité était parfois importante (supérieure à 50 %), aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée.

3.3.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les données identifiées n'ont pas démontré l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D sur la DMO d'enfants et d'adolescents en bonne santé. Il n'a pas été possible de répondre positivement à la question 1.

3.3.5 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 DMO de l'enfant.

Tableau 15 : Caractéristiques de la revue systématique: Densité minérale osseuse

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publication	Score "AMSTAR"
Winzenberg	2011	(62)	Enfants et adolescents (20 mois à 20 ans) en bonne santé	Vitamine D +/- Calcium	Modification de la densité minérale osseuse, hanche, avant bras, rachis lombaire	- Cochrane central register of controlled trials - Medline - Embase - Cinahl - Amed - Isi Web of science	août-09	5, essai contrôlé randomisé	9/11

Tableau 16 : Principaux résultats de la méta-analyse de Winzenberg, supplémentation en vitamine D et densité minérale osseuse

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Nb ECR	Durée de suivi (mois)	n TTT / N patients	I ² (%)	Stan. Mean D (IC95)		
Winzenberg	2011	(62)	Enfants et adolescents (20 mois à 20 ans) en bonne santé	Vitamine D ₃ (132 à 2000 UI /j)	2% de modification de DMO (hanche)	4	12 à 24	414 / 639	51	0,06 (-0,18 ; 0,29)		
					3% de modification de DMO (rachis lombaire)	5	12 à 24	428 / 660	20	0,15 (-0,01 ; 0,31)		
					4 % de modification DMO (avant-bras)	3	12 à 24	275 / 427	74	0,04 (-0,36 ; 0,45)		
					2% de modification de DMO (hanche)	1	12	113 / 168	NA	0,25 (-0,07 ; 0,58)		
					3% de modification de DMO (rachis lombaire)	2	12	127 / 189	0	0,31 (0,00 ; 0,61)		
					4 % de modification DMO (avant-bras)	1	12	113 / 168	NA	-0,06 (-0,38 ; 0,26)		
			Enfants et adolescents (20 mois à 20 ans) en bonne santé [25(OH)D <35 nmol/L]	Vitamine D ₃ (200 à 2000 UI /j)	2% de modification de DMO (hanche)	3	12 à 24	301 / 471	56	-0,02 (-,031 ; 0,28)		
					3% de modification de DMO (rachis lombaire)	3	12 à 24	301 / 471	45	0,09 (-0,10 ; 0,28)		
					4 % de modification DMO (avant-bras)	2	12 à 24	162 / 259	87	0,12 (-0,62 ; 0,85)		
					Enfants et adolescents (20 mois à 20 ans) en bonne santé [25(OH)D ≥35 nmol/L]	Vitamine D ₃ +/- Ca (200 à 2000 UI /j)	2% de modification de DMO (hanche)	3	12 à 24	301 / 471	56	-0,02 (-,031 ; 0,28)
							3% de modification de DMO (rachis lombaire)	3	12 à 24	301 / 471	45	0,09 (-0,10 ; 0,28)
							4 % de modification DMO (avant-bras)	2	12 à 24	162 / 259	87	0,12 (-0,62 ; 0,85)

3.4 Vitamine D et risque de chute

3.4.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

Sur la base d'une revue systématique publiée en 2007 et trois essais contrôlés randomisés publiés entre 2007 et avril 2009, l'AHRQ concluait que la preuve d'une association entre supplémentation en vitamine D et le risque de chute n'est pas établi (42).

L'IOM concluait que les données actuelles concernant l'association entre la vitamine D et le risque de chute était insuffisantes pour servir de base à l'élaboration des ANC (1).

3.4.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Sept revues systématiques s'intéressant à la relation entre la vitamine D et les chutes et publiées après la revue de l'AHRQ de 2009 ont été retenues (18,63-68). Les caractéristiques de ces revues sont résumées dans le Tableau 17.

Les populations étudiées dans toutes les revues systématiques étaient des populations âgées. Certaines se sont intéressées plus spécifiquement aux personnes âgées hébergées en institution (68), aux personnes âgées hors institution (67) ou à des population à grande majorité féminine (65,66). Toutes les méta-analyses ont été réalisées à partir d'essais contrôlés randomisés.

Les interventions réalisées dans les études des méta-analyses consistaient en une supplémentation en vitamine D à dose plus ou moins élevée en association ou non avec du calcium. Ces interventions étaient comparées à un placebo associé ou non à du calcium. Les posologies de vitamine D et de calcium des études incluses dans les méta-analyses étaient variables d'une étude à l'autre, de 200 UI/j à 600000 UI (une fois) de vitamine D et de 0 à 1200 mg de calcium par jour. Par ailleurs, deux méta-analyses ont inclus des études comportant un traitement par du calcitriol ou de l'alphacalcidol (64,66).

Les résultats cliniques observés concernaient les chutes (18,64,65,67,68) ou le nombre de chuteur (63,66-68). Les définitions des chutes et des chuteurs n'ont pas été recherchées dans les différents essais inclus dans les méta-analyses, ni la manière dont le recueil des données « chutes et chuteurs » a été réalisé.

Les durées de suivi des études incluses dans les méta-analyses variaient de 1 mois à 5 ans.

3.4.3 Résultats des revues systématiques retenues

► Association entre concentration en 25(OH)D et le risque de chute

Aucune des 7 revues systématiques n'a recherchée une association entre les concentrations en 25(OH)D et le risque de chute.

► Effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de chute

Le Tableau 18 présente les principaux résultats des revues systématiques.

La revue systématique de Hanley *et al.* (18) concluait, à partir d'une méta-analyse antérieure à la période de recherche de cette évaluation, en l'efficacité de la supplémentation en vitamine D sur la réduction du risque de chutes (18).

La qualité des essais inclus dans les méta-analyses a été évaluée avant inclusion pour les méta-analyses de Bischoff-Ferrari et Michael et après inclusion pour les méta-analyses de Kalyani, Gillespie, Cameron et Murad (64,65,67,68). Les méthodes employées pour juger de la qualité des études étaient variables. Globalement, les essais inclus étaient jugés de qualité modérée à bonne.

Les résultats entre les différentes méta-analyses apparaissent inconstants. Selon les populations observées et les doses de vitamine D administrées, la réduction du risque de chute varie de 6 à 43 %. L'analyse en sous-groupe semble montrer l'efficacité d'une supplémentation chez des personnes âgées à des doses de vitamine D supérieures à 800 UI/j.

La supplémentation semble plus efficace (réduction des chutes de 43 %) lorsqu'elle est effectuée chez des personnes âgées dont les concentrations en 25(OH)D au départ sont basses (valeur non précisée). Pour des populations vivant en institution (68) de soins, une réduction des chutes de 37 % est observée mais ce résultat souffre d'une hétérogénéité de 72 %. Les sources d'hétérogénéité n'ont pas été recherchées par les auteurs.

3.4.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les données identifiées sont en faveur de l'existence d'un lien entre la vitamine D et le risque de chute car la supplémentation en vitamine D, associée ou non à du calcium, réduit le risque de chute d'une population âgée majoritairement féminine et d'une population âgée hébergée en institution. La réponse à la question 1 est positive.

Les données identifiées n'ont pas permis de déterminer un seuil en deçà duquel le risque de chute est significativement plus élevé. Il n'a pas été possible de répondre à la question 2.

3.4.5 Conclusions du groupe de travail

► Réunion du 15/04/2013

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

► Réunion du 26/04/2013

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.

Tableau 17 : Caractéristiques des revues systématiques : Chute et chuteur

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publication	Score "AMSTAR"
Osteoporosis Canada	2010	(18)	NR	Vitamine D avec ou sans calcium	Chute	- Medline - Cochrane library	juin-08	1, Méta-analyse	7/10
Bischoff-Ferrari	2009	(63)	Population âgée	Vitamine D avec ou sans Calcium - Haute dose - Petite dose	Chuteur	- Medline - Cochrane central register of controlled trials - BIOSIS - Embase	août-08	7, Essai contrôlé randomisé 2, Essai contrôlé randomisé	9/11
Kalyani	2010	(64)	Population âgée	Vitamine D avec ou sans Calcium	Chute	- Medline - Cinahl - Web of science - Embase - Cochrane Library - Lilacs	févr-09	10, Essai contrôlé randomisé	10/11
Murad	2011	(65)	Population âgée majoritairement féminine	Vitamine D avec ou sans Calcium	Chute (incidence)	- Medline - Embase - Web of Science - Scopus - Pedro - Regional medical databases	août-10	26, Essai contrôlé randomisé	9/11
Michael	2010	(66)	Population âgée majoritairement féminine	Vitamine D avec ou sans Calcium	Chuteur	- Medline - Cochrane databases of systematic reviews - Database of Abstracts of Reviews of effects - Web site (AHRQ, IOM, NICE)	févr.-10	9, Essai contrôlé randomisé	9/11
Gillespie	2012	(67)	Population âgée hors institution	Vitamine D avec ou sans Calcium	Chute Chuteur	- Medline - Embase - Central - Cinahl	févr.-12	5, Essai contrôlé randomisé 9, Essai contrôlé randomisé	11/11
Cameron	2012	(68)	Population âgée en institution	Vitamine D avec ou sans Calcium	Chute Chuteur	- Medline - Embase - Cinahl - Cochrane library - Cochrane bone joint and muscle trauma group specialized register	mars-12	5, Essai contrôlé randomisé 6, Essai contrôlé randomisé	11/11

Tableau 18 : Effet de la supplémentation en vitamine D et le risque de chute

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb ECR	Durée de suivi (mois)	Event / N patients (ttt – témoin)	Intervention.	I ² / Q	RR (IC 95) OR (IC 95)
Osteoporosis Canada	2010	(18)	NR	Chute	1 MA (14 ECR)	NR	21268	- Vitamine D ou Analogue	NR	0,94 (0,90-0,99)
					1 MA (3 ECR)	NR	613	- Vitamine D3 (400-800UI/j)	NR	0,83 (0,65-1,06)
					1 MA (4 ECR)	NR	1317	- Vit D +/- Ca VS Placebo ou Ca	NR	0,99 (0,89-1,11)
Bischoff-Ferrari	2009	(63)	Personnes âgées (âges moyens 67 – 80 ans)	Chuteur	7	6 - 60	435/959 - 528/962	700-1000 UI Vitamine D +/- Ca	41	0,81 (0,71 - 0,92)
					4	5 - 7	107/253 - 99/252	200-600 UI Vitamine D	0	1,10 (0,89 - 1,35)
Kalyani	2010	(64)	Adultes de plus de 60 ans	Chute	10	1 - 36	618/1505 - 683/1427	Vitamine D +/- calcium	7	0,86 (0,79 - 0,93)
					26	1 - 60	NR	Vitamine D +/- calcium	66	0,86 (0,77 - 0,96)
					18	ND	NR	Vitamine D (>800UI/j) +/- Ca	NR	0,82 (0,73-0,93)
Murad	2011	(65)	Population âgée majoritairement féminine (âges moyens 69 - 89)	Chuteur	8	ND	NR	Vitamine D (<800UI/j) +/- Ca	NR	1,00 (0,72 - 1,37)
					10	ND	NR	Vitamine D seule	NR	0,97 (0,84 - 1,11)
					10	ND	NR	Vitamine D + Ca	NR	0,83 (0,72 - 0,93)
					20	ND	NR	Vitamine D +/- calcium	NR	0,90 (0,81 - 0,99)
Michael	2010	(66)	Population âgée majoritairement féminine	Chuteur	9	NR	NR/2563 - NR/3217	Vitamine D +/- Ca	3,20	0,83 (0,77-0,89)
					7	6 - 60	NR/4281 - NR/5033		69	1,00 (0,90 - 1,11)
					13	4 - 36	5489/13041 - 5786/13716		58	0,96 (0,89 - 1,03)
Gillespie	2012	(67)	Personne âgées hors institution (non sélectionnées pour leur bas niveau de 25(OH)D au départ	Chute	5	6 - 60	NR/4149 - NR/4905	Vitamine D +/- Ca	69	1,02 (0,93 - 1,13)
					9	4 - 60	5338/12636 - 5583/13317		55	1,00 (0,93 - 1,07)
					2	6 et 12	NR/132 - NR/128		0	0,57 (0,37 - 0,89)
					4	6 - 12	151/405 - 95/399		0	0,70 (0,56 - 0,87)
Cameron	2012	(68)	Personne âgée en institution de soin ou hôpital	Chute	5	NR	NR/2208 - NR/2395	Vitamine D +/- Ca	72	0,63 (0,46 - 0,86)
					6	NR	NR/2601 - NR/2585		12	0,99 (0,90 - 1,08)

3.5 Vitamine D et performance fonctionnelle

3.5.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

La revue de littérature de l'AHRQ publiée en 2009 a révélé l'existence de données contradictoires concernant l'association entre la supplémentation en vitamine D ou le statut vitaminique et les performances fonctionnelles de la femme ménopausée et chez l'homme âgé (42).

L'IOM concluait que les données actuelles concernant l'association entre la vitamine D et le risque de chute était insuffisantes pour servir de base à l'élaboration des ANC (1).

3.5.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

La recherche de littérature publiée après la revue de l'AHRQ a retenu 2 revues systématiques qui répondaient aux critères de sélection initialement définis (69,70) (Cf. Tableau 19).

Les populations concernées par ces méta-analyses étaient des populations âgées vivant à domicile ou en institution. La population d'intérêt de la méta-analyse de Muir est plus âgée que la population étudiée par Stockton.

