

**UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE**  
**FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL**

\*\*\*\*\*

**ANNEE 2002**

**N°**

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MEDECINE**  
**Discipline : Médecine Générale**

-----

**Présentée et soutenue publiquement le**  
**à CRETEIL (PARIS XII)**

-----

**Par Jean-Luc GIOT**

**Né le 04/04/1971 à Vitry-sur-Seine**

-----

**TITRE : Statut vitaminique D des malades hospitalisés en gériatrie.**  
**Une étude prospective sur 128 malades âgés.**

**DIRECTEUR DE THESE :**

**Mr le Docteur Christophe TRIVALLE**

**LE CONSERVATEUR DE LA**

**BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE**

**Signature du**  
**Directeur de thèse**

**Cachet de la bibliothèque**  
**universitaire**

***A Monsieur le Docteur Christophe Trivalle,  
Praticien hospitalier du service de gérontologie et de soins palliatifs  
du Docteur Ren e Sebag-Lano e à l'hôpital Paul Brousse***

*qui m'a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse,  
pour la confiance qu'il m'a accord e,  
qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.*

***A Madame le Docteur Ren e Sebag-Lano e,  
Chef du service de gérontologie et de soins palliatifs de l'hôpital Paul Brousse***

*qui a permis la réalisation de cette étude et qui m'a fait progresser  
par ses conseils rigoureux, lors de mon passage en gérontologie,  
avec toute ma reconnaissance.*

***A l'ensemble du personnel médical du service de gérontologie du Docteur Sebag-Lano e,  
pour sa précieuse collaboration.***

***A mes parents,***

*à qui je dédie ce modeste travail.*

***A mon père,***

*pour tout le soutien et l'amour qu'il m'a apporté,  
en souvenir des nombreux bons moments passés ensemble,  
et qui resteront à jamais gravés dans mon cœur.*

***A ma mère,***

*avec toute mon affection,  
pour tout l'amour et l'attention qu'elle me donne,  
pour sa force et son courage,  
pour son soutien tout au long de ce travail.*

***A ma famille***

*A mon frère Philippe, mon fidèle compagnon de jeu,  
pour son aide à la mise en page de ce travail.*

*A ma belle sœur Frédérique, avec tendresse  
et à la petite Loriane.*

*A mes grandes sœurs, Marie-Jo et Isabelle,  
à mes beaux frères, Philippe et Pierre-Yves  
à mes petites nièces, Cindy, Julie, Marine, Lorraine,  
avec toute mon affection.*

**A Tania,**

*pour sa présence à mes côtés,  
pour sa simplicité,  
pour ses rires,  
avec tout mon amour.*

*A ses parents et à toute sa famille,  
pour leur gentillesse et leur attention,  
avec toute ma sympathie.*

**A mes amis ,**

*Désiré Marceline,  
pour toutes les bonnes choses qu'il m'a apportées,  
avec ma profonde admiration et toute ma reconnaissance.*

*Laurent et Christine,  
pour leur gentillesse et leur soutien à tout moment.*

*Cyril et Céline,  
pour leur simplicité et les agréables moments passés ensemble.*

*Sabbah,  
pour nos longues et passionnantes discussions.*

## **Table des matières**

INTRODUCTION	P.7
LA VITAMINE D	P.11
A) Rappel historique	
B) Source et métabolisme de la vitamine D	
1) Sources	
2) Absorption intestinale	
3) Distribution dans l'organisme	
4) Protéines de transport plasmatiques de la vitamine D	
C) Principales actions de la vitamine D	
D) Définition de la carence et de l'insuffisance en vitamine D	
PATIENTS ET METHODE	P.22
A) But de l'étude	
B) Lieu d'étude et patients participants	
1) Lieu	
2) Population d'étude	
C) Méthode	
1) Dépistage de la carence et de l'insuffisance en vitamine D	
2) Recueil des données	
3) Protocole de traitement correcteur	
4) Déroulement de l'étude	
5) Analyse statistique	

#### D) Résultats de l'étude

- 1) Description de la population d'étude
- 2) Répartition des dosages initiaux de calcidiol selon le type de soins
- 3) Description de la population ayant eu un bilan biologique complet
- 4) Traitements prescrits et pathologies principales
- 5) Description du statut vitaminique après traitement correcteur
- 6) Cinétique du taux sanguin de calcidiol après traitement

DISCUSSION	P.44
CONCLUSION	P.58
BIBLIOGRAPHIE	P.61

# **Introduction**

Les fractures osseuses liées à l'ostéoporose constituent un problème de santé publique important chez les personnes âgées (18), notamment les fractures du col du fémur. En effet, environ 55000 cas de fractures du col fémoral sont enregistrées chaque année en France. Elles sont suivies d'un décès dans l'année suivant la fracture dans 10 à 35 % des cas et d'une invalidité une fois sur quatre (18,22,158). Le coût annuel direct des seules fractures fémorales a été estimé à 600 millions d'euros en France en 1999. Le coût annuel de la prise en charge médicale des 2,3 millions de fractures liées à l'ostéoporose est actuellement de 27 milliard de dollars américains pour l'Europe et les Etats-Unis (36,158,168). Chaque année en Europe, plus de 400 000 femmes sont victimes d'une fracture du col du fémur et on estime que ce chiffre devrait même atteindre le million en l'an 2050, tandis que dans le monde ce chiffre devrait atteindre 6,3 millions, soit 3 fois plus qu'en 1990 (1,7 million). Les trois quart de ces fractures surviendront dans les pays en voie de développement (36). L'ostéoporose est donc la source d'une morbidité importante, ainsi que d'un excès de mortalité (18).

Deux types d'ostéoporose sont différenciés:

1) L'ostéoporose post-ménopausique ou de type 1 touche les femmes et se constitue dans les 5 à 15 années suivant la ménopause (121,128). Elle est la conséquence de l'arrêt de la fonction ovarienne qui entraîne un déficit en hormone oestrogénique. La perte osseuse prédomine sur l'os spongieux ou trabéculaire dans l'ostéoporose de type 1, aboutissant aux fractures (tassement) vertébrales, observées chez 5 à 10 % des femmes en post-ménopause (27). La prévention de cette ostéoporose repose essentiellement sur le traitement hormonal substitutif (90,110,151). D'autres traitements ont démontrés leur efficacité sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, il s'agit des biphosphonates (68,92,116) et plus récemment des modulateurs sélectif des récepteurs aux œstrogènes ou SERM (68).

2) L'ostéoporose sénile ou de type 2 survient à partir de 60-70 ans et touche les hommes et les femmes (22,168). Elle se traduit par une perte osseuse globale à la fois sur l'os spongieux ou trabéculaire et sur l'os compact ou cortical. Elle augmente le risque de survenue des fractures non vertébrales en particulier du col fémoral. L'ostéoporose sénile se surajoute à l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes âgées, en particulier chez celles qui n'ont pas bénéficié d'un traitement hormonal substitutif. Chez l'homme âgé, certaines données récentes de la littérature identifient également l'existence d'une ostéoporose masculine liée au déficit en hormones



oestrogénique et androgénique. Ainsi ces carences hormonales pourraient aggraver la perte osseuse et constituer également un facteur de risque supplémentaire de fracture osseuse chez les hommes âgés (12,44,132).

D'autres facteurs de risque d'ostéoporose ont été identifiés en dehors de la ménopause et de l'avancée en l'âge. Il s'agit de facteurs environnementaux comme la consommation importante de caféine et d'alcool, le tabagisme, la sédentarité (15,28,135,158) et de facteurs génétiques qui influenceraient l'absorption intestinale de calcium (42,177).

La carence en vitamine D constitue un facteur de risque majeur d'ostéoporose sénile (10,52,73,122,139) car elle provoque une ostéomalacie et aggrave l'ostéoporose (73,75). Sa fréquence est importante chez les personnes âgées (24,35,55,128), principalement celles qui vivent en maison de retraite ou qui sont hospitalisées (53,62,63,81,111,124,133,137,148,149,164). Un apport alimentaire insuffisant en calcium est fréquemment associé à la carence en vitamine D chez ces sujets. Ce déficit combiné vitaminocalcique est responsable d'un hyperparathyroïdisme secondaire augmentant la résorption et favorisant la perte osseuse. Ceci a pour conséquence la fragilisation osseuse et l'augmentation du risque de fracture osseuse non vertébrale, en particulier du col fémoral (21,22).

La prévention et le traitement de la carence en vitamine D du sujet âgé est un exemple typique de dissociation entre la pratique clinique et les données de la littérature. En effet, de nombreuses études mettent en évidence la responsabilité de ce déficit vitaminique dans les fractures du col fémoral et le bien fondé de la correction de cette carence sur la prévention des fractures de hanche (10,21,22,96,168). Mais en pratique, la supplémentation systématique des personnes âgées en vitamine D n'est pas une chose courante.

Il nous a donc semblé intéressant de mener une étude de dépistage de la carence en vitamine D chez une population de sujets très âgés hospitalisés en Long et Moyen Séjour en Service de Gériatrie, en dosant systématiquement le taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D. Dans un second temps, nous avons évalués l'effet biologique d'une correction de la carence vitaminique selon un protocole de traitement simple.

Après un bref rappel historique, nous parlerons des sources, du métabolisme et de l'action de la vitamine D. Puis nous définirons la carence et l'insuffisance en vitamine D. Enfin, nous présenterons notre étude réalisée dans le Service de Gériatrie du Docteur Renée Sebag-Lanoë à l'hôpital Paul Brousse, décrivant le statut vitaminique D de patients hospitalisés en service de gériatrie, avant et après un traitement de la carence par un protocole thérapeutique simple.

## **La vitamine D**

### A) Rappel historique (16,97)

Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent donc généralement être fournies par l'alimentation.

Parmi les substances qui répondent à cette définition, on trouve la vitamine D ou calciférol. Ce nom a été donné à une famille de composés ayant une activité antirachitique. La vitamine D joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Connue depuis l'antiquité mais confondue avec d'autres ostéodystrophies, le rachitisme est individualisé et décrit par des médecins anglais au cours des années 1645-1650. Au 19<sup>ème</sup> siècle, il est très fréquent en Europe Occidentale et Centrale ainsi qu'en Amérique du Nord, atteignant plus de 80 % des enfants des classes les plus pauvres dans les cités industrielles comme Glasgow, Londres et New York. Par la suite, plusieurs chercheurs identifient la vitamine D : en 1782 Dale-Percival, un médecin anglais, avait décelé le pouvoir antirachitique de l'huile de foie de morue. Le médecin français A. Trousseau la recommandait également comme traitement du rachitisme dans son manuel de médecine clinique en 1865. Il avait par ailleurs remarqué l'importance des rayons solaires et identifié l'ostéomalacie comme la forme adulte du rachitisme. Au début du siècle dernier, en 1919 Sir Edwards Mellanby remarquait que les fractures osseuses pouvaient être causées par la déficience d'un facteur nutritionnel liposoluble antirachitique présent en particulier dans l'huile de foie de morue mais aussi dans d'autres aliments. En 1921, il reproduit expérimentalement le rachitisme chez des chiots avec un régime pauvre en graisse et il les guérit par l'administration d'huile de foie de morue. Il avance également l'idée d'un facteur liposoluble, mais qu'il confond avec la vitamine A. En 1922, McCollum démontre l'existence d'une nouvelle vitamine, différente de la vitamine A et active sur le métabolisme des os. Il l'appelle vitamine D.

La poursuite des études des substances antirachitiques a mené à l'identification de la structure de la vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol, d'origine végétale. Puis en 1924-1925, plusieurs chercheurs mettent en évidence l'existence d'une autre vitamine D, produite au niveau de la peau sous l'action des rayons ultraviolets : la vitamine D<sub>3</sub> ou cholécalciferol, d'origine animale. En 1932 et 1936, ces deux vitamines sont isolées et leur structure stéroïdienne définie. Elles sont synthétisées

à partir de provitamines : respectivement l'ergostérol (provitamine D2) pour la vitamine D2 et le 7-déhydrocholestérol (provitamine D3) pour la vitamine D3. La synthèse de la provitamine D3 est réalisée expérimentalement pour la première fois en 1935 et celle du cholécalciférol en 1959. Dans les années soixante, les chercheurs identifient des métabolites actifs de la vitamine D3 ayant une activité antirachitique plus grande : la 25-hydroxy-vitamine D3 (25-OH-D3) ou calcidiol, puis la 1,25-dihydroxy-vitamine D3 (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3) ou calcitriol découverte par Haussler et al. en 1969 puis précisée en 1971 par Norman sur le plan structural. La synthèse de ces dérivés, respectivement dans le foie et les reins, et leur rôle dans le mécanisme de régulation phosphocalcique sont progressivement élucidés.

Depuis 1980, des récepteurs des dérivés hydroxylés de la vitamine D sont découverts dans les cellules de nombreux organes ouvrant la voie à des recherches dans des domaines très divers : cancérologie, dermatologie, immunologie. Ces découvertes ont démontrées que la vitamine D est également impliquée dans de nombreuses régulations et qu'elle pourrait faire partie d'un groupe de facteurs essentiels au développement et à la différenciation cellulaire (16,26,56,97).

## **B) Sources et métabolisme de la vitamine D ( 18,56,97)**

### **1) Sources de vitamine D**

Les sources de vitamine D peuvent être de deux origines : endogène et exogène.

#### a) Source endogène

La vitamine D3 ou cholécalciférol est synthétisée dans les couches basales de l'épiderme à partir du cholestérol, sous l'influence des rayons ultraviolets B solaires (UVB). C'est la principale source pour l'organisme. Le 7-déhydrocholestérol (provitamine D3) est transformé en prévitamine D3 par l'action des UVB sur la peau. Le caractère spectral de la lumière solaire naturelle joue un rôle majeur dans la photochimie de la provitamine D3. En effet, la longueur d'onde des radiations solaires permettant une conversion optimale du 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3 est située entre 280-295 et 300-320 nanomètres (56,69,156). Puis une

isomérisation dépendante de la température transforme la prévitamine D3 en vitamine D3 (156). Cette synthèse cutanée des précurseurs de la vitamine D3 n'est pas influencée par le statut vitaminique D (47). En revanche la diminution quantitative de provitamine D3 dans la peau (138,156), la formation de photoproduits biologiquement inertes sous l'effet d'une exposition solaire prolongée (71,174) peuvent limiter la synthèse de prévitamine D, de même que la mélanine responsable de la pigmentation cutanée, qui entre en compétition avec la provitamine D3 (19,71,156). D'autres facteurs environnementaux influencent l'action des UVB et altèrent la photosynthèse cutanée de vitamine D : il s'agit de la latitude (généralement au-delà des 40 degrés de latitude nord et sud), la saison hivernale, l'heure du jour, la pollution atmosphérique, l'application d'écran de protecteur solaire sur la peau, l'exposition solaire derrière une vitre, l'habillement, l'obésité (54,72,156). Enfin avec l'avancée en âge, la concentration épidermique de provitamine D3 diminue, réduisant ainsi la capacité des personnes âgées à produire la vitamine D3 (128,138,156).

b) Source exogène (97)

L'alimentation apporte de la vitamine D sous deux formes : la vitamine D3 (cholécalférol) d'origine animale ; la vitamine D2 (ergocalciférol) présente dans les végétaux et qui ne peut pas être synthétisée par l'homme.

Les aliments les plus riches en vitamine D sont : les poissons gras comme les sardines ou le thon (100 à 1000 Unités Internationales (UI) pour 100 grammes (g)), l'huile de foie de morue (10 000 à 30 000 UI pour 100 g) et le jaune d'œuf (80 à 480 UI pour 100 g). Le foie de bœuf (8 à 100 UI pour 100 g), le lait entier (0,4 à 48 UI pour 100 g), le beurre (12 à 100 UI pour 100g) et les fromages (8 à 20 UI pour 100 g) ont une teneur en vitamine D plus faible. Les végétaux contiennent peu de vitamine D.

## 2) Absorption intestinale

Après ingestion alimentaire, la vitamine D est incorporée aux micelles mixtes, (composées de sels biliaires, d'acides gras libres et de monoglycérides), et absorbée au niveau du duodénum et du jéjunum. Elle diffuse ensuite par voie lymphatique, associée aux chylomicrons, puis rejoint la circulation générale. L'absorption s'effectue par un mécanisme de diffusion passive. Elle est lente (50 % de la radioactivité persiste encore dans les vaisseaux lymphatiques 18 heures après absorption de vitamine D marquée) et incomplète (50 à 80 % du contenu alimentaire de vitamine D est absorbé) (97).

