Etude D-Plus

Etude monocentrique, placebo-contrôlée, randomisée, comparative, en double aveugle pour évaluer l'impact d'une administration mensuelle de 50.000UI de vitamine D pendant 6 mois sur le taux sanguin de Vitamine D chez des jeunes volontaires sains.

Auteur : Dr. Brunel Elodie

Tuteur : Dr. Mattart Jacques

Promoteur : Dr. Boüüaert Corinne

Année académique 2010-2011

Université de Liège, Département de Médecine Générale

Je remercie tout particulièrement les Drs. Foidart Jean-Michel et Marguerite ainsi que le Dr. Boüüaert Corinne pour leur aide et leurs conseils durant ces deux années. Un merci tout particulier également à Mme Colette Gerday et à Mme Adrienne Vali pour leur aide précieuse dans l'élaboration et la validation de mon protocole ainsi qu'au Dr Cavalier E. pour son soutien logistique et ses connaissances sur le sujet.

Je tiens également à remercier ma collègue de travail, Mlle Maryline Schnitzler, étudiante en kinésithérapie, avec qui nous avons collaboré et formé une équipe efficace durant toute l'étude.

Un tout grand merci à l'ensemble des étudiants volontaires de kinésithérapie et médecine générale et amis, qui nous ont permis de réaliser ce projet sans conflit d'intérêt.

J'adresse également mes remerciements à la firme SMB pour nous avoir fourni les conditionnements de vitamine D et placebo et financé le matériel de prélèvement ainsi que les places de cinéma offertes au terme de l'étude.

Enfin, j'adresse mes plus vifs remerciements à ma famille et à mes proches et plus particulièrement à Jean-Yves, Séverine et Nicolas pour leur aide et leur soutien durant la réalisation de ce travail.