Les interventions réalisées dans les études incluses consistaient en une supplémentation en vitamine D associée ou non à du calcium par comparaison à un traitement placebo avec ou sans calcium. Chacune des méta-analyses a inclus une étude avec un bras traité avec du calcitriol. Les doses de vitamine D des études incluses étaient très hétérogènes, de 400 UI/j à 9000 UI/j de vitamine D pour la méta-analyse de Stockton (70) et de 400 UI/j à 600000 UI en une fois pour la méta-analyse de Muir (69).

Les résultats cliniques observés étaient très variés selon les études : flexion extension des jambes, puissance de la poigne, flexion des hanches, développé-couché et force musculaire du membre supérieur, force musculaire du membre inférieur, mesurés par des échelles très diverses pour Stockton et la force, l'équilibre et l'allure pour Muir. Toutefois, les critères de jugement n'apparaissent pas clairement définis. L'effet observé sur ces résultats cliniques est exprimé en différence des moyennes.

Les durées de suivi s'évaluaient de 2 à 36 mois pour les études incluses dans la revue de Muir et de 6 à 60 mois pour les études incluses dans la revue de Stockton.

3.5.3 Résultats des revues systématiques retenues

► Association entre concentration en 25(OH)D et performances fonctionnelles

Aucune méta-analyse ayant recherché une association entre concentrations en 25(OH)D et performances fonctionnelles et répondant aux critères de sélection n'a été identifiée.

► Effet de la supplémentation en vitamine D sur les performances fonctionnelles

Le Tableau 20 présente les principaux résultats des méta-analyses.

La qualité des études incluses dans les méta-analyses a été évaluée selon 2 méthodes différentes : *PEDro scale* pour Stockton et l'échelle de *Downs and Blacks* pour Muir.

Les résultats de la méta-analyse de Muir semblent en faveur d'un effet positif de la supplémentation en vitamine D sur l'équilibre [SMD :-2,20 ; IC95% (-0,39 ; -0,01)], le « *time up and go test* » [SMD :-0,19 ; IC95% (-0,35 ; -0,02)] mais pas sur la force du membre inférieur (69). Toutefois, sur l'ensemble des 13 essais contrôlés inclus initialement dans la méta-analyse de Muir, seulement 4 sont inclus dans la synthèse quantitative. A partir des données de synthèse livrées par Stockton (70), le seul effet significativement positif d'une supplémentation en vitamine D est obtenu sur le critère « force musculaire du membre inférieur » [SMD : 3,52 ; IC95% (2,18 ; 4,85)] chez des personnes âgées hébergées en institution. Toutefois, aucune mesure de l'hétérogénéité pouvant attester de la reproductibilité de l'effet n'est fournie.

3.5.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les données identifiées suggèrent une relation entre vitamine D et les performances fonctionnelles. La réponse à la question 1 est plutôt positive.

Aucune cible thérapeutique pour les concentrations en 25(OH)D ne peut être définie. Il n'a pas été possible de répondre à la question 2.

3.5.5 Conclusions 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.

Tableau 19 : Caractéristiques des revues systématiques retenues : Performance fonctionnelle

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publications	Score "AMSTAR"
Muir	2011	(69)	Population âgée	Vitamine D avec ou sans Calcium	- Force musculaire (Equilibre), - Timed up and go test, - Force du membre inférieur)	- Medline - Embase - Cochrane Library	nov.-10	13, Essais contrôlés randomisés	8/11
Stockton	2011	(70)	Population générale (population plutôt âgée) - <25nmol/L - >25nmol/L	Vitamine D avec ou sans Calcium	- Force musculaire (poigne)	- Medline - Cinahl - Embase - Cochrane controlled trials register - Sportdiscus - Scopus	mai-10	2, Essais contrôlés randomisés 11, Essais contrôlés randomisés	8/11

Tableau 20 : Effet de la supplémentation en vitamine D sur les performances fonctionnelles

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb ECR (n)	Durée de suivi (mois)	Intervention	I ² (%)	SMD (IC 95)
Muir	2011	(69)	Population âgée hors institution	Equilibre (balancement postural)	3 (413)	NR	Trois protocoles différents	0	-0.20 (-0.39 ; -0.01)
				Timed up and go test	3 (551)	NR		0	-0.19 (-0.35 ; -0.02)
				Force du membre inférieur	3(626)	NR		0	0.05 (-0.11 ; 0,20)
Stockton	2011	(70)	Personnes âgées de plus de 50 ans (>25 nmol)	Poigne	7 (3648)	NR	NR	NR	-0,02 (-0,15 ; 0,11)
				Force musculaire du membre inférieur	8 (1255)	NR	NR	NR	0,10 (-0,01 ; 0,22)
				Force musculaire du membre inférieur	2 (360)	12 - 24	- 1000UI - UV 15'+ 1200 mg Ca	NR	3,52 (2,18 ; 4,85)

3.6 Vitamine D et cancer

3.6.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

En 2009, la revue systématique réalisée par l'AHRQ exposait des données contradictoires concernant l'association entre les concentrations en 25(OH)D et le risque de tout cancer, de cancer colorectal, du sein, de la prostate et du pancréas. La revue soulignait également l'inconsistance des données permettant de formuler des conclusions fermes (42).

Selon l'IOM, l'interprétation des données factuelles était limitée par le faible nombre de d'études identifiées et le manque de consistance de l'association entre les apports en vitamine D ou les concentrations en 25(OH)D et la mortalité par cancer (1).

3.6.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

La recherche de littérature publiée après la revue de l'AHRQ a retenu 3 revues systématiques qui répondaient aux critères de sélection initialement définis (56,71,72) (Cf. Tableau 21). Une de ces trois revues est une mise à jour de la revue de l'AHRQ de 2009 (56).

Ces méta-analyses ont été réalisées à partir d'études ayant inclus des populations différentes. La plupart des études observationnelles incluses sont des études cas-témoin nichées dans des cohortes. Aucune des méta-analyses retenues n'a inclus d'étude transversale.

Pour les études d'interventions incluses dans les méta-analyses, une supplémentation en vitamine D associée ou non à du calcium était effectuée dans le bras traité et comparée à une supplémentation placebo avec ou sans calcium. Les doses de vitamine D données dans les études incluses dans les méta-analyses de Chung et de Cooper étaient de 400 UI/j (+ calcium) et 1000 UI/j (+ calcium). Une troisième étude incluse par Chung donnait une dose de 100000 UI tous les 4 mois. Dans les études retenues par Ma, plus qu'une supplémentation en vitamine D, une estimation des apports journaliers (nourriture et supplément) a été faite (60 à 600 UI/j).

En ce qui concerne, les études d'observation, une mesure des concentrations en 25(OH)D était réalisée. Le moment du prélèvement (par rapport à l'étude et par rapport à la saison) n'est pas toujours renseigné dans les méta-analyses, ni les techniques de mesures utilisées.

Les résultats cliniques observés étaient la survenue de tout cancer, d'un cancer du sein, colorectal ou de la prostate. Aucun critère utilisé dans les études incluses pour définir chaque cancer n'est rapporté dans les méta-analyses.

Les études observationnelles incluses dans la méta-analyse de Chung (56) présentaient des durées de suivi de 1 mois à 27 ans et de 7 à 13 ans pour les études (observationnelles) incluses dans la méta-analyse de Ma (72). La durée de suivi des études d'intervention dans les méta-analyses s'évaluaient de 4 à 7 ans pour les méta-analyses de Cooper et Chung (56,71).

3.6.3 Résultats des revues systématiques

► Association entre concentration sérique en 25(OH)D et risque de cancer

Deux méta-analyses se sont intéressées à la relation entre cancer et concentration en 25(OH)D (56,72). Les principaux résultats de ces deux méta-analyses figurent dans Tableau 22.

La qualité méthodologique des études incluses dans ces méta-analyses a été évaluée par deux méthodes différentes, un guide d'évaluation propre à l'AHRQ pour la revue de Chung et l'échelle Newcastle-Ottawa pour la revue de Ma. Sur les trois cohortes prospectives incluses dans la méta-analyse de Chung deux ont été jugées de qualité convenable et une a été jugée de bonne qualité. En ce qui concerne les études cas-témoin nichées, aucune étude n'a été jugée de bonne qualité, 15 études ont été jugées de qualité convenable et 10 études ont été jugées de faible qualité.

La qualité des études incluses dans la méta-analyse de Ma a été jugée bonne, 8 études sur 9 ayant obtenues des scores supérieurs ou égaux à 8 (sur 9) selon l'échelle Newcastle-Ottawa.

Ma n'ayant pas mentionnée le nom des études d'où sont tirées les publications, la possibilité d'avoir inclus plusieurs fois les mêmes patients n'est pas exclue.

Cancer colorectal

Basées sur les mêmes études, jugées de qualité convenable selon Chung et de bonne qualité selon Ma, les méta-analyses de Chung et Ma montrent une relation significative entre l'augmentation du taux de 25(OH)D et la diminution du risque de cancer colorectal :OR 0,94 (0,91-0,97) et RR 0,74 (0,63 - 0,89), respectivement. Les différences observées résultent des augmentations de concentration en 25(OH)D retenues pour l'estimation du risque, par augmentation de 10 nmol/L selon Chung et 25 nmol/L selon Ma.

Aucune de ces deux méta-analyses ne préconise les seuils de concentration en 25(OH)D à atteindre pour diminuer le risque de cancer colorectal.

Cancer du sein et cancer de la prostate

Aucune des deux méta-analyses ne montre de résultats significatifs attestant d'une relation inverse entre les taux de 25(OH)D et l'incidence de cancer du sein ou de la prostate.

► Effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de cancer

Trois méta-analyses rapportent des données compilées sur la supplémentation en vitamine D et le risque de cancer (56,71,72) (Tableau 23). Seul Cooper et Chung ne retiennent dans leur analyse que des essais contrôlés randomisés, Ma donnent des résultats compilés issus d'études observationnelles.

Sur les quatre comparaisons effectuées par Chung, une seule donnait une réduction significative de l'incidence du cancer avec une supplémentation en vitamine D associée à du calcium, RR : 0,40 (0,20 - 0,82). Toutefois, ce résultat est issu d'une seule étude jugée de qualité convenable et totalisant 734 patients. A l'exception du résultat significatif obtenu par Ma à partir d'études observationnelles de qualité convenable et pour le risque de cancer colorectal RR : 0,88 (0,80-0,96), aucun autre résultat significatif n'est constaté, ni dans la méta-analyse de Chung, ni dans celle de Cooper.

Les données disponibles restaient contradictoires concernant un effet positif d'une supplémentation en vitamine D sur l'incidence des cancers.

3.6.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les méta-analyses d'études observationnelles suggèrent l'existence d'une relation entre les taux sériques de 25(OH)D et l'incidence de cancer colorectal. Toutefois, ce lien observé ne semble pas confirmé par les études d'intervention : le risque de cancer colorectal n'apparaît pas diminué grâce à une supplémentation en vitamine D. La réponse à la question 1 apparaît positive uniquement pour les études observationnelles reliant les concentrations en 25(OH)D et le risque de cancer colorectal et les études d'intervention restent contradictoires.

Par ailleurs aucune donnée identifiée n'a permis de définir un seuil de concentration en 25(OH)D à atteindre pour réduire le risque de cancer colorectal. Il n'a pas été possible de répondre à la question 2.

3.6.5 Conclusions du groupe de travail

► Réunion du 15/04/2013

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.

► **Réunion du 26/04/2013**

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).

