	PROCEDURE DE PREVENTION, DE DEPISTAGE ET DE PRISE EN CHARGE DE DE L'HYPOVITAMINOSE D	Nb de pages : 10 Date de création *04 / 06 / 2011*

Rédaction : ***Dr R.ABADIE Méd Co***	Vérification :	Validation :	Référence : HAS
Date d'application ***17/10/2014***	**Version** **01**	**Dates de révision**	

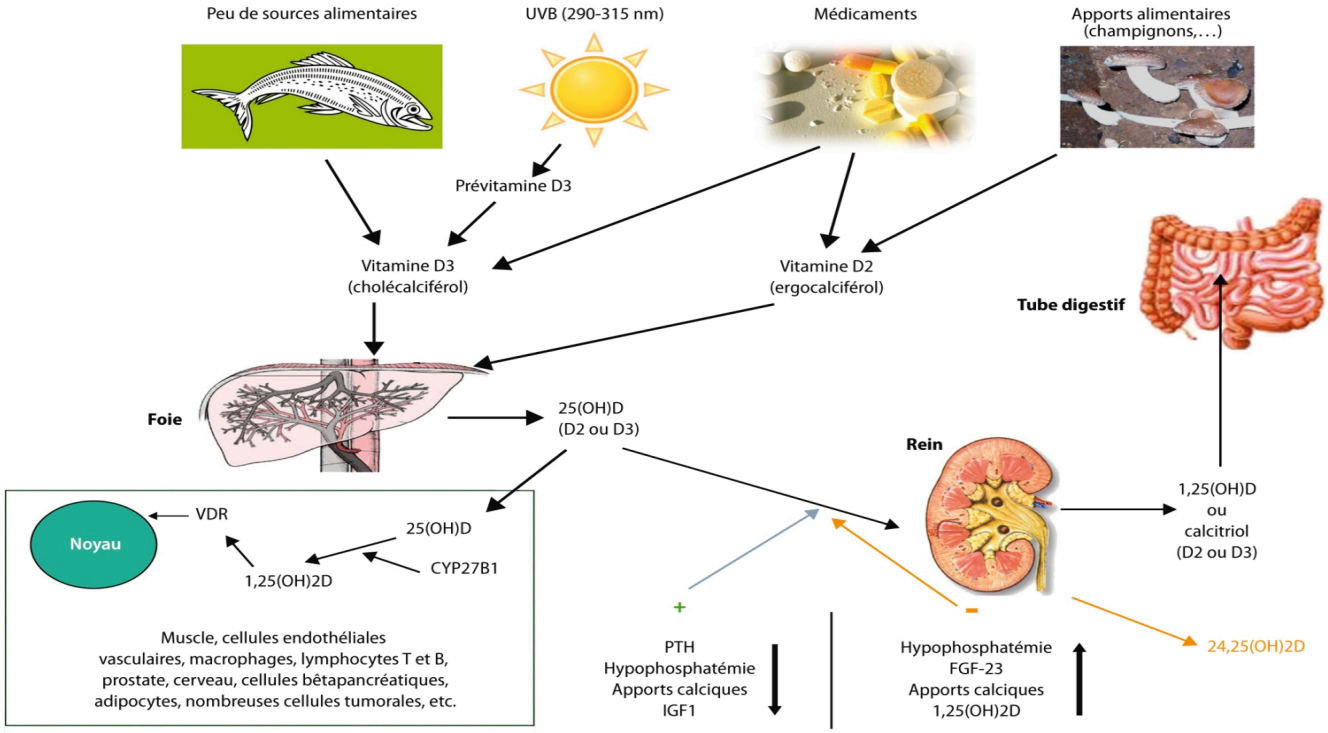
1. METABOLISME DE LA VITAMINE D

Une vitamine («vital amine») est un produit nécessaire à la vie mais **qu'on ne peut pas synthétiser**.

Sa **principale source (80%) vient de l'action des UVB sur la peau,** permettant de synthétiser de la vitamine D3 (le cholécalciférol) à partir du 7-dehydrocholestérol.

