

La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO

Claude-Laurent Benhamou¹, Jean-Claude Souberbielle², Bernard Cortet³, Patrice Fardellone⁴, Jean-Bernard Gauvain⁵, Thierry Thomas⁶, pour le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO)

1. Unité Inserm U 658, service de rhumatologie, 45000 Orléans, France
2. Explorations fonctionnelles, 75015 Paris, France
3. CHU de Lille, service de rhumatologie, 59037 Lille cedex, France
4. CHU d'Amiens, service de rhumatologie, Amiens, France
5. CHR d'Orléans, centre de médecine gériatrique, 45000 Orléans, France
6. CHU de Saint-Étienne, service de rhumatologie, Inserm U 1059, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

Correspondance :

Thierry Thomas, Service de rhumatologie, Inserm U 1059, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France.
thierry.thomas@chu-st-etienne.fr

Disponible sur internet le :
18 mai 2011

■ Key points

Vitamin D in adults: GRIQ guidelines

Serum level of 25-(OH)-vitamin D is a reliable marker of vitamin D repletion and therefore medical management can be based on its evaluation at both an individual- and population-based level.

In every situation when the therapeutic goal requires an optimal serum 25-(OH)-vitamin D level for an appropriate medical care, it is mandatory to measure baseline level in order to define loading and maintenance dosages of vitamin D supplementation. These situations include lack or very low sun exposure, falls, osteoporosis, diseases or treatments known to induce osteoporosis, chronic pathologies associated with vitamin D insufficiency.

On the other hand, supplementation can be a systematic approach with no biological testing in all patients over 65 years old since the risk of low vitamin D levels is quite high while the risk of excessive dose is almost null in this population.

■ Points essentiels

Le taux de 25-(OH)-vitamine D circulante est un reflet fidèle de l'imprégnation vitaminique D et constitue un marqueur biologique sur lequel on peut fonder le raisonnement médical, aussi bien dans une population que chez un individu.

Dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25-(OH)-vitamine D pour une prise en charge adaptée, il est nécessaire de connaître la valeur sérique 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, une ostéoporose avérée, une maladie favorisant l'ostéoporose, des médicaments inducteurs d'ostéoporose, une pathologie chronique sévère favorisant l'insuffisance et la carence.

En revanche, il nous paraît licite d'envisager une approche préventive de supplémentation systématique, sans dosage chez tous les sujets de 65 ans et plus, dont la probabilité d'un déficit en vitamine D est extrêmement élevée, alors que le risque de surdosage est quasi nul.

In case of vitamin D insufficiency or deficiency, treatment needs a loading phase with the target of a serum 25-(OH)-vitamin D level over the recommended threshold of 30 ng/mL. In the maintenance phase, daily dose has to be between 800 and 1200 UI/d which can be prescribed in a large variety of compounds from a daily to quarterly administration.

En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il faut prescrire un traitement « d'attaque » qui permettra de ramener le taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessus d'une valeur cible recommandée de 30 ng/mL.

En situation de traitement d'entretien, la posologie est autour d'une dose moyenne de 800 à 1200 UI/j, qui peuvent être apportées sous des formes diverses allant d'une administration quotidienne à trimestrielle.

Quelles sont les conséquences cliniques de l'insuffisance vitaminique D observées dans les études épidémiologiques ?

L'insuffisance vitaminique D est génératrice d'**ostéoporose**, essentiellement par l'intermédiaire de la **réaction parathyroïdienne** qui s'en suit [1–4]. Des données suggèrent un rôle propre de l'insuffisance ou carence vitaminique D dans la physiopathologie de l'ostéoporose [3]. L'**ostéomalacie** est plutôt rencontrée dans les carences profondes, mais cette situation n'est finalement pas exceptionnelle, en particulier chez les sujets âgés vivant en institution [5].

La **sarcopénie**, la baisse des performances musculaires et de la proprioceptivité, l'altération des fonctions cognitives [6] et l'augmentation du risque des **chutes** sont également l'apanage du sujet âgé et sont associées au déficit en vitamine D [7–9]. L'étude de Flicker et al. [8] précise que les taux de vitamine D les plus bas (< 25 nmol/L) sont retrouvés chez les personnes âgées à dépendance élevée (45 % de sa population) comparativement à ceux ayant une dépendance faible (22 %). Finalement, l'ostéoporose et l'augmentation des chutes augmentent l'incidence des **fractures** [5,10,11], en particulier de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur [10].

La carence en vitamine D serait également associée à la **morbimortalité cardiovasculaire**, en particulier l'hypertension artérielle [12–14], aux **infections** [15,16], à l'augmentation d'incidence de certains **cancers** (sein, côlon) [17] et de certaines **pathologies dysimmunitaires**. Enfin des données suggèrent que l'insuffisance en vitamine D a une influence sur la mortalité des populations [18–20] et que l'apport de vitamine D pourrait réduire cette **mortalité** [20] : une méta-analyse sur plus de 57 000 sujets orientait vers une réduction de mortalité de 7 % avec un traitement variant entre 300 et 2000 UI/j [20].

Comment sont établies les valeurs recommandées de 25-(OH)-vitamine D ?

Le taux de 25-(OH)-vitamine D circulante est un **reflet fidèle** de l'imprégnation vitaminique D [5,21,22]. C'est donc une situation où l'on dispose d'un marqueur biologique sur lequel on peut fonder le raisonnement médical, aussi bien dans une population que chez un individu.