## 3) Distribution dans l'organisme (16)

La vitamine D apportée par l'alimentation ou produite dans l'épiderme passe dans la circulation sanguine et se fixe à une protéine, la Vitamin D Binding Protein ou DBP, protéine transporteuse spécifique de la vitamine D synthétisée au niveau du foie (65). La vitamine D est biologiquement inactive et est transformée en calcidiol (25-OH-D3) au niveau du foie sous l'effet d'une enzyme microsomiale (la 25-hydroxylase). Le calcidiol est la principale forme circulante de la vitamine D3 dans le sang. Il circule lié à la Vitamin D Binding Protein et sa demi-vie varie généralement de 1 à 4 semaines (16,172). Il représente le meilleur marqueur du statut vitaminique D dans l'organisme (147) (valeurs moyennes de 10 à 50 ng/ml) et il s'élève quand l'apport vitaminique alimentaire ou l'ensoleillement augmentent.

Le calcidiol est ensuite transformé en calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3) au niveau des reins sous l'effet d'une enzyme mitochondriale (la 1-alpha-hydroxylase). Le calcitriol est le métabolite le plus actif de la vitamine D3. Son action au niveau des tissus cibles s'exerce par la liaison avec un récepteur nucléaire (Vitamin D Receptor ou VDR) : la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3 entre dans la cellule cible et se lie au VDR. Le complexe 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3-VDR pénètre dans le noyau et induit l'activation de gènes de la cellule cible. Le calcitriol agit donc à la manière des hormones stéroïdes par l'intermédiaire du VDR ; ce dernier étant un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdiennes (16,56).

La 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> n'est présente qu'en petite quantité dans la circulation (valeurs moyennes de 15 à 50 ng/l) ; sa concentration est 500 fois plus faible que celle du calcidiol et sa demi vie 50 fois plus courte. Son taux n'augmente pas sensiblement en cas d'intoxication vitaminique contrairement au 25-OH-D<sub>3</sub>, ce qui implique un contrôle régulateur (16,147). Sa concentration dépend de la fonction rénale et les principaux facteurs stimulant sa synthèse sont l'hypocalcémie (par l'intermédiaire de l'augmentation de sécrétion de la parathormone qui stimule directement sa synthèse) et l'hypophosphorémie. Les kératinocytes peuvent également synthétiser le calcitriol d'eux mêmes sous l'action des UVB et constituent une source potentielle de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (98).

D'autres dérivés vitaminique D sont produits dans l'organisme. La 25-OH-D<sub>3</sub> peut être hydroxylée dans les reins par une 24-hydroxylase, donnant naissance à la 24,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (24,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>), dont l'action vitaminique est plus limitée, mais que l'on considère actuellement comme non négligeable, tant du point de vue osseux qu'intestinal. Dans les reins, le calcidiol peut donc être transformé en 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> ou en 24,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>. La 24-hydroxylase est aussi l'enzyme catabolique majeure des dérivés hydroxylés de la vitamine D (56). Elle est stimulée par le calcitriol et sa distribution est ubiquitaire sur de nombreux tissus contrairement à la 1-alpha-hydroxylase et à la 25-hydroxylase dont les distributions sont limitées. Une trentaine d'autres métabolites ont été identifiés et la majorité semble constituée de produits de dégradation du calcitriol (16).

#### **4) Protéines de transport plasmatique de la vitamine D (16,172)**

La Vitamin D Binding Protein (DBP) est la principale protéine de transport de la vitamine D dans le plasma. Sa concentration plasmatique est 20 fois supérieure à la concentration de l'ensemble des métabolites de la vitamine D et seulement 5 % du taux de cette protéine porteuse est occupé par les dérivés hydroxylés de la vitamine D. La 25-OH-D<sub>3</sub> et la 24,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> sont les métabolites ayant la plus grande affinité pour la DBP, en effet leur liaison avec cette protéine est 10 fois plus importante que celle de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>. La vitamine D<sub>3</sub> inactive a l'affinité la plus faible pour la protéine transporteuse spécifique. La DBP est capable de réguler la libération de calcidiol au niveau des tissus cibles et augmente sa demi-vie dans certaines conditions. Des états



pathologiques tels que le syndrome néphrotique, les maladies hépatiques et la malnutrition, sont responsables d'une diminution de la concentration plasmatique de DBP. D'autres protéines ont un rôle important dans le transport du calcidiol bien que leur affinité soit moins forte. Ce sont les lipoprotéines, qui comme la DBP, délivrent efficacement la 25-OH-D aux cellules hépatiques. Les chylomicrons facilitent le transport et la délivrance de la vitamine D alimentaire ingérée vers le foie. Enfin, l'albumine représente également une protéine transporteuse des métabolites de la vitamine D (16).

### **C) Principales actions de la vitamine D (16,56,97)**

La vitamine D régule le métabolisme phosphocalcique chez l'homme. Elle est globalement hypercalcémiante et la finalité de ses actions est de maintenir un pool phosphocalcique sérique disponible pour la minéralisation des os. Son action s'exerce sur l'intestin, les reins et le squelette osseux, principalement par l'intermédiaire de son métabolite le plus actif, la 1,25-dihydroxy-vitamine D3 ou calcitriol.

Au niveau de l'intestin grêle, le calcitriol est indispensable à l'absorption du calcium. Il est la seule hormone connue qui stimule directement le transport du calcium intestinal, grâce à sa haute affinité pour des récepteurs présents dans les tissus intestinaux (VDR). Il augmente l'entrée de calcium à travers la membrane plasmique de la cellule entérocytaire, puis favorise le transport du calcium dans le cytoplasme et son transfert à travers la membrane basolatérale entérocytaire vers la circulation sanguine. Ce transport transcellulaire du calcium se fait par l'induction de la synthèse d'une protéine cytosolique transporteuse du calcium (Calcium Binding Protein ou CaBP) et / ou par la présence de pompes calciques au niveau de la membrane basolatérale des cellules entérocytaires (80). En plus de son effet sur l'absorption du calcium, le calcitriol stimule également l'absorption intestinale du phosphore, de façon directe et active, et non liée à l'absorption du calcium.

Au niveau rénal, les effets les plus importants de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, toujours par l'intermédiaire des récepteurs VDR, sont l'inhibition de l'activité de la 1-alpha-hydroxylase et la stimulation de l'activité de la 24-hydroxylase. Le rôle de la vitamine D dans la réabsorption rénale du calcium et du phosphore est controversé ; car l'effet simultané de l'hormone sur l'absorption intestinale phosphocalcique peut interagir avec la fraction filtrée par le rein. En effet une élévation de la calcémie par la vitamine D entraîne une élévation de la calciurie (16). Cependant des études réalisées in vivo ont montré que la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> augmente la réabsorption du calcium rénal en accélérant son transport au niveau des tubules distaux et il stimule également l'expression de sa protéine porteuse (CaBP) dans les cellules tubulaires distales. Mais le calcitriol ne permettrait la réabsorption que d'environ 1 % du calcium rénal filtré, le reste étant principalement réabsorbé sous le contrôle de la parathormone (PTH). La réabsorption rénale du phosphore résulte d'une action inhibitrice de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> sur la PTH, celle-ci augmentant l'excrétion urinaire phosphorée.

Au niveau du squelette, la vitamine D est essentielle pour le développement et le maintien de la minéralisation osseuse: la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> favorise la synthèse de la matrice protéique osseuse et l'apposition minérale tandis que la 25-hydroxy-vitamine D<sub>3</sub> et la 24,25-dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub> stimuleraient l'activité ostéoblastique et la formation cartilagineuse (16,56). Le calcitriol stimule aussi la résorption osseuse ostéoclastique et périostéocytaire : son effet ostéorésorbant est nettement supérieur à celui de la 25-hydroxy-vitamine D<sub>3</sub> (100 fois supérieur), et il ne semble pas que cette action de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> passe par l'intermédiaire de la parathormone, comme cela a été démontré lors d'études expérimentales chez le rat (74). Cette action peut sembler paradoxale pour une hormone antirachitique, cependant cette résorption libère du calcium et du phosphore utilisables pour la minéralisation osseuse.

Au niveau de la glande parathyroïde, le calcitriol inhibe la croissance cellulaire et la sécrétion de parathormone PTH. Celle-ci est une hormone hypercalcémisante et elle joue également un rôle majeur dans le maintien d'une calcémie normale à chaque instant de par son action sur l'os (augmentation de la résorption) et le rein (augmentation de la réabsorption rénale calcique). D'autre part la parathormone stimule la synthèse rénale de calcitriol (16), permettant ainsi une

augmentation de la fraction absorbée de calcium intestinal. En retour, le calcitriol exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH.

Au niveau de la glande thyroïde, le calcitriol inhibe la fonction des cellules folliculaires (cellules C thyroïdiennes) et la synthèse de calcitonine. Celle-ci est une hormone polypeptidique hypocalcémisante dont la sécrétion augmente en cas d'hypercalcémie. Son action principale est l'inhibition de la résorption osseuse par réduction de l'activité et du nombre des ostéoblastes. Elle augmente également l'excrétion urinaire du calcium et du phosphore.

Au total, la vitamine D agit de manière conjuguée avec d'autres hormones (parathormone et calcitonine) pour assurer le contrôle de l'équilibre phosphocalcique.

#### **D) Définition de la carence et de l'insuffisance en vitamine D**

La définition du déficit en vitamine D chez un individu se base sur la concentration plasmatique de calcidiol, qui constitue le meilleur reflet du statut vitaminique D dans l'organisme. Mais comme les normes du dosage de la 25-OH-D3 varient d'un laboratoire à l'autre selon la technique utilisée (radio-immunologie avec ou sans extraction chromatographique) (102), la définition et la prévalence de la carence en vitamine D varie selon les auteurs et les études (23,32,88,96,105,112,118,164,172).

Au cours des dernières années, la concentration plasmatique de parathormone (PTH) a été utilisée par les chercheurs afin de définir la concentration de calcidiol la plus basse à partir de laquelle se manifeste l'ostéomalacie, signe de carence vitaminique D. En effet, l'augmentation de la sécrétion de PTH, observée chez les personnes âgées, est en grande partie secondaire au déficit en vitamine D, associé à des apports alimentaires calciques insuffisants. Ainsi, d'un point de vue biologique, la limite inférieure du taux sanguin normal de 25-OH-D3 peut être définie par la valeur à partir de laquelle la concentration moyenne de PTH augmente (environ 65-70 nmol/L soit 26-28 ng/mL) (23,164).

Sur la base de l'augmentation de la concentration sanguine de PTH, un taux plasmatique de 25-OH-D3 de moins de 8 ng/mL (< 20 nmol/L) a été proposée par Thomas et al. (164) pour définir la carence en vitamine D. LeBoff et al. (96) ont suggéré une concentration inférieure à 12 ng/mL (< 30 nmol/L) tandis que d'autres ont proposés des concentrations inférieures à 16 ng/mL (< 40 nmol/L) (118), 20 ng/mL (50 nmol/L) (105) ou encore 30,8 ng/mL (< 77 nmol/L) (23).

Need et al. (118) ont récemment étudiés les relations entre la PTH, le calcidiol et le calcitriol chez 496 femmes en post-ménopause âgées de 35 à 88 ans (âge moyen 62 ans). Ils ont retrouvé des taux moyen de PTH significativement plus élevés ( $p < 0,001$ ) chez les femmes qui avaient des concentrations de calcidiol inférieures à 16 ng/mL ( $n = 111$ ) par rapport à celles dont les taux étaient supérieurs à 16 ng/mL ( $n = 386$ ). De plus, la concentration de calcitriol était positivement reliée au calcidiol, quand celui-ci était supérieur à 16 ng/mL. Mais cette relation s'inversait quand le calcidiol devenait inférieur à 16 ng/mL. Cela suggérait aux auteurs que pour une concentration de 25-OH-D3 de moins de 16 ng/mL, l'augmentation de sécrétion de PTH était le principal facteur permettant le maintien du taux de calcitriol dans des valeurs normales, ce qui témoignait d'une carence en vitamine D.

Malaban et al. (105) ont montré qu'une augmentation du taux moyen de calcidiol de 17 à 35 ng/mL après une supplémentation vitaminique D et calcique pendant 8 semaines, chez 35 patients âgés de 49 à 83 ans (âge moyen : 67 ans), diminuait la concentration moyenne de PTH de 22 % . Parmi les patients traités, ceux qui avaient des taux de 25-OH-D3 compris entre 16 et 20 ng/mL (40-49,9 nmol/L) avant traitement ( $n = 17$ ) montraient une diminution significative ( $p < 0,001$ ) de leur taux de PTH de 26 % après supplémentation ; ceux qui avaient des taux initiaux compris entre 20 et 24 ng/mL (50-60 nmol/L) ( $n = 7$ ) montraient aussi une faible diminution de leur taux de PTH après supplémentation, mais non significative. Les auteurs concluaient ainsi qu'un taux sérique de calcidiol d'au moins 20 ng/mL devait être nécessaire pour que le statut vitaminique D d'une personne de plus de 49 ans soit suffisant, c'est à dire qu'il n'ait pas tendance à provoquer l'augmentation significative de la sécrétion de la PTH et la perte osseuse.

Dawson-Hugues et al. (32) et plus récemment Kinyamu et al. (88) remarquent, quant à eux, une tendance à l'augmentation de sécrétion de PTH à partir de concentrations de calcidiol encore plus élevées que celles retrouvées dans les études précédentes, de l'ordre de 40 à 48 ng/mL (< 100-120 nmol/L). Cette discrète augmentation de la sécrétion de PTH est déjà responsable d'une lente

résorption osseuse, sans trouble de la minéralisation. Au delà de ces taux, il semble que la concentration de PTH devienne minimale.

Une différence entre carence et insuffisance en vitamine D est ainsi établie. Pour McKenna et Freaney (112), et comme le suggèrent l'ensemble de ces résultats, les taux de vitamine D souhaitables pour une intégrité osseuse optimale, devraient être supérieurs ou égaux à 40 ng/mL ( $\geq 100$  nmol/L) (172). L'hypovitaminose D est définie pour des taux compris entre 20 et 40 ng/mL (50 à 100 nmol/L). Elle constituerait un intervalle dans lequel l'absorption intestinale de calcium serait diminuée, la résorption osseuse augmentée par l'intermédiaire d'une faible augmentation de la PTH, pour libérer du calcium et maintenir une calcémie normale. Le résultat en serait une perte osseuse progressive et à long terme une ostéoporose (69). On doit parler d'insuffisance en vitamine D pour des taux compris entre 10 et 20 ng/mL (25 à 50 nmol/L), intervalle dans lequel se développe une ostéomalacie histologique subclinique associée à l'ostéoporose, avec une augmentation plus importante de la PTH (32,52,164,172). La calcémie et la phosphorémie restent le plus souvent normales dans l'insuffisance grâce à la résorption osseuse (168).

Enfin la carence en vitamine D est définie pour des taux inférieurs à 10 ng/mL ( $< 25$  nmol/L), seuil à partir duquel l'ostéomalacie a de hauts risques de se manifester cliniquement par des fractures (26). Dans la carence vitaminique D, un hyperparathyroïdisme secondaire avéré existe dans plus de 50 % des cas (105,164).

## **Patients et méthode**

## **A) But de l'étude**

- 1) Dépister par un dosage systématique de la 25-hydroxy-vitamine D3 sanguine la carence et l'insuffisance en vitamine D chez les patients âgés de plus de 65 ans.
- 2) Traiter les patients carencés et insuffisants par un protocole thérapeutique adapté au taux de 25-hydroxy-vitamine D3 sanguine, à la fonction rénale, au métabolisme phosphocalcique et à la capacité d'observance (voie orale ou injectable).

## **B) Lieu d'étude et patients participants**

### 1) Lieu d'étude

Nous avons entrepris l'étude dans le service de Gériatrie et de Soins Palliatifs du Docteur R. Sebag-Lanoë, à l'hôpital Paul Brousse, qui comporte quatre unités gériatriques avec au total 133 lits : 5 lits de court séjour, 6 lits de soins palliatifs gériatriques, 45 lits de soins de suite et de rééducation (SSR ou moyen séjour) et 77 lits de soins de longue durée (SLD ou long séjour).

### 2) Population d'étude

L'étude visait à diagnostiquer l'insuffisance et la carence en vitamine D chez les sujets âgés susceptibles de bénéficier d'un traitement correcteur. La population concernée était donc une population d'adultes âgés d'au moins 65 ans hospitalisés en soins de longue durée ou en soins de suite, étudiée sur une période de 12 mois. Les patients hospitalisés en soins palliatifs ou en soins de court séjour étaient exclus de cette étude.