Les sources alimentaires (20%) de vitamine D sont très peu nombreuses :

- Poissons gras marins (jaune d'oeuf, foie de veau…) pour la vitamine D3
- Très peu de sources de vitamine D2 (ergocalciférol), la vitamine D des plantes



Pour devenir active, la vitamine D (D2 ou D3) doit être **hydroxylée d'abord dans le foie** pour former la **25-OH vitamine D** (dont la demi-vie est de 3 semaines environ) et dont **la concentration sérique représente le statut vitaminique D (le stock).**

La 25OH vitamine D est de **nouveau hydroxylée dans le rein** pour former la **1,25 dihyOH vitamine D** (ou calcitriol), le **métabolite actif de la vitamine D** dont la demi-vie est de quelques heures.

Le calcitriol est relargué dans le sang et **se lie à un récepteur**, le VDR, dans des tissus cible à distance de son site de synthèse pour y exercer des effets génomiques.

Contrairement aux vitamines en général, la vitamine D est synthétisable dans le corps et agit en se fixant sur un récepteur spécifique ce qui lui confère un statut de **véritable hormone.**

2. MECANISME D'ACTION

LES EFFETS « Classiques » de la vitamine D

Ce sont les effets du **1,25 dihyOH vitamine D** sur le métabolisme **phospho-calcique et osseux** :

- Stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphate
- Participe à la réabsorption rénale du calcium (tube distal)
- Stimule synthèse FGF23 par l'os
- Rétro-contrôle sur la sécrétion de PTH
- Effets directs et complexes sur l'os en **favorisant la minéralisation osseuse**

Un déficit sévère en vitamine D peut être responsable d'un rachitisme (ostéomalacie chez l'adulte).
Un déficit moins profond en vitamine D (pas de rachitisme) peut favoriser ou aggraver l'ostéoporose

CE QUI A ETE DEMONTRE :

- **Il existe une corrélation entre une concentrations basse de 25 OH vitamine D et le risque de fracture ;**
- **Meilleur effet anti-fracturaire des traitements de fond de l'ostéoporose si ils sont administrés à des patients non déficitaires en Vitamine D ;**
- **Diminution du risque de « fractures non vertébrales » (>60-65 ans) et du risque de chutes (>70 ans) avec supplémentation en vitamine D (apport de 700-800 UI par jour + calcium) ;**

LES EFFETS « Non classiques » de la vitamine D

De nombreuse communications évoquent un lien entre un déficit en vitamine D et de nombreuses affections. L'action de la vitamine D est citée pour avoir un **effet préventif ou bénéfique dans de nombreuses situations pathologies** :

- Système immunitaire et certaines infections : tuberculose
- Pathologies cardio-vasculaires : HTA, accidents cardio-vasculaires, renoprotection
- Pathologies neuro-psychiatriques : démence, sclérose en plaque, dépression
- Pathologie rhumatologique : polyarthrite rhumatoïde, fibro-myalgie
- Cancérologie, diabétologie

Cependant la plupart de ces effets (sauf pour le muscle) ne permettent pas d'établir de manière «evidence-based» des valeurs souhaitables de 25OH vitamine D qui seraient bénéfiques dans ces pathologies. **Les preuves définitives manquent encore.**

3.LES CRITERES BIOLOGIQUES (Normalité/ Hypovitaminose/ Toxicité)

Les experts ne semblent pas tous d'accord sur la définition du déficit en vitamine D (en terme de oncentration de 25OH vitamine D)

Selon l'IOM (Ross et al JCEM 2011), une **concentration de 25OH vit D > 20 ng/mL (50 nmol/L) est suffisante pour 95% de la population générale**. Cette définition est pour la population générale. Elle est basée sur les effets «musculo-squelettiques» de la vitamine D

Selon l'Endocrine Society (Holick et al JCEM 2011) :

- **Le déficit en vitamine D** est défini par une **concentration de 25 OH vit D < 20 ng/mL** (50 nmol/L)
- Une concentration de 25OH vit D **entre 20 et 30 ng/mL** (50 à 75 nmol/L) correspond à une **insuffisance en vitamine D**

Ces définitions sont destinées à la prise en charge des patients elles sont basées sur les effets «musculo-squelettiques» de la vitamine D

Il n'existe pas de risque d'intoxication à la vitamine D (hypercalcémie/urie, PTH basse, calcifications extra-osseuses) pour des **concentrations de 25 OH vit D < 150 ng/mL** (375 nmol/L)