1 TABLE DES MATIERES

1 TABLE DES MATIERES ____ 3

2 RESUME ____ 5

3 INTRODUCTION ____ 7

4 METHODOLOGIE ____ 9

4.1 Recherche bibliographique ____ 9

4.2 Objectifs de l'étude ____ 9

4.3 Population étudiée ____ 9

4.4 Matériel ____ 10

4.4.1 Le médicament ____ 10

4.4.2 Mesure de la force musculaire ____ 11

4.4.2.1 Le dynamomètre de Jamar® ____ 11

4.4.2.2 La force musculaire ____ 12

4.4.3 La mesure de l'état de fatigue ____ 12

4.4.4 La mesure du statut infectieux ____ 12

4.5 Méthode: protocole de l'étude ____ 13

4.5.1 Statistiques ____ 15

4.6 Approbation par le comité d'éthique ____ 15

4.7 Sponsors ____ 15

5 RESULTATS ____ 16

5.1 Description de la population ____ 16

5.2 Calcul de la normalité de notre population. ____ 16

5.3 Evolution du taux plasmatique de vitamine D dans les deux groupes. ____ 18

5.3.1 Comparaison des valeurs de vitamine D dans notre population par rapport à la valeur de référence. ____ 18

5.3.2 Taux de vitamine D aux différentes phases de l'expérimentation et cinétique d'évolution des taux. 18

5.3.3 Evolution des taux de vitamine D en fonction des taux en T0 dans le groupe vitamine D ____ 20

5.4 Evolution de la force musculaire ____ 21

5.4.1 Description de la population ____ 21

5.4.2 Comparaison des mesures de force musculaire aux valeurs de référence ____ 21

5.4.3 Mesures de force musculaire aux différentes phases et cinétique d'évolution ____ 22

5.4.4 Comparaison intergroupe ____ 23

5.4.5 Comparaison intragroupe ____ 23

5.5 Infections ____ 24

5.5.1 Nombre d'infections survenues aux différentes phases et cinétique d'évolution. ____ 24

5.5.1.1 Comparaison intergroupe ____ 25

5.5.1.2 Comparaison intragroupe ____ 25

5.6 Evolution du score de fatigue ____ 26

5.6.1 Comparaison des scores de fatigue de notre population à la valeur de référence. ____ 26

5.6.2 Scores de fatigue aux différentes phases et cinétique d'évolution ____ 27

5.6.3 Comparaison intergroupe ____ 27

5.6.4 Comparaison intragroupe ____ 27

6 DISCUSSION *28*

6.1 Le taux de vitamine D **28**

6.1.1 Choix du taux de suffisance en vitamine D 28

6.1.2 Effets délétères de la carence en vitamine D 28

6.1.3 Evolution du taux de vitamine D dans notre étude 30

6.1.3.1 Groupe placebo 31

6.1.3.2 Groupe vitamine D 31

6.1.4 Recommandations 33

6.2 Influence sur la force musculaire **34**

6.3 Influence sur les infections **35**

6.4 Influence sur la fatigue **36**

7 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES *38*

8 BIBLIOGRAPHIE *40*

9 ANNEXES *44*

9.1 Annexe 1 : Etude rétrospective dans la population visétoise **44**

9.2 Annexe 2 : Document d'information et consentement éclairé **46**

9.2.1 DOCUMENT D'INFORMATION 46

9.2.2 FORMULAIRE DE CONSENTEMENT 55

9.3 Annexe 3 : Questionnaire force musculaire **58**

9.4 Annexe 4 : Echelle de fatigue **59**

9.5 Annexe 5 : Questionnaire épisodes infectieux **60**

2 RESUME

Objectifs : L'objectif de notre étude mono-centrique, placebo-contrôlée, randomisée, comparative, en double aveugle consistait à identifier l'effet d'un apport mensuel de 50.000 UI de 25-hydroxyvitamine D pendant six mois sur le taux plasmatique de 25-hydroxyvitamine D dans une population de jeunes volontaires en bonne santé, âgés de 18 à 30 ans. Parallèlement, nous avons évalué l'effet de cet apport sur la force musculaire, la fatigue et les épisodes infectieux banaux fréquemment rencontrés en hiver.

Matériel et méthodes : La population étudiée était composée de 110 sujets. Cet échantillon était réparti en un groupe de 53 sujets (28 femmes et 25 hommes) recevant de la vitamine D sous forme de 2 ampoules D-cure mensuelles (ou 50.000 UI de vitamine D) et en un groupe de 57 sujets (33 femmes et 24 hommes) recevant le placebo. Les taux plasmatiques de vitamine D ont été mesurés avant l'administration, après 3 mois de randomisation et après 6 mois. Au même moment ont été mesurés : la force musculaire à l'aide du dynamomètre de Jamar®, le score de fatigue au moyen de l'échelle de fatigue (Fatigue Severity Scale), et l'incidence d'infections au cours de la même période.

Résultats : En T0 (visite1), 88% de la population était déficitaire en vitamine D dont un tiers se situait en carence modérée à sévère (<20 ng/mL). Dans le groupe vitamine D, le taux plasmatique moyen est passé de 21,17 à 30,64 ng/ml après 3 mois (P<0,0001) et de 30,64 à 36,96 ng/ml après 6 mois (P<0,0001) de randomisation. Chez environ 10% des sujets, les taux de vitamine D ont peu augmenté et représentent une exception à l'évolution moyenne. Sur le plan musculaire, aucun effet significatif de la vitamine D n'a été révélé à l'aide du dynamomètre de Jamar®, ni pour la main droite ni pour la main gauche pour les deux sexes (P=1). Les infections générales n'ont pas été influencées par l'apport en vitamine D (P=0,425), pas plus que les gastro-entérites (P=0,764) et les infections ORL (P=0,629). Enfin, l'apport en vitamine D n'a pas amélioré le score de fatigue moyen de la population (P=0,67).

Conclusions : L'objectif principal de notre étude a été atteint, nous avons en effet montré que l'apport mensuel de 50.000 UI de vitamine D3 pendant 6 mois ramène significativement le taux plasmatique moyen au dessus de la norme de suffisance 32 ng/ml dans une population jeune initialement déficitaire en vitamine D.
Nous avons vu dans un second temps que la vitamine D n'augmentait pas la force musculaire, ne diminuait pas l'incidence des épisodes infectieux et n'améliorait pas le score de fatigue chez nos sujets âgés de 18 à 30 ans.
Enfin, nous donnerons quelques recommandations en termes de supplémentation à la fin de ce travail.