## C) Méthode

### 1) Dépistage de la carence et de l'insuffisance en vitamine D

#### a) Recherche de signe biologique d'insuffisance ou de carence en vitamine D

Un dosage de la 25-hydroxy-vitamine D3 (25-OH-D3) a été réalisé à l'occasion d'un bilan d'entrée, d'un bilan programmé ou d'un bilan annuel, à chaque patient d'au moins 65 ans et hospitalisé en soins de suite ou en soins de longue durée. Ce dosage a été réalisé par radio-immunologie sans extraction chromatographique (normales entre 16 et 50 ng/ml) dans le Laboratoire d'Exploration du Métabolisme Phosphocalcique du Service de Biochimie Médicale du Docteur S. Guillemant (Hôpital Pitié Salpêtrière)

#### b) Facteurs de risque d'insuffisance ou de carence en vitamine D

Nous avons établi pour chaque patient, sur un questionnaire standardisé anonyme (par un interrogatoire minutieux lorsque c'était possible ou grâce aux renseignements du personnel médical et des données des dossiers médicaux) les **sorties régulières** ou non, la présence ou non **d'activité physique régulière**, ainsi que la **provenance** (domicile, autre service, maison de retraite ou équivalent). Les traitements médicamenteux altérant le métabolisme de la vitamine D ou le métabolisme phosphocalcique étaient répertoriés (prise de calcium, vitamine D, biphosphonates, polyvitamines contenant de la vitamine D). De même qu'était notée la prise ou non d'un traitement hormonal substitutif. L'existence ou non **d'antécédent de fractures** vertébrales, du col du fémur, du poignet, de l'humérus, ou d'autres types ont également été notés ainsi que la pathologie principale de chacun des patients.



### c) Recherche de signes biologiques compatibles avec une ostéomalacie carencielle

Dans le même temps nous avons effectué un dosage de la **calcémie**, de la **phosphorémie** et calculé la calcémie corrigée (calcémie observée en mmol/L + 0,02 x [40-albuminémie en g/L]) pour chacun des patients. Nous avons également évalué la fonction rénale par le dosage de la créatininémie et le calcul de la **clairance de la créatinine** par la formule de Cockcroft (chez l'homme : [(140-âge)x Poids en kg] divisés par [0,81x créatininémie en µmol/L]; chez la femme : Clairance homme x 0,85), ainsi que **l'état nutritionnel** par le dosage de l'albuminémie et de la préalbuminémie.

## 2) **Recueil des données**

Pour chaque patient ayant eu un dosage initial de la 25-hydroxy-vitamine D3, étaient notés en plus des données sus citées :

- l'âge du patient,
- le sexe du patient,
- la date d'hospitalisation initiale dans le service
- le traitement médicamenteux habituel
- la pathologie principale
- Le dosage de la 25-hydroxy-vitamine D3 un mois après la fin du traitement pour les patients carencés en vitamine D et traités.

## 3) **Protocole de traitement correcteur de la carence et de l'insuffisance vitaminique D**

L'administration d'un traitement vitaminique D dépendait du taux de 25-hydroxy-vitamine D3 initial, et nécessitait toujours un dosage préalable de la calcémie et de la créatininémie. D'autre part ce traitement n'était pas administré aux patients ayant des antécédents de lithiase rénale calcique et en cas d'hypercalcémie. Le traitement par vitamine D a été administré aux malades

carencés ou insuffisants, principalement par voie orale, ou par voie intramusculaire si la prise par voie orale s'avérait impossible. Nous avons considéré comme nécessitant un traitement correcteur les patients ayant un taux de 25-OH-D3 inférieur ou égal à 21 ng/ml. Les doses curatives administrées de vitamine D étaient fonction de la clairance de la créatinine de chaque patient.

a) Pour une clairance de la créatininémie supérieure à 20 mL/min :

- Si leur taux de 25-OH-D3 était inférieur à 16 ng/mL, le traitement consistait en l'administration de VITAMINE D3 BON® par voie orale (1 ampoule = 200 000 UI) à raison d'une ampoule par mois pendant 3 mois, avec contrôle de la calcémie et de la créatininémie avant chaque dose pour s'assurer de l'absence d'hypercalcémie et d'insuffisance rénale. Le taux de 25-OH-D3 était contrôlé 1 mois après la troisième dose. Si le taux restait toujours inférieur à 16 ng/mL, nous envisagions de refaire une nouvelle cure de 3 mois.

- Si le taux de 25-OH-D3 était compris entre 16 et 21 ng/mL, nous ne donnions qu'une seule ampoule de VITAMINE D3 BON®. Le taux de 25-OH-D3 était contrôlé 1 mois après cette dose.

- Si le taux de 25-OH-D3 était supérieur à 21 ng/mL, nous ne donnions aucun traitement.

b) Pour une clairance de la créatininémie inférieure ou égale à 20 mL/min :

- Si le taux de 25-OH-D3 était inférieur ou égal à 21 ng/mL, et lorsque la calcémie était normale, le traitement consistait en l'administration unique d'une ampoule d'UVEDOSE® par voie orale (1 ampoule = 100 000 UI), avec contrôle de la 25-OH-D3 et de la calcémie 1 et 6 mois après. On décidait de redonner une ampoule d'UVEDOSE® si la 25-OH-D3 à 6 mois restait basse.

#### **4) Déroulement de l'étude**

La durée de l'étude a été de douze mois, du 1er Novembre 1998 au 1er Novembre 1999. Il est à noter que **132 patients au total** ont eu un dosage initial de la 25-hydroxy-vitamine D3 (56 patients de long séjour et 76 de moyen séjour). Mais quatre patientes ont été exclues de l'étude car elles avaient moins de 65 ans.

#### **5) Analyse statistique**

Pour comparer les résultats nous avons utilisé le test de  $\chi^2$  de comparaison de deux effectifs, le test de la Loi Normale Réduite de comparaison de deux moyennes quand les effectifs étaient supérieurs à 30 et le test t de Student de comparaison de deux moyennes quand les effectifs étaient inférieurs à 30. Le degré de signification retenu était de 5 %.

### **D) Résultats de l'étude**

#### **1) Description de la population d'étude**

Deux groupes de sujets âgés, ayant eu un dosage initial de la 25-OH-D3, ont été individualisés:

##### Groupe SLD

Il était constitué des patients âgés hospitalisés en soins de longue durée (long séjour). Ce groupe comportait 54 patients : 43 femmes et 11 hommes d'âge moyen 83,26 +/- 8,05 ans, âges extrêmes : 65-101 ans.

### Groupe SSR

Il regroupait les patients âgés hospitalisés en soins de suite et de rééducation (moyen séjour). Ce groupe comportait 74 patients : 51 femmes et 23 hommes d'âge moyen 83,48 +/- 8,40 ans, âges extrêmes : 66-107 ans.

## **2) Description de la répartition des dosages initiaux de 25-OH-D3 en fonction du type de soins et du sexe dans la population étudiée**

Pendant la période d'étude de douze mois, 128 malades âgés d'au moins 65 ans ont donc eu un dosage sanguin initial de la 25-OH-D3. L'âge moyen était de 83,37 +/- 8,22 ans (extrêmes 65-107 ans). Les patients qui n'ont pas été jusqu'au bout de l'étude sont des patients soit décédés en cours d'hospitalisation ou passant en soins palliatifs (n = 11), soit transférés dans un autre service ou rentrés à leur domicile ou en maison de retraite et que nous avons perdu de vue (n = 72). Les patients insuffisants ou carencés en vitamine D qui n'ont pas été traités (n = 10) sont ceux pour qui il manquait des données biologiques (calcémie, phosphorémie, créatininémie...), ceci lié à des difficultés de prélèvement sanguin chez des sujets âgés souvent déshydratés, dénutris et ayant un mauvais état veineux.

Le taux moyen de 25-OH-D3 était de 7,76 +/- 6 ng/ml sur l'ensemble des patients, et 96 % (123/128) avaient un taux inférieur ou égal à 21 ng/ml : 92,6 % (50/54) des patients en soins de longue durée ; 98,6 % (73/74) des patients en soins de suite.

Les moyennes des concentrations initiales de 25-OH-D3 en SLD et SSR étaient respectivement de 7,36 +/- 5,62 ng/ml et 8,04 +/- 6,27 ng/ml et elles n'étaient pas significativement différentes (**Tableau n° 1**). Il n'y avait pas non plus de différence significative dans la répartition des patients suivant les taux de calcidiol entre ces deux groupes (**Graphique n° 1**): la majorité des patients soit 78 % (100/128) étaient carencés en vitamine D selon la définition de McKenna et Freaney (112) (taux de 25-OH-D3 inférieur à 10 ng/mL), soit 79,6 % en SLD (43/54) et 77 % en SSR (57/74).

Il y avait 18 % (23/128) de patients insuffisants en vitamine D (taux de 25-OH-D3 inférieur à 20 ng/mL et supérieur ou égal à 10 ng/mL), respectivement 13 % (7/54) en SLD et 21,6 % (16/74)

en SSR, et 4 % (5/128) de patients suffisants (taux de 25-OH-D3 supérieur ou égal à 20 ng/mL) soit 7,4 % (4/54) en SLD et 1,4 % (1/74) en SSR. Par ailleurs, on retrouvait également des taux de calcidiol effondrés, inférieurs ou égaux à 5 ng/ml, chez 18 % de la population totale (23/128) soit 27,7 % (15/54) en SLD et 10,8 % (8/74) en SSR. Au sein du groupe SSR, nous n'avons pas observé de différence significative des moyennes de calcidiol entre les patients qui venaient directement du domicile et ceux qui venaient directement d'une maison de retraite ou d'un autre service hospitalier.

Il y avait une prédominance féminine, 73,4 % (94/128), de la population d'étude et significative au sein des deux groupes ( $p < 0,001$ ) mais la comparaison des taux sériques de 25-OH-D3 suivant le sexe n'a pas fait apparaître de différence significative (**Graphique n° 2**).

Quatre-vingt-seize pour cent de notre population de sujets âgés hospitalisés nécessitait donc un traitement correcteur de l'insuffisance ou de la carence en vitamine D selon notre protocole, soit 98,6 % (73/74) des patients en SSR et 92,6 % (50/54) de patients en SLD.

**Graphique n° 1**

**Répartition des concentrations initiales de 25OHD3 en fonction du type de soins chez les patients âgés de 65 ans ou plus hospitalisés en gériatrie (n=128)**

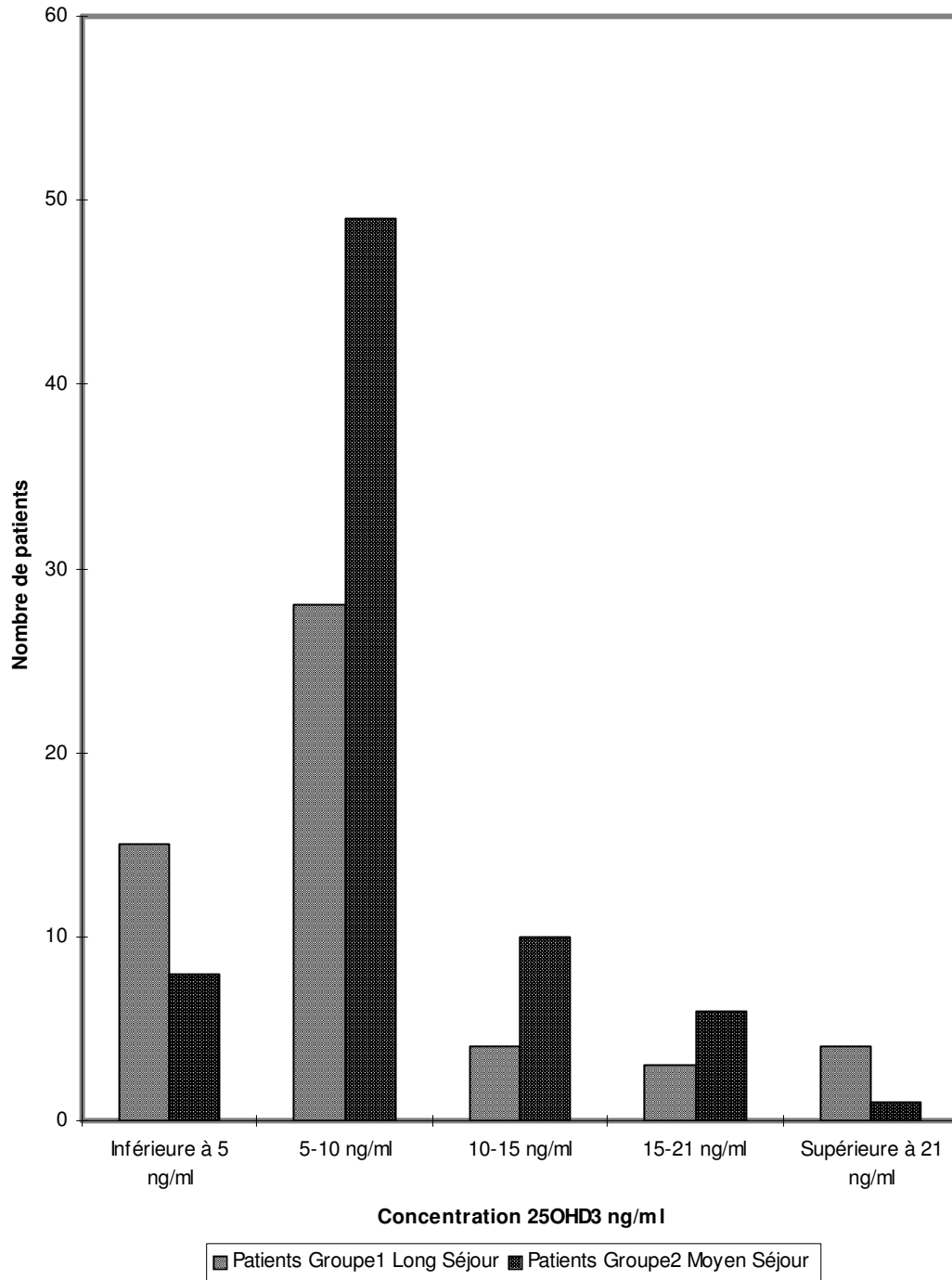


TABLEAU N° 1

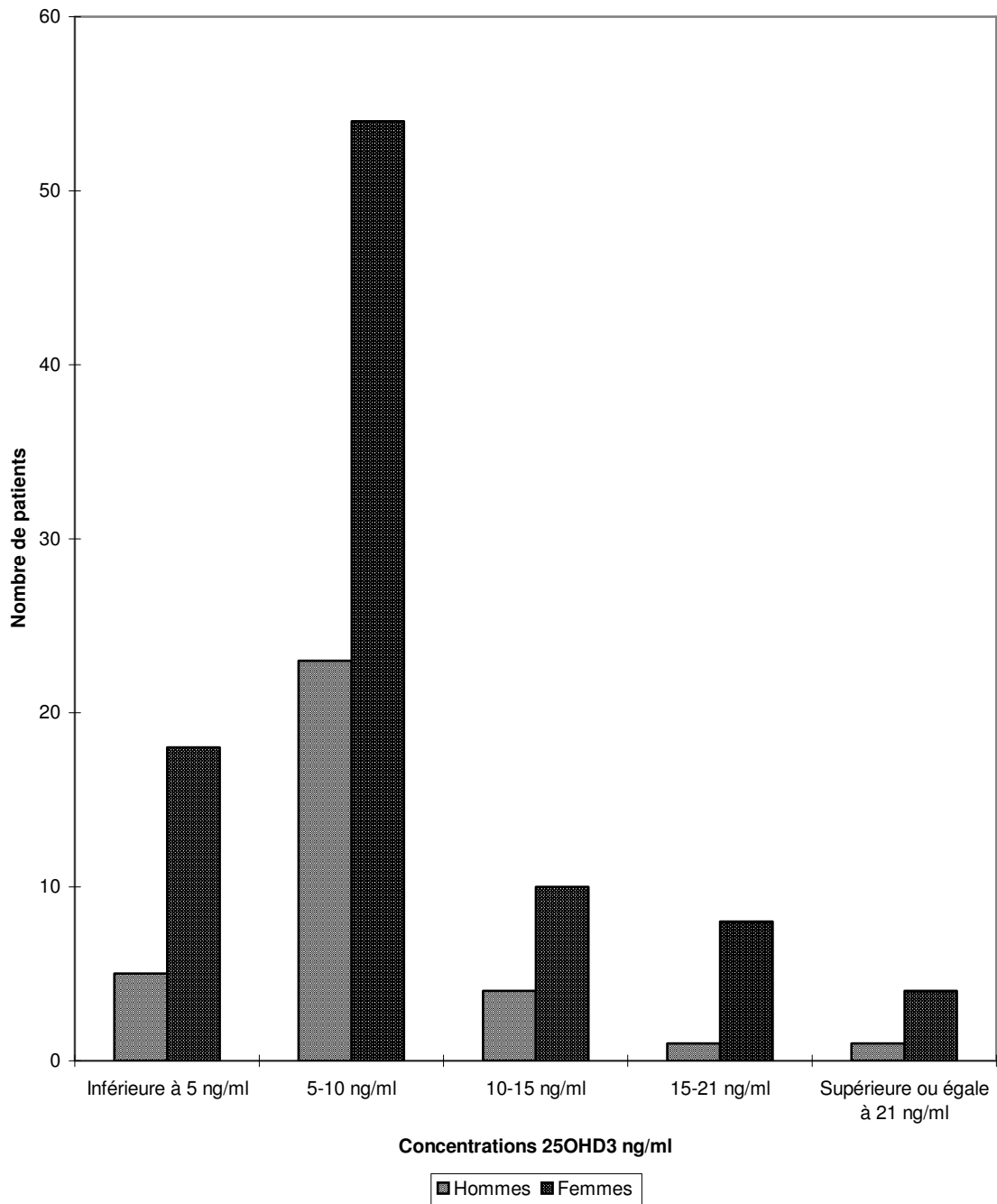
**Comparaison des caractéristiques des sujets âgés hospitalisés en gériatrie en soins de longue durée (SLD ou long séjour) et en soins de suite et de rééducation (SSR ou moyen séjour).**

Caractéristiques	<b>GROUPE SLD ( n=54 )</b>	<b>GROUPE SSR ( n=74 )</b>	P
Age moyen (années)	83,26 +/- 8,05	83,48 +/- 8,40	NS*
Poids moyen (kgs)	62,83 +/-13,9	58,10 +/- 10,58	P < 0,05
Nombre d'hommes	11 (20,4 %)	24 (32,4 %)	P < 0,001
Nombre de femmes	43 (79,6 %)	50 (67,6 %)	
Nombre de patients ayant des sorties régulières	3 (5,6 %)	14 (19 %)	P < 0,05
Nombre de patients sans sorties régulières	51 (94,4 %)	60 (81 %)	
Nombre de patients aux antécédents d'au moins une fracture	14 ( 26 %)	16 (21,6 %)	NS
Nombre de patients sans antécédent de fracture	40 (74 %)	58 (78,4 %)	
Taux sériques de 25-OH-D3 initial (ng/mL)	7,36 +/- 5,62	8,04 +/- 6,27	NS

\* Non significatif

## Graphique n° 2

Répartition des concentrations initiales de 25OHD3 en fonction du sexe chez les patients de plus de 65 ans hospitalisés en gériatrie (n=128)





### 3) Description de la population ayant eu un bilan biologique complet

Dans chacun des deux groupes (SLD et SSR), nous avons regroupé les patients pour lesquels nous disposions de toutes les données biologiques initiales (calcémie, phosphorémie, albuminémie, préalbuminémie, clairance de la créatinine), en plus du premier dosage de 25-OH-D3.