Les valeurs recommandées proviennent de vastes **études cliniques** et **d'essais thérapeutiques**, ces deux types d'approches étant parfois regroupés en **méta-analyses** [10,11,23,24]. Les seuils recommandés sont établis selon les études en fonction d'un critère clinique ou d'un critère biologique [10,23,24]. Par exemple, le critère retenu peut être le taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessous duquel peut se produire une **réaction parathyroïdienne** (une élévation du taux de PTH) [1,25–27]. On peut également s'appuyer sur les marqueurs biologiques du **remodelage osseux**, une hyper-résorption constituant le mécanisme tissulaire de la perte osseuse [28,29]. Un autre critère utilisé a été l'**absorption intestinale du calcium**, celle-ci étant diminuée par l'insuffisance vitaminique D [30].

Parmi les critères cliniques, l'incidence des **chutes** chez le sujet âgé constitue un critère reconnu [3,24], l'influence de l'insuffisance vitaminique D étant bien établie et largement étudiée [24,31]. Enfin, l'influence des taux de 25-(OH)-vitamine D sur les **fractures** constitue un critère puissant, sur lequel il est logique d'appuyer une démarche clinique et thérapeutique [3,10,11].

Quelles sont les valeurs recommandées de 25-(OH)-vitamine D circulante ?

Ces seuils reposent actuellement sur les taux suivants :

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/mL	nmol/L
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	10 à < 30	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	> 150	> 375

Les valeurs proposées ci-dessus par le GRIQ correspondent à la recommandation d'une majorité d'experts [3,5,21–23,32–34] mais il faut noter qu'il n'y a pas aujourd'hui de consensus parfait sur le sujet des seuils recommandés pour définir ces différentes situations [3,11,35]. En effet, certains auteurs

préfèrent un seuil plus bas (20 ng/mL) pour définir l'insuffisance vitaminique D [36,37] alors que d'autres proposent des valeurs plus hautes (40 ng/mL au minimum) [38]. On peut insister sur le fait que l'insuffisance vitaminique D n'est pas en soi une maladie, mais une situation clinique exposant à un risque accru de diverses pathologies.

Bischoff-Ferrari et al. [23], à l'issue d'une méta-analyse récente, situent le seuil optimal évitant l'insuffisance entre 30 et 44 ng/mL (75 à 110 nmol/L). Il semble que les chutes chez les sujets âgés soient plutôt influencées par des taux inférieurs à 25 ng/mL [24,31].

D'autre part, il est possible que des taux plus élevés de 25-(OH)-vitamine D soient nécessaires pour une influence positive sur les incidences des cancers colorectaux et mammaires [17].

Quelles sont les propriétés de ce dosage de 25-(OH)-vitamine D ?

Si l'on veut savoir si un patient a un déficit en vitamine D, il faut mesurer la 25-(OH)-vitamine D dans le sérum/plasma et non la 1,25(OH)₂ vitamine D dont le dosage doit être réservé à quelques situations très particulières (recherche d'une étiologie à une hypercalcémie associée à une PTH basse, diagnostic différentiel des rachitismes vitamino-résistants...). Ce dosage de 25-(OH)-vitamine D est relativement facile à pratiquer et est **disponible** dans de nombreux laboratoires. Son coût aujourd'hui en France est de 21,6 Euros (B80). Il n'est toutefois pas facile à mettre au point [39] et les dosages disponibles, bien que « marqués CE », ne répondent pas tous aux critères de qualité qu'on pourrait espérer pour une mesure aussi fréquemment pratiquée. Les principales difficultés proviennent du fait que la 25-(OH)-vitamine D est une molécule hautement hydrophobe et qu'il existe deux formes à doser, la 25-(OH)-vitamine D₂, ou ergocalciférol, et la 25-(OH)-vitamine D₃, ou colecalciférol.

En pratique, nous souhaitons souligner les points suivants :

- facteurs préanalytiques :
 - il n'y a pas d'argument évident pour utiliser préférentiellement tel ou tel type d'échantillon (sérum ou plasma). En pratique c'est le sérum qui est le plus utilisé. Il existe toutefois des travaux qui ont mis en évidence des causes d'erreurs avec les dosages de 25-(OH)-vitamine D en chromatographie HPLC ou en spectrométrie de masse lorsque l'échantillon est recueilli sur des tubes à gel [40]. Même si cela n'est pas rapporté avec les immunodosages, il est conseillé d'éviter les tubes à gel quelle que soit la méthode de dosage utilisée,
 - la 25-(OH)-vitamine D est extrêmement stable dans le sérum, probablement en raison de sa liaison à la *vitamin D binding protein* (DBP), rendant inutiles des précautions particulières pour la conservation des échantillons. En pratique, si le dosage est effectué dans la journée, l'échantillon (décanté) peut rester à température

ambiante. Si le dosage est effectué un autre jour, il est conseillé de conserver le tube décanté à -20 °C ;