Tableau 21 : Caractéristiques des revues systématiques : Cancer

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publications	Score "AMSTAR"
Cooper	2010	(71)	Personnes âgées et femmes ménopausées	Vitamine D +/- calcium	Cancer colorectal	- Medline - Embase - CINAHL - Cochrane database of systematic review - Dare - Cochrane central register of controlled trials - HTA database - Biosis - Science Citation Index...	juin-08	2, Essais contrôlés randomisés	9/11
Chung	2011	(56)	Population générale	NA	Tout cancer Cancer colorectal Cancer du sein Cancer de la prostate	- Medline - Cochrane central register of controlled trials	juil.-11	28, Etudes observationnelles	9/11
Chung	2011	(56)	Personnes âgées et femmes ménopausées	Vitamine D +/- calcium	Tout cancer Cancer colorectal Cancer du sein Cancer de la prostate	Medline - Cochrane central register of controlled trials	juil.-11	3, essai contrôlé randomisé	9/11
Ma	2011	(72)	Population générale	NA	- Cancer colorectal	- Medline - Embase	oct.-10	9, Etudes observationnelles	9/11

Tableau 22 : Association entre concentration en 25(OH)D et risque de cancer

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb études ou publications	Durée de suivi (an)	Event / N patients	[25(OH)D]	I ² (%)	RR (IC 95) OR (IC 95)
			Population hétérogène	Cancer colorectal	9 études cas-témoin	1 à 17	3136	par augmentation de 10 nmol/L	NR	0,94 (0,91-0,97)
Chung	2011	(56)	Population générale	Cancer prostate	11 études cas-témoin	2 à 23	4005	par augmentation de 10 nmol/L	NR	1,01 (0,99 - 1,04)
				Cancer du sein	5 études cas témoin	1mois à 15	3128	par augmentation de 10 nmol/L	NR	0,99 (0,97 - 1,01)
Ma	2011	(72)	NR	Cancer colorectal	7 cohortes 2 études cas-témoin	7 à 13	NR	Dernier Q VS premier Q par augmentation de 25nmol/L	0 NA	0,67 (0,54 - 0,80) 0,74 (0,63 - 0,89)*

* Estimation à partir d'une droite de régression (méta régression) ; Q : Quartile/quintile

Tableau 23 : Effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de cancer

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique	Nb ECR ou publication	Durée de suivi (ans)	Event / N patients (ttt-témoin)	Intervention	I ² (%)	RR (IC 95) HR (IC 95)
Cooper	2010	(71)	Femmes ménopausées en population générale ou à bas risque de cancer colorectal	Cancer colorectal	2	4 à 7	169/19067 - 156/18394	Vitamine D +/- Calcium	58	0,62 (0,11 - 3,40)
							169/18176 - 156/18394	Vitamine D + calcium	0	1,08 (0,87 - 1,34)
Chung	2011	(56)	Population âgée de plus de 71 ans	Tout cancer	1	5	2686	Vitamine D seule	NA	1,09 (0,86 - 1,36)
			Femmes ménopausées de plus de 55	Tout cancer	1	4	891		NA	0,76 (0,86 - 1,55)
			Population âgée de plus de 71 ans	Cancer colorectal	1	5	2686		NA	1,02 (0,60 - 1,74)
			Population âgée de plus de 71 ans	Cancer du sein	1	5	2686	NA	0,99 (0,25 - 4,0)	
			Femmes ménopausées de plus de 55	Tout cancer	1	4	734	NA	0,40 (0,20 - 0,82)	
			Femmes ménopausées	Tout cancer	1	7	36282	Vitamine D + Calcium	NA	0,98 (0,91 - 1,05)
			Femmes ménopausées	Cancer colorectal	1	7	36282		NA	1,08 (0,86 - 1,34)
Femmes ménopausées	Cancer du sein	1	7	36282	NA	0,96 (0,86 - 1,07)				
Ma	2011	(72)	Population générale	Cancer colorectal	8 cohortes 1 étude cas-témoin	3 - 13	NR	Apport en vitamine D: 60 à 600 UI/j	26,6	0,88 (0,80 - 0,96)

3.7 Vitamine D et hypertension artérielle (HTA)

3.7.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

Sur la base de deux études observationnelles, la revue de l'AHRQ a relevé une association significative entre l'HTA et des concentrations en 25(OH)D inférieures à 37,5 nmol/L. Toutefois, les données restaient contradictoires concernant les effets d'une supplémentation en vitamine D sur la pression artérielle (42).

L'IOM n'a pas trouvé de données supplémentaires suffisantes pour justifier de retenir le critère « hypertension » pour le calcul des ANC en vitamine D (1).

3.7.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

La recherche de littérature publiée après la revue de l'AHRQ a retenu 5 revues systématiques dont les caractéristiques sont présentées dans le Tableau 24 (55,73-76).

Les populations ciblées par ces revues systématiques étaient des populations souffrant d'HTA (74,76), issues de la population générale (55,73) ou parfois des populations très différentes les unes des autres (75).

Pour les études observationnelles incluses dans les méta-analyses, une mesure des concentrations en 25(OH)D était réalisée, le nombre d'hypertendus parmi les populations dont les concentrations 25(OH)D étaient les plus basses était comparé au nombre d'hypertendus des populations dont les concentrations 25(OH)D étaient les plus hautes.

Pour les études d'intervention incluses dans les méta-analyses, l'intervention consistait en une supplémentation en vitamine D parfois associée à du calcium et la tension artérielle des populations du bras traité était comparée à celle du bras témoin. Le résultat était exprimé en différence des moyennes. La revue de Witham a inclus des études dont les protocoles de supplémentation étaient très variables (76) et il n'a pas été possible de renseigner le type de protocole de supplémentation pour Elamin (55).

Le résultat clinique observé était l'apparition d'une hypertension pour les études observationnelles et un changement de pression artérielle, systolique et/ou diastolique pour les études d'intervention.

3.7.3 Résultats des revues systématiques

► Association entre concentration en 25(OH)D et l'hypertension artérielle

Deux méta-analyses se sont intéressées à la relation entre les concentrations en 25(OH)D et la tension artérielle. Les résultats de ces méta-analyses sont présentés dans le Tableau 25. Les résultats de Burgaz et de Pittas sont en faveur d'une association inverse entre les concentrations en 25(OH)D et le risque d'HTA, OR 0,73 [0,63-0,84] et RR 1,76 [1,27 - 2,44], respectivement.

Toutefois; les résultats de la méta-analyse de Burgaz se basant principalement sur des études transversales, une relation de causalité inverse ne peut être exclue. Par ailleurs, l'auteur signale avoir évalué la qualité des études par l'échelle Newcastle Ottawa, mais ne fournit pas les résultats de cette évaluation, il est par conséquent difficile de statuer sur la confiance que l'on donne à ce résultat. Enfin l'hétérogénéité I^2 , supérieure à 50%, diminue avec l'analyse restreinte aux patients de type caucasien (22%) (73).

Pittas, à partir de deux études observationnelles jugées de qualité convenable selon le guide de l'AHRQ, montre également une association inverse entre concentrations en 25(OH)D et le risque d'HTA : RR 1,76 [1,27 - 2,44] (75).

Aucune des méta-analyses ne fournit de seuil de concentration en vitamine D en deçà duquel le risque est significativement augmenté.

► Effet de la supplémentation en vitamine D et l'hypertension artérielle

Quatre méta-analyses rapportent des données compilées sur la supplémentation en vitamine D et le risque d'hypertension (55,73-76) (Tableau 26).

Toutes ces méta-analyses ont été réalisées à partir d'essais contrôlés randomisés. Les seuls résultats significatifs sont retrouvés pour la pression artérielle systolique, dans la méta-analyse de Witham pour une supplémentation en vitamine D de 800 à 2900 UI/j ou avec des séances d'UVB [4 essais, 385 patients DM : -6,18 mm Hg IC95 :(-12,32 ; -0,04)], et dans la méta-analyse de Wu pour une supplémentation en vitamine D de 200 à 3500 UI/j [4 essais, 429 patients DM -2,44 mm Hg IC95: (-4,86 ; -0,02)] et pour une supplémentation en vitamine D supérieure à 400 UI/j [3 essais, 400 patients, DM : -2,50 mm Hg IC95 :(-4,95 ; -0,04)]. Pour ces résultats l'hétérogénéité dépasse 50%.

La qualité des études de la méta-analyse de Witham a été appréciée en se focalisant sur la randomisation, les perdus de vue, l'analyse en intention de traiter (1 essai sur 11) et la répartition dissimulée. Wu précise seulement qu'un seul essai sur les quatre inclus dans sa revue est analysé en intention de traiter.

Aucune autre méta-analyse ne fournissait de résultats significatifs.

3.7.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les méta-analyses d'études observationnelles suggèrent une relation inverse entre concentration en vitamine D et la tension artérielle. Ces résultats sont confirmés, dans 2 méta-analyses d'études d'intervention sur 4 et uniquement pour la pression artérielle systolique. La réponse à la question 1 apparaît positive uniquement pour les études observationnelles reliant les concentrations en 25(OH)D et l'hypertension et les études d'intervention restent contradictoires

Les données identifiées n'ont pas permis de définir un seuil de concentration en 25(OH)D à atteindre pour réduire la tension artérielle ou l'incidence de l'hypertension artérielle. Il n'a pas été possible de répondre à la question 2.

3.7.5 Conclusions 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 de concentration de 25(OH)D ne peut être identifiée.

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

Tableau 24 : Caractéristiques des revues systématiques : Hypertension

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publications	Score "AMSTAR"
Burgaz	2011	(73)	Population générale	NA	- HTA (définition variable)	- Medline - Embase	nov.-11	15, Etudes observationnelles	8/11
Witham	2009	(76)	Hypertendus	Vitamine D +/- Calcium	- PAS - PAD	- Medline - Embase - Cochrane Databases - Cinahl	juin-08	4, Essai contrôlé randomisé	10/11
Wu	2010	(74)	Patients normo-tendus ou hypertendus	Vitamine D +/- Calcium	- PAS - PAD	- Medline - Cochrane controlled trials register - Embase	déc.-09	4, Essai contrôlé randomisé	9/11
Pittas	2010	(75)	Population générale	NA	- HTA (non définie)	- Medline - Cochrane register of controlled trials	nov.-09	3, études observationnelles	9/11
			Population hétérogène (Hypertendus, obèses, en bonne santé, diabétiques etc....)	Vitamine D +/- Calcium	- PAS - PAD	- Medline - Cochrane register of controlled trials	nov.-09	10, Essai contrôlé randomisé	9/11
Elamin	2011	(55)	Population générale	Vitamine D +/- Calcium	- PAS - PAD	- Medline - Embase - Web of science - Scopus - Pedro - Regional medical databases	août-10	14, Essai contrôlé randomisé	9/11

PAS : Pression artérielle systolique ; PAD: Pression artérielle diastolique

Tableau 25 : Association entre concentration en 25(OH)D et hypertension

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb études	Durée de suivi (ans)	N patients	[25(OH)D]	I ² (%)	RR (IC 95) OR (IC 95)
Burgaz	2011	(73)	Adultes en population générale	- HTA (définition variable)	14 études transversales 1 étude prospective 3 études cas-témoin nichées	NR	78028	Les plus hautes concentrations / Les plus basses concentrations	53	0,73 (0,63-0,84)
								Par augmentation de 40 nmol/L	64,5	0,84 (0,78-0,90)
Pittas	2010	(75)	Tension normale ou hypertendu	- HTA (non définie)	2 études de 3 cohortes	7 - 10	32181	<37 à 51nmol/L / >75 à 81nmol/L	0	1,76 (1,27 - 2,44)

Tableau 26 : Effet de la supplémentation en vitamine D sur l'hypertension

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb études (ECR)	Durée de suivi (semaines)	n ttt / n témoin	Intervention	I ² (%)/ Q test	Différence des moyennes pondérées (mm hg)
Witham	2009	(76)	Hypertendu (PAS>140)	PAS	4	5 à 9 mois	194/191	800UI à 2900UI/J D2 ou D3 ou UV	73,90	-6,18 (-12,32 ; -0,04)
				PAD					66,80	-2,56 (-5,83 ; 0,72)
Wu	2010	(74)	Tension normale ou hypertendus	PAS	4	5 - 15	213/216	200 à 3500 UI /j	Q test P = 0,24	-2,44 (-4,86 ; -0,02)
					1	11	14/15	<400 UI/j	NA	-0,23 (-15,97 ; 5,51)
				PAS	3	5 à 12	199/201	>400 UI/j	51,10	-2,50 (-4,95 ; -0,04)
					3	5 à 11	183/183	Vitamine D seule	52	-2,39 (-5,70 ; 0,92)
				PAD	1	15	30/33	Vitamine D + Ca	NA	-2,50 (-6,06 ; 1,06)
					4	5 - 15	213/216	200 à 3500 UI /j	Q test P = 0,99	-0,02 (-2,19 ; 1,94)
				PAD	1	11	14/15	<400	NA	1,20 (-6,57 ; 8,97)
					3	5 à 12	199/201	>400	28,10	-0,11 (-1,68 ; 1,54)
				PAD	3	5 à 11	183/183	Vitamine D seule	0	-0,03 (-1,98 ; 1,92)
					1	15	30/33	Vitamine D + Ca	NA	0,00 (-2,67 ; 2,67)
Pittas	2010	(75)	Tension normale ou hypertendus	PAS	10	5 semaines à 7 ans	18569 / 18502	Vitamine D +/- Ca	69	-1,9 (-4,2 ; 0,4)
				PAD					23	-0,1 (-0,7 ; 0,5)
Elamin	2011	(55)	Principalement femmes âgées	PAS	14	ND	751/767	ND	61	-0,06 (-1,97 ; 1,87)
				PAD					0	-0,34 (-1,03 ; 0,12)

PAS : Pression artérielle systolique ; PAD : Pression artérielle diastolique ; ECR : Essais contrôlés randomisés

3.8 Vitamine D et maladies cardiovasculaires

3.8.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

L'AHRQ n'a retenu qu'une seule cohorte établissant un lien significatif entre une plage de concentration en 25(OH)D et des événements cardiovasculaires dans une population âgée de 51 à 70 ans. L'association avec une supplémentation en vitamine D n'a été retrouvée dans aucun des essais identifiés par l'AHRQ (42).

L'IOM après identification d'études observationnelles supplémentaires publiées après le rapport de l'AHRQ estime les preuves d'une association causale entre les apports en vitamine D et le développement de maladies cardiovasculaires ne sont pas apportées même si de nombreuses études observationnelles montrent une relation entre les concentrations sériques en vitamine D et la présence de maladies cardiovasculaires (1).

3.8.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

La recherche de littérature publiée après la revue de l'AHRQ a retenu 5 revues systématiques (55,75,77-79). Les caractéristiques de ces revues sont présentées dans le Tableau 27.

Les populations étudiées dans ces revues systématiques s'intéressant au statut vitaminique sont issues de cohortes d'importance variable et représentatives d'une population générale ou parfois d'une population à risque cardiovasculaire. Les populations étudiées dans les études d'intervention étaient généralement des hommes et des femmes âgés de plus de cinquante ans.

Pour les études observationnelles incluses dans les méta-analyses, une mesure des concentrations en 25(OH)D était réalisée lors de l'inclusion dans l'étude. La survenue d'événements cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique fatal ou non, AVC hémorragique, AVC ischémique transitoire, infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique...) dans les populations dont le quartile ou le quintile de concentration sérique en 25(OH)D était le plus bas était comparé à la survenue d'événements cardiovasculaires dans les populations dont le quartile ou le quintile de concentration en 25(OH)D était le plus haut.