Nous avons ainsi identifié:

Dans le groupe SLD : Cinquante et un patients, 40 femmes et 11 hommes, d'âge moyen 83,09 +/- 8,17 ans (extrêmes : 65-100 ans). Les dosages initiaux de 25-OH-D3 ont été réalisés plusieurs mois ou années après l'arrivée initiale dans le service.

Dans le groupe SSR : Soixante-sept patients, 48 femmes et 19 hommes, d'âge moyen 83,9 +/- 8,49 ans (extrêmes 66-107 ans). Chez 54 patients les dosages initiaux de 25-OH-D3 étaient réalisés à l'entrée ou moins d'un mois après l'arrivée dans le service.

L'ensemble des résultats biologiques obtenus pour ces deux groupes est présenté sur le **tableau n° 2**. Dans les groupes SLD et SSR, les moyennes des taux de 25-OH-D3 n'étaient pas significativement différentes et étaient inférieures à 10 ng/mL. Les moyennes d'âge de chacun des deux groupes de sujets âgés étaient semblables mais nous retrouvons une moyenne de poids significativement plus grande en long séjour ( $p < 0,05$ ) et une exposition solaire significativement plus importante en moyen séjour ( $p < 0,02$ ).

Au sein du groupe SLD, certains patients avaient déjà été traités par un traitement vitaminique D dans le service par le passé ( $n = 10$ ), dans le cadre d'un protocole plus ancien de prise en charge de la carence en vitamine D dont l'application stricte s'était diluée au fil des années. Parmi ces patients 60 % (6/10) étaient redevenus insuffisants en vitamine D et 40% (4/10) étaient restés suffisants. Ces patients avaient des moyennes initiales de 25-OH-D3 plus élevées que ceux qui n'avaient pas eu de vitamine D ( $n = 41$ ), respectivement 19,71 +/- 6,64 ng/mL contre 5,48 +/- 2,17 ng/mL, mais la différence n'était statistiquement pas significative ( $p < 0,30$ ). Au sein du groupe SSR, nous n'avons retrouvé la notion d'une supplémentation vitaminique régulière que

chez une patiente : elle était traitée quotidiennement par calcium et vitamine D en ville et son taux sérique de 25-OH-D3 était de 48,7 ng/mL (121,75 nmol/L).

Parmi les sujets ayant une insuffisance rénale chronique liée à l'âge (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min), il n'y avait pas de différence significative des moyennes de calcidiol entre groupe SLD et SSR. De même au sein de chaque groupe, les moyennes de calcidiol n'étaient pas significativement différentes entre ceux qui avaient une insuffisance rénale et ceux qui n'en avaient pas.

**TABLEAU N° 2**

**Comparaison des caractéristiques des patients hospitalisés en soins de longue durée (SLD ou long séjour) et en soins de suite et de rééducation (SSR ou moyen séjour) ayant eu un bilan biologique complet.**

<b>Caractéristiques (moyenne +/-DS)</b>	<b>Groupe SLD ( n = 51 )</b>	<b>Groupe SSR ( n = 67 )</b>	<b>P</b>
Age moyen (années)	83,09 +/- 8,17	83,92 +/- 8,49	NS*
Calcémie (mmol/L)	2,24 +/- 0,13	2,23 +/- 0,16	NS
Calcémie corrigée (mmol/L)	2,41 +/- 0,10	2,41 +/- 0,17	NS
Phosphorémie (mmol/L)	0,98 +/- 0,14	1,02 +/- 0,24	NS
Albuminémie (g/L)	37,92 +/- 4,90	37,22 +/- 4,09	NS
Clairance de la créatinine (mL/min)	48,79 +/- 20,74	45,31 +/- 25,31	NS
Taux sériques initiaux de 25-OH- D3 (ng/mL)	7,57 +/- 5,72	7,82 +/- 6,37	NS

\* Non significatif

#### **4) Description des traitements prescrits et des pathologies principales**

Le **tableau n° 3** regroupe la répartition des pathologies principales chez les patients en SLD et en SSR. La comparaison du nombre de patients suivant les pathologies n'a pas fait apparaître de différence significative entre les groupes SLD et SSR . Mais au sein de chaque groupe, il y avait significativement plus de patients ayant une pathologie neuropsychiatrique ( $p < 0,01$ ).

Le **tableau n° 4** regroupe la nature de l'ensemble des prescriptions médicamenteuses observées dans chaque groupe. La comparaison de la nature des traitements suivant le nombre de prescriptions a retrouvé une différence significative entre long et moyen séjour ( $p < 0,001$ ). En effet, plus de médicaments de type neuropsychiatrique étaient prescrits dans le groupe SLD ( $p < 0,01$ ), tandis que les prescriptions de médicaments de type cardiovasculaire étaient plus importantes dans le groupe SSR ( $p < 0,001$ ). En revanche, on ne retrouvait pas de différence pour la prescription des traitements d'autre nature.

Les patients traités par des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, de long séjour ( $n = 6$ ) et de moyen séjour ( $n = 9$ ) avaient des moyennes de 25-OH-D3 effondrées (respectivement à  $4,75 \pm 2,92$  ng/mL et  $6,28 \pm 3,64$  ng/mL) sans différence significative. De même, au sein des groupes SLD et SSR, il n'y avait pas de différence significative entre les moyennes de calcidiol des sujets traités par inducteurs enzymatiques et des sujets non traités.

#### **5) Description du statut vitaminique D des patients ayant eu un traitement correcteur et leurs caractéristiques**

Vingt patients du groupe SLD ont reçus un traitement vitaminique D selon le protocole thérapeutique . Parmi eux, 90 % (18/20) étaient carencés en vitamine D et 10 % (2/20) étaient insuffisants. Le traitement a dû être interrompu chez un patient traité par lithium qui a présenté un épisode de déshydratation dans le service. Parmi les 19 patients restants traités et ayant eu un contrôle de la concentration de 25-OH-D3 après traitement, il y avait 14 femmes et 5 hommes âgés de 69 à 100 ans (moyenne  $83,10 \pm 9,07$  ans). Ils avaient une concentration moyenne de

25-OH-D3 de 6,41 +/- 3,53 ng/mL avant traitement (extrêmes 2,5-11,7 ng/mL). La concentration moyenne de 25-OH-D3 après traitement était de 41,763 +/- 16,77 ng/mL (extrêmes 5-65 ng/mL). Il y a eu une réponse biologique au traitement vitaminique dans 94,7 % des cas, et les taux de 25-OH-D3 ont été multipliés par 6,5 en moyenne. Seul un patient n'a pas répondu au traitement et gardait une concentration effondrée au dosage de contrôle, probablement dû à un défaut d'observance de la supplémentation orale.

TABLEAU N° 3

Fréquence et comparaison des pathologies principales des patients hospitalisés en soins de longue durée (SLD ou long séjour) et en soins de suite et de rééducation (SSR ou moyen séjour)

Pathologies principales	SLD ( n = 51 )	SSR ( n = 67 )	P
<b>Neuro- psychiatriques</b>	<b>62,7 % (32/51)</b>	<b>58,2 % (39/67)</b>	NS*
Démence type Alzheimer	62,5 % (20/32)	48,7 % (19/39)	
Accident vasculaire cérébral	15,6 % (5/32)	12,8 % (5/39)	
Syndrôme dépressif	3,1 % (1/32)	10,3 % (4/39)	
Autre	18,8 % (6/32)	28,2 % (11/39)	
<b>Cardio- vasculaires</b>	<b>11,8 % ( 6/51 )</b>	<b>13,5 % ( 9/67 )</b>	NS
Insuffisance cardiaque		44,5 % (4/9)	
Insuffisance coronarienne		22,2 % (2/9)	
Trouble du rythme cardiaque	66,7 % (4/6)	11,1 % (1/9)	
Phlébite	33,3 % (2/6)	22,2 % (2/9)	
<b>Autres :</b> Bronchopathies chroniques Cirrhose éthylique Néoplasie Perte d'autonomie isolée Hypothyroïdie	<b>25,5 % ( 13/51 )</b>	<b>23,8 % ( 19/67 )</b>	NS

\* Non significatif

**TABLEAU N° 4**

**Comparaison statistique des types de médicaments prescrits chez les sujets hospitalisés en soins de longue durée (SLD ou long séjour) et en soins de suite et de rééducation (SSR ou moyen séjour).**

Type de médicaments prescrits	<b>SLD Nombre de prescriptions n = 232</b>	<b>SSR Nombre de prescriptions n = 316</b>	P
Neuropsychiatrique	41,6 % ( 107/232 )	34,8 % ( 110/316 )	P < 0,01
Cardiovasculaire	26,7 % ( 62/232 )	41,5 % ( 131/316 )	P < 0,001
Gastroentérologique	11,2 % ( 26/232 )	9,2 % ( 29/316 )	NS*
Antalgique	7,8 % ( 18/232 )	5,3 % ( 17/316 )	NS
Endocrinologique	2,6 % ( 6/232 )	3,8 % ( 12/316 )	NS
Autre	5,6 % ( 13/232 )	5,4 % ( 17/316 )	NS

\* Non significatif

Trente patients du groupe SSR ont reçu un traitement vitaminique. Parmi eux 90 % (27/30) étaient carencés en vitamine D et 10 % (3/30) étaient insuffisants. Nous avons pu contrôler 16 patients 1 mois après la fin du traitement. Parmi ces 16 patients, il y avait 12 femmes et 4 hommes âgés de 66 à 96 ans (moyenne 83,25 +/- 9,09 ans). Leur concentration moyenne de 25-OH-D3 était de 7,15 +/- 4,10 ng/ml (extrêmes 2,5-18,2 ng/ml) avant traitement. Après traitement, la concentration moyenne de 25-OH-D3 était de 35,13 +/- 18,55 ng/ml (2,5-62 ng/ml). Quarante-sept pour cent de patients (14/16) ont répondu au traitement vitaminique et les taux de 25-OH-D3 ont été en moyenne multipliés par 5. Seuls 2 patients n'ont pas répondu au traitement et n'avaient très certainement pu prendre leur traitement correctement.

L'ensemble des caractéristiques des deux groupes de patients traités et contrôlés est regroupé dans le **tableau n° 5**. Nous n'avons observé aucune différence significative entre ces deux groupes quant à l'âge, le poids, les moyennes de calcidiol avant et après supplémentation.

Trente-deux patients au total (18 en SLD et 14 en SSR) avaient répondu au traitement, ce qui témoignait de la prise correcte de la supplémentation. Le taux moyen de calcidiol était passé de 6,90 +/- 3,79 ng/mL à 41,97 +/- 14,69 pour l'ensemble de ces patients répondeurs, sans différence significative ( $p > 0,9$ ) entre long et moyen séjour (respectivement 43,80 +/- 14,63 ng/mL et 39,62 +/- 14,96 ng/mL). Après la supplémentation en vitamine D, nous avons observé une correction de la carence dans 100 % des cas (en SLD et en SSR). Il y avait 96,8 % de patients (31/32) avec un taux de calcidiol au moins suffisant (c'est à dire supérieur ou égal à 20 ng/mL) soit 100 % en SLD et 92,8 % en SSR. Un patient en SSR, qui avait répondu au traitement, restait insuffisant en vitamine D. Il présentait une hypocalcémie (1,97 mmol/L) et une fonction rénale très altérée (clairance calculée de la créatinine égale à 29 mL/min).

Parmi les patients répondeurs, 40,6 % (13/32) avaient un taux sanguin optimal de calcidiol d'au moins 40 ng/mL, respectivement 38,8 % (7/18) en SLD et 42,8 % (6/14) en SSR. Ceux qui gardaient un taux inférieur à 40 ng/mL ( $n = 19$ ) avaient une calcémie moyenne plus basse (2,18 +/- 0,15 mmol/L contre 2,28 +/- 0,12 mmol/L) et une clairance calculée de la créatinine abaissée (48,32 +/- 20,01 mL/min contre 54,07 +/- 26,46 mL/min) par rapport à ceux dont le taux était d'au moins 40 ng/mL ( $n = 13$ ), mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative ( $p > 0,9$ ).



TABLEAU N° 5

Comparaison statistique de l'âge, du poids et des dosages biologiques au sein des sujets supplémentés en vitamine D en soins de longue durée (SLD ou long séjour) et en soins de suite et de rééducation (SSR ou moyen séjour).

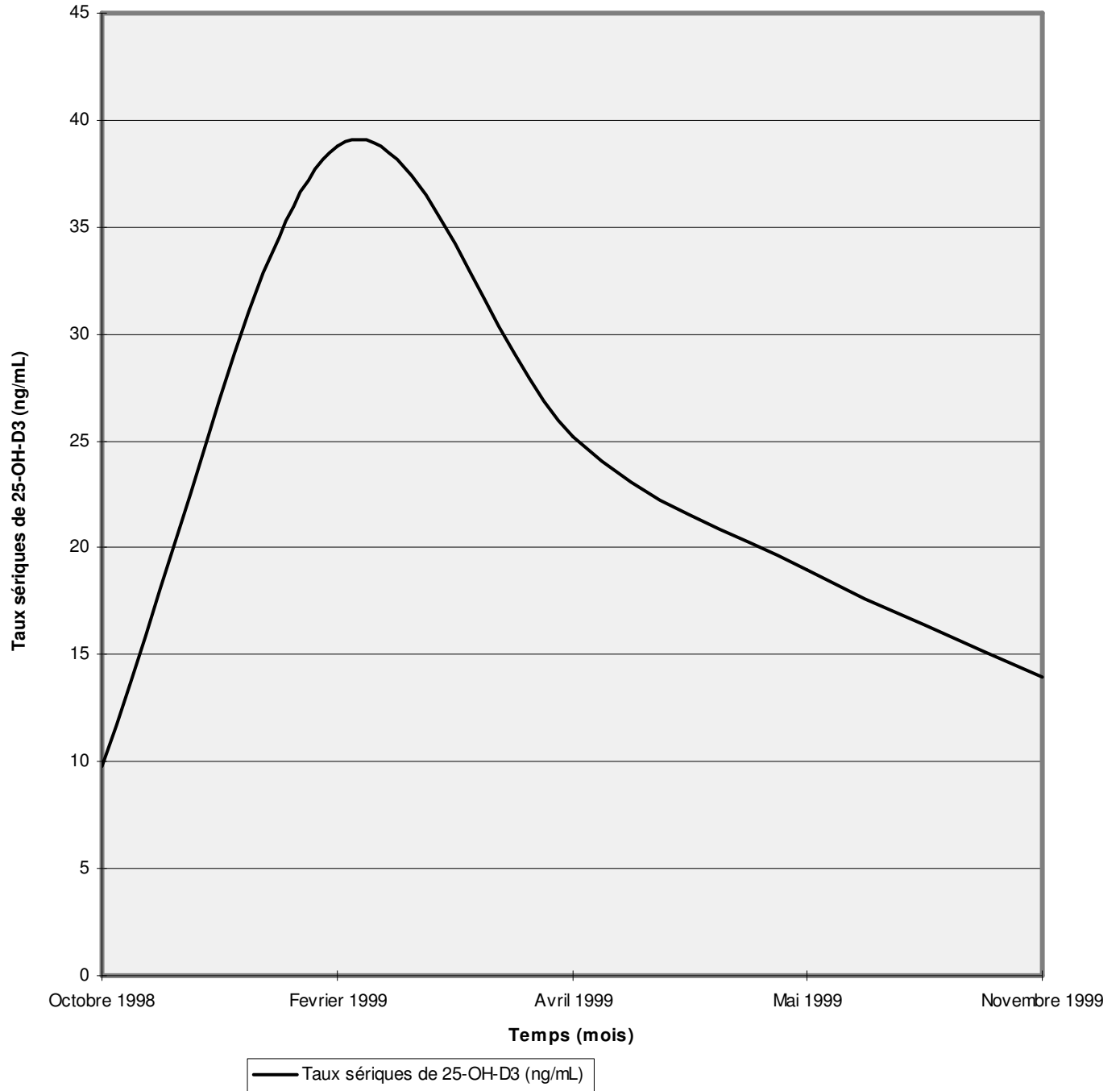
Caractéristiques (Moyenne +/- DS)	SLD Patients supplémentés N = 19	SSR Patients supplémentés N = 16	P
Age moyen (année)	83,10 +/- 9,07	83,25 +/- 9,09	NS*
Poids moyen (kgs)	63,47 +/- 10,46	60,93 +/- 11,20	NS
Calcémie (mmol/L)	2,24 +/- 0,16	2,19 +/- 0,14	NS
Calcémie corrigée (mmol/L)	2,41 +/- 0,12	2,38 +/- 0,16	NS
Phosphorémie (mmol/L)	0,95 +/- 0,16	1,02 +/- 0,20	NS
Albuminémie (g/L)	37,47 +/- 5,68	36,56 +/- 2,89	NS
Préalbunémie (g/L)	0,23 +/- 0,07	0,19 +/- 0,05	NS
Clairance de la créatinine (mL/min)	49,82 +/- 22,21	51,28 +/- 23,80	NS
Taux sérique initial de 25-OH-D3 (ng/mL)	6,41 +/- 3,53	7,15 +/- 4,10	NS
Taux sérique de 25-OH-D3 1 mois après supplémentation (ng/mL)	41,76 +/- 16,77	35,13 +/- 18,55	NS