Mots clefs : Vitamine D – Force musculaire – Infections – Fatigue

3 INTRODUCTION

La vitamine D suscite de plus en plus l'intérêt du monde médical. Le sujet est d'ailleurs relayé abondamment par sa presse. [1, 2, 3] Plusieurs travaux de fin d'étude ont déjà été rédigés sur le sujet. [4, 5, 6] Cet intérêt provient sans doute d'une part du rôle "pléiotrope" que d'aucuns lui prêtent et d'autre part de l'impression que sa carence ou en tout cas son insuffisance est fréquemment rencontrée dans nos populations. [4-18]

Le rôle le mieux connu et le plus étudié de la vitamine D est celui qu'elle joue sur l'homéostasie phosphocalcique. En effet, c'est le domaine le mieux étudié et pour lequel il existe des recommandations et des données EBM basées sur des études cliniques randomisées. [19-26] En ce qui concerne les autres bénéfices évoqués (réduction du risque cardiovasculaire, de la sclérose en plaque, du diabète de type 1, des cancers, de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, de l'autisme…), ils sont de mieux en mieux connus et étudiés. Des études cliniques randomisées ont été réalisées mais d'autres sont encore nécessaires. [27-32]

La vitamine D peut être considérée comme une hormone. En effet, on retrouve des récepteurs à la vitamine D dans toutes sortes de tissus (tissu adipeux, follicule pileux, hypophyse, surrénale, intestin, placenta, os, rein, prostate, sein, moelle osseuse, peau, cerveau, pancréas, poumons…). Elle y agirait notamment via un effet anti-mitogénique et pro-apoptotique. [33-34]

Plus particulièrement, la vitamine D est également reconnue comme un immuno-modulateur puissant. Elle améliore l'immunité cellulaire et les capacités phagocytaires des macrophages par une amélioration de l'autophagie. [4]

Mais qu'en est-il de la prévalence de la carence en vitamine D dans nos populations? Pour répondre à cette question, je me suis intéressée à la situation de la région visétoise. J'ai contacté les principaux laboratoires de la région (CHR, CHC, Collard et Olivier) afin d'y évaluer l'importance de celle-ci. [annexe1]

C'est une observation certes biaisée puisqu'il s'agit d'une analyse a posteriori de dosages de vitamine D dans une population qui a bénéficié d'une prise de sang au cours de l'année 2009 mais on peut quand même en tirer quelques informations intéressantes. On voit que plus de

75% de cette population a un taux de vitamine D <32ng/ml en été et cela monte même jusque 90% en hiver avec une carence sévère (<12ŋg/ml) qui va de 33% en été à 53% en hiver. La carence est plus importante de novembre à mai, **tous groupes d'âge confondus**. C'est cette dernière observation qui a attiré mon attention. En effet dans la littérature, il est beaucoup question des personnes de plus de 65 ans et de femmes ménopausées concernant la carence en vitamine D par rapport à l'ostéoporose mais on parle peu des autres tranches d'âge. Or, une carence sévère en vitamine D dans la population jeune augmente le risque de développer le rachitisme chez l'enfant ainsi que l'ostéomalacie chez l'adulte et compromet la constitution optimale de la masse osseuse. [35]

Partant de là, j'ai voulu réaliser une étude clinique randomisée en double aveugle (vitamine D contre placebo) dans une population jeune afin d'évaluer sa déficience en vitamine D ainsi que le temps et la dose nécessaire pour les ramener aux valeurs conseillées. En outre, j'ai tenté d'évaluer l'impact éventuel que la déficience en vitamine D (et sa correction) avait sur la force musculaire, la fatigue et la prévalence d'épisodes infectieux hivernaux dans les deux groupes. Cette étude a été réalisée en collaboration avec une étudiante en kinésithérapie Mlle M. Schnitzler, le laboratoire du CHU de Liège et le département de Médecine Générale.

4 METHODOLOGIE

4.1 Recherche bibliographique

J'ai recherché les publications les plus importantes de ces dernières années sur le sujet sur les différents moteurs de recherche que sont Pubmed et up-to-date.

4.2 Objectifs de l'étude

L'étude D-plus est une étude clinique contrôlée et randomisée en double aveugle incluant 2 bras : le traitement médicamenteux (25-hydroxy-vitamine D) et le placebo. Le premier objectif est d'évaluer l'effet d'un supplément de 25-hydroxy-vitamine D sur les taux sanguins de 25-hydroxy-vitamine D.

En plus d'évaluer le changement du taux de 25-hydroxy-vitamine D, nous allons mesurer un éventuel changement de l'état de fatigue entre le début et la fin de l'étude, le nombre d'infections saisonnières survenues au cours de l'étude, la comparaison du niveau de force musculaire après l'arrêt de l'étude par rapport au niveau de départ.

