

Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte.

Recommendations of the Moroccan Society of Rheumatology on vitamin D in Adults.

Fatima Ezzahra Abourazzak¹, Hamza Khazzani², Samia Mansouri³, Sanae Ali Ou Alla⁴, Fadoua Allali⁵, Abdellah El Maghraoui⁶, Saloua Larhrissi⁷, Redouane Niamane⁸, Wafae Rachidi⁹, Linda Ichchou¹⁰.

1 Service de rhumatologie, CHU Hassan II, Fès-Maroc.

2 Hôpital Mohammed V, Sefrou-Maroc.

3 Centre Régional de Rééducation et d'Orthopédie Al Farabi, Oujda-Maroc.

4 Hôpital provincial de Khouribga - Maroc

5 Service de Rhumatologie, Hôpital El Ayachi, Salé - Maroc.

6 Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'Instruction, Mohammed V, Rabat - Maroc.

7 Cabinet de Rhumatologie privé, N°336, Av. Mohammed V, passage Palmeraie, 1^{er}ét., Rabat - Maroc.

8 Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire Avicennes, Marrakech - Maroc.

9 Service de Rhumatologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca – Maroc.

10 Service de rhumatologie, CHU Mohammed V, Oujda-Maroc.

Rev Mar Rhum 2016;35: 3-15

Résumé

Devant la constatation d'un abus de prescription du dosage de la vitamine D, et pour des raisons d'économie de santé, la Société Marocaine de Rhumatologie a élaboré des recommandations pour contrôler ces dépenses de biologie médicale, définir la population cible chez qui un dosage est indiqué et chez qui une supplémentation a une efficacité prouvée, et établir un protocole thérapeutique adapté à notre contexte marocain. Un groupe de travail constitué de rhumatologues hospitalo-universitaires et hospitaliers, a été chargé de la rédaction de ces recommandations à partir d'une synthèse de la littérature et des recommandations des sociétés savantes en l'adaptant au contexte national. L'hypovitaminose D a une forte prévalence au Maroc. Elle expose à des risques musculo-squelettiques établis et prouvés. Les recommandations sont axées sur les valeurs seuils pour définir une insuffisance ou carence en vitamine D, et mettent le point sur les indications du dosage vitaminique D et la stratégie thérapeutique pour atteindre un taux optimal en vitamine D. Le traitement comprend un traitement d'attaque qui vise à ramener le taux de vitamine D aux valeurs recommandées, suivi d'un traitement d'entretien visant à entretenir cette valeur recommandée.

Mots clés : Vitamine D; Insuffisance; Traitement; Recommandations; Maroc

Abstract

In front of an abuse of prescription of vitamin D dosage, and because of health economic reasons, the Moroccan Society of Rheumatology has developed guidelines to limit vitamin D dosage to patients at risk of vitamin D insufficiency and establish a treatment protocol adapted to our Moroccan context. A working group including university hospital and hospital rheumatologists was responsible for writing these guidelines from a literature synthesis, and adapting these recommendations to the national context. Vitamin D insufficiency has a high prevalence in Morocco. It exposed to proven musculoskeletal risks. The guidelines are focusing on threshold values for defining a vitamin D deficiency or insufficiency, and put the point on dosing indications and therapeutic strategy for reaching optimal levels of vitamin D. The treatment aims to bring the amount of vitamin D in the recommended values, followed by a maintenance regimen in order to keep this recommended value.

Key words : Vitamin D ; Insufficiency ; Treatment; Guidelines; Morocco

RECOMMANDATIONS

Ces dernières années, le thème de la vitamine D a nourri de nombreuses publications sur ses effets osseux et extra-osseux laissant croire que la vitamine D n'est pas une simple vitamine mais plutôt une « potion magique » qui peut guérir différents états pathologiques allant du traitement d'une dépression jusqu'au traitement des cancers et la réduction de la mortalité de façon générale [1]. Devant ces constats, qui restent supposés et non prouvés, un abus de demande du dosage de la vitamine D est constaté avec un surcoût conséquent de la santé publique. Dans ce contexte, la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) a élaboré des recommandations dans l'objectif de maîtriser ces dépenses médicales, permettant de proposer aux professionnels de santé une synthèse des données actuelles permettant de définir la population adulte cible pour laquelle un dosage de la vitamine D est nécessaire et d'établir un protocole thérapeutique en cas de déficit vitaminique adapté au contexte marocain, en prenant en compte les molécules disponibles dans notre pays.

MÉTHODOLOGIE DE TRAVAIL

Un groupe de travail a été constitué de 4 rhumatologues hospitalo-universitaires (CHU Hassan II de Fès, CHU Mohammed V d'Oujda) et hospitaliers (Hôpital provincial de Sefrou et d'Oujda). Un rapporteur a été désigné par la SMR pour coordonner le travail du groupe. Le groupe de travail a été chargé de synthétiser les données de la littérature scientifique, et il s'est basé sur les recommandations de nombreuses sociétés savantes (GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur Les Ostéoporoses, IOF International Osteoporosis Foundation, ESCEO : European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, US : Endocrine Society, IOM : Institute Of Medicine, AGS : American Geriatric Society, AGA : American Gastroenterology Association et Institute of Medicine Dietary Reference Intakes) pour la rédaction des recommandations. La 1ère version rédigée de ces recommandations a été soumise à un groupe de lecture constitué de rhumatologues de mode d'exercice hospitalo-universitaire, hospitalier, et libéral. Celui-ci a été consulté par courrier, et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations (en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité). Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction de la version finale des recommandations. Celle-ci a été soumise à un comité de validation en vue de vérifier le respect de la méthodologie d'élaboration, des termes de référence et du canevas standard.

INSUFFISANCE EN VITAMINE D

Définition

La concentration sérique de la 25-hydroxy-vitamine D (25OHD) est le marqueur consensuel du statut vitaminique D. Il faut insister pour la 25OHD sur la notion de valeurs « souhaitables » ou « recommandées » plutôt que de valeurs « normales » ou « de référence ».

Les experts considèrent tous qu'il faut déterminer les concentrations de 25OHD au dessous et au dessus desquelles il peut exister des effets délétères d'un manque ou d'un excès de vitamine D, ou bien les concentrations de 25OHD pour lesquelles on profitera au mieux des effets bénéfiques de la vitamine D en se basant le plus possible sur les études d'intervention [2]. Ainsi ils définissent une « carence » en vitamine D par une concentration inférieure à 10 ng/mL (possiblement associée à l'ostéomalacie). Le seuil retenu pour définir le statut de déficit et/ou d'insuffisance en cette vitamine est de 30 ng/mL (constatation d'effets osseux délétères) [3-6]. La limite supérieure acceptable pour définir un statut vitaminique D satisfaisant se situe entre 60 et 80 ng/mL. Elle est par ailleurs suffisamment éloignée de la concentration minimale associée à une possible intoxication à la vitamine D fixée à 150 ng/mL [7]. Le GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses) retient pour définir une carence ou une insuffisance en vitamine D les seuils représentés dans le Tableau 1 [3].