Pour les études d'intervention incluses dans les méta-analyses, la survenue d'événements cardiovasculaires dans le bras traité [supplémentation en vitamine D parfois associée à du calcium (300 à 1000 UI/j)] était comparée à la survenue d'événements dans le bras témoin (placébo associé ou non à du calcium). Le résultat était exprimé en risque relatif. A noter que les événements cardiovasculaires ne constituaient pas le critère principal de la plupart des études incluses dans les méta-analyses.

Les résultats cliniques observés dans les études incluses dans les différentes méta-analyses étaient très différents.

Les durées de suivi des études de cohortes incluses dans les méta-analyses s'évaluaient de 1 à 27 ans.

3.8.3 Résultats des revues systématiques

► Association entre concentration en vitamine D et maladies cardiovasculaires

Trois revues se sont intéressées à la relation entre la concentration sérique en 25(OH)D et la survenue d'événement cardiovasculaire (75,78,79). Parmi ces trois revues, seule celle de Pittas ne fournit pas de synthèse quantitative, en effet, Pittas n'a pas souhaité faire de méta-analyses en raison de l'hétérogénéité des résultats cliniques observés. Il précise que dans les études incluses dans sa revue systématique, les concentrations de 25(OH)D comprises entre 62 à 87 nmol/L sont associées à un risque plus faible de désordres cardiométaboliques par rapport aux concentrations comprises entre 25 et 37 nmol/L et que d'autres études suggèrent un seuil de 50 nmol/L au delà duquel le risque d'événement cardiovasculaire ne décroît plus (75).

Les résultats des méta-analyses de Sokol et Chowdhury montrent une association significative entre les concentrations en 25(OH)D et la survenue d'évènement cardiovasculaire [RR 1,27 (1,04-1,56) et 0,60 (0,48-0,72), respectivement] (78,79) (Cf. Tableau 28).

La qualité des études incluses dans la méta-analyse de Sokol a été évaluée selon les critères de l'AHRQ. Sur les 10 études incluses, 6 ont été jugées de bonne qualité. La méta-analyse des seules études jugées de bonne qualité a permis de réduire la forte hétérogénéité constatée avec la méta-analyse de toutes les études sélectionnées. Chowdhury ne fournit pas les résultats de l'évaluation de la qualité des études établie au moyen des outils MOOSE, STROBE et QUATSO.

Aucune de ces deux méta-analyses ne mentionne de seuil de concentration en 25(OH)D à atteindre pour diminuer le risque cardiovasculaire.

► Effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de maladie cardiovasculaire

Trois revues se sont intéressées à la relation entre une supplémentation en vitamine D avec ou sans calcium associé et les évènements cardiovasculaires (55,75,77). Pittas n'a pas souhaité réaliser de synthèse quantitative en raison de la trop grande hétérogénéité des interventions réalisées dans les études sélectionnées. Les résultats des méta-analyses d'Elamin et de Wang sont présentés dans le Tableau 29.

La qualité des études incluses par Elamin a été jugée faible, modérée à bonne. Les critères de qualité reposaient sur le respect de l'aveugle, la répartition dissimulé et la gestion des perdus de vue ou leur nombre, sans autres précisions. Wang a évalué la qualité des études incluses en fonction du risque de biais. Les études ont ainsi été jugées de qualité faible à convenable.

Aucune des deux méta-analyses ne montrent de réduction statistiquement significative du risque d'évènement cardiovasculaire associée une supplémentation en vitamine D.

3.8.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les méta-analyses réalisées à partir des études observationnelles sont toutes en faveur d'une association entre des concentrations basses de 25(OH)D et l'incidence d'évènement cardiovasculaire, mais aucune des deux méta-analyses d'études d'intervention ne confirment ces résultats et ne démontrent de lien de causalité. La réponse à la question 1 apparaît positive uniquement pour les études observationnelles associant concentrations en 25(OH)D et maladies cardiovasculaires mais les études d'intervention ne permettent pas de répondre positivement à la question 1 dans sa totalité.

Les données identifiées n'ont pas permis de définir un seuil de concentration en 25(OH)D à atteindre pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires. Il n'a pas été possible de répondre à la question 2.

3.8.5 Conclusions du groupe de travail

Les méta-analyses 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.

Tableau 27 : Caractéristiques des revues systématiques retenues : Maladies cardiovasculaires

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publication	Score "AMSTAR"
Elamin	2011	(55)	Population générale	Vitamine D +/- Calcium	- Infarctus du myocarde - Accident vasculaire cérébral	- Medline - Embase - Web of science - Scopus - Pedro - Regional medical databases	août-10	7, Essai contrôlé randomisé	9/11
Wang	2010	(77)	Population générale (majoritairement féminine)	Vitamine D +/- Calcium	Tout événement cardiovasculaire	- Medline - EMBASE - Cochrane central register of controlled trials.	Juil.-09	4, Essai contrôlé randomisé	10/11
Pittas	2010	(75)	Population âgée de plus de 50 ans	Vitamine D +/- Calcium	- Evènement cardiovasculaire indésirable - Cardiopathie ischémique - Pathologie coronarienne ischémique - Accident vasculaire cérébral - Accident ischémique transitoire	- Medline - Cochrane register of controlled trials	nov.-09	4, Essai contrôlé randomisé	9/11
Sokol	2011	(78)	Population générale	NA	Evènements cardiovasculaires dont: - Infarctus du myocarde - Accident vasculaire cérébral	- Medline - Isi Web of science - Embase	janv.-10	10, Etude observationnelle	8/11
Chowdhury	2012	(79)	Population hétérogène (en bonne santé, à risque cérébrovasculaire, malade rénaux)	NA	Evènement vasculaire cérébral: - Accident vasculaire cérébral fatal et non fatal - Accident vasculaire cérébral hémorragique - Accident ischémique transitoire	- Medline - Embase - Biosis	févr.-12	7, Etude observationnelle	8/11
Pittas	2010	(75)	Population générale	NA	- Maladie cardiovasculaire	- Medline - Cochrane register of controlled trials	nov.-09	7, Etude observationnelle	9/11

Tableau 28 : Association entre concentration en 25(OH)D et maladies cardiovasculaires

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb études	Durée de suivi (an)	Event / N patients	[25(OH)D]	I ² (%)	RR (IC 95)
Sokol	2011	(78)	- Population générale - Population suspecte de troubles CV	Evènement cardiovasculaire	7 cohortes	5 - 27	2530 / 27620	Seuils Quartiles Quintiles (Q. bas / Q. haut)	63,8	1,68 (1,23-2,28)
					6 cohortes jugées bonnes	5 - 27	3161 / 27522	Seuils Quintiles (Q. bas / Q. haut)	0	1,27 (1,04-1,56)
					5 cohortes (analyse de sensibilité)	NR	NR	Seuils Quintiles (Q. bas / Q. haut)	12,5	1,34 (1,08-1,67)
Chowdhury	2012	(79)	- Population à risque - Maladie rénale - Population en bonne santé	Maladie vasculaire cérébrale	7 Cohortes	1 - 27	926 / 47809	Tertiles haut VS tertiles bas	0	0,60 (0,48-0,72)

Tableau 29 : Effet de la supplémentation en vitamine D sur les maladies cardiovasculaires

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb ECR	Durée de suivi (an)	N Event / N patients (ttt - témoin)	Intervention	I ² (%)	RR (IC 95)
Elamin	2011	(55)	Population âgée Femmes ménopausées Population générale	Infarctus du myocarde	6	1 - 7	687/19972 - 666/19907	300 à 1000 UI +/- Ca	0%	1,02 (0,93 - 1,13)
				Accident vasculaire cérébral	6	0,7 - 7	506/19905 - 500/19834	400 à 1000 UI +/- Ca	15%	1,05 (0,88 - 1,25)
Wang	2010	(77)	Population âgée Femmes âgées ou ménopausée	Evénements cardiovasculaires	2	1 - 5	NR	833 à 1000 UI	NR	0,90 (0,77 - 1,05)
					2	1 - 7	NR	400 à 800 UI + Ca	NR	1,04 (0,92 - 1,18)

3.9 Vitamine D et allergie

3.9.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

L'AHRQ ne s'est pas intéressée à la relation entre la vitamine D et l'asthme ou l'allergie. L'IOM jugeait probable l'association entre les apports en vitamine D (chez la mère ou l'enfant) et le risque de râles sibilants et de symptômes d'asthme, mais constatait l'absence de preuve en faveur d'une association entre les concentrations en 25(OH)D et l'asthme diagnostiqué (1).

3.9.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Deux revues systématiques ont été retenues (80,81), leurs caractéristiques sont présentées dans le Tableau 30.

La méta-analyse de Nurmatov s'est intéressée majoritairement à la prise de vitamine D chez la femme enceinte et aux résultats cliniques observés chez l'enfant. Bath-Hextall a focalisé son attention sur les patients souffrant d'eczéma et de dermatite atopique. Toutefois les études incluses dans la méta-analyse de Bath-Hextall étaient très petites (23 et 11 patients).

Dans 6 des 8 études observationnelles incluses dans la méta-analyse de Nurmatov, les apports journaliers en vitamine D des mères ont été estimés à partir d'un questionnaire. Les 2 autres études s'intéressaient à la prise de vitamine D chez l'enfant, l'une sous forme de supplément, l'autre par estimation des apports journaliers. Les résultats entre les apports les plus importants et les plus faibles étaient appréciés. Bath-Hextall comparait l'efficacité de la supplémentation en vitamine D par rapport à un placebo.

Nurmatov s'est intéressé à la survenue de dermatite atopique, de rhino-conjonctivite allergique, de râles sibilants et d'asthme et Bath-Hextall à l'amélioration des signes cliniques de l'eczéma par la prise de vitamine D.

Nurmatov ne rapporte pas de durées de suivi pour les études incluses. Les résultats des 2 essais contrôlés randomisés inclus dans la revue de Bath-Hextall étaient observés après 1 et 2 mois de traitement.

3.9.3 Résultats des revues systématiques

► Association entre concentration en 25(OH)D et allergie

Aucune revue ayant recherché une association entre les concentrations en 25(OH)D et des états allergiques n'a été identifiée.

► Effet des apports en vitamine D sur le risque d'allergie

Les études incluses dans la revue de Bath-Hextall étant trop petites, aucun résultat ne peut être donné.

Les principaux résultats de la méta-analyse de Nurmatov sont reproduits dans le Tableau 31. Ce travail a montré une association entre les apports en vitamine D chez la mère et les râles sibilants de l'enfance : OR : 0,56 ; IC95% (0,42-0,73). Cependant ce résultat est obtenu à partir de 4 études observationnelles jugées, au moyen des outils du Critical Appraisal Skills Program¹⁰, de faible qualité méthodologique par trois évaluateurs. L'hétérogénéité constatée, inférieure à 20%, n'a pas justifié le recours à un modèle à effet aléatoire pour l'évaluation du risque global.

3.9.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les données disponibles, trop confidentielles, n'apportent pas la preuve de l'existence d'une relation entre vitamine D et allergies. Il n'a pas été possible de répondre positivement à la question 1.

3.9.5 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.

¹⁰ Outils consultables sur <http://www.casp-uk.net/>

Tableau 30 : Caractéristiques des revues systématiques : Allergie

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publications	Qualité "AMSTAR"
Nurmatov	2011	(80)	- Mère (résultats chez l'enfant)	Apports en vitamine D pendant la gestation	- Asthme - Râles sibilants - Dermatite atopique - Rhinoconjonctivite allergique	- AMED - BIOSIS - CAB Direct - CINAHL - Cochrane Library - EMBASE - LILACS - MEDLINE - TRIP - Web of Science - Thomson Reuters academic citation index.	mai-09	8, étude observationnelle (5 asthmes et râles sibilants)	10/11
Bath-Hextall	2012	(81)	- Patients atteints de dermatite et eczéma atopique	Supplément vitamine D	Eczéma atopique	- Cochrane library - Medline - Embase - Psycinfo - Amed - Lilacs - ISI web of science - Graet	avr.-11	2, essai contrôlé randomisé	11/11

Tableau 31 : Effets des apports en vitamine D sur le risque d'allergie

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb, type de publication	Durée de suivi (mois)	N patients	Intervention	I ² (%)	OR (IC 95)
Nurmatov	2011	(80)	Femmes enceintes	Asthme (enfants 5 ans)	2, cohorte	60	2881	NR	72,8	0,76 (0,39 - 1,48)
				Râles sibilants	4, cohorte	NR	4838	NR	15,8	0,56 (0,42 - 0,73)

3.10 Vitamine D et maladies auto-immunes

3.10.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

L'AHRQ n'a pas identifié d'étude ayant examiné la relation entre la vitamine D et des maladies auto-immunes (42).

En 2011, l'IOM fait état de données émergentes issues d'études observationnelles chez l'homme et d'études d'intervention réalisées chez l'animal concernant une liaison inverse entre la vitamine D et des maladies auto-immunes telles que le diabète de type I, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques (SEP), le lupus érythémateux, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) mais note que ces données sont encore insuffisamment étayées (1).