- facteurs analytiques :
 - il est important que le laboratoire participe à un contrôle de qualité externe (comme pour tout autre paramètre biologique). Cependant, la nature hydrophobe de la 25-(OH)-vitamine D est susceptible d'induire des effets « matrice » très importants ce qui fait que tous les programmes de contrôle de qualité externes qui ne proposent pas des vrais échantillons sériques ne permettent pas de comparer les techniques entre elles. Il est donc conseillé de trouver un contrôle de qualité qui propose des vrais sérums comme le programme anglais DEQAS (<http://www.deqas.org>),
 - il n'existe pas de méthode de référence aujourd'hui pour le dosage de la 25-(OH)-vitamine D ni de standard international. Les caractéristiques requises pour définir la future méthode de référence, qui sera probablement la spectrométrie de masse en tandem après chromatographie gazeuse ou liquide, ont été proposées récemment [41]. Lorsque cette méthode de référence sera clairement établie, il faudra identifier des laboratoires de référence qui la pratiquent et envisager de standardiser les différentes techniques, commerciales ou non [42]. Aujourd'hui cependant, les résultats du contrôle DEQAS sont plutôt rassurants car les principales techniques de dosage utilisées dans les laboratoires d'analyses médicales donnent en moyenne des résultats qui ne diffèrent que de manière relativement marginale (environ 10-15 %), pour des valeurs comprises entre 10 et 40 ng/mL (soit 25-100 nmol/L),
 - il est important de choisir une technique de dosage qui mesure les deux formes, 25-(OH)-vitamine D₂ et 25-(OH)-vitamine D₃. En France, certains médicaments sont de la vitamine D₂ et d'autres sont de la vitamine D₃. Il n'est pas toujours facile de savoir ce que les patients ont pris. Une technique qui ne dose que la 25-(OH)-vitamine D₃ sous-estimera obligatoirement la concentration de 25-(OH)-vitamine D d'un patient qui prend de la vitamine D₂ [43]. Certains laboratoires utilisent une telle technique qui depuis quelques mois, donne par ailleurs des valeurs beaucoup trop basses, même sur des sérums ne contenant que de la 25 OHD₃. Pour éviter cette sous-évaluation (et donc le risque de faux diagnostics de déficits en vitamine D), nous proposons que la demande de dosage de 25-(OH)-vitamine D soit libellée **sur l'ordonnance** de la façon suivante : « **dosage de 25-(OH)-vitamine D (D₂ + D₃)** »,
 - pour les laboratoires qui utilisent une technique qui rend des concentrations séparées pour la 25-(OH)-vitamine D₂ et la 25-(OH)-vitamine D₃ (techniques HPLC ou spectrométrie de masse), il est impératif que la somme des deux formes apparaisse comme résultat principal sur la feuille de résultats [44]. C'est la seule information importante pour le clinicien !

- des problèmes de surdosage dans les fortes valeurs ont été récemment rapportés avec les techniques Elisa adaptées sur des automates « ouverts » d'immuno-enzymologie [45]. La raison de ce problème n'est pas claire, mais nous suggérons que les utilisateurs des techniques Elisa évitent l'automatisation tant que ce point n'est pas éclairci.

Quelle est l'épidémiologie de l'insuffisance et de la carence vitaminique D telles que définies ci-dessus ? Quelles sont les populations à risque ?

Les situations d'insuffisance vitaminique D sont extrêmement fréquentes dans toutes les tranches de la population [5]. Une étude française tirée de la cohorte Suvimax [1] avait montré que les deux tiers des femmes d'âge moyen avaient un taux inférieur à 30 ng/mL. On a longtemps considéré que les carences et insuffisances étaient l'apanage des pays peu ensoleillés, en particulier l'Europe du Nord, avec un gradient nord-sud en Europe. En réalité, les données récentes montrent que les pays tropicaux ou sub-tropicaux, par exemple l'Amérique Centrale et le Moyen-Orient [5,12], tout particulièrement l'Asie [3] sont aussi très largement touchés. Cela reçoit plusieurs explications : non exposition solaire dans les pays chauds, peau colorée synthétisant moins la vitamine D, port de vêtements couvrants.

Les personnes âgées constituent une population à risque [31,46], la limite d'âge étant située à 65 ans dans la plupart des études [3,24]. Les personnes âgées vivant en institution sont très exposées au risque de carence vitaminique D [1,5,8,9]. D'une façon générale toutes les personnes ne s'exposant pas du tout au soleil (allergie solaire, lupus, conseils médicaux, vêtements couvrants, vie en institution quel que soit l'âge) ont une grande fréquence d'insuffisance et carence en vitamine D [47].

Les patients souffrant de maladies chroniques sont très fréquemment atteints : bronchopneumopathies chroniques obstructives, insuffisance viscérale, (cardiaque ou hépatique par exemple), cancers évolutifs.

Le diabète et l'obésité sont considérés comme grands pourvoyeurs d'insuffisance vitaminique D [5] ; il en est de même des femmes enceintes accouchant l'hiver ou au printemps [48]. Enfin, il n'y a pas de classe sociale spécifiquement épargnée [35].

Tout ceci aboutit à une prévalence très vaste de l'insuffisance vitaminique D, estimée à environ un milliard d'individus à travers le monde [5], c'est donc une situation facteur de risque d'une extrême fréquence avec une importance potentielle majeure en matière de santé des populations.

Compte tenu de ces données épidémiologiques, il nous paraît licite d'envisager une approche préventive de supplémentation systématique d'une partie de la population dont la probabilité

d'un déficit en vitamine D est extrêmement élevée, alors que le risque de surdosage est quasi nul.

Qui traiter sans dosage préalable indispensable de 25-(OH)-vitamine D ? (en France)

Tous les sujets de 65 ans et plus.