Nous adoptons ces mêmes valeurs proposées par le GRIO pour définir une insuffisance ou une carence en vitamine D et nous nous baserons sur ces seuils pour définir le schéma thérapeutique.

Prévalence

La fréquence de l'hypovitaminose D est particulièrement élevée au Maroc où plus de 90% des femmes sont concernées [8-10]. Cette situation n'est toutefois pas propre au Maroc. En effet, plus de 80% des Français sont également touchés [11], et à l'échelle mondiale, on estime qu'un milliard de personnes auraient un déficit [1].

De nombreuses études épidémiologiques en population générale ont également permis d'identifier les différents déterminants du statut vitaminique D [2, 12]. Ces déterminants sont soit modifiables (ceux liés aux modes de vie ou à l'alimentation), soit non modifiables (ceux liés à l'âge, au sexe, au phototype, à la localisation géographique et à la saison). Les connaître permet d'identifier les patients et les sujets à risque de déficit en

Tableau 1 : Valeurs recommandées de la vitamine D selon le GRIO [3].

| | Taux de 25OHD | |
|-------------------------------------|---------------|----------|
| | 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 |

vitamine D qui pourraient bénéficier d'une supplémentation en vitamine D. La production endogène de vitamine D par la peau diminue considérablement avec l'âge [13]. La génétique peut également influencer le statut vitaminique [2]. La pigmentation mélanique réduit aussi la synthèse de vitamine D [14].

La pratique d'activités en plein air, ainsi que la durée et l'horaire de l'exposition solaire, ont aussi une influence non négligeable. La localisation géographique et la saison sont également des facteurs déterminants [12]. De part sa position géographique, le Maroc étant situé entre le 22^e et le 35^e parallèles nord, offre un ensoleillement globalement satisfaisant, surtout pour les régions du sud, pour une synthèse cutanée suffisante en vitamine D [15]. Au Maroc, l'hypovitaminose D est liée au mode de vie ne favorisant pas l'exposition solaire, particulièrement en rapport avec les vêtements couvrants et le faible temps passé en extérieur [8]. Des données récentes indiquent que l'obésité est liée à l'hypovitaminose D [16, 17]. Cette liaison pourrait être expliquée par un défaut d'exposition solaire, par les habitudes alimentaires, mais aussi par la biodisponibilité de la vitamine D qui, étant soluble, se trouve « piégée » dans le tissu adipeux. Au Maroc, l'obésité a progressé rapidement et particulièrement chez les femmes (environ deux femmes sur trois sont en surpoids et une sur trois est obèse) [18-20].

Au Maroc, malgré la latitude globalement favorable, la prévalence de l'hypovitaminose D reste élevée. Ceci pourrait être expliqué par différents facteurs : le mode de vie ne favorisant pas l'exposition solaire, le phototype foncé dans de nombreuses régions du pays, le manque en aliments enrichis en vitamine D, ainsi que la prévalence élevée de l'obésité.

Manifestations cliniques de l'hypovitaminose D

Les manifestations cliniques de l'hypovitaminose D dépendent de la sévérité et la durée de l'insuffisance. La majorité des patients ayant une insuffisance légère à

modérée en 25OHD entre 15 et 20 ng/mL (37,5 à 50 nmol/L) sont asymptomatiques. Les patients qui ont une carence vitaminique D (< 10 ng/mL ou < 25 nmol/L) peuvent avoir un tableau clinique arthromyalgique associant (en fonction du degré de la carence) une fatigue chronique à des douleurs musculaires, articulaires et osseuses. Les douleurs musculaires s'accompagnent d'une sensation de faiblesse musculaire pouvant aller jusqu'à l'impotence fonctionnelle majeure sans aucun signe neurologique déficitaire [21]. Les patients qui ont une carence vitaminique D profonde et prolongée peuvent développer une ostéomalacie en particulier chez les sujets âgés vivant en institution [3, 22]. Cependant, une authentique ostéomalacie est rare de nos jours.

A quels risques expose l'hypovitaminose D ?

Risques musculo-squelettiques

Les risques musculo-squelettiques de l'hypovitaminose D ont été établis et prouvés par plusieurs études interventionnelles randomisées [3, 21, 23-35].

- Ostéomalacie : Elle correspond à un défaut de minéralisation osseuse avec un tissu osseux qui devient fragile et le risque de fracture est important. L'étiologie la plus fréquente des ostéomalacies est la carence en vitamine D. Une concentration de 25OHD inférieure à 10 ng/mL (< 25 nmol/L) est constamment retrouvée au cours de l'ostéomalacie carencielle.

- Ostéoporose et fractures osseuses : L'insuffisance en vitamine D est génératrice d'ostéoporose essentiellement par l'intermédiaire de la réaction parathyroïdienne qui s'en suit. Des données suggèrent un rôle propre de l'insuffisance ou de la carence en vitamine D dans la physiopathologie de l'ostéoporose. Une étude marocaine a montré que la carence en vitamine D multiplie par 9 le risque d'avoir une fracture vertébrale asymptomatique [9].

- Chutes avec risque de fracture : Grâce à son récepteur VDR (Vitamin D Receptor) présent sur les myocytes, la 1,25(OH)₂ vitamine D augmente la surface des fibres musculaires et la disponibilité du calcium cytosolique.

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. Cependant, aucune relation de causalité entre cette hypovitaminose et les risques extra-osseux qui lui sont associés n'a jamais été prouvée selon les règles les plus strictes de « l'Evidence-Based Medicine ». D'autres études à l'échelle

RECOMMANDATIONS

internationale sont indispensables pour démontrer le rôle potentiel de l'insuffisance en vitamine D dans l'apparition des risques extra-osseux. Parmi ces risques extra-osseux, nous retrouvons :

- Cancer : Colorectal, sein, prostate, pancréas, poumons, etc. L'effet anti-tumoral serait lié au fait que la forme active de la vitamine D (1,25(OH)₂D) régulerait des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. La vitamine D pourrait également avoir un effet anti-angiogénique et pro-apoptotique.

- Système immunitaire : La vitamine D est un puissant immunomodulateur jouant probablement un rôle dans le contrôle du système immunitaire et de l'auto-immunité. Le VDR est exprimé à la surface des lymphocytes T et B, des macrophages et des cellules dendritiques.

- Morbi-mortalité cardiovasculaire (en particulier celle liée à l'hypertension artérielle) : La 1,25(OH)₂D agirait directement, par l'intermédiaire des VDR sur les cardiomyocytes et les muscles lisses des vaisseaux sanguins. Par ailleurs, l'hyperparathyroïdie secondaire liée à l'insuffisance en vitamine D, est associée à des effets sur les vaisseaux avec hypertension artérielle, et à des effets sur le myocarde avec hypertrophie myocardique.