3.10.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

La recherche de la littérature réalisée pour cette revue a retenu 3 revues systématiques dont les caractéristiques sont présentées dans le Tableau 32 (82-84). Deux de ces revues intéressaient la sclérose en plaques (83,84) et une autre s'intéressait aux MICI (82). Aucune revue systématique répondant aux critères d'inclusion de cette évaluation et s'intéressant au diabète de type 1, à la polyarthrite rhumatoïde ou à d'autres maladies auto-immunes n'a été identifiée.

3.10.3 Conclusions des revues systématiques

Aucune des revues systématiques identifiées ne fournit de synthèse quantitative.

► Sclérose en plaques (SEP)

Pozuelo-Moyano, se basant sur les données de 5 essais contrôlés randomisés dont la qualité et l'hétérogénéité n'ont pas permis de synthèse quantitative, conclut que les preuves sur l'efficacité de la supplémentation en vitamine D chez des patients atteints de SEP sont insuffisantes. Des études plus grandes sont justifiées pour évaluer les effets de la vitamine D sur les résultats cliniques des patients atteints de SEP (84).

Les données issues de la revue de littérature de Jagannath ne permettent actuellement pas de statuer sur l'utilité de la supplémentation en vitamine D dans la SEP (un seul ECR mal conduit). Cependant, ces mêmes données suggèrent que l'administration de vitamine D à haute dose pour la prise en charge de la SEP ne comporte pas de risques et peut présenter des bénéfices en termes d'amélioration clinique. Jagannath ajoute que les dosages de 25(OH)D utilisés de routine chez les patients atteints de SEP, peuvent détecter une insuffisance en vitamine D. S'il n'y a toutefois pas de consensus sur les niveaux optimum de 25(OH)D chez les patients souffrant de SEP, Jagannath conclut néanmoins que le dosage de 25(OH)D devrait être réalisé annuellement (83).

► Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Quelques faits soutiennent que la supplémentation en vitamine D peut maintenir la maladie de Crohn en rémission dans la revue de Nicholson. Cependant les résultats apparaissent significatifs uniquement sur modèle murin. Le possible lien entre vitamine D et les MICI justifie la réalisation d'essais contrôlés randomisés en double aveugle et à grande échelle (82).

3.10.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les données disponibles, confidentielles, ne permettent pas conclure en l'existence ou en l'absence d'une relation entre vitamine D et maladies auto-immunes. Il n'a pas été possible de répondre positivement à la question 1.

3.10.5 Conclusions du groupe 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.

Tableau 32 : Caractéristiques des revues systématiques : maladie auto-immune

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publications	Score "AMSTAR"
Nicholson	2012	(82)	MICI	Vitamine D	- Activité de la maladie, rémission (Index d'activité de la maladie de Crohn) - Pathologie osseuse	- Medline - Scopus - Web of knowledge - Cochrane central register of clinical trials	juil.-11	1, Etude observationnelle 1, Essai contrôlé randomisé (+ 2 sur modèle murin)	9/10
Jagannath	2010	(83)	Sclérose en plaque	Vitamine D + Ca	- Nombres de rechute - Temps depuis la première rechute - Score de qualité de vie - Nombre de patients changeant de score dans une échelle du handicap - Evénements indésirables	- Cochrane multiple sclerosis group trials register - Cochrane central register of controlled trials - Medline - Embase - Clinical trials registry	mai-10	1, Essai contrôlé randomisé	9/10
Pozuelo-Moyano	2012	(84)	Sclérose en plaque	Vitamine D	- Score EDSS - Lésions cérébrales - Rechute - T cell function	- Medline - Cochrane central register of controlled trials	août-12	5, Essai contrôlé randomisé	9/10

EDSS : Expanded disability status scale

3.11 Vitamine D et diabète de type II

3.11.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

L'AHRQ en 2009 ne s'est pas intéressé à la relation entre la vitamine D et le diabète de type 2 (42).

En 2011, l'IOM fait état de données disponibles issues d'études observationnelles montrant une association entre la vitamine D et le calcium et le risque de diabète de type 2 ou de syndrome métabolique. Cependant une analyse secondaire à partir d'essais contrôlés randomisés sur les marqueurs de la tolérance au glucose, a montré des données insuffisamment solides pour servir de base au développement des AJR (1).

3.11.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Trois revues systématiques s'étant intéressées à la relation entre vitamine D et diabète de type 2 ont été retenues (18,85,86). Deux revues se sont focalisées sur l'association entre la supplémentation en vitamine D et ses conséquences sur les marqueurs de la tolérance au glucose (85,86), et deux revues ont porté leur attention sur l'association entre les concentrations en vitamine D et la survenue ou le développement d'un diabète de type 2 (18,86). Les caractéristiques de ces revues systématiques sont reportées dans le Tableau 33.

Les études incluses dans la méta-analyse de Mitri s'intéressaient notamment à l'incidence du diabète en population générale tout comme la revue de Hanley, effectuée pour le compte d'*Ostéoporosis Canada* qui s'appuie sur les résultats d'une méta-analyse de quatre études observationnelles en population générale (18,86). Les populations ciblées par les essais contrôlés randomisés inclus dans la méta-analyse de George étaient plus hétérogènes et comprenaient des patients diabétiques, des patients obèses sans diabète, des personnes âgées en bonne santé, de jeunes adultes en bonne santé etc... (85).

Dans les études observationnelles incluses dans la méta-analyse de Mitri une mesure des concentrations en 25(OH)D ou une estimation des apports en vitamine D étaient réalisées et l'incidence du diabète constatée dans la population dont les concentrations en 25(OH)D ou les apports estimés en vitamine D étaient les plus bas était comparée à l'incidence du diabète dans les populations dont les concentrations en 25(OH)D ou les apports estimés en vitamine D étaient les plus élevés. Les interventions effectuées dans les essais contrôlés inclus dans les méta-analyses de Mitri et de George consistaient en une supplémentation en vitamine D associée ou non à du calcium comparée à une intervention placebo associée ou non à du calcium. Dans les études incluses dans les deux méta-analyses, les traitements étaient administrés indépendamment du statut vitaminique des patients. George avait également inclus des études dont les interventions consistaient en l'administration de calcidol ou calcitriol.

Les résultats cliniques observés dans les études d'intervention étaient principalement des marqueurs biologiques de l'intolérance au glucose (résistance à l'insuline, HbA1c et glycémie à jeun).

Les durées de suivis des études observationnelles variaient de 16 mois à 22 ans, et de 7 jours à 7 ans pour les études d'intervention.

3.11.3 Résultats des revues systématiques

► Association entre concentration en 25(OH)D ou apport en vitamine D et risque de diabète de type 2

Le Tableau 34 montre les résultats de la méta-analyse de Mitri (86) qui mettent en évidence un risque de diabète significativement plus important pour les populations dont les concentrations en 25(OH)D sont inférieures à 35 nmol/L par rapport aux populations dont les concentrations sont supérieures à 62,5 nmol/L [RR 0,57, IC95 (0,43 - 0,76)] et pour les apports estimés en vitamine D inférieurs à 200 UI/j par rapport aux apports estimés à plus de 500 UI/j [RR 0,87, IC95 (0,76-0,99)]. *A contrario*, Hanley rapportait un risque non significatif de diabète associé à des concentrations

comprises entre 25 et 57 nmol/L par rapport à des concentrations comprises entre 62,5 et 95 nmol/L [OR : 0,54 ; IC95 (0,23-1,27)] (18).

Parmi les huit études incluses dans la méta-analyse de Mitri *et al.* (86), 3 ont été jugées de bonne qualité, 4 de qualité convenable et une de faible qualité au moyen des items spécifiés dans les outils STROBE¹¹ (strengthening the reporting of observational studies) et CONSORT¹² (the consolidated standards of reporting trials statement for reporting clinical trials).

L'hétérogénéité constatée n'excédait pas 40 %. Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée et il n'a pas été possible d'apprécier, faute de données renseignées, le poids de l'étude de faible qualité méthodologique dans le résultat, celle-ci représentant plus de la moitié de l'effectif de la méta-analyse réalisée.

Mitri *et al.* (86) ne mentionne pas à quel moment de l'étude ni selon quelle technique les mesures des concentrations en 25(OH)D ont été réalisées alors que la durée des études variait de 16 mois à 22 ans.

► Effet de la supplémentation en vitamine D et le diabète de type 2

Mitri *et al.* (86) n'a pas souhaité faire de synthèse quantitative des résultats des études identifiées en raison de la trop grande hétérogénéité des essais et conclut que la vitamine D pourrait jouer un rôle dans le diabète de type 2, rôle devant être mieux défini par des études de bonne qualité.

Le Tableau 35 expose les résultats de la méta-analyse réalisée par George *et al.* (85). Les résultats sont exprimés en différence des moyennes sur les résultats des tests biologiques montrant une l'intolérance au glucose ou un diabète.

La méta-analyse de George ne montre aucun résultat statistiquement significatif de la supplémentation en vitamine D sur le profil glycémique.

3.11.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les données disponibles ne permettent pas conclure en l'absence ou en l'existence d'une relation entre vitamine D et le diabète de type 2. Il n'a pas été possible de répondre positivement à la question 1.

3.11.5 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.

¹¹ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP (2007). The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 147, 573-577

¹² Moher D, Schulz KF, Altman D (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Jama* 285,1987-1991

Tableau 33 : Caractéristiques des revues systématiques : Diabète de type 2

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publication	Score "AMSTAR"
George	2012	(85)	Population hétérogène	Vitamine D +/-Calcium	- Glycémie à jeun - Résistance à l'insuline - Concentration d'insuline/peptide C - Micro/Macroangiopathie	- Medline - Embase - Cinhal - Cochrane library for randomized controlled trials	mars-11	15, Essai contrôlé randomisé (en tout)	10/11
Mitri	2011	(86)	Population hétérogène	Vitamine D +/-Calcium	- Glycémie à jeun - Test de tolérance au glucose - HbA1c	- Medline - Cochrane Database of Systematic Review	févr.-11	11, Essai contrôlé randomisé	9/11
Mitri	2011	(86)	Population générale	NA	- Glycémie à jeun - Test de tolérance au glucose - HbA1c	- Medline - Cochrane Database of Systematic Review	févr.-11	8, Etude observationnelle	9/11
Osteoporosis Canada	2010	(18)	NR	NA	NS	- Medline - Cochrane library	juin-08	1, Méta-analyse (4 études observationnelles)	7/10

Tableau 34 : Association entre concentration en 25(OH)D ou apport en vitamine D et diabète de type 2

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb, type d'étude	Durée de suivi (ans)	Event / N patients	Intervention	[25(OH)D]	I ² (%)	RR (IC 95)
Mitri	2011	(86)	Population générale adulte	Diabète de type 2	7, observationnelle	1,3 à 22	NR/ 84782	NA	62,5 nmol/L VS 35 nmol/L	38	0,57 (0,43 - 0,76)
					4, observationnelle	5 à 20	6762 / 153641	> 500 UI/j vs < 200 UI/j	NA	0	0,87 (0,76-0,99)

Tableau 35 : Effet de la supplémentation en vitamine D sur le diabète de type 2

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb études	Event / N patients	Intervention	I ² (%)	Stan. Mean D
George	2012	(85)	Patients diabétiques ou intolérant au glucose	hBa1C	3	66/53	Vitamine D +/- Calcium	0	0,03 (-2,2 ; 2,7)
			Population générale (hétérogène)	Insulinorésistance	10	506/504	Vitamine D +/- Calcium Calcitol Calcitriol	3	-0,07 (-0,20 ; 0,06)
			Population générale (hétérogène)	Glycémie à jeun	8	462/543	Vitamine D +/- Calcium Calcitol	5	-0,02 (-0,10 ; 0,06)

3.12 Vitamine D et maladie rénale chronique

3.12.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ, de l'IOM et KDIGO

Ni l'AHRQ, ni l'IOM ne s'est intéressée spécifiquement à l'impact d'une faible concentration en 25(OH)D ou d'une supplémentation en vitamine D chez l'insuffisant rénal. Les recommandations Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) précise que devant l'impossibilité de connaître les niveaux optimum, la décision de mesurer, comment mesurer, à quelle fréquence, et quel niveau atteindre, doit être prise au cas par cas en gardant à l'idée quel va être l'impact de la mesure de 25(OH)D sur la prise en charge du patient. Chez les insuffisants rénaux de stade 3 et 4, la déficience en vitamine D peut être une cause d'hyperparathyroïdie, il peut alors être raisonnable de doser puis de supplémenter. Cette approche n'a pas été validée par des essais contrôlés randomisés (87). Toutefois les dernières recommandations KDIGO concernant la prise en charge de la maladie rénale chronique suggèrent qu'en cas de débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 45 ml/mn/1,73m² et lorsque le taux de parathormone (PTH) intacte est au dessus de la limite normale supérieure, une insuffisance en vitamine D doit être recherchée. Ces recommandations suggèrent également de ne pas procéder à une supplémentation en vitamine D de manière routinière pour supprimer des concentrations élevées de PTH chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique non dialysés (88).

3.12.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Une seule revue systématique répondant aux critères de sélection a été retenue (89). Les caractéristiques de cette revue sont présentées dans le Tableau 36.

Les études incluses dans cette méta-analyse s'intéressaient à des patients insuffisants rénaux quel que soit le stade de la maladie.

Kandula s'est intéressé aux effets de la supplémentation en vitamine D effectuée dans des études observationnelles ou dans des essais contrôlés randomisés sur les concentrations en 25(OH)D et sur les concentrations en PTH (89).

Les durées de suivi des études étaient de 1 à 15 mois pour les études observationnelles et de 1 à 12 mois pour les essais contrôlés randomisés.