Ceci mérite quelques commentaires :

- la possibilité de traiter sans dosage préalable indispensable ne signifie pas qu'aucun de ces sujets ne nécessite de dosage de 25-(OH)-vitamine D. La décision médicale reste une décision individuelle malade par malade, sujet par sujet. En particulier, un sujet âgé jugé à haut risque de carence peut justifier un dosage de 25-(OH)-vitamine D pour sa prise en charge, les carences et les taux effondrés proches de 0 nécessitant des mesures particulières. À l'opposé un sujet âgé dynamique, actif, s'exposant au soleil été comme hiver, peut ne pas justifier de prise de vitamine D. En fait ces situations particulières sont repérables cliniquement, et la recommandation du GRIO est de traiter la grande majorité de ces populations sans nécessité de dosage préalable ;
- cette recommandation repose avant tout sur le rapport bénéfices-risques à l'échelon individuel, les bénéfices étant multiples, et les risques très minimes ; elle repose également sur des considérations de Santé Publique et d'Économie de Santé. En effet, la situation est par certains aspects comparable à la prévention du rachitisme chez l'enfant mise en place au ^{xx}e siècle, cette situation étant devenue rare depuis l'instauration d'une prévention généralisée. D'autre part, il s'agit d'une prescription peu coûteuse, et cette situation (insuffisance ou carence en vitamine D) concernant de vastes pourcentages de cette population, un dosage préalable chez des millions de personnes représenterait un coût supplémentaire élevé et appellerait par ailleurs un contrôle de son évolution quelques mois plus tard. Ainsi, bien que le coût du dosage de 25-(OH)-vitamine D ne soit pas très élevé (21,60 Euros fin 2010), il ne paraît pas raisonnable de recommander des millions d'examen supplémentaires par an dans la tranche d'âge après 65 ans.

Chez qui effectuer un dosage de 25-(OH)-vitamine D afin de décider d'un traitement ?

Le GRIO recommande le principe général suivant.

Dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25-(OH)-vitamine 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** : sujets ne sortant pas, sujets portant des vêtements couvrants, sujets avec une contre-indication à l'exposition solaire (mélanomes, lupus par ex) ;
- **des chutes à répétition** (sans explication claire par ailleurs) quel que soit l'âge ;
- **une ostéoporose avérée**, qu'il s'agisse d'hommes ou de femmes, d'ostéoporoses primitives ou secondaires ;
- **une maladie favorisant l'ostéoporose** : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, maladie de Cushing, toutes les malabsorptions, les ménopauses précoces et/ou chirurgicales, les aménorrhées prolongées (plus de six mois), conduites addictives (alcoolisme, tabagisme et/ou toxicomanies) ;
- **des médicaments inducteurs d'ostéoporose** : corticothérapie au long cours (plus de trois mois), anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (barbituriques phénylhydantoïnes), les héparines au long cours (plus de trois mois) y compris les HBPM, les anti-aromatases utilisés dans le traitement du cancer du sein, les analogues de la GnRH (gonadoreline) utilisés essentiellement dans le traitement du cancer de la prostate, de l'endométriase ;
- **une pathologie chronique sévère** favorisant l'insuffisance et la carence : hépatopathies, néphropathies, bronchopneumopathies chroniques obstructives, insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, cancers, diabète, obésité, les maladies auto-immunes. On en rapprochera les **femmes enceintes** devant accoucher à l'hiver ou au printemps.

Dans toutes ces situations la prise en charge devant assurer un taux adéquat de 25-(OH)-vitamine D pour un traitement optimal, il apparaît nécessaire de connaître le chiffre initial qui permettra d'adapter et de suivre la supplémentation.

Qui traiter ?

- Les sujets de plus de 65 ans (sans dosage préalable indispensable).
- Les sujets en carence ou en insuffisance lorsqu'un dosage est pratiqué.

On insiste sur les relations entre insuffisance vitaminique D et fragilité du sujet âgé : en effet la population âgée est hétérogène et l'âge chronologique est une manière peu discriminante pour différencier les populations cibles à traiter. Les sujets fragiles doivent être repérés en pratique par des méthodes adaptées telles que l'évaluation gériatrique standardisée (EGS) [49]. Parmi ces sujets, les chuteurs et les moins actifs sont intéressants à repérer puisque Bischoff-Ferrari et al. [24] ont montré par exemple que ce sont les femmes les moins

actives qui bénéficient le plus du traitement. Dans une étude récente, Ensrud et al. ont rapporté un risque moindre de fragilité lorsque le taux de 25-(OH)-vitamine D est compris entre 20 et 30 ng/mL [46].

En pratique, chez les sujets âgés décrits comme « à santé dépassée », avec une autonomie très réduite, souvent institutionnalisés et carencés en vitamine D, les décisions thérapeutiques relèvent de la hiérarchisation des comorbidités et des priorités thérapeutiques à confronter avec l'éthique : le dosage n'est pas une nécessité ; il doit répondre à une stratégie thérapeutique concertée. Mais pour les sujets âgés en « bonne santé » et surtout les sujets dits à profil « fragile » repérés par l'EGS, le clinicien peut s'aider du dosage de la vitamine D pour adapter sa stratégie thérapeutique par exemple dans les circonstances suivantes :

- sujet chuteur ou syndrome de désadaptation psychomotrice ;
- myalgies inexpliquées ;
- découverte biologique d'une insuffisance rénale ou d'une hypocalcémie ;
- sujet devant recevoir une corticothérapie (maladie inflammatoire type maladie de Horton par exemple).

Comment traiter ?

On recommande l'utilisation de la **vitamine D** [50] de préférence au cours du repas [51].

Sont à réserver à des cas particuliers :

- la 25-(OH)-vitamine D (**Dérogyl**[®]) : par exemple insuffisance hépatique, ou usage de médicaments inducteurs enzymatiques hépatiques ;
- la 1,25 (OH)₂ – vitamine D (**Calcitriol**[®]) ainsi que la 1-(OH)-vitamine D (**Un-Alpha**[®]) : par exemple l'insuffisance rénale terminale, les hypo- et pseudo-hypoparathyroïdies, certains diabètes phosphatés.