- Infections : La 1,25(OH)₂D entraîne une modulation de la réponse immunitaire (par l'intermédiaire du VDR exprimé par les lymphocytes, les macrophages et les cellules dendritiques) réduisant ainsi le risque d'infection.

- Autres : D'autres données suggèrent un lien entre l'hypovitaminose D et différentes pathologies comme l'Alzheimer, la dépression, le diabète type 2, la schizophrénie, l'arthrose, les dyslipidémies et aussi avec la réduction de la mortalité de façon générale.

Chez qui effectuer le dosage de la vitamine D ?

Il existe de nombreuses publications sur les effets potentiels, prouvés ou supposés, de la vitamine D avec comme conséquence une croissance exponentielle des prescriptions du dosage de la 25OHD entraînant un surcoût de santé publique significatif. Néanmoins, ce dosage ne semble pas justifié dans un grand nombre de situations cliniques et est à réserver à quelques indications bien identifiées. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande de réserver le dosage de cette vitamine au diagnostic d'ostéomalacie, aux mentions des AMM des médicaments de l'ostéoporose et à certaines situations particulières : personnes âgées faisant des chutes à répétition, suivi ambulatoire de l'adulte ayant bénéficié

d'une transplantation rénale et traitement chirurgical de l'obésité chez l'adulte [23]. Ces indications ont toutefois été jugées trop restrictives par de nombreux experts [36, 37] car elles ignorent à la fois la pratique clinique et l'avis des sociétés savantes et groupes d'experts internationaux.

Nous recommandons de doser la 25OHD dans toutes les situations à risque d'ostéopathie fragilisante :

- l'ostéoporose, et non seulement dans le cas de l'ostéomalacie
- la prise de traitements inducteurs d'ostéoporose (par exemples : corticoïdes à forte dose, anti-aromatases, analogues de la GnRH)
- la survenue de pathologies potentiellement inductrices d'ostéoporose
- chez tous les patients ayant une fonction rénale altérée dans toutes les situations de malabsorption intestinale
- lors d'une exploration d'une anomalie du métabolisme phosphocalcique.

Comment effectuer le dosage de la vitamine D ?

Le prélèvement doit être pratiqué sur du sang veineux, à jeun, et gardé à l'abri de la lumière. L'analyse biologique doit comprendre le dosage des 2 formes de la vitamine D (25OHD₃ et 25OHD₂). Par ailleurs, et quelle que soit la méthode de dosage adoptée, une étape de dissociation complète de la 25OHD des protéines porteuses est nécessaire afin de pouvoir la quantifier avec exactitude [38, 39]. Les techniques de dosage de la 25OHD peuvent être classées en méthodes dites « compétitives immunologiques » (enzymo-immunologiques ou méthodes lumino-immunologiques) qui sont les plus répandues, et en méthodes séparatives, non immunologiques (basées sur la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplée ou non à la spectrométrie de masse). Celles-ci sont plus exactes mais plus coûteuses et actuellement réservées à des laboratoires spécialisés ou de recherche [23].

Par ailleurs et jusqu'à une période très récente, il n'existait pas de méthode de référence pour le dosage de la 25OHD ni de standard international, ce qui rendait difficile la standardisation et la comparaison des méthodes et était à l'origine des différences de mesures observées entre laboratoires et entre méthodes. Aujourd'hui, une méthode de référence consensuelle basée sur la HPLC couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS/MS) est bien définie et s'impose de plus en plus comme une méthode de choix dans les laboratoires cliniques [40-42]. Cette technique permet une quantification exacte et précise

aux concentrations critiques définissant l'insuffisance en vitamine D ainsi qu'une quantification séparée de la 25OHD3, la 25OHD2 et leur épimère respectif.

En définitive, il n'existe pas au Maroc à l'heure actuelle une méthode de dosage standardisée, ce qui rend difficile l'établissement des valeurs de référence, et réduit la comparabilité entre les résultats. Nous recommandons donc de toujours effectuer les contrôles dans le même laboratoire ou dans un laboratoire qui utilise une technique de dosage identique.

Qui traiter ?

Sans dosage préalable indispensable.

Le GRIO recommande de traiter les sujets de plus de 65 ans sans dosage préalable indispensable de la vitamine D [3], en particulier ceux avec une autonomie très réduite. Le dosage pourrait être nécessaire dans des situations particulières chez des patients âgés dits à profil fragile (Par exemple : chuteurs, myalgies, découverte d'une insuffisance rénale ou d'une hypocalcémie, corticothérapie envisagée). 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.

C'est ainsi que nous recommandons de traiter les sujets âgés (de plus de 65 ans), les sujets en institution, et les malades souffrant de pathologies chroniques confinés chez eux à risque de déficit en vitamine D sans confirmation biologique préalable.

Lorsqu'un dosage est pratiqué ?

Il est recommandé de traiter les sujets ayant une carence ou une insuffisance objectivée par un dosage vitaminique selon les seuils mentionnés plus haut [3].

Objectif du traitement

Valeurs recommandées

Il n'y a pas à ce jour de consensus parfait sur ces valeurs recommandées. Celles-ci sont établies selon les études en fonction d'un critère clinique (incidence des chutes et des fractures, etc.) ou d'un critère biologique (élévation du taux de la PTH, élévation des marqueurs biologiques du remodelage osseux, etc.). Les valeurs présentées dans le Tableau 2 sont celles proposés par l'IOF (International Osteoporosis Foundation) afin de prévenir les différents risques auxquels expose l'hypovitaminose D [33].

Tableau 2 : Définitions de l'IOF 2013 des seuils vitaminiques D et leurs impacts sur l'os.

| | Taux sérique de 25OHD | Impact sur l'os |
|-------------------|---------------------------------|---|
| Carence | < 25 nmol/L < 10 ng/mL | Défaut de minéralisation |
| Insuffisance | < 50 nmol/L < 20 ng/mL | Augmentation du remodelage osseux et/ou de la PTH |
| Taux optimaux | 50 - 75 nmol/L 20 - 30 ng/mL | Remodelage osseux et PTH normaux |
| | > 75 nmol/L 30 ng/mL | Taux cible chez les sujets âgés fragiles |
| Limite supérieure | 125 nmol/L 50 ng/mL | Effets secondaires potentiels |

Apports recommandés

Pour atteindre les taux optimaux de vitamine D, les sociétés savantes (GRIO, ESCEO, IOM, IOF, US Endocrine Society...) recommandent des doses comprises entre 800 et 1000 UI/jour, et ce en dehors de toute pathologie [24, 25, 43].

Nous recommandons selon les données de la littérature internationale des apports quotidiens de vitamine D entre 800 et 1000 UI/j en dehors de toute pathologie. Cependant, ces apports semblent être sous estimés, 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.