3.12.3 Résultats de la revue systématique

La méta-analyse de Kandula montre une amélioration des critères biochimiques, diminution de la concentration en PTH et augmentation des concentrations en 25(OH)D avec une supplémentation en vitamine D. Les effets apparaissent plus importants avec les études observationnelles qu'avec les essais contrôlés randomisés (cf. Tableau 37).

La qualité des études incluses dans la méta-analyse, évaluée avec l'échelle Newcastle-Ottawa pour les études observationnelles a été jugée faible à moyenne. De même la qualité des essais contrôlés randomisés a été appréciée avec une attention particulière portée sur la répartition dissimulée, l'analyse en intention de traiter, le taux de perdus de vue et le double aveugle. La répartition dissimulée n'était pas certaine, l'aveugle était respecté dans une étude, et aucune analyse en intention de traiter n'a été réalisée.

L'hétérogénéité concernant les résultats sur les concentrations en 25(OH)D était importante. L'analyse de sensibilité a montré que les concentrations en 25(OH)D au départ de même que l'intervention réalisée avaient un effet significatif dans l'hétérogénéité retrouvée.

Enfin, le bénéfice observé sur des critères de substitution ne permet pas de traduire ces résultats en diminution du risque de maladie osseuse ou de fracture chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.

3.12.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les données disponibles sont en faveur d'un impact positif d'une supplémentation en vitamine D sur les concentrations de PTH et de 25(OH)D chez l'insuffisant rénal chronique. Elles ne permettent pas de dire si cet impact se traduit en réduction du risque de maladie osseuse ou de fracture chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.

Les données identifiées n'ont pas permis de définir un seuil de concentration en 25(OH)D à atteindre pour réduire les concentrations de PTH. Il n'a pas été possible de répondre à la question 2.

3.12.5 Conclusions du groupe de travail

► Réunion du 15/04/2013

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.

► Position du néphrologue

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.

Tableau 36 : Caractéristiques des revues systématiques : Insuffisance rénale chronique (IRC)

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publications	Score "AMSTAR"
Kandula	2011	(89)	Insuffisance rénale chronique	Vitamine D	- 25(OH)D - 1,25(OH) ₂ D - Hypercalcémie - Critères associés à une maladie osseuse - Mortalité	- Medline - Scopus	sept-09	5, Essai contrôlé randomisé 17, Etude observationnelle	8/11

Tableau 37 : Effet de la supplémentation en vitamine D chez des patients souffrant d'IRC

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb, type d'étude	Durée de suivi (mois)	n event / N patients	Intervention	[25(OH)D]	I ² (%)	Stan. Mean D
Kandula	2011	(89)	Insuffisance rénale chronique	25(OH)D	17 Obs.	1 à 15	1115	Vitamine D (protocoles variés)	NA	96	24,1 (19,6 ; 28,6)
				PTH	16 Obs.	1 à 15	1099		NA	25	-41,7 (-55,8 ; -27,7)
				25(OH)D	3 ECR	1 à 12	71		NA	60	13,9 (5,6 ; 22,4)
				PTH	4 ECR	1 à 12	87 / 90		NA	0	-31,5 (-57 ; -6,1)

3.13 Vitamine D et grossesse

3.13.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

L'AHRQ a identifié une étude cas-témoin nichée au sein d'une cohorte qui mentionne une association entre des concentrations en 25(OH)D inférieure à 37,5 nmol/L et le risque de pré-éclampsie [OR : 5 ; IC95 (1,7 - 14,1)]. Concernant la relation entre la vitamine D et un bas poids à la naissance, les données ont été jugées conflictuelles et l'association, non démontrée. L'AHRQ n'a pas identifié d'autres études s'intéressant à d'autres pathologies de la grossesse ou de la descendance (42).

L'IOM en raison du manque de consistance des résultats obtenus avec des études observationnelles et d'intervention, estime que la pré-éclampsie ne pouvait être considérée comme un indicateur pour le développement d'apports nutritionnels conseillés (1). Les données concernant la vaginose bactérienne, le mode d'accouchement, la prématurité, le poids à la naissance et l'eczéma atopique n'ont pas été jugées suffisamment probantes (1).

3.13.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Trois revues systématiques se sont intéressées à la relation entre la vitamine D et des événements survenant au cours de la grossesse ou chez le nourrisson. Les caractéristiques de ces revues systématiques sont présentées dans le Tableau 38 (90-92). Deux revues se sont intéressées à la supplémentation ou aux apports en vitamine D (90,91) et une seule revue s'est intéressée à la concentration en 25(OH)D (92).

Les populations d'intérêt des études incluses dans ces trois revues étaient des femmes enceintes d'origine diverses, asiatiques ou d'origine caucasienne, sans morbidité associée, nullipares ou multipares.

Wei a inclus des études observationnelles ayant comparé la survenue d'événements tels que la pré-éclampsie, le diabète gestationnel, la prématurité ou le retard de croissance *in utero* dans des populations dont les concentrations en 25(OH)D étaient inférieures à 50 nmol/L et à 75 nmol/L par rapport à celle dont les concentrations étaient supérieures à 50 nmol/L et à 75 nmol/L (92).

Les interventions réalisées dans les essais contrôlés randomisés inclus dans les méta-analyses de De Regil et Thorne-Lyman consistaient en une supplémentation en vitamine D à des posologies très variées selon les études, de 1000 UI/j au troisième trimestre jusqu'à deux injections de vitamine D de 600000 UI au 7^{ème} et 8^{ème} mois de grossesse. Thorne-Lyman a inclus également des études observationnelles où les apports en vitamine D étaient répertoriés (de 200 UI/j à 800 UI/j). La comparaison s'effectuait avec des interventions placebo ou de posologie moins importante. Les événements observés dans les méta-analyses de D Regil et Thorne-Lyman étaient le bas poids à la naissance (< 2500 g), la taille à la naissance, la circonférence crânienne, le gain de poids au troisième trimestre, le poids moyen à la naissance, le retard de croissance *in utero*, la prématurité et la pré-éclampsie (90,91).

3.13.3 Résultats des revues systématiques

► Association entre concentration en vitamine D et événements de grossesse

Les résultats de la méta-analyse des études observationnelles de Wei sont reportés dans le Tableau 39. Ces résultats sont en faveur d'une association entre les concentrations en 25(OH)D inférieures à 50 nmol/L et la survenue d'événements indésirables au cours de la grossesse.

La qualité des études incluses par Wei (92) ont été jugées selon des critères utilisés dans une autre revue systématique¹³. Un score de qualité était obtenu après appréciation de la sélection des participants, de la comparabilité des groupes, de la définition des résultats cliniques observés, de

¹³ Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking : Systematic review of controlled studies. BMJ 2005;330-565

la taille de l'échantillon et du profil de l'étude. Wei a exclu toute étude ayant obtenu 0 à un des items cités ou un score inférieur à 7 sur 10.

L'hétérogénéité n'excédait pas 50 %, aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée.

Cependant les seuils d'insuffisance dans les études incluses étaient différents, les techniques de dosage de 25(OH)D étaient différentes. Il ne peut être exclu une absence d'ajustement selon la date du prélèvement et/ou de l'accouchement.

► **Effets de la supplémentation en vitamine D sur les évènements de grossesse**

Les résultats des méta-analyses des études d'intervention sont présentés dans le Tableau 40.

Deux résultats statistiquement significatifs sont constatés. De Regil montre un effet significatif de la supplémentation en vitamine D sur la circonférence du crâne (90) et Thorne-Lyman montre un effet significatif de la supplémentation en vitamine D sur le risque de bas poids à la naissance (< 2500 g) RR : 0,40 ; IC95 (0,23-0,71) (91). Ce résultat s'appuie sur trois études jugées de qualité modérée à très faible pour un des essais inclus. De Regil, sur la base des mêmes études n'a pas identifié d'effet statistiquement significatif. RR : 0,48 ; IC95 (0,23-1,01). Thorne-Lyman a obtenu des données additionnelles non publiées de la part des auteurs des études incluses.

3.13.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les données disponibles suggèrent l'existence d'un lien entre des évènements indésirables de grossesse et la vitamine D. Ce lien reste cependant à démontrer dans des études interventionnelles. La réponse à la question 1 apparaît positive uniquement pour les études observationnelles mais les études d'intervention ne permettent pas de répondre à la question 1 dans sa totalité.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de définir un seuil de concentration à atteindre pour diminuer le risque de survenue d'évènements indésirables de grossesse. Il n'a pas été possible de répondre à la question 2.

3.13.5 Conclusions du groupe de travail

► **Réunion du 15/04/2013**

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

► **Position du gynécologue-obstétricien**

Il existe des recommandations sur la supplémentation en vitamine D au 6^{ème} mois de grossesse, et la supplémentation se fait sans dosage préalable. 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.

Tableau 38 : Caractéristiques des revues systématiques : grossesse

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publications	Score "AMSTAR"
De-Regil	2012	(90)	Femmes enceintes	- Vitamine D seule	- Bas poids à la naissance (<2500) - Taille à la naissance - Circonférence crânienne	- Medline - Central - Embase	oct.-11	4, Essai contrôlé randomisé	11/11
Thorne-Lyman	2012	(91)	Femmes enceintes	- Vitamine D seule	- Gain de poids au troisième trimestre - Poids moyen à la naissance - Bas poids à la naissance - Retard de croissance <i>in utero</i> - Naissance prématurée - Pré éclampsie	- Medline - Cochrane library	juin-11	5, Essai contrôlé randomisé 4, études observationnelle	8/11
Wei	2013	(92)	Femmes enceintes	NA	- Prééclampsie - Diabète gestationnel - Retard de croissance <i>in utero</i> - Prématurité	- Medline - Embase - Cochrane library	oct.-12	23, Etude observationnelle	9/11

Tableau 39 : Association entre concentration en 25(OH)D et évènements indésirables de grossesse

Auteur	Année	Réf.	Résultat clinique observé	Nb études	N patients	[25(OH)D] (nmol/L)	I ² (%)	OR (IC 95)
Wei	2013	(92)	Pré-éclampsie	6	2008	< 50 VS > 50	0	2,09 (1,50-2,90)
			Diabète gestationnel	10	4126		0	1,38 (1,12-1,70)
			Prématurité	4	1111		48	1,58 (1,08-2,31)
			Retard de croissance IU	6	6013		47	1,52 (1,08-2,15)
			Pré-éclampsie	5	1311	< 75 VS >75	28	1,78 (1,23-2,56)
			Diabète gestationnel	8	3840		7	1,55 (1,21-1,98)
			Prématurité	4	1111		0	1,13 (0,74-1,71)
			Retard de croissance IU	5	2283		61	0,87 (0,64-1,20)

Tableau 40 : Effets de la supplémentation en vitamine D en cours de grossesse

Auteur	Année	Réf.	Résultat clinique observé	Nb études (ECR)	Event / N patients (ttt-témoin)	Intervention	I ² (%)	Stan. Mean D (IC95) RR (IC 95) OR (IC 95)
De-Regil	2012	(90)	Bas poids à la naissance (<2500)	3	24 / 249 - 42 / 214	55000 à 1200000 UI	53	0,48 (0,23 - 1,01)
			Taille à la naissance	2	159 / 167	56000 à 1200000 UI	84	0,97 (-0,41 ; 2,34)
			Syndrome néphrotique	1	0 / 90 - 1 / 45	200000 UI	NA	0,17 (0,01 - 4,06)
			Circonférence du crâne	2	159 / 167	56000 à 1200000 UI	50	0,43 (0,06 ; 0,79)
			Poids à la naissance	3	207 / 196	56000 à 1200000 UI	96	39,55 (-240,68 ; 319,78)
Thorne-Lyman	2012	(91)	Gain de poids au T3	2	159 / 167	Vitamine D (protocoles variés)	65	11,8 g/j (3,4 ; 20,2)
			Poids moyen à la naissance	5	566 / 366	Vitamine D (protocoles variés)	70	58,1 (-63,9 ; 180,00)
			Poids moyen à la naissance	2 obsv.	749 / 748	Apport en vitamine D	0	52,7 (3,5 ; 101,8)
			Bas poids à la naissance (<2500)	3	279 / 228	Vitamine D (protocoles variés)	5	0,40 (0,23 - 0,71) EF
			Retard de croissance <i>in-utero</i>	2	179 / 126	Vitamine D (protocoles variés)	0	0,67 (0,40 - 1,11) EF
			Naissance prématurée (<37SA)	2	359 / 170	Vitamine D (protocoles variés)	46	0,77 (0,35 - 1,66) EF
			Pré éclampsie	2 obsv.	12626	Apport en vitamine D	0	0,95 (0,86- 1,06) EF

3.14 Vitamine D et maladies infectieuses

3.14.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

L'AHRQ en 2009 ne s'est pas intéressé à la relation entre la vitamine D et les maladies infectieuses. En 2011, l'IOM a identifié des données issues d'études prospectives et rétrospectives qui semblent en faveur d'une association entre maladies infectieuses (tuberculose, grippe et infection respiratoire) et vitamine D. Toutefois, l'IOM a estimé que ces données méritaient d'être vérifiées en raison de l'existence de facteurs confondants attachés à leurs résultats. Par ailleurs, l'IOM a ajouté que les données issues d'essais contrôlés randomisés, sont d'utilité modeste en raison de la taille des essais et de l'inconsistance des résultats cliniques observés (1).

3.14.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Cette revue de littérature a retenu 3 méta-analyses (93-95) et une revue systématique (18). Les caractéristiques de ces revues sont présentées dans le Tableau 41.