On préfère généralement la **vitamine D₃** (colécalciférol) à la **vitamine D₂** (ergocalciférol) [3,52]. Cette préférence est surtout marquée si l'on utilise des doses « espacées ». En effet, à posologies égales, quelques travaux montrent que la concentration de 25-(OH)-vitamine D est maintenue plus longtemps avec la vitamine D₃ qu'avec la vitamine D₂ lorsqu'on utilise des doses « espacées » [53,54]. En revanche, cette différence n'est pas observée quand on utilise des doses journalières [55].

À côté des formes isolées de vitamine D, il existe de **nombreuses associations fixes de calcium et vitamine D** sous forme de comprimés ou de sachets. Elles apportent le plus souvent :

- 400 à 500 mg de calcium + 400 à 500 UI de vitamine D ;
- 800 à 1000 mg de calcium + 800 UI de vitamine D.

Il existe aussi une forme associée d'alendronate 70 mg hebdomadaire avec 5600 UI de vitamine D par semaine [56], et une présentation combinée de risédronate 35 mg hebdomadaire avec des sachets à prise quotidienne de calcium et vitamine D.

Le risque majeur avec les formes associées (en particulier calcium vitamine D) réside dans une observance insuffisante, soit par défaut de persistance, soit par observance incomplète. Il peut être utile de doser le taux de 25-(OH)-vitamine D chez les sujets en traitement par association en cas de doute concernant l'adhésion au traitement.

Quels sont les apports quotidiens conseillés ?

En dehors de toute pathologie et selon les données de la littérature internationale, les apports quotidiens conseillés sont de 800 à 1000 UI/j [3,22,57].

Ils sont supérieurs aux apports nutritionnels conseillés en France (5 µg ou 200 UI) qui datent de 2001 [58]. Ces apports paraissent sous-évalués, en particulier en période hivernale. Par ailleurs on peut souligner qu'il ne s'agit pas réellement d'apports nutritionnels puisque l'alimentation apporte très peu de vitamine D [31].

1 mg de vitamine D = 40 000 UI

Comment prescrire un traitement systématique (ou traitement d'entretien) ?

Il existe de nombreuses spécialités pharmaceutiques de vitamine D. Celle-ci a l'avantage de pouvoir être prescrite en **doses quotidiennes**, ou en **doses espacées**, puisque le métabolite 25-(OH)-vitamine D a une demi-vie de l'ordre de un mois. Ainsi l'espacement est variable selon les souhaits des cliniciens et des patients ; de **hebdomadaire à trimestriel**.

La posologie de traitement reste autour d'une dose moyenne de **800 à 1200 UI/j**.

On essaie ainsi de se rapprocher d'une dose totale équivalente à n fois la posologie quotidienne recommandée, même si l'équivalence entre doses quotidiennes et doses trimestrielles est loin d'être absolue, en raison du métabolisme de cette vitamine – hormone :

- 5600 à 7000 UI par semaine pour les prescriptions hebdomadaires ;
- 100 000 UI (ampoule buvable) pour les prescriptions trimestrielles.

La preuve de cette équivalence entre une dose ponctuelle et la même dose cumulée en administration quotidienne n'a été documentée qu'avec une posologie mensuelle [59]. Des doses de 50 000 UI devraient bientôt être disponibles en France.

Cette posologie de 800 à 1000 UI/j est basée sur des études vastes et prenant en compte essentiellement les chutes et les fractures [10,23,24,57]. Les publications soulignent que la dose optimale est peut-être encore plus élevée [23,24,57] et des travaux complémentaires sont nécessaires, incluant des facteurs personnels et environnementaux pour mieux définir les posologies.

Les recommandations actuelles de l'International Osteoporosis Foundation (IOF) précisent cependant qu'il est prématuré de recommander des doses supérieures à 1000 UI/j à tous les sujets âgés et s'en tiennent aux recommandations de 800 à 1000 UI/j chez les sujets âgés (plus de 65 ans) pour atteindre un taux de 30 ng/mL, tout en soulignant que des doses plus fortes peuvent être nécessaires pour que la plupart des sujets âgés soient hors de la zone d'insuffisance [3]. Le GRIO se joint à ces recommandations.

Comment prescrire un traitement d'attaque en cas d'insuffisance en vitamine D ?

En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il faut prescrire un traitement « d'attaque » qui permettra de ramener le taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL.

On peut ainsi proposer le schéma d'attaque suivant basé sur la valeur préthérapeutique :

- **si carence en 25-(OH)-vitamine D (< 10 ng/mL)** : quatre prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ;
- **si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 10 & 20 ng/mL** : trois prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ;
- **si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 20 & 30 ng/mL** : deux prises de 100 000 UI espacées de 15 jours.

Ce schéma posologique est indicatif. On peut ainsi utiliser des posologies de 80 000 ou 200 000 UI, en répartissant les prises comme décrit au paragraphe précédent [53,54].