4.3 Population étudiée

Au total, nous avons ciblé une population de 135 sujets âgés de 18 à 30 ans, sportifs et non sportifs, 59 hommes et 76 femmes. La sélection des sujets a été effectuée en fonction d'une liste de critères d'inclusion et d'exclusion. Les sujets peuvent être inclus à l'étude seulement s'ils remplissent tous les critères d'inclusion et s'ils ne présentent aucun critère d'exclusion.

La période de recrutement fut d'un mois, et s'est étalée du 12 octobre au 10 novembre 2010.

Critères d'inclusion

Pour pouvoir participer à l'étude, les sujets devaient :

- être âgés de 18 à 30 ans et être en bonne santé
- avoir un BMI (Body Mass Index) compris entre 18 et 30 kg/m2,
- être francophones (pour la compréhension des consignes)
- être disposés à donner leur consentement par écrit.

Critères d'exclusion

Nous avons exclu les sujets :

- avec des antécédents de pathologie infectieuse sévère (BK, HIV), immunologique, néoplasique, endocrinienne, hématologique, hépatique, rénale, gastro-intestinale, neurochirurgicale ou psychiatrique qui pourraient interférer avec l'interprétation des résultats lors de l'étude et qui pourraient compromettre la participation du sujet à l'étude.
- enceintes ou ayant un désir de grossesse
- prenant des suppléments de vitamine D
- s'exposant aux rayons UV du solarium
- prenant des médicaments qui pourraient interférer avec le métabolisme de la vitamine D tels que Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine, Pyrimidone, glucocorticoïdes, Digitaline, une supplémentation de calcium ou des diurétique Thiazidiques
- présentant une allergie aux composants de la vitamine D
- possédant des antécédents de dépendance alcoolique ou de drogue endéans les 6 mois avant le jour du screening

Tous ces critères sont repris le *Case Report Form* qui est le dossier que nous avons dû compléter pour tous les sujets au cours de l'étude.

Le formulaire de consentement éclairé est présenté à l'annexe 2.

4.4 Matériel

4.4.1 Le médicament

Chaque sujet remplissant les critères d'inclusion et ne possédant aucun critère d'exclusion à la participation à l'étude est doté d'un numéro de screening. Lors de la visite 2 a lieu la randomisation. Ils sont divisés en deux groupes selon le traitement qui leur est appliqué, 25-OH-vitamine D ou placebo.

a. Les ampoules de vitamine D : constitution

Le produit utilisé est le cholécalciférol (25-OH-vitamine D3), il est commercialisé en Belgique sous le nom de D-cure®. Chaque ampoule (1ml) contient 25.000 U.I/ml de cholécalciférol.

b. Le placebo

Le placebo est un liquide qui a la couleur et le goût de la vitamine D. Il a été fourni par la firme SMB et est présenté dans les mêmes ampoules que le D-cure®.

c. Traitement médicamenteux : administration et consommation

Une boîte de 6 ampoules est distribuée aux sujets aux visites 2 et 3. Une prise consiste en 2 ampoules contenant chacune 25.000 UI de 25-OH-vitamine D.

Le début du traitement médicamenteux prend place le jour de la randomisation à la visite 2 (J0) qui est survenue maximum 30 jours après le screening de la visite 1. Deux ampoules sont consommées par le sujet devant le responsable de l'étude.

Un mois plus tard (30 +/- 3 jours) et deux mois plus tard (60 +/- jours), les sujets devront prendre les deux ampoules suivantes à chaque fois. Tous les sujets recevront un rappel par e-mail au J27 et 57 respectivement. Si nous n'obtenons pas de réponse de leur part confirmant qu'ils ont consommé les ampoules, un nouvel e-mail est envoyé au J30 et 60.

Lors de la visite 3 (90 +/- 14 jours), le processus du traitement médicamenteux est répété : deux ampoules sont consommées à la fin de la Visite 3, un mois plus tard (V3 + (30 +/-3) jours) et deux mois plus tard (V3 + (60 +/- 3) jours). Les rappels par e-mail sont donc envoyés à V3 + 27, V3 + 57 et V3 + 30, V3 + 60 si nécessaire.

On demande aux sujets de ramener les ampoules vides ou non consommées aux visites 3 et 4 pour évaluer la compliance au traitement.