Objectif thérapeutique lors de la supplémentation :

Les valeurs souhaitables de 25 OH vitamine D chez les patients ostéoporotiques (ou à risque d'ostéoporose) sont de 30-60 ng/mL

Note : Il n'existe pas de preuves via des essais contrôlés de l'avantage d'avoir des concentrations de 25OH vit D >60-70 ng/mL par rapport à 30-60 ng/mL

4.EPIDEMIOLOGIE DE L'HYPOVITAMINOSE D (25OH vitamine D)

- Les grandes études épidémiologiques (Suvimax, Programme National Nutrition Santé) montrent qu'en population générale Française (en bonne santé), **environ 50 % des participants ont une 25OH vit D < 20 ng/mL** et environ **80 % ont une 25OH vit D < 30 ng/mL**

- Les études ciblées sur des populations **«à risque» de déficit en vitamine D** mais également sur les patients hospitalisés ou vus en médecine générale (toutes raisons confondues) retrouvent en général des **concentrations moyennes de 25OH vit D (très) < 20 ng/mL**

5.LE DOSAGE SANGUIN DE LA VITAMINE D (Intérêt et limites)

- **Indications du dosage de la 25OH vit D publiées dans le communiqué de presse de la HAS publié au JO le 14/08/2014 et effectif depuis 8/09/2014 :**

«La HAS ne reconnaît pas d'utilité au dosage de la vitamine D en routine»

La HAS recommande de réserver le dosage sanguin de vitamine D

- À la suspicion de rachitisme et d'ostéomalacie
- Aux respect des RCP (résumé des caractéristiques produit) des médicaments qui préconisent cet acte
- Et à certaines situations particulières:
  - **personnes âgées faisant des chutes répétées**
  - suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation
  - traitement chirurgical de l'obésité chez l'adulte. (Bariatrique)

- **Il existe toutefois des indications où le dosage de 25OH vitamine D est important et où il est recommandé par de (très) nombreuses sociétés savantes et groupes d'experts :**

- Toutes les situations de «fragilité osseuse»
- La maladie rénale chronique
- Les malabsorptions
- Les anomalies du métabolisme phospho-calcique
- Les situations où il existe des signes cliniques compatibles avec une carence ou un surdosage en vitamine D

- **Les difficultés pratiques du déremboursement (sauf indications HAS) et risques :**

- Qui décide si le dosage est remboursé ou non (le médecin prescripteur, le biologiste ?)
- Est-ce qu'on peut «interpréter» les indications recommandées par la HAS ? notamment pour les situations de «fragilité osseuse».
- Pour la personne âgée à partir de quel nombre de chutes le terme « répété » s'applique t-il ?
- Limiter le dosage ne doit pas avoir pour conséquence une diminution de la prescription de la vitamine D chez les requérants

6.LES APPORTS NATURELS EN VITAMINE D

Sources alimentaires de vitamine D
50-75 g Saumon
70 g Sardine
70 g Hareng
70 g Anchois
100 g Flétan PHOTO
100 g Anguille
150 g Thon
8- 10 Oeufs
300 g Girolles
1000 g Viandes
1000 g Pâtés
500 g Abats
5 mg (200 UI) de vitamine D
80 g Truite de mer
70 g Maquereau

(alors que les apports nutritionnels moyens en France sont de 100 UI environ selon l'étude ENNS)

Synthèse cutanée de vitamine D

Dans les couches profondes de l'épiderme sous l'action des UVB qui photolysent le 7-dehydrocholesterol en previtamine D3. La prévitamine D3 s'isomérise en vitamine D3 (à 37°C)
Voie d'apport majoritaire
La quantité de vitamine D formée dépend de la région exposée ainsi que de sa surface et de son épaisseur mais aussi de sa pigmentation. Elle dépend aussi de l'intensité du rayonnement UVB (minimum 18mJ/cm²). Chez un sujet dont la peau est (initialement) très claire,
la production cutanée de vitamine D3avec exposition solaire optimale (torse, bras, jambes) pendant 3 semaines en été est équivalente à 5 mg (200 000 UI)de vitamine D