Ces revues systématiques se sont toutes intéressées à des populations différentes. Les études incluses dans la méta-analyse d'Irlam étaient des enfants et des adultes HIV + et souffrant de tuberculose. Les patients des études incluses dans la méta-analyse de Sinclair étaient des adultes atteints de tuberculose. Les populations ciblées par les études de la MA de Charan étaient des populations différentes, pédiatriques et adultes.

Seule, la revue de Hanley s'est intéressée à l'association entre les concentrations en vitamine D et les maladies infectieuses.

Les interventions des études incluses dans ces trois consistaient en une supplémentation en vitamine D de 400 à 2000 UI en prise quotidienne ou 100000 une fois tous les deux mois avec ou sans autre traitement associé et étaient comparées à une intervention placebo.

Les critères de jugement étaient différents selon la maladie d'intérêt. Ainsi pour les populations de patients souffrant de tuberculose, les critères étaient les taux de conversion à différents temps et des scores prédictifs de tuberculose. Pour les infections HIV, la charge virale et le taux de CD4 constituaient les critères principaux.

3.14.3 Résultats des revues systématiques

► Association entre concentration en 25(OH)D et maladies infectieuses

Seule la revue systématique de Hanley fournissait les résultats d'une méta-analyse d'études observationnelles qui montrait que des concentrations basses en 25(OH)D étaient associées à un risque plus important de tuberculose active. Toutefois, ce résultat était obtenu avec de nombreuses études transversales et une relation de causalité inverse ne pouvait être exclue (Tableau 42).

Aucun seuil de concentration en 25(OH)D n'est mentionné.

► Effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de maladie infectieuse

Seule la méta-analyse de Charan (95) montrait une association statistiquement significative entre une supplémentation en vitamine D et des infections du tractus respiratoire chez des enfants et en population générale mais pas dans une population composée uniquement d'adultes. Ces résultats étaient issus d'études de niveau de preuve modéré à élevé (méthode Grade) en population pédiatrique et de niveau de preuve faible à élevé en population générale (Tableau 42). Le nombre et la taille des essais étaient cependant faibles.

3.14.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les données disponibles suggèrent un lien entre vitamine D et les infections du tractus respiratoire. La réponse à la question 1 est plutôt positive pour les infections du tractus respiratoire.

Aucune donnée ne permet de définir un seuil de concentration en 25(OH)D au-delà duquel le risque d'infections du tractus respiratoire est diminué. Il n'a pas été possible de répondre à la question 2.

3.14.5 Conclusions du groupe de travail

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.

Tableau 41 : Caractéristiques des revues systématiques, maladies infectieuses

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publications	Score "AMSTAR"
Irlam	2010	(93)	- Enfants HIV + - Adultes HIV+ atteints de tuberculose	Vitamine D + Calcium	- Charge Virale à 12 mois - CD4 - TB Score à 8 mois - Mortalité toute cause à 12 mois	- Medline - Central - Embase - Gateway	janv.-10	2, Essai contrôlé randomisé	9/11
Sinclair	2011	(94)	- Adultes tuberculose	Vitamine D +/- traitement (TB) et suppléments	- Mortalité toute cause - Guérison - Taux de conversion	- Central - Medline - Embase - Lilacs	juil.-10	4, Essai contrôlé randomisé	11/11
Charan	2013	(95)	Population hétérogène	Vitamine D seule	- Infection du tractus respiratoire	- Medline - Cochrane clinical trials register - Google scholar	nov.-11	5, Essai contrôlé randomisé	9/10
Osteoporosis Canada	2010	(18)	- Adultes tuberculose	NA	- Concentration en 25(OH)D	- Medline - Cochrane library	juin-08	1, Méta-analyse	7/10

Tableau 42 : Relation entre vitamine D et les maladies infectieuses

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb, Type d'étude	Event / N patients (ttt-témoin)	Intervention	Hétérogénéité	Stan. Mean D RR (IC 95) OR (IC 95)
Osteoporosis Canada	2010	(18)	Tuberculose pulmonaire	25(OH)D	1 MA (Et. obsv.)	308 / 226	NA	40,8	0,68 (0,43 - 0,93)[†]
			HIV + tuberculose	TB Score à 8 mois	1, ECR	39 / 32	Vitamine D seule (100000 UI)	NA	0,10 (-0,53 ; 0,73)
Irlam	2010	(93)	HIV	CD4	1, ECR	29 / 27	Vitamine D + Ca (100000 UI bimestriel)	NA	115 (-74,26 ; 304,26)
			HIV	Charge virale à 12 mois	1, ECR	29 / 27	Vitamine D + Ca (100000 UI bimestriel)	NA	-0,10 (-0,63 ; 0,43)
Sinclair	2011	(94)	Tuberculose pulmonaire	TB score	1, ECR	584 / 558	Vitamine D seule (100000 UI)	NA	-0,13 (-0,32 ; 0,06)*
				Mortalité à 12 mois	1, ECR	187 / 178	Vitamine D seule (100000 UI)	NA	1,07 (0,67-1,72)
				Conversion au début	2, ECR	221 / 211	Vitamine D seule (10000 UI/J à 100000 UI)	58	0,96 (0,85-1,07)
				Conversion à 8 semaines	2, ECR	134 / 133	Vitamine D seule (10000 UI/J à 100000 UI)	0	1,00 (0,40-2,49)
Charan	2013	(95)	Population générale		5, ECR	205 / 943 - 279 / 925	400 à 2000 UI/J	0,064**	0,58 (0,42 - 0,81)
			Population pédiatrique	Infections du tractus respiratoire	2, ECR	110 / 371 - 153 / 378	1100 à 1200 UI/J	0,000**	0,58 (0,42 - 0,80)
			Population adulte		3, ECR	95 / 572 - 126 / 547	400 à 2000 UI/J	0,247**	0,54 (0,28 - 1,06)

* Compilations des MD au départ, à 2, 5 et 8 mois ; [†] Quantité d'effet ; ** Tau²

3.15 Vitamine D et performances cognitives

3.15.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

L'AHRQ en 2009 ne s'est pas intéressé à la relation entre la vitamine D et les performances cognitives. L'IOM conclut que le niveau de preuve est faible pour pouvoir statuer sur la relation entre vitamine D et les performances cognitives (1).

3.15.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Une revue systématique répondant aux critères de sélection préalablement définis a été retenue (96) (Cf. Tableau 43).

Les patients étudiés dans les 7 études incluses dans la revue systématique d'Annweiler étaient des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer définie selon des critères issus du DSM III, DSM IV ou NINCDS-ADRDA comparés à un groupe de patients témoin de la population générale vivant hors institution.

Les interventions réalisées consistaient en une mesure des concentrations en 25(OH)D dans chacun des deux groupes. La moyenne des concentrations en 25(OH)D dans le groupe des patients atteints de maladie d'Alzheimer était comparée à celle du groupe témoin.

Les résultats ont été traduits en quantité d'effet (*effect size*).

Tableau 43 : Caractéristiques des revues systématiques : Performances cognitives

Auteur	Année	Ref.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publication	Qualité "AMSTAR"
Annweiler	2012	(96)	Maladie d'Alzheimer	NA	Concentration en 25(OH)D	- Medline - PsycINFO	mai-12	9, étude cas-témoin 1, étude prospective"	9/11

3.15.3 Résultats de la revue systématique

La méta analyse d'Annweiler montrait que les concentrations en 25(OH)D étaient plus basse dans le groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer [ES : 1,40 ; IC95%(0,26-2,54)] Ce résultat signifie que la probabilité qu'un individu indemne de maladie d'Alzheimer ait des concentrations en 25(OH)D plus élevées qu'un individu souffrant de maladie d'Alzheimer est de 140%. La qualité des études incluses évaluée par l'échelle Newcastle-Ottawa était jugée bonne (Tableau 44).

Enfin, l'hétérogénéité constatée dans cette méta-analyse est très importante (98 %). Aucune analyse de sensibilité pour tenter d'expliquer cette hétérogénéité n'est réalisée dans cette méta-analyse.

Tableau 44 : Association entre concentration en 25(OH)D et performances cognitives

Auteur	Année	Ref.	Population	Résultat clinique observé	Nb d'études, (n)	I ² (%)	Effet size* (IC 95)
Annweiler	2012	(96)	Maladie d'Alzheimer	Performances cognitives et concentration en 25(OH)D	7 (1005)	98	1,40 (0,26-2,54)

* : Coefficient de Coe

3.15.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Une relation entre les concentrations en 25(OH)D et la maladie d'Alzheimer est suggérée par les résultats de cette méta-analyse. Toutefois, au regard du schéma des études incluses dans cette méta-analyse, une relation de causalité inverse ne peut être exclue. Sur la base de ces résultats, il n'a pas été possible de répondre positivement à la question 1.

3.15.5 Conclusions du groupe de travail

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.

3.16 Vitamine D et profil lipidique

3.16.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

Ni l'AHRQ ni l'IOM n'ont investigué la relation entre vitamine D et le profil lipidique.

3.16.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Une méta-analyse répondant aux critères de sélection à été retenue (97) (Tableau 45).

Les patients étudiés dans les études incluses dans la méta-analyse de Wang étaient issus de populations très diverses : patients en surpoids, des femmes après ménopause, des patients avec des antécédents d'AVC, patients diabétiques etc...

Les interventions réalisées dans les essais identifiés par Wang, très différentes d'une étude à l'autre, consistaient en une supplémentation en vitamine D de 300 UI/j à 8000 UI équivalent /j associée ou non à du calcium, ou en une administration de calcidol ou calcitriol. Ces interventions étaient comparées à des interventions placebo associées ou non à du calcium.

Les résultats cliniques observés étaient le profil lipidique (cholestérol total, LDL cholestérol, HDL cholestérol et triglycérides). Ces critères n'étaient pas des critères de jugement principaux des études incluses dans la méta-analyse.

La durée des études incluses variaient de 42 jours à 3 ans.

Tableau 45 : Caractéristique de la méta-analyse de Wang

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publications	Score "AMSTAR"
Wang	2012	(97)	Population hétérogène	Vitamine D +/- calcium (dont calcidol et calcitriol)	- Cholestérol HDL - Cholestérol LDL - Cholestérol total - Triglycérides	Medline Cochrane library Embase	nov.-11	10, Essai contrôlé randomisé	9/11

3.16.3 Résultats de la méta-analyse

La méta-analyse de Wang *et al.* (97) montrait une association statistiquement significative (modèle à effet fixe) entre la supplémentation en vitamine D et le cholestérol total, [SMD :3.23 ; IC95% : (0,55-5,90)] (Tableau 46). La qualité des études incluses évaluée par le score de Jadad était jugée bonne à l'exception de 2 études.

Les analyses de sensibilité réalisées semblent montrer que la supplémentation en vitamine D pourrait augmenter les concentrations de LDL (Tableau 46).

3.16.4 Conclusions de l'analyse de littérature

Les données identifiées suggèrent une association positive entre le cholestérol LDL et la supplémentation en vitamine D et n'ont pas démontré d'effets bénéfiques d'une supplémentation en vitamine D sur le profil lipidique. Il n'est pas possible de répondre positivement à la question 1.

3.16.5 Conclusions du groupe de travail

Les données disponibles issues d'études d'intervention ne permettent pas de démontrer d'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 afin d'améliorer le profil lipidique.

Tableau 46 : Résultat de la méta-analyse : profil lipidique

Auteur	Année	Réf.	Population	Critères	Nb ECR	Durée de suivi	N	Intervention	I ² (%)	Stan. Mean D (mg/dl)
Wang	2012	(97)		Cholestérol (LDL)	11	42 j à 3 ans	NR	Vitamine D, calcidol, calcitriol (protocoles variés)	0	1,52 (-1,42 ; 4,46) EF
			Population hétérogène	Total cholestérol	7	42 j à 3 ans	NR	Vitamine D, calcitriol (protocoles variés)	21	3,23 (0,55 ; 5,90) EF
				Cholestérol (LDL)	6*	42 j à 3 ans	NR	Vitamine D, calcitriol (protocoles variés)	NR	3,05 (0,24 ; 5,86)
			Sujets obèses	Cholestérol (LDL)	3**	8 sem. à 1 an	NR	Vitamine D	NR	3,46 (0,17 ; 6,76)
			Non obèses	Cholestérol (LDL)	6***	42 j à 3 ans	NR	Vitamine D, calcidol, (protocoles variés)	NR	2,77 (-1,82 ; 7,36)

*Analyse de sensibilité (Score de Jadad > 3) ** Analyse de sensibilité (Sujets obèse) *** Analyse de sensibilité (Sujets non obèse) EF : modèle à effet fixe

3.17 Vitamine D et mucoviscidose

3.17.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ et de l'IOM

Ni l'AHRQ, ni l'IOM ne s'est intéressé à la relation entre mucoviscidose et vitamine D.

3.17.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Une revue concernant la supplémentation en vitamine D chez des patients souffrant de mucoviscidose a été retenue (98). Cette revue a identifié trois essais contrôlés randomisés de faible puissance (cf. Tableau 47)

Cette revue s'est intéressée aux patients souffrant de mucoviscidose, lesquels étaient supplémentés en calcitriol ou en vitamine D associée ou non à du calcium. Cette intervention était ensuite comparée à une intervention placebo. Les critères de jugement retenus étaient le changement de densité minérale osseuse, les fractures et des paramètres biochimiques du métabolisme osseux.