Si les sujets venaient à oublier de prendre les ampoules, ils doivent les prendre dès qu'ils s'en rendent compte même s'ils sont 30 jours en retard.

d. Le dosage de la vitamine D

Le taux sanguin de la 25-OH vitamine D est mesuré par immuno-dosage avec marqueur chemiluminescent (Liaison, DiaSorin, Stillwater, mn) et est exprimé en ng/ml.

4.4.2 Mesure de la force musculaire

4.4.2.1 Le dynamomètre de Jamar®

Nous avons choisi le ***dynamomètre de Jamar®*** comme outil de mesure de la force musculaire chez les différents sujets.

Le dynamomètre de Jamar® est un dynamomètre hydraulique de main donnant une lecture précise de la force de préhension. Celle-ci est étroitement liée à la force musculaire totale chez les sujets jeunes. Cela a été validé dans une étude hollandaise de 2010. [36]
Il affiche le poids en kilogrammes, la lecture maximum est de 90 kilogrammes.

4.4.2.2 La force musculaire

Le relevé de la force musculaire de préhension est réalisé lors des visites 2, 3 et 4. Il consiste en une grille reprenant la latéralité du sujet, les 3 mesures réalisées à la main droite et à la main gauche ainsi que les moyennes des mesures de chaque main. (annexe 3)

4.4.3 La mesure de l'état de fatigue

Une échelle de fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS), validée dans une publication suisse, est présentée au patient. [37]
Les sujets remplissent le questionnaire au cours des visites 3 et 4.
Ce questionnaire comporte 9 affirmations permettant d'évaluer l'importance des symptômes de la fatigue. Une cotation de 1 à 7 (de « pas d'accord » à « d'accord ») doit être donnée par les sujets pour chaque affirmation. (annexe 4)

4.4.4 La mesure du statut infectieux

Au cours des visites 3 et 4, chaque sujet remplit un questionnaire concernant la survenue éventuelle d'épisodes infectieux depuis la dernière visite (2 et 3). Onze items sont repris sur ce questionnaire (rhinite, pharyngite, laryngite, trachéite, bronchite, pneumonie, otite, sinusite, gastroentérite grippe ou autre). Le sujet doit cocher la réponse à côté de chaque item selon qu'il a présenté ou non les infections saisonnières citées. Le sujet doit également indiquer le traitement médicamenteux suivi à ce moment. (annexe 5)