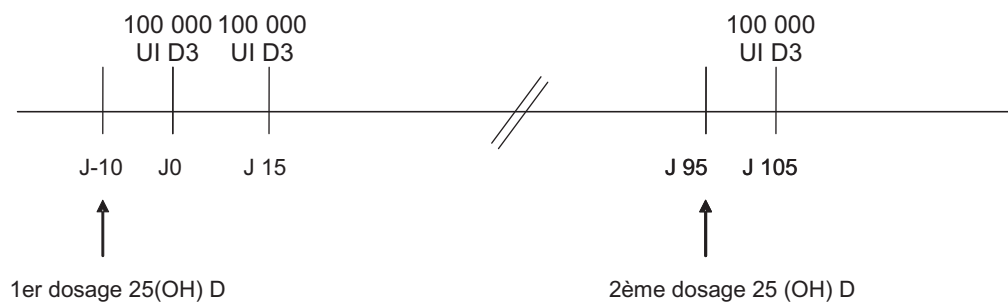
Les posologies fortes (500 000 ou 600 000 UI, une à deux fois par an) ne sont pas recommandées dans l'état actuel des connaissances, un essai avec 500 000 UI ayant abouti paradoxalement à un excès de chutes et de fractures dans le groupe traité par 500 000 UI une fois par an [60].

Faut-il contrôler l'évolution du taux de 25-(OH)-vitamine D sous traitement ?

Lorsqu'un dosage préthérapeutique a été réalisé, il est logique de s'assurer que la correction d'une éventuelle insuffisance ou carence a été obtenue.

Dans ce cas, il est recommandé de doser à nouveau la 25-(OH)-vitamine D trois mois environ après la fin du traitement d'attaque et juste avant la prise suivante s'il s'agit de prises espacées. Ce deuxième dosage sera utile dans la détermination de la posologie du traitement d'entretien qui fera suite au traitement d'attaque. Un deuxième dosage insuffisant peut ainsi conduire à choisir un espacement moindre des doses, une posologie plus élevée, des modalités d'administration différentes.

À titre d'exemple, dans un cas d'insuffisance entre 20 et 30 ng/mL de 25-(OH)-vitamine D, on peut proposer le schéma suivant : Bien sûr, il ne s'agit ici que d'un schéma général, l'exercice de la médecine au cas par cas appelant des adaptations indivi-



duelles. En particulier, les sujets à index de masse corporelle élevé semblent nécessiter des posologies plus élevées pour ramener leur taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessus de 30 ng/mL.

En outre le traitement discontinu peut exposer aussi à un risque de non renouvellement. Pour les sujets qui préfèrent les prises quotidiennes, on peut également proposer en relais du traitement d'attaque de la vitamine D au quotidien, soit trois gouttes de Zyma D[®] (= 900 UI de D3) ou deux à trois gouttes de Sterogyl[®] (= 800 à 1200 UI de D2).

Les aliments enrichis en vitamine D ou l'exposition solaire régulière peuvent-ils couvrir les besoins ?

On voit apparaître des laits et laitages enrichis en vitamine D (*fortified milk* des Anglophones), mais les quantités de vitamine D apportées sont minimales et très loin de couvrir les besoins. D'ailleurs cette pratique, déjà ancienne aux États-Unis, n'a pas fait baisser la prévalence de l'insuffisance vitaminique D [5]. La recommandation est donc de négliger ces aliments enrichis pour le calcul de la posologie à prescrire, et de les considérer comme un apport additionnel minimal.

Le fait d'exposer bras et jambes cinq à 30 minutes par jour (selon la latitude et la saison) peut suffire selon Holick [5]. Soulignons que cette exposition est très rarement effective en France « hexagonale ». L'exposition derrière une vitre est inefficace (car stoppe les UVB) et l'usage de crèmes protectrices rend également l'exposition inefficace. Il faut une exposition dans le maximum des chiffres cités pour les sujets à peau pigmentée [5].

Y a-t-il un risque d'hypercalcémie sous apport vitaminique D médicamenteux ?

Ce risque théorique est celui de l'intoxication vitaminique D. D'après les revues de littérature portant sur les études contrôlées [5,10,23], il faudrait plusieurs jours ou plusieurs semaines de traitement à 100 000 UI/j, soit 100 fois la posologie recommandée pour aboutir à une hypercalcémie.

Des taux de 25-(OH)-vitamine D de l'ordre de 100 à 150 ng/mL sont exceptionnellement accompagnés d'hypercalcémie. Ce n'est qu'autour de 250 ng/mL que l'on a un risque élevé d'hypercalcémie avec des conséquences cliniques [5].

Les posologies recommandées sont donc très éloignées des posologies toxiques (c'est-à-dire génératrices d'hypercalcémie).

Y a-t-il un risque d'hypercalciurie et de lithiase rénale ?

Ce risque n'a pas été exploré de façon extensive.

Il est recommandé de surveiller la calciurie (et la calcémie éventuellement) chez les sujets connus comme étant : hypercalciuriques, lithiasiques, ou porteurs de granulomatose (en particulier sarcoïdose).

Y a-t-il des contre-indications à la prise de vitamine D chez l'adulte ?

Les granulomatoses en poussée sont susceptibles de favoriser la synthèse extrarénale de 1,25-(OH)₂ – vitamine D. Cette situation concerne essentiellement la **sarcoïdose en poussée**. D'autres granulomatoses telles que la granulomatose de Wegener, certains lymphomes, ou des infections à mycobactéries peuvent également susciter un excès de 1- α -hydroxylase extrarénale, et donc de 1,25-(OH)₂ vitamine D. L'hypercalciurie est fréquente dans la sarcoïdose en poussée, mais on peut constater aussi une hypercalcémie, parfois symptomatique, en particulier après exposition solaire (donc surtout l'été) ou après prise de vitamine D. À l'inverse une sarcoïdose bien contrôlée, en particulier si le patient est sous corticoïdes, constitue plutôt une indication à corriger l'insuffisance vitaminique D si elle existe.