Comment traiter?

Les sources naturelles de vitamine D :

- Synthèse cutanée : la synthèse cutanée via une exposition aux rayons ultra-violetts représente 90% des sources de vitamine D. Cette synthèse cutanée est très variable et dépend, de l'âge, de la masse grasse, de l'utilisation de crèmes solaires, des habitudes vestimentaires, de la saison, de la latitude, de l'horaire d'exposition solaire et surtout de la pigmentation cutanée de chacun. Plusieurs schémas concernant l'exposition solaire ont été proposés. Actuellement, il est recommandé d'exposer au soleil les bras et les jambes, durant 5 à 30 minutes entre 10h et 15h, deux fois par semaine, au printemps, été et automne [44]. L'exposition aux UVB est une façon simple d'augmenter la synthèse de la 25OHD et n'expose pas à un risque d'intoxication. La limite de cette recommandation est le risque de cancer cutané dans certaines situations cliniques. Une précaution particulière doit être prise en cas de maladies génétiques prédisposant aux cancers cutanés, contre-indiquant l'exposition solaire (par exemple : xeroderma

RECOMMANDATIONS

pigmentosum), en cas de lésions précancéreuses (par exemple: kératose actinique), en cas de noevus multiples, ou en cas de maladie photosensibilisante (par exemple: lupus, rosacée) ou de médicaments photosensibilisants (par exemple: quinolones, kétoprofène, amitriptyline). Au moindre doute, l'avis du dermatologue doit être sollicité.

Nous recommandons d'exposer au soleil bras et jambes durant 5 à 30 minutes entre 10h et 15h deux fois par semaine au printemps, été et automne.

- Alimentation : les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits peu courants dans l'alimentation quotidienne. Nous présentons en annexe les aliments les plus riches en vitamine D selon l'Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), avec leur teneur en microgramme et en unité internationale (Annexe 1) [45]. Cependant l'alimentation ne suffit pas pour obtenir le taux optimal désiré d'au moins 30 ng/mL de 25OHD. Nous incitons donc les pouvoirs publics à enrichir, avec des doses adaptées, certains aliments (par exemple: les produits laitiers, la farine et les huiles). En attendant, il s'avère indispensable d'avoir recours à une supplémentation par la vitamine D pharmaceutique, surtout en cas d'insuffisance.

La supplémentation pharmacologique

a. Vitamine D2 (Ergocalciférol) ou D3 (Cholécalciférol) ?

Les experts recommandent une supplémentation par la D3 plutôt que la D2 en raison de sa demi vie qui est plus longue. Ceci est expliqué par la faible affinité de la vitamine D2 à la protéine porteuse DBP (D-Binding-Protein), réduisant ainsi sa demi-vie par rapport à la vitamine D3 [46]. La prise espacée de vitamine D3 permettrait d'augmenter la concentration de 25OHD de façon plus importante et plus prolongée que la D2 [47]. En revanche, en cas de prise journalière, les deux formes semblent équivalentes [48].

Au Maroc, nous disposons de la vitamine D3 en gouttes (Vital-D3® flacon contenant 500 gouttes de 200 UI chacune), en ampoule buvable (D-CURE® quatre ampoules contenant 25000 UI chacune), et de la vitamine D2 sous une seule forme : Stérogyl 15H® : 600 000UI /1.5ml. Une nouvelle présentation vient d'avoir l'AMM : Ergogyl® 200 000UI /0,5ml, en raison des cas rapportés d'intoxication par le Stérogyl chez les nourissons avec une évolution fatale chez certains d'entre eux [49]. Cependant, elle n'est pas encore disponible dans les pharmacies d'officine. Nous présentons en annexe une

liste non exhaustive de préparations pharmacologiques de vitamine D2 ou D3 disponibles au Maroc ou à l'étranger (Annexe 2). Nous invitons l'industrie pharmaceutique à élargir l'arsenal thérapeutique de la vitamine D3 et les pouvoirs publics à accélérer les procédures d'obtention de l'AMM pour les différentes formes soumises pour approbation pour permettre aux médecins marocains d'avoir à leur disposition un large choix qui permettra une prise en charge optimale des patients.

b. Quelles modalités d'administration ?

La fréquence d'administration idéale est celle qui combine la meilleure observance à la meilleure efficacité. La majorité des auteurs ont montré une efficacité comparable entre la prise quotidienne et ponctuelle de la vitamine D, à condition que l'administration par doses ponctuelles ne soit pas trop espacée dans le temps (hebdomadaire ou mensuelle) [50, 51]. Il est recommandé que la prise se fasse par voie orale au milieu du repas étant donné qu'il s'agit d'une vitamine liposoluble [52]. La forme injectable de vitamine D n'a d'intérêt que lorsque la voie orale n'est pas possible (syndrome de malabsorption ou de nutrition parentérale par exemple).

c. Quelle dose ?

Pour toute supplémentation orale de 100 UI par jour de vitamine D3 durant 20 semaines, le taux sérique de 25OHD augmente approximativement de 0,7 à 1 ng/mL (1,75 à 2,5 nmol/L). Cette augmentation est d'autant plus importante que le taux sérique de 25OHD est plus faible [53]. 1000 UI de vitamine D3 par jour pendant 3 à 4 mois permettent d'augmenter les concentrations de 25OHD de 10 ng/mL (25 nmol/L) [54]. Il faut utiliser des doses de vitamine D plus importantes chez les sujets obèses (2 à 3 fois), les sujets âgés, et les sujets mélanodermes [55]. Les fortes doses ne sont pas recommandées (300 000 à 500 000 UI). Elles seraient responsables de la dégradation de la 1,25(OH)2D ; et auraient aussi un effet bénéfique rapide sur les performances physiques améliorant la mobilité et favorisant ainsi la survenue de chutes et de fractures [56, 57].

Les sociétés savantes GRIIO, ESCEO, IOF, US Endocrine Society, IOM, AGS et Institute of Medicine Dietary Reference Intakes s'accordent globalement sur les guidelines dans le traitement de l'hypovitaminose D. En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il faut prescrire un traitement «d'attaque» qui permettra de ramener le taux de 25OHD au-dessus de la valeur cible recommandée (30 ng/mL). Un traitement d'entretien sera

entrepris par la suite pour maintenir le taux de la vitamine D dans les valeurs recommandées.

c.1. Traitement d'attaque

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés, mais la plupart des experts se basent en partie sur les propositions de Holick [44] :

- En cas de carence en 25OHD ≤ 10 ng/mL (≤ 25 nmol/L): quatre prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jours.

- En cas d'insuffisance en 25OHD entre 10 et 20 ng/mL (25 à 50 nmol/L): trois prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jours.

- En cas d'insuffisance en 25OHD entre 20 et 30 ng/mL (50 à 75 nmol/L): deux prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jours.