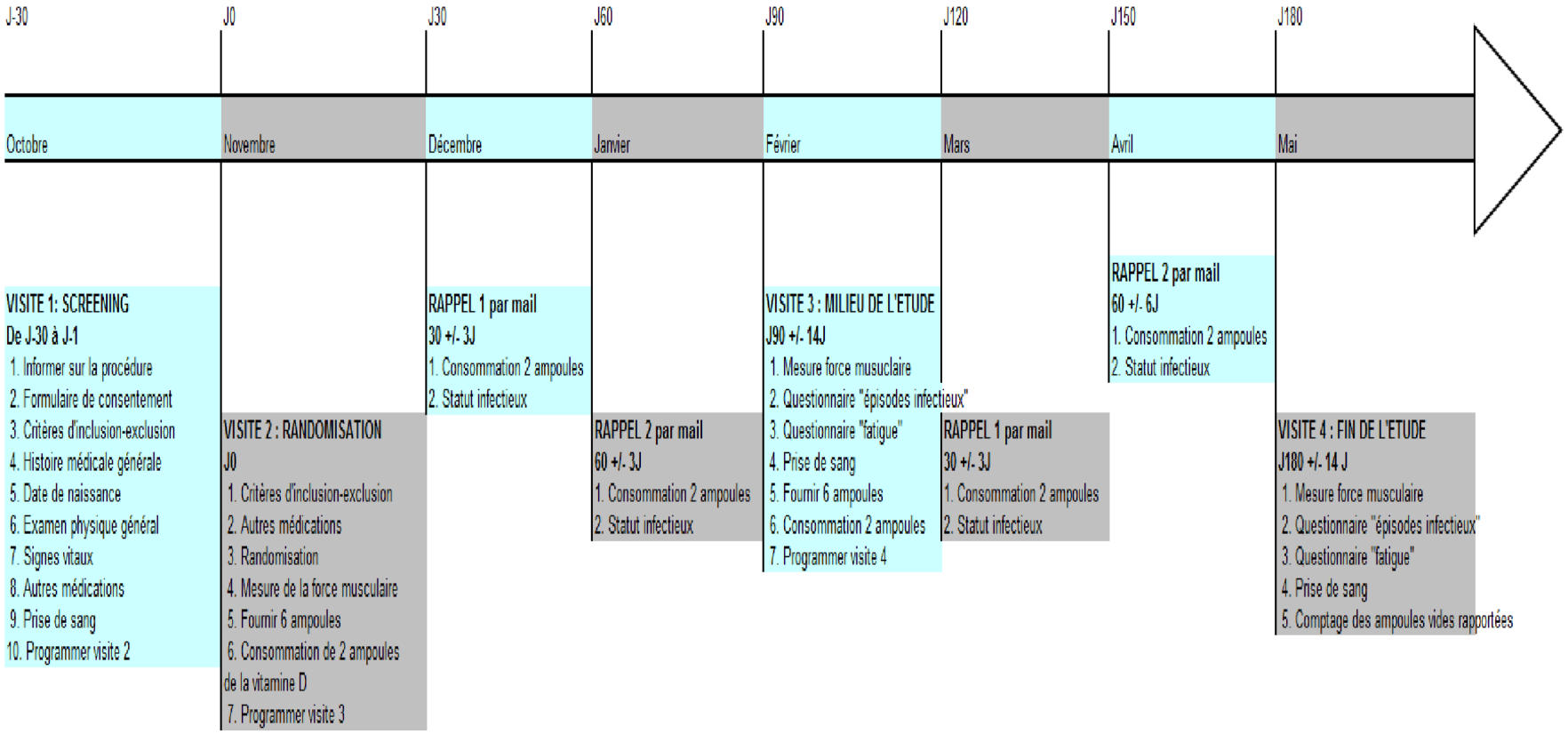
4.5 Méthode: protocole de l'étude

Pour tous les sujets participant à l'étude, la période de traitement est de 6 mois + 14 jours maximum. Le protocole de l'étude a été soumis au comité d'éthique du CHU et à l'AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé). Sa version complète est disponible sur demande. Ci-dessous un tableau et une ligne du temps récapitulatifs.

Tableau 1 : Les différents temps de l'étude

Visite/ Période (jour)	***Sélection Visite 1***(J–30 to J-1)	***Randomisation Visite 2*** (J0)	***Visite de milieu d'étude Visite 3*** (J 90± 14)	***Visite de fin d'étude Visite 4*** (J 180±14)
	V1	***V2***	***V3***	***V4***
Consentement éclairé	X			
Données démographiques	X			
Critères d'admission et d'exclusion	X	X	X	
ATCD médicaux	X			
Randomisation		X		
Taux sérique de VitD	X		X	X
Examen physique	X	X	X	X
Signes vitaux	X	X	X	X
Questionnaire fatigue (FSS)			X	X
Questionnaire épisodes infectieux			X	X
Force musculaire		X	X	X
Traitement concomitant éventuel	X	X	X	X
Distribution du médicament		X	X	
Compliance			X	X
Effets secondaires		X	X	X

Protocole de l'étude D-Plus



4.5.1 Statistiques

Les statistiques seront présentées en moyenne et en déviation standard (σ) pour les variables quantitatives. La fréquence et les proportions (%) de chaque catégorie seront déterminées.

Les données manquantes ne seront pas ajoutées. Les tests statistiques sont toujours réalisés sur un nombre maximum d'observations disponibles. Les résultats ont été considérés comme significatifs au niveau d'incertitude de 5% ($p<0,05$). Une correction Bonferroni sera appliquée pour tenir compte des multiples tests.

Les analyses statistiques seront effectuées en utilisant MedCalc.

Pré-Analyse

La normalité de notre groupe a été calculée au départ pour les différents paramètres (taux de 25-OH vitamine D, âge, BMI, force musculaire, fatigue,…) par les tests de Chi-square, Kolmogorov-Smirnov et D'Agostino-Pearson. La distribution de notre échantillon était bien normale pour tous ces paramètres (suivait bien une courbe de Gauss), on a donc pu lui appliquer les différents tests statistiques (test t de Student et le test ANOVA).[1]

4.6 Approbation par le comité d'éthique

Le protocole de l'étude et le formulaire de consentement éclairé ont été approuvés par le comité d'éthique du CHU de Liège sous le N° 2010/161 (EudraCT n° 2010-022454-17). (annexe 6)

4.7 Sponsors

L'étude a été sponsorisée par la firme SMB qui a fourni la vitamine D et le placebo et qui a financé les différents prélèvements.