L'hypercalciurie **idiopathique**, l'hypercalciurie avec lithiase rénale, les lithiases rénales (même sans hypercalciurie) constituent plutôt des précautions d'emploi que des contre-indications. Il est alors conseillé de surveiller les chiffres de 25-(OH)-vitamine D (et éventuellement de calciurie) sous traitement.

En tout état de cause, il est recommandé d'éviter la carence vitaminique D, même en cas d'hypercalciurie.

Quelle attitude adopter en cas d'hyperparathyroïdie primitive ?

L'hyperparathyroïdie primitive et l'insuffisance vitaminique D sont deux affections fréquentes, en particulier chez les sujets âgés. Là aussi, on doit considérer l'hyperparathyroïdie primitive comme une précaution d'emploi, et non comme une contre-indication. La moitié des patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ont en effet un déficit en vitamine D aggravant l'atteinte osseuse [61].

Une publication rapporte le traitement par vitamine D de 21 cas d'hyperparathyroïdie primitive visant à maintenir le taux de 25-(OH)-vitamine D supérieur à 20 ng/mL. Les auteurs [62] n'ont pas observé d'élévation de la calcémie, ont constaté une baisse significative du taux de parathormone circulante, et dans deux cas, la calciurie s'est élevée.

Il faut surtout insister sur le fait que l'hyperparathyroïdie est normalement une fois diagnostiquée, une situation transitoire. Si cette situation constitue une précaution d'emploi, il est là aussi recommandé d'éviter les carences profondes. D'ailleurs certains auteurs recommandent de donner de la vitamine D aux patients avec hyperparathyroïdie primitive qui ont une calcémie inférieure à 3 mmol/L et une 25-(OH)-vitamine D inférieure à 20 ng/mL. Enfin après parathyroïdectomie, il est nécessaire de donner de la vitamine D pour éviter le *hungry bone syndrome*.

Quelle est la place de la vitamine D dans le traitement de l'ostéoporose ?

La prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose ne se conçoit qu'en association à une **correction des carences et insuffisances vitaminiques D** [63].

La plupart des protocoles thérapeutiques d'essais cliniques sont construits sur le modèle : produit X à tester plus calcium et vitamine D versus placebo plus calcium et vitamine D.

Récemment, Adami et al. ont rapporté les résultats d'une étude observationnelle suggérant qu'une réplétion vitaminique D était nécessaire à une efficacité optimale des médicaments anti-résorbeurs [64].

Comment traiter chez l'insuffisant rénal ?

On retient l'insuffisance rénale pour une clairance **mesurée** de la créatinine inférieure à 60 mL/min [65]. Il est recommandé aux néphrologues de doser la 25-(OH)-vitamine D et de corriger une insuffisance inférieure à 30 ng/mL même chez les patients dialysés [66].

Les dérivés 1 Alpha hydroxylés sont prescrits en deuxième intention (et pas systématiquement) : 1 Alpha* ou 1,25-(OH)₂ – vitamine D (Calcitriol).

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent :

CL Benhamou : honoraires en tant qu'expert, orateur ou investigateur d'Amgen, MSD, Novartis, Roche, Servier, UCB Pharma et Warner-Chilcott
B Cortet : honoraires en tant qu'expert ou orateur d'Amgen, Daiichi-Sankyo, Ferring, Lilly, MSD, Medtronic, Novartis, Roche, Servier, Warner-Chilcott.
Soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur pour Amgen, Lilly, MSD, Novartis, Roche.

JB Gauvain : honoraires en tant qu'orateur d'Amgen, Lipha, Novartis, Roche, Warner-Chilcott.

T Thomas : honoraires en tant qu'expert ou orateur d'Amgen, Daiichi-Sankyo, BMS, GSK, Lilly, Merck, Novartis, Roche, Servier, Warner-Chilcott ; Soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur de Amgen, Chugai, Lilly, Merck, Pfizer, Roche, Servier, Warner-Chilcott.

Le GRIO est une société savante indépendante régie en association loi 1901 avec le soutien institutionnel d'Amgen, Daiichi-Sankyo, Danone, Lunar, Ipsen, Lilly, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Servier, Sanofi-Aventis, Stephanix, Yoplait et Warner-Chilcott.

Références

- [1] Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7: 439-43.
- [2] Benhamou CL. Vitamin D deficiency: preventive measures for this widespread health problem. *Presse Med* 2008;37:187-90.
- [3] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhard P, Fuleihan GEH *et al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- [4] Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P *et al.* Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Med* 2009;38:43-54.
- [5] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N England J Med* 2007;357:266-81.
- [6] Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P *et al.* Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology* 2010;74:27-32.
- [7] Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-72.
- [8] Flicker L, Mead K, MacInnis RJ, Nowson C, Scherer S, Stein MS *et al.* Serum Vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1533-8.
- [9] Schmidlin S, Bioteau C, Detavernier M, Couturuerr P, Gavazzi G. Prévalence de l'hypovitaminose D chez les patients âgés hospitalisés en clinique de gériatrie. *Presse Med* 2010;39:271-2.
- [10] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ *et al.* Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61.
- [11] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25OHD for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
- [12] Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D *et al.* Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010;17(376):180-8.