\*Non significatif

## 6) Cinétique du taux sérique de 25-OH-D3 après traitement vitaminique

Nous avons étudié la cinétique du taux sanguin de calcidiol après traitement pour une patiente hospitalisée en SLD, carencée (concentration initiale 9,8 ng/mL), en dosant son taux de 25-OH-D3 1 mois, 3 mois, 4 mois et 11 mois après la supplémentation vitaminique effectuée du mois de novembre 1998 à janvier 1999 (**Graphique n° 3**). La dose totale de vitamine D3 naturelle reçue par cette patiente était de 600 000 UI (200 000 UI par mois pendant 3 mois). On constatait que le taux sanguin de 25-OH-D3 augmentait rapidement, et qu' 1 mois après la fin du traitement il atteignait un sommet. Il était passé de 9,8 à 38,8 ng/ml (environ 4 fois la concentration initiale), mais restait inférieur à 40 ng/mL. Ensuite il diminuait lentement et devenait insuffisant 3 mois après la supplémentation. Une année après l'apport de vitamine D, le taux de calcidiol était légèrement supérieur à la valeur initiale sans supplémentation (14 ng/ml contre 9,8 ng/ml) et la patiente, bien qu'insuffisante en vitamine D, n'était pas en état de carence sévère.

### Cinétique du taux sérique de 25-OH-D3 après traitement vitaminique D chez une patiente en soins de longue durée



## **Discussion**

La vitamine D permet le développement osseux durant l'enfance mais également la maintenance de l'intégrité du squelette tout au long de la vie adulte de par son rôle central dans l'équilibre phosphocalcique et dans la minéralisation osseuse.

Sa carence est fréquente dans la population âgée, en particulier parmi les sujets hospitalisés en gériatrie ou pensionnaires de maisons de retraite (53,81,111,133,134,162,163). Les résultats que nous avons obtenu quant à la fréquence de la baisse des taux de 25-OH-D3 chez nos sujets âgés allaient dans le sens des données de la littérature : 96 % de l'ensemble de notre population avait un taux sérique de calcidiol inférieur ou égal à 21 ng/mL et parmi eux 78 % avaient une carence, 18 % avaient une insuffisance en vitamine D. Nous ne retrouvons pas de différence significative dans la moyenne des taux de calcidiol entre les sujets hospitalisés en soins de longue durée (SLD) et ceux hospitalisés en soins de suite (SSR) admis généralement depuis moins de 3 mois dans le service.

Au sein de ces derniers on ne retrouvait pas non plus de différence significative entre les taux de 25-OH-D3 sériques de ceux qui venaient directement de leur domicile et ceux qui venaient d'un autre service ou d'une maison de retraite. Ce qui laisse supposer que la carence en vitamine D est également fréquente pour les sujets âgés autonomes en bonne santé vivant au domicile, comme cela a été d'ailleurs mis en évidence dans plusieurs études de la littérature (35,53,55,81,137).

Cela s'explique par plusieurs éléments : la principale source de vitamine D pour l'organisme est la synthèse endogène cutanée sous l'effet de l'ensoleillement. Chez le sujet âgé, la capacité de la peau à produire la vitamine D3 diminue ; en effet, à partir de 70 ans l'épiderme contient deux fois moins de 7-déhydrocholestérol (129,156,168). D'autre part la perte progressive de l'autonomie liée à l'âge, élément quasi constant chez nos sujets de moyen séjour, même pour ceux qui venaient du domicile, limite les sorties et les activités physiques, diminue le temps d'exposition solaire et donc la synthèse cutanée de vitamine D.

Dans la plupart des régions situées à partir des latitudes de 40° et plus, que ce soit au nord (Europe, nord des Etats-Unis) ou au sud (Argentine du sud, Nouvelle-Zélande), la synthèse cutanée seule ne suffit généralement pas pour maintenir un statut vitaminiq ue adéquat, contrairement aux régions équatoriales (67,169,175,178). Cette synthèse diminue pendant l'hiver

et il existe une variation saisonnière du statut vitaminique D, avec des concentrations sériques de calcidiol maximales pendant la période estivale et minimales pendant la période hivernale (13,24,30,104,111). Pour les personnes âgées, la diminution automno-hivernale de la synthèse vitaminique D endogène est un facteur supplémentaire de carence, car leur taux de calcidiol a tendance à ne pas reprendre des valeurs correctes au fil des étés et diminue sensiblement avec les années (126,129). En cas d'exposition solaire insuffisante, l'apport alimentaire devient une source prépondérante de vitamine D. Les besoins quotidiens nécessaires aux personnes âgées ont été estimés à 600-800 UI par jour (26,61,91,168) voire plus en absence d'exposition solaire (58,69,169,172,173). Or dans la plupart des pays industrialisés de l'hémisphère nord, notamment en Europe et aux Etats-Unis, les apports alimentaires sont évalués respectivement à 100 et 240 UI par jour pour les adultes en bonne santé, bien inférieurs aux apports recommandés, et ils seraient encore plus bas chez les sujets âgés ou malades (55,93,168,169). Le défaut de synthèse endogène et l'insuffisance d'apport exogène de vitamine D expliquent donc la tendance au déclin du statut vitaminique D avec l'âge, et cela même pour un sujet âgé en bonne santé vivant au domicile au sein de la population générale (53,54,89,110,170). Pour les patients très âgés, hospitalisés ou vivant en maison de retraite, ce risque de carence est augmenté ; d'une part à cause d'une perte généralement plus importante de l'autonomie qui réduit les activités physiques, les sorties et l'exposition solaire ; d'autre part en raison de la dénutrition, des états pathologiques associés et des traitements médicamenteux souvent nombreux à cet âge. Tous ces facteurs sont susceptibles d'interférer avec le métabolisme de la vitamine D. Dans notre étude, on ne retrouvait pas de notion d'exposition solaire (absence de sorties régulières) chez la majorité des patients, soit 94,4 % de la population hospitalisée en SLD (51/54) et 81 % de la population hospitalisée en SSR (60/74). Le nombre de sorties régulières, bien que faible (19 %), était significativement plus important en moyen séjour ( $p < 0,05$ ) même si le taux moyen de calcidiol n'était pas significativement plus élevé que celui des patients de long séjour.

Plusieurs remarques peuvent être faites à propos de cette observation : d'une part, la majorité de nos patients de soins de suite (54 % soit 40/74) venaient d'autres services médicaux avant d'être admis dans le service et ceux-ci avaient une exposition solaire régulière dans seulement 7,5 % (3/40) des cas. Ceux qui venaient directement du domicile (33 % en SSR) s'exposaient également peu au soleil (36 % des cas) et leur taux moyen de calcidiol n'était significativement pas plus élevé que ceux qui étaient passés par d'autres services. La demi-vie sérique du 25-(OH)-D3 est

relativement longue, de 10 jours à 3-4 semaines (16,169,172) mais elle peut diminuer dans certaines conditions pathologiques par une accélération de son catabolisme (29) tout comme elle peut s'allonger jusqu'à 2 mois quand l'exposition solaire est limitée (172). L'absence d'exposition au rayonnement solaire à partir de l'hospitalisation initiale associée à un contexte pathologique plus ou moins aigu constituent des facteurs pouvant accentuer la chute des réserves vitaminiques D chez ces personnes âgées généralement déjà insuffisantes (164).

Les états pathologiques classiquement connus pour altérer le métabolisme de la vitamine D, et favoriser l'insuffisance sont : les malabsorptions intestinales chroniques, rencontrées dans les pathologies gastro-intestinales (maladies de Crohn, gastrectomies, résections intestinales) et bilio-pancréatiques (insuffisances biliaires, pancréatites) diminuant l'absorption intestinale de la vitamine D alimentaire (29,39,66,77,119); l'insuffisance hépatique sévère qui entraîne un défaut de synthèse du calcidiol et de la protéine de transport DBP (97); l'insuffisance rénale chronique qui provoque une diminution de synthèse du calcitriol et de la filtration des phosphates, altérant le métabolisme phosphocalcique (97) et probablement aussi la photosynthèse cutanée de la vitamine D3 (79); l'hypoparathyroïdie au cours de laquelle la parathormone ne stimule pas la 1-alpha-hydroxylase rénale responsable de la synthèse de calcidiol (97).

Les données de la littérature montrent également l'importante fréquence de l'insuffisance en vitamine D chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (141), de la maladie de Parkinson (144), de la sclérose latérale amyotrophique (143) et dans les suites des accidents vasculaires cérébraux avec séquelles neurologiques (142,145,146). Dans ces pathologies où le manque d'exposition solaire, la malnutrition et le manque d'apport alimentaire de vitamine D sont fréquents, l'immobilité par elle-même et la perte d'autonomie, joueraient un rôle majeur en augmentant directement la résorption osseuse et la libération de calcium dans la circulation sanguine. Cela entraîne l'inhibition de la sécrétion de parathormone et donc la diminution de synthèse de calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>) (146). L'ostéomalacie, manifestation clinique et histologique de la carence vitaminique D sévère, se manifeste classiquement par des douleurs musculaires et une myopathie proximale prédominante aux membres inférieurs et responsable d'une démarche dandinante (97,136). L'hypovitaminose D a été également significativement associée avec une réduction de la fonction musculaire chez les sujets âgés (8,9,57,117,157,171) et avec l'augmentation du risque de chute entraînant des fractures osseuses (7). D'autres données et études épidémiologiques mettent en évidence des associations significatives entre l'insuffisance

en vitamine D et des pathologies chroniques comme l'hypertension artérielle (130) et certaines pathologies cardiaques (154), le diabète (119), le syndrome néphrotique (97), les dysthroïdies (5), la dépression (59,94). Enfin comme l'ont montrés Thomas et al. (164) la fréquence de l'hypovitaminose D est aussi importante pour des patients de plus de 65 ans, hospitalisés en service de médecine générale, qui n'ont aucun facteur de risque manifeste de carence, ou même pour certains dont l'apport vitaminique dépasse la quantité quotidienne recommandée. Cela suggère que n'importe quel état pathologique en lui-même pourrait favoriser la baisse du statut vitaminique D, indépendamment des facteurs de risque classiques.

Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des pathologies entre sujets de long et de moyen séjour ; mais on retrouvait une moyenne significativement plus élevée de patients ayant une pathologie neuropsychiatrique au sein de chaque groupe ( $p < 0,001$ ). Parmi les patients ayant une pathologie neuropsychiatrique, la démence de type Alzheimer (DTA) était la plus fréquente en SLD et en SSR, retrouvée respectivement dans 62,5 % et 48,7 % des cas. Le nombre de patients ayant une DTA n'était pas significativement différent entre long et moyen séjour.

Parmi nos sujets ayant une insuffisance rénale chronique liée à l'âge (clairance de la créatinine calculée inférieure à 50 mL/min), nous n'avons pas retrouvé de différence significative des taux moyens de calcidiol ni du nombre d'antécédents de fracture, entre patients hospitalisés en SLD et en SSR.

Les traitements médicamenteux qui interfèrent avec le métabolisme de la vitamine D sont principalement des médicaments inducteurs enzymatiques qui augmentent la dégradation de la vitamine D en stimulant l'activité du cytochrome P450 des microsomes hépatiques : ce sont les antiépileptiques (barbituriques et hydantoïnes) et la rifampicine (6,50). La carence en vitamine D d'origine iatrogène peut se retrouver aussi en cas d'utilisation prolongée de colestyramine, qui entrave l'absorption des substances liposolubles, dont la vitamine D, en chélatant les selles biliaires ; et en cas d'abus de laxatifs notamment à base de séné (6). Pour ce qui était de l'ensemble des traitements prescrits à nos patients, nous retrouvons une différence significative dans la répartition des prescriptions des médicaments suivant le type de soins ( $p < 0,001$ ) : dans l'ensemble, plus de médicaments, tous types confondus, étaient prescrits en moyen séjour. Mais nous n'avons pas retrouvés de différence significative entre les deux groupes dans le nombre de



patients ayant un traitement inducteur enzymatique pouvant altérer la métabolisme de la vitamine D ( $p < 0,5$ ). Les taux de calcidiol étaient généralement souvent effondrés (25-(OH)-D3  $< 5$  ng/mL) parmi les patients ayant un traitement anticonvulsivant par barbituriques, acide valproïque ou phénytoïne, mais pas significativement plus bas que ceux qui n'en avaient pas, que ce soit en long ou en moyen séjour.

L'albuminémie et l'état de nutrition ont été positivement associés avec un bas statut vitaminiq ue D et la perte osseuse dans certaines études (37,63,163). Pour notre part, bien que nous retrouvions une moyenne de poids significativement plus basse chez les sujets de moyen séjour ( $p < 0,05$ ), les autres marqueurs de l'état de nutrition, l'albuminémie et la préalbuminémie, étaient en moyenne normaux et semblables en moyen et long séjour. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative des moyennes de 25-OH-D3 entre les sujets dénutris (albuminémie inférieure à 35 g/L) et les non dénutris (albuminémie supérieure à 35 g/L), que ce soit en SLD ou en SSR.

Au total, nos patients de long et moyen séjour présentaient les caractéristiques suivantes : un âge élevé (supérieur à 80 ans), une autonomie diminuée, une faible exposition solaire, une polymédication, au moins une pathologie (principalement neuropsychiatrique et/ou cardiovasculaire) et une insuffisance rénale liée à l'âge (clairances moyennes de la créatinine inférieures à 50 mL/min en long et moyen séjour). Ces caractéristiques représentaient des facteurs de risque de carence en vitamine D et c'est leur présence simultanée qui semblait expliquer la haute fréquence de carence en vitamine D observée. Aucun des facteurs de risque prit individuellement ne semblait prédominer dans l'apparition de la carence au sein de notre étude car même pour les patients ayant un traitement anticonvulsivant ou une insuffisance rénale, les taux de calcidiol n'étaient pas plus bas statistiquement.