[1] Le test ANOVA est une régression multiple qui analyse la variabilité de mesures répétées au sein d'un groupe et entre deux groupes en fonction du temps.

5 RESULTATS

5.1 Description de la population

Nous avons débuté l'étude avec 135 sujets dont 59 hommes et 76 femmes. La population a une moyenne d'âge de 23 ans, et un BMI moyen de 21,81 kg/m².

Vingt-quatre sujets n'ont pu poursuivre l'étude car ils ne remplissaient plus les critères d'inclusion, pour des raisons médicales, personnelles ou par manque de disponibilité. Au terme des 6 mois, 111 sujets ont donc rempli leur engagement jusqu'au bout, dont 49 hommes et 62 femmes.

5.2 Calcul de la normalité de notre population.

Préalablement aux tests de normalité, nous avons examiné notre échantillon afin de détecter d'éventuelles données statistiquement aberrantes. Dans notre échantillon, un individu présentait un taux de vitamine D à la visite 1 anormalement élevé (61 ng/ml alors que la moyenne est de 21.9 ng/ml et que la médiane est de 21.5 ŋg/ml). Nous avons dès lors choisi de l'exclure de notre échantillon.

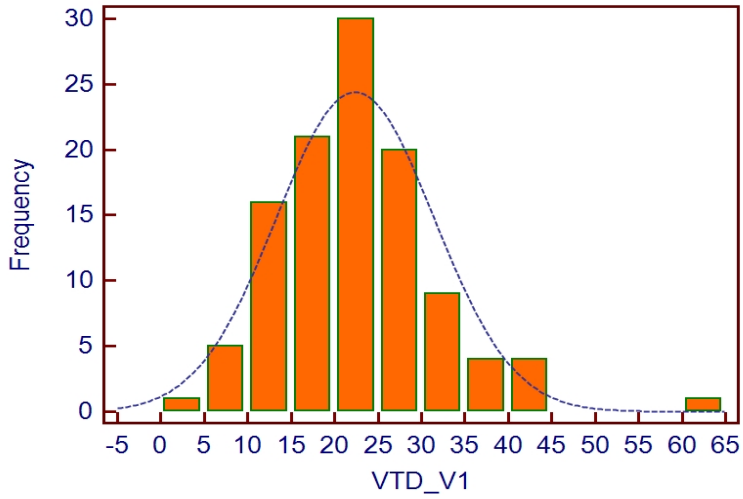


Fig. 1 : distribution des valeurs de vitamine D au début de l'étude avant élimination du sujet hors normes.

Nous avons testé avec MedCalc la normalité de notre échantillon ainsi « nettoyé » pour un seuil de signification à 95%.

La normalité de notre échantillon est confirmée par les tests du Chi-square, Kolmogorov-Smirnov, D'Agostino-Pearson. [38]

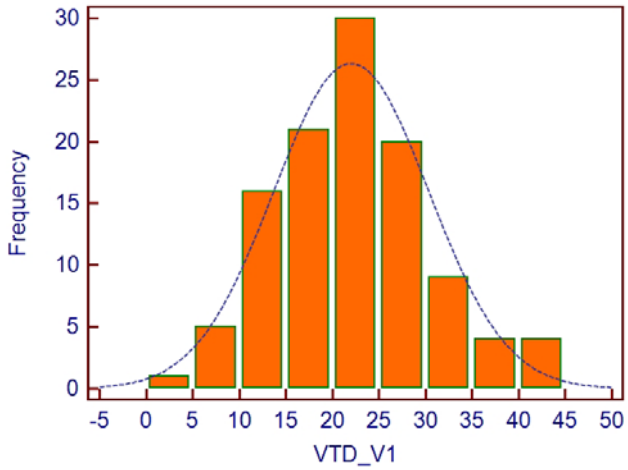


Fig. 2 : Distribution des valeurs de vitamine D au début de l'étude après élimination du sujet hors normes.