En adaptant ces recommandations aux spécialités disponibles au Maroc, nous proposons les recommandations suivantes qui sont représentées dans le Tableau 3.

c.2. Traitement d'entretien

La posologie journalière recommandée est autour d'une dose moyenne de 800 à 1200 UI/j, qui peuvent être apportées sous plusieurs formes allant d'une administration quotidienne à trimestrielle :

- 800 à 1200 UI / jour de vitamine D2 ou de vitamine D3
- 5600 à 7000 UI / semaine de vitamine D3
- 25 000 UI / mois de vitamine D3

- 100 000 UI de vitamine D3 tous les 2 à 3 mois

En adaptant ces recommandations aux spécialités disponibles au Maroc, nous recommandons l'un des schémas suivants:

- Une ampoule de 25 000 UI de D-CURE® par mois ;

- Quatre à six gouttes par jour de Vital D3® ;

- Ergogyl® 200 000UI / 0,5 ml : La moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) tous les 3 mois.

- Les ampoules de Stérogyl® 600000 UI ne sont pas adaptées pour le traitement d'entretien du fait de leur forte teneur en vitamine D.

D'autres spécialités permettant d'apporter ces doses journalières de vitamine D3, existent sous forme d'association de calcium et de vitamine D3 (Annexe 3). Il est impératif avant de les prescrire d'évaluer préalablement les apports calciques alimentaires par l'auto-questionnaire de Fardellone pour réserver ces spécialités aux patients ayant des apports calciques insuffisants. Cet auto-questionnaire est disponible via le lien (<http://www.rhumato.info/Fardellone.htm>). Une version arabe validée est présentée en annexe (Annexe 4).

Le Tableau 3 résume les recommandations marocaines pour le traitement de l'hypovitaminose D en se basant sur les produits disponibles au Maroc.

Risques du traitement

Aux doses recommandées, la supplémentation vitaminique D est très bien tolérée. L'intoxication à la vitamine D

Tableau 3: Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour le traitement de l'hypovitaminose D chez l'adulte.

| | Taux de 25OHD en ng/mL | | | |
|---------------------------------|--|---|--|--|
| | 25OHD ≤ 10 | 10 < 25OHD ≤ 20 | 20 < 25OHD < 30 | Traitement d'entretien |
| D CURE® 25 000 UI | Deux ampoules par semaine pendant huit semaines | Deux ampoules par semaine pendant six semaines | Deux ampoules par semaine pendant quatre semaines | Une ampoule mensuelle |
| Vital D3® 200 UI | Dix à vingt gouttes par jour pendant trois mois | Cinq à dix gouttes par jour pendant trois mois | Cinq gouttes par jour pendant trois mois | Quatre à six gouttes par jour |
| Ergogyl® 200 000 UI | Deux prises de la totalité de l'ampoule espacées d'un mois | Trois prises de la moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 jours | Une ampoule en une seule prise | La moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) tous les 3 mois |
| | Quatre prises de la moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 jours | | Deux prises de la moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 jours | |
| Sterogyl® 600 000 UI | Deux prises du tiers de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 200 000 UI) espacées d'un mois | | Le tiers d'une ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 200 000 UI) en une seule prise | — |

RECOMMANDATIONS

est extrêmement rare. Elle a été observée pour des concentrations de 25OHD très élevée (≥ 150 ng/mL ou 374 nmol/L) [58]. Elle conduit à une hypercalciurie avec un risque de lithiase urinaire, et à une hypercalcémie avec hyperphosphatémie. Des cas d'hypersensibilité à la vitamine D ont été rapportés lors de l'administration de vitamine D chez des sujets ayant des maladies granulomateuses (sarcoïdose, tuberculose et lymphome), du fait de la production extra-rénale de 1,25(OH)₂D par les macrophages. Cependant, ces patients doivent avoir des concentrations de 25OHD maintenus entre 20 et 30 ng/mL pour prévenir la carence en vitamine D et l'hyperparathyroïdie secondaire.

L'administration de 10 000 UI par jour de vitamine D3 pendant 5 mois n'a pas occasionné d'effets indésirables et cette dose est considérée comme la limite supérieure de sécurité [7, 59].

Y-a-t-il un intérêt à refaire le dosage ? Suivi du traitement

Quand monitorer ?

Le suivi est recommandé pour s'assurer de l'efficacité du traitement dans les situations suivantes :

- Ostéomalacie, hyperparathyroïdie
- La prise de traitements ou en cas de pathologies potentiellement inductrices d'ostéoporose
- Ostéoporose avec une valeur anormale de la vitamine D objectivée lors du bilan préthérapeutique.
- Chez tous les patients ayant une fonction rénale altérée
- Dans toutes les situations de malabsorption intestinale
- Chez les sujets nécessitant une forte dose supérieure à 2000 UI/j de vitamine D.

Comment monitorer ?

En cas d'un traitement journalier, l'efficacité du traitement est vérifiée par un dosage de [25OHD] 3 à 4 mois après l'introduction. En cas de doses espacées (en l'absence d'hypovitaminose D) : On attendra 2 ou 3 cycles sous ce traitement « d'entretien » et on dosera la 25OHD juste avant la prise suivante. En cas d'hypovitaminose D (insuffisance ou carence) le contrôle de la vitamine D se fera 3 mois après la dernière prise du traitement d'attaque et juste avant la prise suivante [3]. Ensuite, un contrôle annuel afin de vérifier la bonne compliance du patient peut s'envisager.

Que faire en cas d'échec du traitement?

En cas de persistance de l'hypovitaminose D après traitement, il faut s'assurer que le contrôle et le bilan initial sont faits avec la même technique, que le dosage inclut D2 et D3, et que l'adhérence au traitement est assurée.

Devant une situation d'échec thérapeutique inexplicé, nous proposons des modifications thérapeutiques, isolées ou associées : Augmenter les doses, réduire l'intervalle entre les prises, changer de forme (D2 par D3), ou changer la modalité de prise (préférer la modalité journalière).

En dehors de toute erreur technique, pour les patients ne répondant pas à la supplémentation malgré une bonne observance, il faut vérifier l'absence de malabsorption.

Situations particulières

Sujets âgés, en institution, et patients atteints de maladies chroniques confinés chez eux:

Il faut traiter systématiquement avec de la vitamine D, sans dosage préalable, toute personne âgée de plus de 65 ans, et toute personne vivant à domicile ou en institution, à la dose d'au moins 800-1000 UI/jour, ou par la prise d'une ampoule buvable mensuelle à 25 000 UI ou trimestrielle à 100 000 UI. Il est recommandé de traiter après dosage de la vitamine D les personnes âgées particulièrement à risque de chute ou de fracture.