L'insuffisance en vitamine D des personnes âgées en fait un groupe à risque de fractures osseuses (75), en particulier de fractures du col fémoral (96,100) car elle favorise l'ostéomalacie qui aggrave généralement l'ostéoporose (10,55,139). Ceci se fait par plusieurs mécanismes. Un statut calcique bas joue un rôle déterminant dans la constitution d'une perte osseuse et d'une ostéoporose (43). L'insuffisance vitaminiq ue D provoque une malabsorption intestinale du calcium (69) et cet effet s'ajouterait à un déclin naturel, lié au vieillissement, de la fraction calcique alimentaire absorbée au niveau de l'intestin grêle (85,128). En effet, les recherches actuelles identifient une diminution de la réponse intestinale à l'action du calcitriol chez l'homme

avec l'avancée en âge (41). Cela aboutirait à une baisse de l'expression de la CaBP et de l'induction des pompes calciques intestinales, comme cela a été démontré chez le rat (3,4). Un nombre décroissant de récepteurs à la vitamine D (VDR) dans la paroi de l'intestin grêle avec le temps (76) ou une résistance intestinale à l'action de la vitamine D (125) expliqueraient cette insuffisance de la réponse intestinale à l'action du calcitriol, mais les études restent encore controversées à ce sujet (86). Des données récentes dans le domaine de la génétique ont montré que l'absorption intestinale du calcium était sous le contrôle du gène codant pour le VDR (42) et influencée par son polymorphisme (177). Ainsi certains génotypes du VDR sont à plus haut risque de défaut d'absorption du calcium et d'ostéoporose. Pour compenser la malabsorption de calcium et maintenir une calcémie normale, la sécrétion de parathormone augmente. Mais ceci se fait au prix d'une augmentation de la résorption osseuse (turnover), provoquant à long terme une perte osseuse prédominante sur l'os cortical (17,138) et favorisant l'ostéoporose dite sénile (122). En cas de carence vitaminique D avérée, c'est-à-dire pour des taux de 25-OH-D3 inférieurs à 10 ng/mL, il s'ajoute les défauts de minéralisation osseuse conduisant à l'ostéomalacie, aggravant la fragilisation osseuse et augmentant encore le risque de fracture.

Dans des conditions physiologiques normales, la sécrétion de PTH a tendance à augmenter avec l'âge, indépendamment de l'insuffisance en vitamine D (48,87,134) et une quantité plus importante de cette hormone serait nécessaire pour maintenir une calcémie normale chez les adultes âgés par rapport aux adultes plus jeunes (155). Une résistance à l'action de la PTH avec l'âge a été évoquée, notamment au niveau du tissu rénal pour la synthèse du calcitriol (87,155) et au niveau du tissu osseux pour la libération de calcium dans la circulation sanguine (48,155). De la même manière, le déclin physiologique de la fonction rénale contribue aussi à l'augmentation de l'activité des glandes parathyroïdes (17,48,122). Au total, l'hyperparathyroïdisme secondaire a des causes multifactorielles, mais l'insuffisance en vitamine D joue un rôle déterminant dans sa constitution et son aggravation chez les sujets âgés.

Plusieurs données et études de la littérature associent étroitement un bas statut vitaminique D avec l'hyperparathyroïdie secondaire et montrent que sa variation saisonnière est parallèle à la variation saisonnière du taux sérique de calcidiol, les taux de PTH et les marqueurs de résorption osseuse étant plus élevés en hiver (24,84,104,178) en cas d'insuffisance ou de carence en vitamine D. D'autres études montrent une association positive entre une diminution des taux de

25-OH-D3, une diminution de la densité minérale osseuse du col fémoral (99,114), et une augmentation de la fréquence de fractures du col fémoral (10,11).

Dans notre étude, le nombre de sujet ayant un antécédent de fracture du col fémoral n'était pas significativement différent entre long et moyen séjour. En revanche, sur l'ensemble des antécédents répertoriés de fracture, il y avait un nombre significativement plus élevé d'antécédent de fracture du col du fémur parmi les sujets en soins de suite ( $p < 0,01$ ). Mais cela témoignait sans doute d'un biais de recrutement car l'unité de moyen séjour recevait plus de patient dans des suites de fracture contrairement à l'unité de long séjour. Près de 94 % de l'ensemble des sujets ayant eu une fracture du col du fémur étaient insuffisants ou carencés en vitamine D. Cela allait dans le sens de données de la littérature qui montrent qu'au moins 50 à 60 % d'une population de sujets âgés ayant une fracture du col fémoral est carencée en vitamine D (21,96).

La fréquence de la carence vitaminique D est donc importante chez les personnes âgées et quels que soient les pays, surtout pour les patients hospitalisés en médecine ou institutionnalisés. Elle varie entre 48 et 100 % pour les sujets vivant en maison de retraite et entre 9 et 63 % pour les sujets autonomes vivant en ville (23,53,104,164,168,170). Dans notre étude, nous avons pu confirmer l'importance de cette carence en milieu hospitalier gériatrique. En effet 79,6 % de nos patients de long séjour et 77 % de nos patients de moyens séjours étaient carencés; par ailleurs 96 % (123/128) de l'ensemble des sujets avaient un taux de calcidiol inférieur ou égal à 21 ng/mL. Les 4 % restants (5/128) qui avaient des taux de calcidiol suffisants faisaient partie de ceux qui avaient précédemment bénéficiés d'une supplémentation en ville (une patiente en SSR), ou dans l'unité de long séjour (quatre des 10 patients traités avant notre étude en SLD) dans le cadre d'un protocole plus ancien qui n'était plus suivi de façon rigoureuse.

La correction de l'insuffisance en vitamine D s'effectue plus ou moins efficacement en augmentant l'exposition solaire des sujets (25,34,45,167) ou en fortifiant les produits alimentaires en vitamine D comme cela se fait aux Etats-Unis, au Canada et dans certains pays nordiques d'Europe (82,88,148). Mais ces deux moyens ont certaines limites : l'exposition solaire régulière est difficile à mettre en œuvre chez des sujets à l'autonomie diminuée, et de surcroît en service de gériatrie où les prises en charges sont lourdes pour le personnel hospitalier. D'autre part la fortification des aliments en vitamine D n'est pas encore couramment pratiquée chez les adultes

en France (168), bien qu'elle se fasse dans certains produits laitiers pour nourrissons et enfants (laits, yaourts); mais même un apport alimentaire adéquat de vitamine D n'est pas toujours suffisant (113). Pour toutes ces raisons, une supplémentation vitaminique régulière sous forme médicamenteuse apparaît nécessaire chez les sujets âgés à risque de carence (40,99,120,126). Le traitement par vitamine D, associé ou non à une supplémentation calcique, est efficace dans la correction de l'insuffisance vitaminique D. En effet, comme le montrent plusieurs études, il augmente les taux sériques de 25-OH-D3 (1,64,66,83,101,104,172) et fait disparaître l'hyperparathyroïdie secondaire (1,83,101). Enfin il diminue la sécrétion hivernale de PTH (31,91) et la résorption osseuse, il augmente la densité osseuse (1,5,31,34,139) et prévient le risque de fractures non vertébrales (21,22,33,70,115).

L'étude de Chapuy et al. (21) publiée en 1992 a montré une diminution significative de la fréquence des fractures du col fémoral de 43 % et des fractures non vertébrales de 32 % chez les femmes ayant reçu quotidiennement pendant 18 mois 800 UI de vitamine D et 1,2 g de calcium, par rapport à celle recevant un double placebo ( $p = 0,015$ ). L'étude de Heikinheimo et al. (70) publiée en 1992 a montré une réduction significative de la survenue des fractures ostéoporotiques de 5,4 % dans un groupe de patients âgés, vivant au domicile (âge moyen : 86,6 ans, 45 hommes, 154 femmes) ou en institution (âge moyen : 79,3 ans, 28 hommes, 114 femmes) traités par une injection annuelle de 150 000 UI sans apport calcique pendant quatre ans, par rapport au groupe témoin ( $p = 0,034$ ). L'étude de Dawson-Hughes et al. (33) publiée en 1997 a montré une réduction significative du nombre total de fractures non vertébrales de 7 % chez 176 hommes et 213 femmes de plus de 65 ans, vivant au domicile et ayant reçu quotidiennement 700 UI de vitamine D et 500 mg de calcium pendant 3 ans, par rapport au groupe ayant reçu un double placebo ( $p = 0,02$ ).

Les études n'ayant pas montré d'efficacité de la supplémentation en terme de réduction de perte osseuse et du nombre de fracture (90,103,127) ont utilisé de faibles doses de vitamine D, en général inférieures à 600 UI par jour. Une concentration de 25-OH-D3 d'au moins 40 ng/mL est nécessaire pour maintenir une sécrétion minimale de PTH et une intégrité osseuse optimale (112), et ce taux sanguin paraît être assuré par un apport minimum quotidien de 700-800 UI chez les personnes âgées (21,88). Des doses journalières plus importantes de l'ordre de 1000 UI pourraient être encore plus efficaces en terme de prévention de perte osseuse et sans risque de surdosage, en particulier chez les personnes âgées à risque de carence sévère (55,58,61,66,172.).

En effet, dans une étude récente de Vieth et al. (173) publiée en 2001 et réalisée chez 61 adultes en bonne santé (âge moyen : 41 ans), la supplémentation quotidienne avec 1000 ou 4000 UI de vitamine D3 pendant 2 à 5 mois (début du traitement en hiver) n'a pas provoquée d'effets indésirables ni de surdosage, et a augmenté efficacement la concentration sanguine de calcidiol. Le risque de surdosage et d'hypercalcémie (25-OH-D3 > 220 nmol/L soit environ 88 ng/mL) (172) n'apparaissant que pour des doses très élevées, à partir de 600 000 UI/j pendant plusieurs semaines (97,168), la marge de sécurité d'une supplémentation vitaminique D est donc très importante. Les recommandations, établies en 1997 (172), concernant les apports quotidiens minimum de vitamine D (600 UI/j pour les personnes de plus de 70 ans ; 400 UI/j entre 50 et 70 ans) n'apparaissent donc peut être pas totalement suffisantes chez les personnes âgées pour prévenir la perte osseuse liée à la légère augmentation de la sécrétion de PTH, observée dès le stade d'hypovitaminose D (25-OH-D3 comprise entre 20 et 40 ng/mL) (58,61,172).

Dans notre étude, la réponse biologique à la supplémentation vitaminique a été de 95 % en long séjour et 87 % en moyen séjour. Les patients n'ayant pas répondu au traitement étant ceux dont l'observance était mauvaise. Nous avons observé une correction de la carence chez tous les patients répondeurs au traitement, et 96,8 % d'entre eux avaient un taux de calcidiol de plus de 21 ng/mL (1 patient en SSR restait insuffisant après traitement). En revanche, les taux de 25-OH-D3 ne dépassaient le seuil de 40 ng/mL (taux souhaitable) que dans 40,6 % (13/32) après traitement : 38,8 % en SLD et 42,8 % en SSR. Les patients répondeurs dont les taux de calcidiol restaient insuffisants (n = 1) ou compris entre 20 et 40 ng/mL (n = 18), et qui restaient donc en hypovitaminose D, avaient une calcémie moyenne et une clairance de la créatinine abaissés bien qu'il n'y avait pas de différence significative avec les calcémies moyennes des répondeurs ayant des taux de calcidiol supérieur à 40 ng/mL. Cela allait dans le sens de certaines études expérimentales, menées chez l'animal, qui ont montré que la carence calcique pouvait provoquer ou aggraver une carence en vitamine D de manière indirecte (20,99,109). En effet, l'hypocalcémie est le signal qui augmente la sécrétion de PTH et favorise l'apparition d'un hyperparathyroïdisme secondaire. Cela a pour conséquence la stimulation de la synthèse rénale de calcitriol. Ce dernier favoriserait le catabolisme du calcidiol et de la vitamine D3 inactive, au niveau du foie, en produits inactifs sécrétés ensuite dans la bile (20). Le déficit en calcium observé chez les sujets qui restent en hypovitaminose ou en insuffisance vitaminique D après traitement pourrait peut être expliquer, en partie, leur réponse biologique moindre à la

supplémentation. Des doses plus importantes de vitamine D seraient probablement nécessaires pour ces personnes âgées, tout comme pour les sujets sévèrement carencés avec une calcémie normale.

Pour traiter ou prévenir une insuffisance vitaminique D, on utilise principalement la vitamine D3 naturelle (5,21,33,64,83,139) qui présente l'avantage d'être le précurseur de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3 (forme active) et de la 24,25-(OH)<sub>2</sub>-D3, ce dernier pouvant stimuler directement l'activité ostéoblastique (16,56). La vitamine D2 d'origine végétale est également efficace (1,60,66,70,167) même si son action en terme d'efficacité biologique semble légèrement moindre que celle de la vitamine D3 (166). La vitamine D, à dose suffisante, a une efficacité biologique par voie orale (21,33,60,101) ou injectable (1,60,64,70,83). L'efficacité de l'administration orale dépend de l'observance du patient, comme nous l'avons constaté dans notre étude avec les patients qui n'avaient pas répondu au traitement, et ne peut être envisagée que pour les patients âgés n'ayant pas de trouble de la déglutition. Le traitement par voie orale peut être administré en doses quotidiennes de l'ordre de 800 UI/j, associées ou non au calcium, mais aussi annuellement par des doses plus importantes de l'ordre de 150 000 à 300 000 UI (70,133,172). Cette administration orale avec de telles doses induit une augmentation rapide de la concentration sérique de 25-OH-D3 qui diminue progressivement ensuite. L'administration de ces doses par injection intramusculaire n'entraîne une concentration maximale de calcidiol qu'après 2 mois mais elle persiste plus longtemps dans l'année qui suit par rapport à la voie orale (65,70,133,172).

Les dérivés hydroxylés en 1 alpha (calcitriol, alfacidiol) sont les plus actifs. En effet un traitement avec le calcitriol diminue la sécrétion de PTH plus rapidement que la vitamine D3 naturelle, même si après 6 mois cette différence d'efficacité biologique n'existe plus (139,160). En revanche, en raison de leur demi vie plus courte, ils doivent être administrés quotidiennement et sont donc plus onéreux (148). Ils sont utilisés principalement dans l'ostéodystrophie rénale au cours de l'insuffisance rénale chronique organique sévère et dans l'hypocalcémie secondaire à l'hypoparathyroïdie (97). Le calcifédiol (25-OH-D3) est utilisé principalement dans le traitement ou la prévention de l'ostéomalacie induite par les hépatopathies chroniques et la prise de médicaments anticonvulsivants (97).

L'ensemble des dérivés vitaminiques D habituellement utilisés, leur mode d'administration, leurs caractéristiques et leurs coûts sont résumés dans le **tableau n°6**. Bien qu'en milieu hospitalier ou institutionnel, l'utilisation de la voie orale pose le problème de la multiplication des administrations thérapeutiques et de l'adhésion des patients au traitement, le schéma thérapeutique de notre protocole en administration orale de 200 000 UI par mois en cure de 3 mois chaque hiver, après contrôle de la calcémie, de la créatininémie et du taux de 25-OH-D3 a été facilement effectué, moins traumatisant que l'injection intramusculaire et moins contraignant que la prise quotidienne. Ce schéma thérapeutique était parfaitement toléré par nos patients, il corrigeait la carence et rendait la majorité des patients suffisants en vitamine D (56,2 % de l'ensemble des répondeurs au traitement) ; 40,6 % acquerraient un taux optimal de calcidiol d'au moins 40 ng/mL. La cinétique du taux sérique de calcidiol après traitement, de notre patiente en SLD, montre que la concentration de 25-OH-D3 redevenait insuffisante environ 3 mois après la fin du traitement et diminuait progressivement au fil du temps. C'est pourquoi nous pensons qu'une cure de 600 000 UI de vitamine D par voie orale, quand la clairance de la créatinine est supérieure à 20 mL/min, (ou de 100 000 UI quand la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 20 mL/min), répétée tous les 6 mois, dénuée de risque de surdosage, pourrait être profitable aux personnes âgées hospitalisées à risque de carence grave et permettrait de leur assurer un statut vitaminique D au moins suffisant tout au long de l'année.

L'insuffisance d'apport de calcium contribue à augmenter la résorption osseuse, en augmentant la sécrétion de PTH (99), mais pourrait aussi accélérer le catabolisme du calcidiol et de la vitamine D3 inactive par l'intermédiaire du calcitriol (20,99,109). C'est pourquoi un traitement par calcium seul peut diminuer le taux de PTH et prévenir la perte osseuse (127,159). L'association quotidienne calcium-vitamine D apporte donc une efficacité supplémentaire dans le ralentissement de la perte osseuse (21,33). Mais l'apport de calcium autre qu'alimentaire chez le sujet âgé institutionnalisé ou hospitalisé peut poser certains problèmes : il peut être mal toléré sur le plan digestif; il multiplie les administrations thérapeutiques ; enfin il a un coût important (165,168) : un an de traitement journalier avec 1500 mg de carbonate de calcium (OROCAL®) coûte environ 180 euros contre 11,7 euros pour deux cures annuelles de 600 000 UI de vitamine D3 orale (VITAMINE D3 BON®).

La supplémentation en vitamine D est donc un traitement simple, efficace, bien toléré et peu coûteux pour les personnes âgées hospitalisées ou institutionnalisées, à risque de carence grave, sous réserve d'un dosage de la calcémie et de la créatininémie avant traitement, et d'un contrôle de l'efficacité biologique de la supplémentation (dosage du calcidiol sérique) au moins 1 mois après le traitement.