20-30 mn d'exposition (torse, bras, jambes)à midi à un soleil d'été peut
permettre de synthétiser # 250-375 µg (10 000-15 000 UI)de vitamine D3
Auto-limitation de la synthèse cutanée de vitamine D3

6.LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D (protocole en EHPAD)

- **LES PRESENTATIONS DISPONIBLES EN FRANCE**

- **Vitamine D2**
  - Sterogyl 15 A (or 15H) = 600 000 UI ergocalciferol
  - Sterogyl (doses «journalières») : 1 goutte = 400 UI ergocalciferol
  - Uvesterol 1 dose = 400 or 2000 UI ergocalciferol
  - Frubiose D : 1 dose = 1000 UI ergocalciferol
- **Vitamine D3**
  - Uvedose : 1 ampoule = 100 000UI cholecalciferol
  - ZymaD : 1 ampoule = 80 000 ou 200 000 UI cholecalciferol
    ou en doses «journalières» : 1 goutte = 300 UI cholecalciferol
  - Vitamine D3 BON : 1 ampoule = 200 000 UI cholecalciferol per os ou IM)
- ainsi que de nombreuses **combinaisons calcium + vitamine D3** et
- et aussi **bisphosphonate + vitamine D3** (doses hebdomadaires)

2- La supplémentation (le traitement) par vitamine D

Questions non résolues:
Peut-on prescrire indifféremment de la vitamine D2 ou de la vitamine D3 ?
Peut-on prescrire indifféremment de la vitamine D en doses journalières et en doses «espacées» ?

Problématique du dosage

L'apport systématique de vitamine D à la dose d'entretien

CHEZ LA RESIDENT (âgé) ET CHUTEUR (Plus de 2 chutes par an
Pour les patients chez qui on dose la 25OH vitamine D
(ostéoporotiques, insuffisants rénaux chroniques etc…)
il existe différents protocoles comportant une phase de «correction»
(dont le but est de faire monter la 25OHD >75 nmol/L), par exemple
5 ampoules de 80 000 UI à raison d'une ampoule toutes les 2 semaines

suivie d'une phase de «maintien»
(dont le but est de maintenir la 25OHD>75 nmol/L)
par exemple 80 000 UI tous les deux mois
au cours de laquelle on adapte la posologie en dosant la 25OHD

Et chez ceux chez qui on ne dose pas ?(c'est-à-dire la majorité !)…car ce n'est pas parce qu'on ne dose pas qu'il ne faut pas prescrire de vitamine D !!!

Problématique du dosage

L'apport systématique de vitamine D à la dose d'entretien sans dosage initial expose au risque de ne pas atteindre la concentration sanguine préconisée (30 à 60 n/ml) et donc d'une prise inutile

Propre aux EHPAD
Favoriser les prises espacées en EHPAD pour faciliter les contraintes liées aux EHPAD
Définir un protocole à proposer aux médecins traitants
La quasi-totalité des résidents sont agés. Ils sont très fréquemment chuteurs . Ils présentent très souvent une fragilité osseuse anciennement attesté par un ATCD de fracture ou éventuellement par la réalisation d'un e « imagerie » ou densitométrie
Arrêt du tr vit D chez la personne au fauteuil ou alitée (Bénéfice des effets non classiques) ?

Il parait opportun et en accord avec les recommandations de l'HAS de proposer le protocole suivant :
Dans ce contexte le dosage initial doit être proposé sans se mettre en infraction avec la réglementation

EN FONCTION DU RESULTAT DU DOSAGE
Objectif : atteindre et maintenir concentration 25 OH D entre 30 et 60 ng /ml
Traitement d'attaque ->

Inférieur à 20 ng /ml
(situation de déficit) :
5 ampoules de 80 000 UI de Vit D3 à raison d'une ampoule tous les 15 jours
Entre 20 et 30 ng / ml
(situation d'insuffisance) :
3 ampoules de
80 000 UI de Vit D3 à raison d'une ampoule tous les 15 jours
Faire un dosage après traitement d'attaque et adapter la posologie

Traitement d'entretien
1 ampoule 80 000 tous les 2 à 3 mois
Ou
1 ampoule 200 000 tous les 6 mois

(y compris en association aux traitement anti-ostéoporotique et calciques)

En L'absence de dosage :

1 ampoule 80 000 tous les 2 à 3 mois