Femme enceinte : chez la femme enceinte, la carence en vitamine D est très fréquente. Des études suggèrent une association entre un déficit en vitamine D et une augmentation du risque de pré-eclampsie, de diabète gestationnel et de césarienne chez la femme enceinte [60-62], et chez le nouveau-né de petit poids de naissance, de prématurité, d'hypocalcémie, de rachitisme et de diabète de type 1 [63, 64-66]. Cependant, des études interventionnelles randomisées sont nécessaires pour pouvoir ce lien, ainsi que pour déterminer le timing adéquat (avant la conception, premier trimestre, ou dernier trimestre) et la posologie nécessaire pour prévenir ces complications materno-fœtales.

Il est recommandé de consommer dès le début de la grossesse des aliments riches en vitamine D (poissons gras notamment, tels que la sardine ou le saumon). La supplémentation en vitamine D est actuellement systématique en France avec une dose unique de 100 000 UI de vitamine D au septième mois de grossesse [63, 67].

Au Maroc, en tenant compte de la prévalence élevée de l'hypovitaminose D, et de l'absence d'augmentation du risque de toxicité, nous recommandons de compléter systématiquement les femmes enceintes par 25 000 UI de

vitamine D3 par mois pendant les trois derniers mois de grossesse (D-CURE® 25 000 UI), ou à défaut par une dose unique de 100 000 UI de vitamine D2 au septième mois de grossesse (la moitié de l'ampoule d'Ergogyl® 200 000 UI).

Malabsorption digestive : la posologie et la durée nécessaires de vitamine D orale varient selon les patients en fonction du degré de leur malabsorption. Si les apports calciques sont également insuffisants, le citrate de calcium est préféré au carbonate de calcium en raison de sa meilleure absorption. De fortes doses orales de calcium et de vitamine D sont recommandées par l'American Gastroenterology Association (AGA) : 2 à 3 fois supérieures aux doses habituelles (1000 à 2000 UI/j de vitamine D). Les patients qui restent déficients ou insuffisants malgré des doses élevées de vitamine D, devront être traités par les métabolites hydroxylés de la vitamine D qui sont mieux absorbés, ou par la forme parentérale (Vitamine D3 BON par exemple), ou par l'exposition aux rayons UV (cabines de bronzage ou l'exposition solaire).

Insuffisance rénale : les modalités thérapeutiques sont clairement établies par le Kidney Disease Improval Global Outcomes (KDIGO) [68]. Il est recommandé de doser la 25OHD et de corriger une insuffisance inférieure à 30 ng/mL même chez les patients dialysés. Les dérivés 1-alpha-hydroxylés sont prescrits en deuxième intention (1 alpha ou 1,25(OH)₂ vitamine D).

Les patients ayant un DFG > 30 mL/min, n'ayant pas de troubles du métabolisme osseux associés à la maladie rénale chronique doivent bénéficier d'une supplémentation en vitamine D similaire aux patients avec fonction rénale correcte. Quand l'insuffisance rénale s'aggrave (DFG < 30 mL/min), la production du calcitriol (1,25(OH)₂D) peut être réduite en raison de la filtration glomérulaire diminuée, de la perte de la 1-alpha-hydroxylase secondaire à l'altération du parenchyme rénal, et de la suppression de l'activité de cette enzyme secondaire à

l'hyperphosphatémie. La conséquence étant une tendance à l'hypocalcémie, l'hyperparathyroïdie secondaire, et à la maladie osseuse.

Hyperparathyroïdie primitive : la supplémentation en vitamine D chez les individus ayant une hyperparathyroïdie primaire doit être réalisée avec prudence car elle peut causer une hypercalcémie et une hypercalciurie. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations pour le traitement de l'insuffisance vitaminique D avec hyperparathyroïdie concomitante basées sur les études cliniques.

La moitié des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire ont un déficit en vitamine D [69]. Ce déficit risque d'aggraver l'hyperparathyroïdie primitive, et une faible consommation de calcium peut induire une augmentation de la sécrétion de PTH et aggraver la maladie osseuse. Nous suggérons de conseiller une diète adéquate en calcium et en vitamine D:

- Calcium: 800 à 1000 mg/j (les apports alimentaires seront privilégiés)
- Vitamine D: 600 à 1000 UI/j

Il est recommandé de traiter une hypovitaminose D < 20 ng/mL (50 nmol/L) avec une calcémie inférieure à 120 mg/l (3 mmol/l) [70, 71]. Dans le cas où un doute existe entre l'origine primaire ou secondaire de l'hyperparathyroïdie, une évaluation de la calciurie pourrait être utile.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le comité de validation qui a lu et commenté ces recommandations: Rachid BAHIRI ; Karima BENBOUAZZA ; Ahmed BEZZA ; Najia HAJJAJ-HASSOUNI ; Taoufik HARZY ; Ihsane HMAMOUCHE ; Houda KADIRI ; Salah-Eddine MAAROUFI ; Ouafae MKINSI.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

RECOMMANDATIONS

Annexe 1: Liste des différentes préparations pharmacologiques disponibles

| | Aliments | Teneur en vitamine D ($\mu\text{g}/100\text{g}$) | Teneur en vitamine D (UI/100g) |
|---------------------------------|--|--|--------------------------------|
| Viandes, poissons et substituts | Huile de foie de morue | 250 | 10 000 |
| | Hareng, pilchard | 14 - 22 | 560 - 880 |
| | Maquereau frit, sardine grillée, anchois cru, truite arc en ciel | 11 - 12.3 | 440 - 492 |
| | Sardine en conserve, saumon à la vapeur, truite d'élevage fumée, thon cru | 5.2 - 10.8 | 208 - 432 |
| | Thon en conserve, saumon d'élevage cru, merlan, saumon fumé, jaune d'œuf cru | 2.97 - 4.86 | 118 - 194 |
| | Foie gras en conserve, foie de veau, veau rôti, jaune d'œuf cuit | 1.3 - 2.75 | 52 - 110 |
| Laits et substituts | Chocolat noir, lait en poudre entier | 3.7 - 5 | 148 - 200 |
| | Emmental, beurre doux, fromage, yaourt, camembert | 0.67 - 1.81 | 26 - 72 |
| Légumes | Champignon sauté | 1.18 | 47 |
| | Salade verte, Champignon cru, haricot vert, salade de riz | < 0.5 | < 20 |

Une UI de vitamine D équivaut à 0,025 μg ou à 65 pmol.