Tableau N° 6

**Principales spécialités vitaminique D disponibles remboursées par la sécurité sociale (d'après le Vidal 2002).**

Nom commun	Spécialité	Voie d'administration	Présentation	Quantité du produit	Prix
<b>Colécalciférol (vitamine D3)</b>	VITAMINE D3BON® solution huileuse	Orale Intramusculaire	Ampoule	200 000 UI par ampoule	1,95 euros par ampoule
	UVEDOSE®	Orale	Ampoule	100 000 UI par ampoule	1,81 euros par ampoule
<b>Ergocalciférol (vitamine D2)</b>	STEROXYL®	Orale	Gouttes	400 000 UI/fl de 20 mL 1 goutte = 400 UI	2,06 euros par flacon
	STEROXYL 15H® Solution huileuse	Orale Intramusculaire	Ampoule	600 000 UI par ampoule	1,69 euros par ampoule
	STEROXYL 15A® Solution alcoolique	Orale	Ampoule	300 000 UI par ampoule	1,60 euros par ampoule
	UVESTEROL D®	Orale	Gouttes	300 000 UI/fl de 20 ml mesurette graduée : 800, 1000, 1500 UI	1,77 euros par flacon
	ZYMA-D2® Solution huileuse	Orale	Ampoules	300 000 UI par ampoule	2,74 euros par ampoule
	ZYMA-D2® Solution alcoolique	Orale	Ampoules	80 000 UI par ampoule	
<b>Calcifédiol (25-OH-D3)</b>	DEDROXYL®	Orale	Gouttes	1,5 mg/fl de 10 ml (= 300 gouttes) 1 goutte=5µg de calcifédiol	8,34 euros par flacon
<b>Alfacalcidiol (précurseur du calcitriol)</b>	UN-ALFA®	Orale	Capsules	Capsules à 0,25 ou 1µg	7,10 à 15,40 euros par boîte (30 capsules)
			Gouttes	20µg/fl de 10 ml (=200 gouttes) 1 goutte=0,10µg	9,44 euros par flacon
<b>Calcitriol (1,25-(OH)2-D3)</b>	ROCALTROL®	Orale	Capsules	0,25µg/capsule	9,51 euros par boîte (30 capsules)

## **Conclusion**

De nombreuses études, effectuées ces dernières années, ont permis de mettre en évidence l'importante fréquence du déficit en vitamine D chez les personnes âgées, quels que soient les pays (Etats-Unis, Europe, Liban, Israël, Australie), surtout lorsqu'elles sont hospitalisées en médecine ou institutionnalisées ; mais également lorsqu'elles vivent en ville. L'insuffisance et surtout la carence en vitamine D ont été reliées à des altérations majeures du métabolisme phosphocalcique et à des troubles de la minéralisation osseuse. En effet, associées ou non à une carence calcique, elles constituent des facteurs de risque majeur de constitution et d'aggravation de l'ostéoporose sénile, par le biais d'un hyperparathyroïdisme secondaire et d'une ostéomalacie. Le déficit en vitamine D favorise donc l'apparition d'une véritable « ostéoporomalacie » et augmente le risque de fracture osseuse, en particulier du col fémoral. Avec l'augmentation de l'espérance de vie (plus de trois mois par an en France) et du nombre de personnes âgées, la fracture du col fémoral devient un véritable problème de santé publique en terme de morbidité, de mortalité et de coût.

Le traitement par vitamine D corrige l'insuffisance, fait disparaître l'hyperparathyroïdisme secondaire, diminue la résorption osseuse et augmente la densité osseuse. Son administration quotidienne (au moins 800 UI par jour), associée à des apports calciques, diminue le risque de fractures non vertébrales (principalement la fracture du col fémoral) chez les hommes comme chez les femmes, vivant au domicile ou en institution, et qui ont une insuffisance ou une carence en vitamine D.

Le but de notre étude était d'étudier le statut vitaminique D de malades âgés hospitalisés en long ou en moyen séjour au sein d'un service de gériatrie, d'évaluer les fréquences de l'insuffisance et de la carence et enfin de corriger le déficit par un protocole de traitement simple et bien toléré.

Notre étude confirme l'importance du déficit en vitamine D : sur nos 128 sujets, 78 % étaient carencés en vitamine D (79,6 % en SLD et 77 % en SSR) ; 18 % étaient insuffisants (13 % en SLD et 21,6 % en SSR). Seuls 4 % avaient un statut vitaminique D suffisant (7,4 % en SLD et 1,4 % en SSR) et il s'agissait de personnes âgées qui avaient bénéficiées d'un traitement avant notre étude, soit en ville ou dans notre service en long séjour. L'administration de vitamine D selon notre protocole, à raison de 100 000 à 600 000 UI en une cure et après contrôle de la calcémie et de la clairance calculée de la créatinine, a corrigé la carence chez 100 % des patients qui avaient pris leur traitement correctement (en long ou en moyen séjour). Parmi eux, 96,8 % (100 % en SLD et 92,8 % en SSR) avaient des taux de 25-OH-D3 supérieurs ou égaux

à 20 ng/mL et 40,6 % (38,8 % en SLD et 42,8 % en SSR) ont atteints des taux sanguins optimaux de vitamine D un mois après le traitement, c'est à dire au moins 40 ng/mL. L'étude de la cinétique du taux sanguin de calcidiol a montré que l'efficacité biologique suffisante d'une supplémentation par voie orale avait duré environ 3 mois, chez une patiente en SLD qui avait gardé un taux de 25-OH-D3 inférieur à 40 ng/mL après traitement. Passé ce délai, le taux de calcidiol redevenait insuffisant. Enfin, nous n'avons observé aucun signe de surdosage ni aucun effet indésirable avec notre protocole durant toute la durée de l'étude.

En conclusion, pour diminuer le risque de fractures osseuses et en particulier du col fémoral, il paraît important de prévenir de façon systématique la carence et l'insuffisance en vitamine D du sujet âgé de plus de 75 ans et de proposer à tous les malades âgés institutionnalisés, hospitalisés en gériatrie avec un état clinique stable, ou vivant en ville au domicile, un traitement vitaminique éventuellement associé à un traitement par calcium, sans dosage préalable de la 25-OH-D3 comme cela se fait chez l'enfant. En revanche, pour les patients à haut risque de carence sévère en vitamine D (cirrhose hépatique, insuffisance rénale chronique sévère, malabsorption intestinale chronique, traitement anticonvulsivant) et ayant plusieurs pathologies associées plus ou moins stabilisées, un dosage sérique de la 25-OH-D3, au moins un mois après traitement, paraît nécessaire pour contrôler l'efficacité biologique d'une supplémentation car des doses de 800 UI/j ou 600 000 UI en une seule cure annuelle sont probablement insuffisantes chez eux.

La carence en vitamine D n'est certes pas le facteur de risque le plus important de fracture du col du fémur, mais il est certainement le plus facile à corriger, d'autant plus que la supplémentation vitaminique D constitue un traitement simple, efficace, bien toléré et peu coûteux. L'extension de cette démarche pourrait améliorer considérablement la qualité et l'espérance de vie des personnes âgées et permettrait probablement de réaliser également d'importantes économies.

## **Bibliographie**

1. Adams JS, Kantorovitch V, Wu C, Javanbakht M, Hollis BW. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 ;84 :2729-2730.
2. Aguado P, del Campo MT, Garces MV, Gonzales-Casaus ML, Bernad M, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain : their relationship with bone mineral density. *Osteoporosis Int.* 2000 ;11 :739-744
3. Armbrecht HJ, Boltz M, Kumar VB. Intestinal plasma membrane calcium pump protein and its induction by 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> decrease with age. *Am J Physiol Gastroint Liver Physiol.* 1999 ;277 :G41-G47.
4. Armbrecht HJ, Boltz M, Strong R, Richardson A, Bruns ME, Christakos S. Expression of calbindin-D decreases with age in intestine and kidney. *Endocrinology.* 1989 ;125:2950-2956.
5. Auwerx J, Bouillon R. Mineral and bone metabolism in thyroid disease : a review. *Q J Med.* 1986 ;60 :732-752.
6. Bannwarth B. Affections osseuses induites par les médicaments. *Le Concours Médical.* 2000;122:94-98.
7. Birge SJ. Can falls and hip fracture be prevented in frail older adults ? *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:1265-1266.
8. Bischoff HA, Stahelin HB, Tyndall A, Theiler R. Relationship between muscle strenght and vitamin D metabolites : are there therapeutic possibilities in the elderly ? *Z Rheumatol.* 2000;59 Suppl 1:39-41.
9. Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, Ehram R, Vonthein R, Perrig -Chiello P, et al. Muscle strength in the elderly : its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999 ;80 :54-58.
10. Boonen S, Aerssens J, Dequeker J. Age-related endocrine deficiencies and fractures of the proximal femur. II implications of vitamin D deficiency in the elderly. *J Endocrinol.* 1996;149 :13-17.
11. Boonen S, Broos P, Verbeke G, Aerssens J, Van Herck E, Jans I, et al. Calcitropic hormones and markers of bone remodeling in age-related (type 2) femoral neck osteoporosis : alterations consistent with secondary hyperparathyroidism -induced bone resorption. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997 ;52 :M286-M293.
12. Boonen S, Vanderschueren D, Cheng XG, Verbeke G, Dequeker J, Geusens P, et al. Age-related (type II) femoral neck osteoporosis in men. Biochemical evidence for both hypovitaminosis D-and androgen deficiency-induced bone resorption. *J Bone Miner Res.* 1997 ;12 :2119-2126.

13. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly : seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1987 ;45 :755-763.
14. Brazier M, Kamel S, Maamer M, Agbomson F, Elesper I, Garabedian G, et al. Markers of bone remodeling in the elderly subject : effects of vitamin D insufficiency and its correction. *J Bone Miner Res.* 1995 ;10 :1753-1761.
15. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:920-926.
16. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 1999 ;277:F157-F175.
17. Bruce DG, St John A, Nicklason F, Goldswain PR. Secondary hyperparathyroidism in patients from Western Australia with hip fracture : relationship to type of hip fracture, renal function, and vitamin D deficiency. *J Am Geriatr Soc.* 1999 ;47 :354-359.
18. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women : an observational study. *Lancet.* 1999 ;353 :878-882.
19. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D<sub>3</sub>. *Lancet.* 1982 ;1 :74-76.
20. Clements MR, Johnson L, Fraser DR. A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. *Nature.* 1987 ;325 :62-65.
21. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et al. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fracture in elderly women. *N Engl J Med.* 1992 ;327 :1637-1642.
22. Chapuy MC, Meunier PJ. Calcium et vitamine D<sub>3</sub>, une prévention des fractures du col du fémur chez les femmes âgées. *Press Med.* 1993 ;22 :615-616.
23. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int.* 1997 ;7 :439-443.
24. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 ;81 :1129-1133.
25. Chel VG, Ooms ME, Popp -Snijders C, Pavel S, Schothors AA, Meulemans CC, Lips P. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and supresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res.* 1998 ;13 :1238-1242.
26. Compston JE. Vitamin D deficiency : time for action. *BMJ.* 1998 ;317 :1466-1467.

27. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med.* 1998 ;339 :733-738.
28. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med.* 1995 ;332 :767-774.
29. Davies M, Heys SE, Selby PL, Berry JL, Mawer EB. Increased catabolism of 25-hydroxyvitamin D in patients with partial gastrectomy and elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels. Implications for metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 ;82 :209-212.
30. Davies M, Mayer EB, Hann JT, Taylor JL. Seasonal changes in the biochemical indices of vitamin D deficiency in the elderly: a comparison of people in residential homes, long-stay wards and attending a day hospital. *Age ageing.* 1986;15:77-83.
31. Dawson-Hugues B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1991 ;115 :505-512.
32. Dawson-Hugues B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season and parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 1997 ;65 :67-71.
33. Dawson-Hugues B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997 ;337 :670-676.
34. Dawson-Hugues B, Harris SS, Krall EA, Dallal DE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000 ;72 :745-750.
35. Delvin EE, Imbach A, Copti M. Vitamin D nutritional status and related biochemical indices in an autonomus elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1988 ;48 :373-378.
36. Delmas P. Ostéoporose, un fléau mondial. *Voyage et médecine.* 2002 ;1 :70-75.
37. Dennison E, Eastell R, Fall CH, Kellingray S, Wood PJ, Cooper C. Determinants of bone loss in elderly men and women : a prospective population-based study. *Osteoporosis Int.* 1999 ;10 :384-391.
38. Devine A, Wilson SG, Dick IM, Prince RL. Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2002. 75:283-288.
39. Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS. Osteomalacia, vitamin D deficiency and cholestasis in chronic liver disease. *Q J Med.* 1982 ;51 :89-103.
40. Dunningan MG, Fraser SA, McIntosh WB, Moseley H, Summer DJ. The prevention of vitamin D deficiency in the elderly. *Scott Med J.* 1986 ;31 :144-149.



41. Ebeling PR, Sandgren ME, DiMagno EP, Lane AW, DeLuca HF, Riggs BL. Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D : relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 ;75 :176-182.
42. Eisman JA. Pharmacogenetics of the vitamin D receptor and osteoporosis. *Drug Metab Dispos.* 2001 ;29 :505-512.
43. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 2000 ;132 :345-353.
44. Falahati-Nini A, Riggs L, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest.* 2000 ;106 :1555-1560.
45. Falkenbach A, Sedlmeyer A, Unkelbach U. UVB radiation and its rôle in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis. *Int J Biometeorol.* 1998 ;41 :128-131.
46. Fardellone P, Sebert JL, Garabedian M, Bellony R, Maamer M, Agbomson F, et al. Prevalence and biological consequences of vitamin D deficiency in elderly institutionalized subjects. *Rev Rhum Engl Ed.* 1995;62:576-581.
47. Feingold KR, Williams ML, Pillai S, Menon GK, Halloran BP, Bikle DD, Elias PM. The effect of vitamin D status on cutaneous sterologenesi*s* in vivo an in vitro. *Biochim Biophys Acta.* 1987 ;930 :193-200.
48. Felsenfeld AJ, Rodriguez M. Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism. A hypothesis to integrate a historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol.* 1999 ;10 :878-890.
49. Fradinger EE, Zanchetta JR. Vitamin D and bone mineral density in ambulatory women living in Buenos Aires, Argentina. *Osteoporosis Int.* 2001 ;12 :24-27.
50. Francis RM, Selby PL. Osteomalacia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1997;11:145-163.
51. Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:187-191.
52. Gallagher JC, Kinyamu HK, Fowler SE, Dawson-Hugues B, Dalsky GP, Sherman SS. Calcitropic hormones and bone markers in the elderly. *J Bone Miner Res.* 1998 ;13 :475-482.
53. Gannage-Yared MH, Brax H, Asmar A, Tohmé A. Statut vitaminique D des sujets âgés. *Presse Méd.* 1998 ;27 :900-904.

54. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country : relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res.* 2000 ;15 :1856-1862.
55. Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr.* 2001 ;4 :547-559.
56. Glenville J, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol rev.* 1998 ;78 :1193-1231.
57. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Cacif Tissue Int.* 2000 ;66 :419-424.
58. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med.* 2000 ;247 :260-268.
59. Gloth FM 3rd, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging.* 1999 ;3 :5-7.
60. Gloth FM 3rd, Tobin JD. Vitamin D deficiency in older people. *J Am Geriatr Soc.* 1995 ;43 :822-828.
61. Gloth FM 3rd, Tobin JD, Sherman SS, Hollis BW. Is the recommended daily allowance for vitamin D too low for the homebound elderly? *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:137-141.
62. Goldray D, Mizrahi-Sasson E, Merdler C, Edelstein-Singer M, Algoetti A, Eisenberg Z, et al. Vitamin D deficiency in elderly patients in a general hospital. *J Am Geriatr Soc.* 1989;17:589-592.
63. Gonzales-Clemente JM, Martinez-Osaba MJ, Minarro A, Delgado MP, Mauricio D, Ribera F. Hypovitaminosis D : its high prevalence in elderly outpatients in Barcelona. Associated factors. *Med Clin.* 1999 ;20 :641-645.
64. Guillemant S, Guillemant J, Feteanu D, Sebag-Lanoë R. Effect of vitamin D3 administration on serum 25-hydroxyvitamin D3, 1,25-dihydroxyvitamin D3 and osteocalcin in vitamin D-deficient elderly people. *J Steroid Biochem.* 1989 ; 33 :1155-1159.
65. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest.* 1993 ;91 :2552-2555.
66. Harris SS, Dawson-Hugues B, Perronne GA. Plasma 25-hydroxyvitamin D responses of younger and older men to three weeks of supplementation with 1800 IU/day of vitamin D. *J Am Coll Nutr.* 1999 ;18 :470-474.