3.17.3 Résultats de la revue systématique

Les données publiées sur les effets de la vitamine D chez les patients atteints de mucoviscidose sont limitées à de très petits effectifs (un seul essai de faible puissance pour chaque critère) et ne montrent pas de bénéfice ni de risque à une supplémentation en vitamine D. Les résultats concernant la densité minérale osseuse de la colonne lombaire et de la hanche sont présentés dans le Tableau 48.

3.17.4 Conclusions de l'analyse de la littérature

Les données identifiées à ce jour sont insuffisantes pour établir un lien entre la vitamine D et la mucoviscidose. Il n'a pas été possible de répondre positivement à la question 1.

3.17.5 Conclusions du groupe de travail

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.

Tableau 47 : Caractéristique de la revue systématique : supplémentation en vitamine D et mucoviscidose

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publications	Score "AMSTAR"
Ferguson	2012	(98)	Mucoviscidose	Vitamine D	- Densité minérale osseuse - Fracture secondaire - Tétanie secondaire - Rachitisme secondaire	- Cystic fibrosis trials register - Cochrane central register of controlled trials - Medline - Embase	févr.-12	3, ECR	11/11

Tableau 48 : Effet de la supplémentation en vitamine D sur la DMO de patients atteints de mucoviscidose

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb ECR	Durée de suivi (mois)	N	Intervention	I ²	Stan. Mean D
Ferguson	2012	(98)	Mucoviscidose	DMO (Colonne lombaire)	1	12	11	1600 UI	NA	-0,24 (-1,27 ; 0,79) [*]
					1	12	31	800 UI + Ca	NA	1,90 (-0,90 ; 4,70) [†]
				DMO (Hanche)	1	12	31	800 UI + Ca	NA	0,70 (-2,20 ; 3,60) [†]

* Z scores ; † Pourcentage de changement ; NA : Non applicable

3.18 Toxicité de la vitamine D

3.18.1 Conclusions de la revue de l'AHRQ

L'AHRQ en 2009 relate les faits observés dans un essai contrôlé randomisé où une augmentation des cas de lithiases rénales a été observée. L'AHRQ précise toutefois que dans cet essai (WHI), les deux groupes de patients étaient autorisés à prendre, en plus du traitement administré, jusqu'à 600 UI de vitamine D et jusqu'à 1000 mg de calcium par jour. Dans cette étude, les apports calciques pouvaient ainsi atteindre 2000 mg de calcium par jour dans le bras expérimental (42).

3.18.2 Caractéristiques des revues systématiques retenues

Une seule méta-analyse fournit des résultats sur le risque de toxicité associé à la supplémentation en vitamine D. Ses caractéristiques sont résumées dans le Tableau 49.

La qualité des preuves a été évaluée selon la méthode Grade.

Les patients des essais contrôlés randomisés inclus dans cette méta-analyse étaient issus d'une population à grande majorité féminine et âgée.

Les interventions réalisées dans les essais inclus dans cette méta-analyse différaient également par les posologies retenues pour l'intervention, la plupart des interventions associant une supplémentation calcique à la supplémentation en vitamine D.

Dans cette méta-analyse, le résultat « hypercalcémie » et « lithiases rénales » n'étaient pas les critères principaux des études incluses.

Enfin la durée de suivi des essais inclus dans les méta-analyses était hétérogène.

3.18.3 Résultats de la revue systématique

Les résultats de la méta-analyse ne montrent pas de risque statistiquement significatif de survenue d'une hypercalcémie liée à une supplémentation en vitamine D de 400 à 2000 UI/j associée ou non à du calcium [RR : 1,26 ; IC95% : (0,78 – 2,05)] (cf. Tableau 50).

Les résultats montrent également une augmentation significative du risque relatif de lithiases rénales associée à une supplémentation vitamino-calcique [RR : 1.17 ; IC95% : (1.02-1.34)]. (Cf Tableau 50). Toutefois, ce résultat doit être interprété avec beaucoup de prudence car il repose essentiellement sur le même essai (WHI) déjà analysé par l'AHRQ, essai par ailleurs très contesté. En effet, la population de cette étude était autorisée à prendre des suppléments vitamino-calcique en plus des doses précisées dans l'essai. A noter que le poids de cette étude pesait à plus de 99 % sur les résultats de la méta-analyse réalisée.

3.18.4 Conclusions de l'analyse de la littérature

Les données de littérature identifiées à ce jour ne permettent pas de démontrer une augmentation du risque de d'hypercalcémie avec une supplémentation en vitamine D de 400 à 2000 UI/j associée avec 0 à 1500 mg de calcium.

Ces données de littérature, en raison du défaut de fiabilité d'une étude (WHI) mentionnée au chapitre 3.18.3, ne permettent pas de démontrer un risque accru de néphrolithiases associé à une supplémentation en vitamine D de 400 à 2000 UI/j et 500 à 1400 mg de calcium.

A partir des données identifiées, il n'a pas été possible de définir un seuil de toxicité pour les concentrations en 25(OH)D.

Tableau 49 : Caractéristique de la revue systématique : supplémentation en vitamine D et toxicité

Auteur	Année	Réf.	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Bases de données	Fin de recherche	Nb, type de publications (ECR)	Score "AMSTAR"*
Bjelakovic	2011	(53)	Population âgée majoritairement féminine	Vitamine D +/- Ca	- Néphrolithiases - Hypercalcémies	- Cochrane library - Medline - Embase - Lilacs - Science citation index expanded - Conference proceedings citation index-science	janv.-11	15	10/11

Tableau 50 : Résultats de la méta-analyse sur le risque d'évènement indésirable (hypercalcémie et lithiases rénales)

Auteur	Année	Réf.	Population	Résultat clinique observé	Nb d'études	Intervention	n events/N (ttt-témoin)	I ² (%)	RR (IC 95)
Bjelakovic	2011	(53)	Population majoritairement féminine et âgée de plus de 50 ans	Hypercalcémie	13	Vitamine D (400 – 2000 UI) +/- Ca	38/5668 - 29/5423	0	1,26 (0,78-2,05)
				Lithiases rénales	4	Vitamine D (400-2000 UI) + Ca	452/21332 - 385/21544	0	1.17 (1.02-1.34)

Conclusions générales et perspectives

L'objectif de cette évaluation était donc de préciser les situations cliniques pour lesquelles la mesure de la concentration sérique en 25(OH)D est cliniquement utile.

Pour ce faire, le cadrage de l'évaluation prévoyait en accord avec la position des professionnels de santé alors consultés d'évaluer l'utilité clinique du dosage de vitamine D en considérant successivement les trois questions suivantes :

- **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 (question 2), la supplémentation en vitamine D après une mesure de la concentration sérique en 25(OH)D améliore-t-elle la balance bénéfique/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 ?

Au total, le dosage de la vitamine D (25(OH)D) serait considéré si une réponse positive à chacune de ces trois questions était obtenue, sur la base des éléments recueillis au cours de l'évaluation.

En liminaire de cette conclusion, quatre points sont à rappeler :

- 1) Pour évaluer le statut en vitamine D, c'est le dosage des concentrations sériques en 25(OH)D (forme D2 et D3) qui doit être réalisé.
- 2) Ce travail n'a pas porté sur l'utilité du dosage de la vitamine D en cas de suspicion d'ostéomalacie ou de rachitisme, indications considérées comme acquises. De même ce travail n'a pas porté sur les indications retenues dans des travaux antérieurs de la HAS portant sur le suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation (46), sur la chirurgie bariatrique (47) et sur l'évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées (44). Il n'a pas porté non plus sur les préconisations des AMM des traitements pharmacologiques de l'ostéoporose, concernant le dosage¹⁴.
- 3) L'objectif de ce travail n'était pas de définir les indications de la supplémentation en vitamine D.
- 4) Ce travail n'a pas permis de définir un seuil toxique de concentrations en 25(OH)D au delà duquel apparaissent une hypercalcémie ou des lithiases rénales. Les revues systématiques analysées ne font pas état d'effets délétères associés à la supplémentation en vitamine D jusqu'à une dose d'au moins 2 000 UI par jour (soit 60 000 par mois).

Compte-tenu des critères de sélection de la bibliographie, seules les situations suivantes ont été analysées : mortalité, fracture, densité minérale osseuse, chute, performance fonctionnelle, cancer colorectal, cancer du sein, cancer de la prostate, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, allergie, maladies auto-immunes, diabète de type II, maladie rénale chronique, grossesse, maladies infectieuses, performances cognitives, profil lipidique, mucoviscidose. Par conséquent, l'utilité clinique du dosage de la vitamine D n'a pas été évaluée pour les situations n'ayant pas fait l'objet de revues systématiques et pour les situations citées au point 2 du liminaire de cette conclusion (voir ci-dessus).

¹⁴ Ces AMM recommandent de s'assurer d'apports alimentaires suffisants en vitamine D et calcium avant prescription.

En réponse à la question d'évaluation n°1, ni les données de la littérature ni la position du GT ne permettent de d'établir une association entre vitamine D et des situations suivantes :

- la mortalité ;
- la densité minérale osseuse des enfants et adolescents en bonne santé ;
- le cancer du sein ;
- le cancer de la prostate ;
- la mucoviscidose.

Par conséquent, dans ces situations, les données recueillies lors de cette évaluation (analyse de la littérature, position du groupe de travail) ne permettent pas de déterminer une utilité clinique du dosage de vitamine D.

Il convient de noter que les données analysées dans ce rapport témoignent de bénéfices associés à une supplémentation en vitamine D notamment sur la réduction du risque de chute des personnes âgées et sur la réduction du risque de fracture de la hanche et fractures non vertébrales chez les personnes âgées et les personnes souffrant d'ostéoporose si cette supplémentation est associée à du calcium.

En réponse à la question d'évaluation n°2, pour les situations étudiées restantes, ni les données de la littérature ni la position du GT ne permettent de définir une cible thérapeutique pour améliorer les signes cliniques des situations suivantes ou en diminuer le risque :

- chutes ;
- performances fonctionnelles ;
- cancer colorectal ;
- hypertension artérielle ;
- maladies cardiovasculaires ;
- allergies ;
- maladies auto-immunes ;
- diabète de type 2 ;
- maladie rénale chronique ;
- évènements indésirables de grossesse ;
- maladies infectieuses ;
- performances cognitives ;
- profil lipidique.

Par conséquent, dans ces situations, les données recueillies lors de cette évaluation (littérature, groupe de travail) ne permettent pas de déterminer une utilité clinique du dosage de vitamine D.

Pour la seule des situations étudiées, restante à ce stade, c'est-à-dire le risque de fracture, une étude observationnelle recensée dans une des revues systématiques sélectionnées (voir ci-dessus chapitre 3.2.4) semble indiquer qu'un seuil de concentration de vitamine D d'au moins 60 nmol/L serait nécessaire pour observer un effet protecteur dans une population âgée de plus de 65 ans. C'est en raison de l'existence d'un tel seuil, que le groupe de travail a alors considéré qu'il pouvait être utile de doser la vitamine D chez les patients présentant une pathologie chronique favorisant l'insuffisance ou la carence en vitamine D et ceux avec une ostéoporose, une maladie ou un traitement inducteur d'ostéoporose. Cependant, l'effet bénéfique de la supplémentation selon la littérature concerne une population plus restreinte (population âgée, à risque de fracture - faible densité minérale osseuse ou ostéoporose - ou dans une population âgée vivant en institution). De plus, cette valeur de 60 nmol/L est issue d'une seule étude observationnelle qui nécessite donc d'être confirmée par des études d'intervention prévoyant un dosage initial et final.

En réponse à la question d'évaluation n°3, dans la seule situation étudiée restante à ce stade, c'est-à-dire le risque de fracture, aucune donnée de la littérature n'ayant été identifiée, il n'est pas possible de répondre positivement à cette question. En effet, les méta-analyses ayant montré l'efficacité de l'association vitamine D plus calcium reposent sur des études où cette supplémentation a été réalisée sans dosage préalable et *a fortiori* où la dose de vitamine D délivrée à chaque patient n'était pas adaptée en fonction de son taux initial.

Par conséquent, comme dans les autres situations étudiées, les données disponibles ne permettent pas de déterminer l'utilité clinique du dosage de vitamine D en vue de la prévention des fractures.

PERSPECTIVES

Ce travail a mis en évidence de nombreux domaines d'incertitude qui ne permettent pas aujourd'hui d'apporter la preuve de l'utilité clinique du dosage de la vitamine D dans de très nombreuses situations. Il serait donc souhaitable d'élucider ces incertitudes et il conviendrait ainsi :

- d'entreprendre des études sur les effets bénéfiques d'une supplémentation en vitamine D effectuée en fonction de la concentration initiale en 25(OH)D des patients ;
- d'entreprendre des études pour définir si le bénéfice apporté par la supplémentation en vitamine D sur les concentrations en PTH et 25(OH)D dans une population d'insuffisants rénaux, se traduit par des améliorations cliniquement significatives ;
- d'entreprendre des études permettant définir pour chaque pathologie pour lesquelles une supplémentation a montré des effets bénéfiques, des cibles de concentration en 25(OH)D à atteindre ;
- de définir des protocoles de supplémentation permettant d'apporter un bénéfice clinique ;
- de définir des stratégies thérapeutiques incluant la place du dosage de 25(OH)D au sein de ces stratégies ;
- de revoir les apports journaliers recommandés en vitamine D actuellement remis en cause.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Rapport d'évaluation technologique
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
Demandeur	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
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
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, annexes du 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