Annexe 2: Liste des différentes préparations pharmacologiques disponibles

| Type de vitamine D | DCI | Nom commercial | Présentation | Coût |
|---------------------|-----------------|-----------------|--|------------|
| D2 | Ergocalciférol | Sterogyl | Ampoule = 600 000 UI | 13.00 Dhs |
| | | Ergogyl | Ampoule = 200 000 UI | 12.00 Dhs |
| | | Uvestérol D | 1 ml (mesurette dose 2) : 1500 UI | 1.76 € |
| D3 | Cholécalciférol | Vital D3 | Goutte = 200 UI (500 gouttes) | 116 Dhs |
| | | D- CURE | Ampoule = 25 000 UI (Boîte de quatre ampoules) | 56.30 Dhs |
| | | Adrigyl | Goutte = 300 UI | 2.29 € |
| | | Vitamine D3 BON | Ampoule = 200 000 UI (IM) | 1.94 € |
| | | ZymaD | Ampoule = 80 000 UI ou 200 000 UI | 1.82 € |
| | | Uvédose | Ampoule = 100 000 UI | 1.80 € |
| 25(OH)D3 | Calcifédiol | Dédrogyl | Goutte = 5 μg (30) | 8.29 € |
| 1,25(OH)2D3 | Calcitriol | Rocaltrol | Capsule = 0,25 μg (30) | 9.46 € |
| 1- α -(OH)D3 | Alfacalcidol | Un-alfa | Capsule = 1 μg (30) | 172.20 Dhs |
| | | | Capsule = 0,25 μg (30) | 74,60 Dhs |

Annexe 3 : Exemples d'associations contenant de la vitamine D3

| Association contenant de la vitamine D3 | Nom commercial | Composition | Coût |
|---|---------------------------------------|---|------------|
| Calcium - Vitamine D3 | Cacit Vitamine D3 Sachet | Calcium 1000 mg Vitamine D3 880 UI | 110.10 Dhs |
| | Calcifix D3 Comprimé | Calcium 500 mg Vitamine D3 400 UI | 42.20 Dhs |
| | Idéos Comprimé | Calcium 500 mg Vitamine D3 400 | 73.40 Dhs |
| Bisphosphonates -Vitamine D3 | Fosavance 70 mg / 5600 UI Comprimé | Alendronate 70mg Vitamine D3 5600 UI | 294 Dhs |

Annexe 4 : Version arabe de l'auto-questionnaire de Fardellone

13) كم من مرة في الأسبوع تأكل السميدة (بما في ذلك كسكسو) ؟
عدد الصحن الصغيرة
عدد الصحن الكبيرة

14) كم من مرة في الأسبوع تأكل الخضر المجففة (القطنية) ؟
فول عدس لوبيا
عدد الصحن الصغيرة
عدد الصحن الكبيرة

15) كم من مرة في الأسبوع تأكل الخضر الطرية (بما في ذلك الشربة) ؟
هل تعتبر القطع التي تتناولها :
صغيرة ، متوسطة كبيرة (تزن القطعة المتوسطة 100 غرام).

16) كم من "زلافة" من الرز المطبوخ بالحليب او دشيشة تتناول أسبوعيا ؟
17) كم تتناول من الفواكه في الأسبوع ؟

18) كم من مرة في الأسبوع تتناول الفواكه المجففة الزيتية؟
شريحة تمر لوز
هل تعتبر القطع التي تتناولها :
صغيرة متوسطة كبيرة (تزن القطعة المتوسطة 50 غرام).

19) كم من مرة في اليوم و في المعدل تأكل الخبز؟
الخبز الأبيض (عادي)
الخبز (الزرع نخالة)

20) هل تأكل الشكلاطة بالحليب (البيضاء) خلال الأسبوع ؟
عدد القطع (قسمة) في الأسبوع
عدد اللوحات في الأسبوع

21) هل تأكل الشكلاطة السوداء ؟
عدد القطع (قسمة) في الأسبوع
عدد اللوحات في الأسبوع

22) ماهي كمية الماء الجاري التي تشربها يوميا ؟
عدد الكؤوس الصغيرة في اليوم
عدد الليترات في اليوم

23) كم تشرب في الاسبوع من كأس صغير من عصير البرتقال ؟

24) كم تشرب في الاسبوع من كأس صغير من عصير الفواكه مع الحليب ؟

1) هل تشرب الحليب يوميا ؟
إذا كان الجواب بنعم، كم تشرب منه كل يوم ؟
• عدد الكؤوس الصغيرة
• عدد الكؤوس الكبيرة
و إلا فكم تشرب منه أسبوعيا ؟
• عدد الكؤوس الصغيرة
• عدد الكؤوس الكبيرة

2) هل تأكل اليوغورت (دانون) ؟
إذا كان الجواب بنعم، كم تتناول منه في الأسبوع ؟

3) هل تأكل الجبن الصلب العجين (فرماج احمر أو ما يشبهه) ؟
إذا كان الجواب بنعم، كم تتناول منه من مرة في الأسبوع ؟
هل تعتبر القطع التي تتناولها :
صغيرة ، متوسطة كبيرة (تزن القطعة المتوسطة 30 غرام).

4) هل تأكل الجبن الذي يدهن؟
إذا كان الجواب بنعم، كم قطعة تتناول في الأسبوع ؟

5) هل تأكل اللحم أو السمك يوميا ؟
إذا كان الجواب بنعم، كم مرة في اليوم ؟
هل تعتبر القطع التي تتناولها :
صغيرة ، متوسطة كبيرة
و إلا فكم تأكله من مرة في الأسبوع ؟
هل تعتبر القطع التي تتناولها :
صغيرة ، متوسطة كبيرة (تزن القطعة المتوسطة 120 غرام).

6) كم تأكل من علبه السردين المصبر (بواطة) في الأسبوع ؟

7) كم من بيضة تأكلها في معدل أسبوع ؟

8) كم من مرة في الأسبوع تأكل البطاطس ؟
هل تعتبر القطع التي تتناولها :
صغيرة ، متوسطة كبيرة (تزن القطعة المتوسطة 100 غرام).

9) كم من مرة في الأسبوع تأكل البطاطس المقلية ؟
هل تعتبر القطع التي تتناولها :
صغيرة ، متوسطة كبيرة (تزن القطعة المتوسطة 100 غرام).

10) كم من مرة في الأسبوع تأكل العجائن (سباكيتي، شعيرية، مكارونا) ؟ ...
عدد الصحن الصغيرة ...
عدد الصحن الكبيرة

RÉFÉRENCES

1. Wacker M, Holick MF. Vitamin D effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
2. Souberbielle J-C. Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cahiers de nutrition et de diététique* 2014;49:252-9.
3. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIQ. *Presse Med* 2011;40:673-82.
4. Priemel M, von Domarus C, Klatt TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010;25:305-2.
5. Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT, et al. Three-Phase Model Harmonizes Estimates of the Maximal Suppression of Parathyroid Hormone by 25-Hydroxyvitamin D in Persons 65 Years of Age and Older. *J Nutr* 2010;595-599.
6. Aloia J, Talwar S, Pollack S, et al. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:602-9.
7. Hathcock J, Shao A, Vieth R, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18.
8. Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, et al. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Morocco: Relationship to Lifestyle, Physical Performance, Bone Markers, and Bone Mineral Density. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:444-51.
9. El Maghraoui A, Ouzzif Z, Mounach A, et al. Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women. *BMC Women's Health* 2012;12:1.