67. Harris SS, Soteriades E, Stina Coolidge JA, Mudgal S, Dawson -Hugues B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ;85 :4125-4130.
68. Heaney RP. Bone mass, bone loss and osteoporosis prophylaxis. *Ann Int Med.* 1998 ;128 :313-314.
69. Heaney RP. Lessons for nutritional science from vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1999 ;69 :825-826.
70. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int.* 1992 ;51 :105-110.
71. Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin : effect of environmental and life -style variables. *Fed Proc.* 1987 ;46 :1876-1882.
72. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995 ;61(3 Suppl) :638S-645S.
73. Holick MF. Vitamin D and bone health. *J Nutr.* 1996 ;126 (Suppl) :1159S-1164S.
74. Holtrop ME, Cox KA, Clark MB, Holick MF, Anast CS. 1,25-dihydroxycholecalciferol stimulates osteoclasts in rat bones in the absence of parathyroid hormone. *Endocrinology.* 1981 ;108 :2293-2301.
75. Hordon LD, Peacock M. Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture. *Bone Miner.* 1990 ;11 :247-259.
76. Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA. Advancing age results in reduction of intestinal and bone 1,25-dihydroxyvitamin D receptor. *Endocrinology.* 1990 ;126 :1053-1057.
77. Imawari M, Kozawa K, Akanuma Y, Koizumi S, Itakura H, Kozaka K. Serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein levels and mineral metabolism after partial and total gastrectomy. *Gastroenterol.* 1980 ;79 :255-258.
78. Jacques PF, Felson DT, Tucker KL, Mahnken B, Wilson PW, Rosenberg IH, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr.* 1997 ;66 :929-936.
79. Jacob AI, Sallman A, Santiz Z, Hollis BW. Defective photoproduction of cholecalciferol in normal and uremic humans. *J Nutr.* 1984 ;114 :1313-1319.
80. Karbach U. New findings on the mechanism and regulation of intestinal calcium transport. *Z Gastroenterol.* 1994;32:500-513.

81. Kauppinen-Makelin R, Tahtela R, Loyttyniemi E, Karkkainen J, Valimaki MJ. A high prevalence of hypovitaminosis D in Finnish medical in- and outpatients. *J Intern Med.* 2001 ;249 :559-563.
82. Keane EM, Healy M, O'Moore R, Coackley D, Walsh JB. Vitamin D-fortified liquid milk : benefits for the elderly community-based population. *Calcif Tissue Int.* 1998 ;62 :300-302.
83. Khaw KT, Scragg R, Murphy S. Single-dose cholecalciferol suppresses the winter increase in parathyroid hormone concentrations in healthy older men and women : a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 1994 ;59 :1040-1044.
84. Kim JH, Moon SJ. Time spent outdoors and seasonal variation in serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in Korean women. *Int J Food Nutr.* 2000 ;51 :439-451.
85. Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, Petranick KM, Rafferty KA. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. *Am J Clin Nutr.* 1997 ;65 :790-797.
86. Kinyamu HK, Gallagher JC, Prah JM, DeLuca HF, Petranick KM, Lanspa SJ. Association between intestinal vitamin D receptor, calcium absorption, and serum 1,25 dihydroxyvitamin D in normal young and elderly women. *J Bone Miner Res.* 1997 ;12 :922-928.
87. Kinyamu HK, Gallagher JC, Petranick KM, Ryschon KL. Effect of parathyroid hormone (hPTH[1-34]) infusion on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in normal women. *J Bone Miner Res.* 1996 ;11 :1400-1415.
88. Kinyamu HK, Gallagher JC, Rafferty KA, Balhorn KE. Dietary calcium and vitamin D intake in elderly women : effect on serum parathyroid hormone and vitamin D metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1998 ;67 :342-348.
89. Koenig J, Elmadfa I. Status of calcium and vitamin D of different population groups in Austria. *Int J Vitam Nutr Res.* 2000 ;70 :214-220.
90. Komulainen M, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, et al. Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D3 in early postmenopausal women : a population-based 5-year randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 ;84 :546-552.
91. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1989 ;321 :1777-1783.
92. Krupa D, Yates AJ, Daifotis A, Fulehan GEH. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ; 85 :1492-1497.

93. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Karkkainen MU, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland : could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res.* 2001 ;16 :2066-2073.
94. Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology.* 1998 ;135 :319-323.
95. Larrosa M, Gratacos J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roque M. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly institutionalized residents : influence of a substitutive treatment. *Med Clin.* 2001 ;117 :611-614.
96. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA.* 1999 ;281 :1505-1511.
97. Le Grusse J, Watier B. Vitamine D. In: Le Grusse J, Watier B. *Les vitamines, données biochimiques , nutritionnelles et cliniques.* Ed Roche. Neuilly sur Seine, France: 1993: 57-79.
98. Lehmann B, Genehr T, Knuschke P, Pietzsh J, Meurer M. UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in an in vitro human skin equivalent model. *J Invest Dermatol.* 2001 ;117 :1179-1185.
99. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly : consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews.* 2001 ;22 :477-501.
100. Lips P, Van Ginkel FC, Jongen MJ, Rubertus F, Van der Vijgh WJ, Netelenbos JC. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *Am J Clin Nutr.* 1987 ;46 :1005-1010.
101. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, Jongen MJ, Netelenbos JC, Hackeng WH, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 ;67 :644-650.
102. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hugues B, Pols HA, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporosis Int.* 2000 ;11 :635-636.
103. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996 ;124 :400-406.
104. Liu BA, Gordon M, Labranche JM, Murray TM, Vieth R, Shear NH. Seasonal prevalence of vitamin D deficiency in institutionalized older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1997 ;45 : 548-603.
105. Malaban A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998 ;4:1104-1105.

106. MacGrath N, Singh V, Cundy T. Severe vitamin D deficiency in Auckland. *N Z Med J.* 1993 ;106 :524-526.
107. MacLaughling J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985 ;76 :1536-1538.
108. Martinez Diaz-Guerra G, Hawkins F, Rapado A, Ruiz Diaz MA, Diaz -Curiel M. Hormonal and anthropometric predictors of bone mass in healthy elderly men : major effect of sex hormone binding globulin, parathyroid hormone and body weight. *Osteoporos Int.* 2001;12:178-184.
109. Mawer EB, Davies M. Vitamin D nutrition and bone disease in adults. *Rev Endocr Metab Disord.* 2001 ;2 :153-164.
110. McKane WR, Khosla S, Burrit MF, Kao PC, Wilson DM, Ory SJ, et al. Mechanism of renal conservation with estrogen replacement therapy in women in early postmenopause, a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3458-3464.
111. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med.* 1992 ;93 :69-77.
112. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly : means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int.* 1998 ;8 Suppl 2 :3-6.
113. McMurtry CT, Young SE, Downs RW, Adler RA. Mild vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nursing home patients receiving adequate dietary vitamin D. *J Am Geriatr Soc.* 1992 ;40:343-347.
114. Melin AL, Wilske J, Ringertz H, Saaf M. Vitamin D status, parathyroid function and femoral bone density in an elderly Swedish population living at home. *Aging.* 1999 ;11:200-207.
115. Meunier PJ. Calcium and vitamin D are effective in preventing fractures in elderly people by reversing senile secondary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 1998 ;8,Suppl 2 :S1-S2.
116. Mortesen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston Jr CC. Risedronate increase bone mass in an early postmenopausal population : Two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 ;83 :2396-2402.
117. Mowe M, Haug E, Bohmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc.* 1999 ;47 :220-226.
118. Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BEC. Vitamin D status : effects on parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1577-1581.
119. Nyomba BL, Auwerx J, Bormans V, Peeters TL, Pelemans W, Reynaert J, et al. Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency. *Diabetologia.* 1986;29:34-38.

120. O'Dowd KJ, Clemens TL, Kelsey JL, Lindsay R. Exogenous calciferol (vitamin D) and vitamin D endocrine status among elderly nursing home residents in the New York City area. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:414-421.
121. Okano H, Mizunuma H, Soda M, Kagami I, Miyamoto S, Ohsawa M, et al. The long-term effect of menopause on postmenopausal bone loss in Japanese women : results from a prospective study. *J Bone Miner Res.* 1998 ;13 :1350-1351.
122. Orwoll ES, Meier DE. Alterations in calcium, vitamin D, and parathyroid hormone physiology in normal men with aging : relationship to the development of senile osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 ;63 :1262-1269.
123. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, Sirois J, Farookhi R, Hendy GN, et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase enzyme : evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 ;98 :7498-7503.
124. Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, Sanders KM, Kotowicz MA. Vitamin D status of women in the Geelong Osteoporosis Study : association with diet and casual exposure to sunlight. *Med J Aust.* 2001 ;175 :401-405.
125. Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AL, Vieira NE, O'Fallon WM, Khosla S. Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] levels in young versus elderly women : evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)<sub>2</sub>D action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ;85 :4023-4027.
126. Payer J, Killinger Z, Rovensky J, Sladekova K, Krizko M, Kratochviloka H et al. Vitamin 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> concentrations in patients hospitalized long term. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1999; 19:101-104.
127. Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D<sub>3</sub> dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ;85 :3011-3019.
128. Perry HM III. The endocrinology of aging. *Clinical Chemistry.* 1999 ;45 :1369-1376.
129. Perry HM 3rd, Horowitz M, Morley JE, Patrick P, Vellas B, Baumgartner R, et al. Longitudinal changes in serum 25-hydroxyvitamin D in older people. *Metabolism.* 1999;48:1028-1032.
130. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and PTH levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 ;86 :1633-1637.
131. Portale AA, Lonergan ET, Tanney DM, Halloran BP. Aging alters calcium regulation of serum concentration of parathyroid hormone in healthy men. *Am J Physiol.* 1997 ;272 :E139-E146.

132. Prevelic GM. Osteoporosis in men. *J R Soc Med.* 2001 ;94 :620-623.
133. Prier A, Lanoë R, Sauvage I, Camus JP, Guillemant S. Carence en vitamine D chez le vieillard hospitalisé en long séjour. Etude d'un protocole de correction adapté au milieu institutionnel. *Ann Med Interne.* 1985 ;136 :27-30.
134. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 ;75 :494-501.
135. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr.* 2001 ;74 :694-700.
136. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia : report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 1999 ;28:287-304.
137. Romagnoli E, Caravella P, Scarnecchia L, Martinez P, Minisola S. Hypovitaminosis D in an Italian population of healthy subjects and hospitalized patients. *Br J Nutr.* 1999;81 :133-137.
138. Russell RM. The aging process as a modifier of metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2000 ;72 :529S-532S.
139. Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clin Endocrinol.* 1999 ;51 :217-221.
140. Sairanen S, Karkkainen M, Tahtela R, Laitinen K, Makela P, Lamberdt-Allardt C, et al. Bone mass and markers of bone and calcium metabolism in post menopausal women treated with 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) for four years. *Calcif Tissue Int.* 2000 ;67 :122-127.
141. Sato Y, Asoh T, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone.* 1998 ;23 :555-557.
142. Sato Y, Asoh T, Kondo I, Satoh K. Vitamin D deficiency and risk of hip fractures among disabled elderly stroke patients. *Stroke.* 2001 ;32 :1673-1677.
143. Sato Y, Honda Y, Asoh T, Kikuyama M, Oizumi K. Hypovitaminosis D and decreased bone mineral density in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Endocrinol.* 1997 ;37 :225-229.
144. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology.* 1997 ;49 :1273-1278.
145. Sato Y, Kino H, Asoh T, Honda Y, Oizumi K. Effect of immobilization on vitamin D status and bone mass in chronically hospitalised disabled stroke patients. *Age Ageing.* 1999;28:265-269.



146. Sato Y, Oizumi K, Kuno H, Kaji M. Effect of immobilization upon renal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in disabled elderly stroke patients. *Bone*. 1999 ;24 :271-275.
147. Schmidt-Gayk H, Bouillon R, Roth HJ. Measurement of vitamin D and its metabolites (calcidiol and calcitriol) and their clinical significance. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1997;227 :35-45.
148. Sebag-Lanoë R, Chanderson Y, Prier A, Guillemant S. Mode de vie social et carence en vitamine D. *Rev Gériatrie*. 1985 ;10 :115-118.
149. Sebag-Lanoë R, Prier A, Guillemant S. La carence en vitamine D chez les sujets âgés. *Rev Médecine, Pathologie et hygiène du troisième âge*. 1983 ;24 :135-139.
150. Sebert JL, Fardellone P, Maamer M, Agbomson F, Brazier M, Garabedian M. Follow -up study of biological parameters in elderly institutionalized patients more than one year after discontinuation of calcium-vitamin D supplementation. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996 ;63 :498-501.
151. Selby PL, Peacock M, Barkworth SA, Brown WB, Taylor GA. Early effects of ethyniloestradiol and norethisterone in postmenopausal women on bone resorption and calcium regulating hormones. *Clin Sci*. 1985;69:265-271.
152. Sem SW, Sjoen RJ, Trygg K, Pedersen JI. Vitamin D status of two groups of elderly in Oslo: living in old people's homes and living in own homes. *Compr Gerontol*. 1987;1:126-130.
153. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population : the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 ;71 :405-413.
154. Shiraki M, Miyagawa A, Akiguchi I, Ito H, Ohkawa S, Sugiura M. Evidence of hypovitaminosis D in patients with mitral ring calcification. *Jpn Heart J*. 1998 ;29 :801-808.
155. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Segre GV, Clemens TL, Bilezikian JP. Abnormalities in parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> formation in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 1989 ;320 :277-281.
156. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrine Reviews*. 2000;21:457-487.
157. Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Walton SL, Chick P, Di Carlantonio M, et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc*. 1999 ;47 :1195-1201.
158. Stewart A, Calder LD, Torgerson DJ, Seymour DG, Ritchie LD, Iglesias CP, et al. Prevalence of hip fracture risk factors in women aged 70 years and over. *Q J Med*. 2000 ;93 :677-680.

159. Storm D, Smith Porter REE, Musgrave K, Vereault D, Patton C, Kessenich C, et al. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women : a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 ;83 :3817-3825
160. Theiler R, Bischoff H, Tyndall A, Stahelin HB. Elevated PTH levels in hypovitaminosis D are more rapidly suppressed by the administration of 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> than by vitamin D<sub>3</sub>. *Int J Vitam Nutr Res.* 1998 ;68 :36-41.
161. Theiler R, Stahelin HB, Tyndall A, Binder K, Somorjai G, Bischoff HA. Calcidiol, calcitriol and parathyroid hormone serum concentrations in institutionalized and ambulatory elderly in Switzerland. *Int J Vitam Nutr Res.* 1999 ;69 :96-105.
162. Theiler R, Stahelin HB, Kranzlin M, Somorjai G, Singer-Lindpaintner L, et al. Influence of physical mobility and season on 25-hydroxyvitamin D-parathyroid hormone interaction and bone remodelling in the elderly. *Eur J Endocrinol.* 2000 ;143 :673-679.
163. Thiebaud D, Burckhardt P, Costanza M, Sloutskis D, Gilliard D, Quinodoz F, et al. Importance of albumin, 25(OH)-vitamin D and IGFBP-3 as risk factors in elderly women and men with hip fracture. *Osteoporosis Int.* 1997 ;7 :457-462.
164. Thomas MK, Lloyd -Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998 ;338 :777-783.
165. Torgerson DJ, Kanis JA. Cost-effectiveness of preventing hip fractures in the elderly population using vitamin D and calcium. *Q J Med.* 1995 ;88 :135-139.
166. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D<sub>3</sub> increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D<sub>2</sub>. *Am J Clin Nutr.* 1998 ;68 :854-858.
167. Toss G, Andersson R, Diffey BL, Fall PA, Larko O, Larsson L. Oral vitamin D and ultraviolet radiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly. *Acta Med Scand.* 1982 ;212 :157-161.
168. Trivalle C, Sebag-Lanoë R, Guillemant S. Prévention et traitement de l'insuffisance en vitamine D du sujet âgé : une efficacité prouvée. *Rev Méd Interne.* 1999 ;20 :755-758.
169. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med.* 1998 ;338 :828-829.
170. Van der Wielen RP, Lowik MR, Van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet.* 1995 ;346 :207-210.
171. Verhaar HJ, Samson MM, Jansen PA, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging.* 2000 ;12 :455-460.

172. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999 ;69 :842-856.
173. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr.* 2001 ;73 :288-294.
174. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989 ;68 :882-887.
175. Weeb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3 : exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 ; 67 :373-378.
176. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr.* 1990 ;51 :1075-1081.
177. Wishart JM, Horowitz M, Need AG, Scopasa F, Morris HA, Clifton PM, et al. Relation between calcium intake, calcitriol polymorphisms of the vitamin D receptor gene, and calcium absorption in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1997 ;65 :798-802.
178. Woitge HW, Knothe A, Witte K, Schmidt -Gayk H, Ziegler R, Lemmer B, Seibel MJ. Circaannual rhythms and interactions of vitamin D metabolites, parathyroid hormone and biochemical markers of skeletal homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2000 ;15 : 2443-2450.
179. Zamboni M, Zoico E, Tosoni P, Ziveloghi A, Bortolani A, Maggi S, et al. Relation between vitamin D, physical performance, an disability in elderly persons. *J Gerontology.* 2002 ;57 :M7-M11.