- [13] Giovanucci E, Liu Y, Hollis B, Rimm E. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-80.
- [14] Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP *et al.* Association of Vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927-35.
- [15] Aloia J, Li-Ng M. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2007;135:1095-6.
- [16] Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutik SR *et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin-D mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
- [17] Garland CF, Comstock GM, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989;18:1176-8.
- [18] Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo JR. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality and all cause mortality in older US adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1595-603.
- [19] Melamed ML, Michos E, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
- [20] Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.
- [21] Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G *et al.* Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann Endocrinol* 2008;69:501-10.
- [22] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PT, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
- [23] Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Haltcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010;21:1121-32.
- [24] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:B3692.
- [25] Benhamou CL, Tourliere D, Gauvain JB, Picaper G, Audran M, Jallet P. Calcitropic hormones in elderly people with and without hip fracture. *Osteoporos Int* 1995;5:103-7.
- [26] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S *et al.* Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
- [27] Aloia J, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:602-9.
- [28] Brazier M, Kamel S, Maamer M, Agbomson F, Elesper I, Garabedian M *et al.* Markers of bone remodelling in the early subject: effects of vitamin D insufficiency and its correction. *J Bone Miner Res* 1995;10:1753-61.
- [29] Jesudason D, Need AG, Horowitz M, O'Loughlin PD, Morris HA, Nordin BE. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone* 2002;31:626-30.
- [30] Heaney R *et al.* Calcium absorption varies within the reference range for serum 25 hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-6.
- [31] Berrut G. Effet de la vitamine D sur la survenue de chutes chez la personne âgée : une revue de la littérature. *Ann Gerontol* 2008;1:27-37.
- [32] Adams J, Hewison M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471-8.
- [33] Yendt E, Kovacs K, Jones G. Secondary hyperparathyroidism in primary osteoporosis and osteopenia: optimizing calcium and vitamin D intakes to levels recommended by expert panels may not be sufficient for correction. *Clin Endocrinol* 2008;69:855-63.
- [34] Souberbielle JC, Body JJ, Lappe J, Plebani M, Schoenfeld Y, Wang T *et al.* Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9:709-15.
- [35] Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman HA *et al.* Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;11:1807-20.
- [36] Ross C, Mansdon J, Aloia J, Brannon P, Clinton S, Durazo-Arvizu R, *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* [ahead of print 2010].
- [37] Bouillon R. Vitamine D et la santé globale. *Presse Med* 2008;38:3-6.
- [38] Editorial. 14th workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:4-6.
- [39] Hollis BW. The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3149-51.
- [40] Elder P, Lewis J, King R, Florkowski C. An anomalous result from gel tubes for vitamin D. *Clinica Chimica Acta* 2009;410:95.
- [41] Stöckl D, Sluss P, Thienpont L. Specifications for trueness and precision of a reference measurement system for serum/plasma 25-hydroxyvitamin D analysis. *Clinica Chimica Acta* 2009;408:8-13.
- [42] Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake A, Hansen KE *et al.* Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3152-7.
- [43] Cavalier E, Wallace M, Knox S, Mistretta V, Cormier C, Souberbielle JC. Serum vitamin D measurement may not reflect what you give to your patients. *J Bone Miner Res* 2008;23:1864-5.
- [44] Binkley N, Drezner M, Hollis BW. Laboratory reporting of 25-hydroxyvitamin D results: potential for clinical misinterpretation. *Clin Chem* 2006;52:2124-5.
- [45] Cavalier E, Huberty V, Cormier C, Souberbielle JC. Overestimation of the 25(OH) vitamin D serum concentration with the automated IDS EIA kit. *J Bone Miner Res* 2011;26:434-6.
- [46] Beauchet O, Allali G, Annweiler C, Berrut G, Maarouf N, Herrmann F *et al.* Does change in gait while counting backward predict the occurrence of a first fall in older adults? *Gerontology* 2008;54:217-23.
- [47] Belaid S, Martin A, Schott AM, Laville M, Le Goaziou MF. La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale. *Presse Med* 2008;37:201-6.
- [48] Hollis BW. Circulating 25OHD levels indicative of vitamin D insufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake. *J Nutr* 2005;135:317-22.
- [49] Ensrud K, Ewing S, Fredman L, Hochberg M, Cauley J, Hillier T *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5266-73.
- [50] Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP *et al.* The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649-50.
- [51] Mulligan GA, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 2010;25:928-30.
- [52] Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-8.
- [53] Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-91.
- [54] Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'erasmo E *et al.* Short- and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3015-20.
- [55] Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D *et al.* Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining

- circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:677-81.
- [56] Recker R, Lips P, Felsenberg D, Lippuner K, Benhamou L, Hawkins F *et al.* Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1745-55.
- [57] Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis? *Osteoporos Int* 2007;18:401-7.
- [58] Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3^e édition. Tec et Doc; 2001.
- [59] Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3430-5.
- [60] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D *et al.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
- [61] Velayoudom-Cephise FL, Foucan L, Soudan B, Cardot-Bauters C, Vantghem Marie-Christine, D'herbomez M *et al.* La moitié des patients atteints d'hyperparathyroïdies primaires ont un déficit en vitamine D aggravant l'atteinte osseuse. *Presse Med* 2011; 40:e120-7.
- [62] Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2122-6.
- [63] Cortet B. Ostéoporose post-ménopausique : prise en compte des facteurs de risque des recommandations de l'Afssaps par les médecins généralistes. *Presse Med* 2009;38:1213-9.
- [64] Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE *et al.* Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:239-44.
- [65] Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F, Corman B, Boulanger E. Vieillesse rénale : facteurs de risque et néphroprotection. *Presse Med* 2009;38:1667-79.
- [66] KDIGO. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76:S1-130.