10. Handor N, Elalami S, Bouabdellah M, et al. Dosage de la 25 OH vitamine D: expérience du laboratoire central de biochimie clinique du Centre Hospitalier Ibn Sina. *Pan Afr Med J* 2014;17:152.
11. Vernay M, Sponga M, Salanave B, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007). *BEH* 2012 ;17:189-94.
12. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA). Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.
13. Mac Laughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76:1536–1538.
14. Amstutz V, Cornuz J, Krieg MA, et al. Vitamin D: update and recommendations. *Rev Med Suisse* 2011; 2332:2334–7.
15. Anon. List of cities by latitude – Wikipedia, the free encyclopedia. Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_cities_by_latitude.
16. Candido FG, Bressan J. Vitamin D: Link between osteoporosis, obesity, and diabète ? *Int J Mol Sci*. 2014;15:6569-91.
17. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels : a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4119-23.
18. Rguibi M, Belahsen R. Prevalence of obesity in Morocco. *Obesity Reviews* 2007;8: 11-3.
19. El Rhazi K, Nejjaric C, Zidouh A, et al. Prevalence of obesity and associated sociodemographic and lifestyle factors in Morocco. *Public health nutrition* 2011;14:160-7.
20. El Hsaini H, Gartner A, Berger J, et al. Coexistence de surpoids/ obésité et d'anémie chez les femmes de Rabat-Salé. *Biomatec Journal* 2013;8:57–67.
21. Le Goaziou MF. L'hypovitaminose D dans les populations adultes jeunes qui consultent le médecin généraliste : Lien avec les douleurs musculo-squelettiques diffuses et chroniques. Human health and pathology. Lyon: Université Claude Bernard, 2012.
22. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N England J Med* 2007;357:266-81.
23. HAS. Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Rapport d'évaluation techno- logique. St-Denis: HAS; 2013. (<http://www.has-sante.fr>).
24. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
25. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academics Press, Institute of Medicine, 2011.
26. Audrana M, Briot K. Analyse critique du déficit en vitamine D. *Revue du rhumatisme* 2010;77:139–143.
27. Bischoff-Ferrari HA, Keller U, Burckhardt P, et al. Recommandations de la Commission fédérale de l'alimentation concernant l'apport de vitamine D. *Forum Med Suisse* 2012;12:775-8
28. Autier P, Boniol M, Pizot C et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89.
29. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
30. Le Goaziou MF, Contardo G, Dupraz C, Martin A, Laville M, Schott-Pethelaz AM. Risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20-50 years consulting in general practice: a cross-sectional study. *Eur J Gen Pract* 2011;17:146-52.
31. Schoindrea Y, Terrier B, Kahna J-E, et al. Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques. *La Revue de médecine interne* 2012;33:87–93.
32. Cormier C, Courbebaisse M. Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire. *Presse Med*. 2013;42:1364–1370.
33. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Re* 2010;54:1103-13.
34. Ghosn J, Viard J-P. Vitamine D et infections. *Presse Med* 2013;42:1371–1376.
35. Martineau AR, Nhamoyebonde S, Oni T, et al. Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:19013-7.
36. Souberbielle JC, Benhamou CL, Cortet B, et al. Rapport de la HAS sur les dosages de vitamine D : ne passons pas d'une situation extrême à une autre situation tout aussi extrême. *Presse Med* 2014;43:5-8.
37. Souberbielle JC, Benhamou CL, Cortet B, et al. Ostéopathies fragilisantes, maladie rénale chronique, malabsorptions, anomalies biologiques du métabolisme phosphocalcique : les bonnes indications pour un remboursement raisonné du dosage de vitamine D. *Ann Biol Clin* 2014;172:385-9.
38. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 routine 25 hydroxyvitamin D assays : influence of vitamin D binding protein concentration. *Clin Chem* 2012;58:543-8.
39. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, et al. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory : current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 2010;75:477-88.
40. Le Goff C, Souberbielle JC, Delvin E, et al. Le dosage de la vitamine D : considérations pré-analytiques et analytiques. *Ann Biol Clin* 2015;73:79-92.
41. Stepman H, Vanderroost A, Van Uytvanghe K, et al. Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2011;57:441-8.
42. Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010;82:1942-8.
43. Rizzoli R, Boonen S, Brandi M-L, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Current Medical Research & Opinion* 2013;29:305–313.

44. Holick MF. Vitamin D deficiency entire monograph. BMJ point of care 2011; 1-19.
45. Centre d'Information sur la Qualité des Aliments. Table CIQUAL 2013 de composition nutritionnelle des aliments. <http://www.ansespro.fr/TableCIQUAL/>. [Enligne] 2013.
46. Houghton LA and Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplément. Am J Clin Nutr 2006;84:694-7.
47. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in Humans. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5387-91.
48. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC 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.
49. Hmami F, Oulmaati A, Amarti A, et al. surdosage ou hypersensibilité à la vitamine D?. Archives de Pédiat 2014;21:1115-19.
50. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, et al. 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.
51. Vieth R. How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. Anticancer Res 2009;29:3675-84.
52. 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.
53. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr 2003;77:204.
54. Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. Osteoporos Int 2007;18:401-7.
55. Blum M, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Body size and serum 25 hydroxyvitamin D response to oral supplements in healthy older adults. J Am Coll Nutr. 2008;27:274-9.
56. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2010;303:1815-22.
57. Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women – a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rheumatology 2007;46:1852-7.
58. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxy-vitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999;69:842-6.
59. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr 2003;77:204-10.
60. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes : umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomized trials. BMJ 2014;348:2035.
61. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and néonatal outcomes : systemic review and méta-analysis of observational studies. BMJ 2013;346:f1169.
62. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, et al. Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia : a systematic review and méta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:3165.
63. Bui T, Christin-Maitre S. Vitamin D and pregnancy. Annales d'Endocrinol. 2011;72:S23-S28.
64. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM. Maternal serum 25-hydroxy vitamin D concentration is associated with small-for-gestational age births in white women. J Nutr 2010;140:999-1006.
65. Brown J, Nunez S, Russell M, Spurney C.. Hypocalcemic rickets and dilated cardiomyopathy: case reports and review of literature. Pediatric Cardiology 2009;30:818-23.
66. Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. Pediatr Diabetes 2007;8:11-4.
67. Collectif (Collège National Des Gynécologues et Obstétriciens Français). Supplémentation au cours de la grossesse – Recommandations pour la pratique clinique, 5 décembre 1997 Ed. CNGOF Paris, 1997. <http://www.cngof.asso.fr>
68. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney International 2009;76:S1-S130.
69. Velayoudom-Cephise FL, Foucan L, Soudan B, et al. La moitié des patients atteints d'hyperparathyroïdies primaires ont un déficit en vitamine D aggravant l'atteinte osseuse. Presse Med 2011;40:120-7.
70. Marocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3607.
71. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3570.