De la même manière, nous avons vérifié la normalité de notre échantillon pour les paramètres d'âge, de BMI, de sexe, de force musculaire et de fatigue. La distribution est également normale. Nous pouvons donc lui appliquer les différents tests statistiques. (ANOVA et T de Student)

Tableau 2 : Synthèse des différentes données au début de l'étude.

		Total	Groupe Placebo	Groupe Vitamine D
Sexe	Hommes (n)	49	24	25
	Femmes (n)	61	33	28
Age (années), moyenne± σ		22,91±2,53	23,03±2,46	22,77±2,63
BMI (kg/m²), moyenne± σ		21,84±2,13	21,95±2,22	21,73±2,04
Taux de 25-OH vitamine D (ng/ml), moyenne± σ		22±8,32	22,77±8,46	21,17±8,18
Pas de carence (>32 ng/ml),%		12,73	14,03	11,32
Carence légère (20-32 ng/ml), %		48,18	49,12	47,17
Carence modérée (12-20ng/ml),%		28,18	26,32	30,19
Carence sévère (<12 ng/ml), %		10,9	10,53	11,32
force musculaire (kilogrammes)				
	main D femmes	32,2±5,26	33,05±5,45	31,23±4,9
	main G femmes	29,77±5,38	30,64±5,21	28,72±5,49
	main D hommes	48,78±9,47	48,54±8,75	49±10,28
	main G hommes	46,66±8,65	47,08±7,76	46,25±9,58

5.3 Evolution du taux plasmatique de vitamine D dans les deux groupes.

5.3.1 Comparaison des valeurs de vitamine D dans notre population par rapport à la valeur de référence.

L'insuffisance en vitamine D est définie par une concentration plasmatique entre 20 et 30 ng/ml tandis que la déficience est définie par un taux de 25-OH-vitamine D inférieur à 20 ng/ml. On parle d'une carence pour des taux <12 ng/ml. [39-44]

Dans un premier temps nous avons comparé les taux sanguins de vitamine D dans notre population par rapport à la valeur de référence de 32 ng/ml, la valeur minimum de « suffisance » en vitamine D, avec le test T de Student. On voit que le taux moyen de vitamine D de notre population (22 ng/ml) est inférieur à la norme requise de façon statistiquement significative, avec un $P < 0,0001$. Par ailleurs nous avons effectué le même test pour les deux groupes séparément. La conclusion en terme d'écart par rapport à la valeur seuil est identique à celle présentée ci-dessus pour chacun des deux groupes.

5.3.2 Taux de vitamine D aux différentes phases de l'expérimentation et cinétique d'évolution des taux.

Tableau 3: Synthèse des résultats concernant la vitamine D

Dosage vitamine D		**Placebo (ng/ml)**	**VitamineD (ng/ml)**	**Stat inter**
Octobre	Moyenne	22,77	21,17	P = 0,3154
	σ	8,46	8,18	
Février	Moyenne	14,01	30,64	P < 0,0001
	σ	6,86	8,80	
Mai	Moyenne	23,46	35,96	P < 0,0001
	σ	8,56	9,15	
Octobre - Février	**Stat intra**	P < 0,0001	P < 0,0001	
Février - Mai	**Stat intra**	P < 0,0001	P < 0,0001	
Octobre - Mai	**Stat intra**	P = 1,0000	P < 0,0001	

Nous avons dans un premier temps comparé la moyenne des deux groupes en **octobre**. Le groupe placebo a une moyenne à 22,78 ng/ml et le groupe vitamine D une moyenne à 21,17 ηg/ml. La différence n'est pas statistiquement significative, nous avons donc deux groupes homogènes au départ de l'étude.

Nous avons dans un second temps comparé les moyennes des deux groupes en février et en mai. La différence est statistiquement significative entre les deux groupes. En effet, après 3 mois de traitement, c.à.d. au mois de **février,** la moyenne du groupe vitamine D remonte à 30,64 ng/mlalors que le taux plasmatique de vitamine D chute à 14,01 ng/ml dans le groupe placebo. Cette différence résulte d'un double effet. Tout d'abord, on peut observer une baisse significative du taux de vitamine D durant cette période pour le groupe placebo. D'autre part, la moyenne de vitamine D pour le groupe expérimental apparaît être en nette hausse par rapport à la valeur de départ. De plus cette valeur observée de 30,64 ng/ml, n'est plus significativement différente de la valeur seuil (32 ng/ml), indiquant l'atteinte de notre objectif premier après trois mois d'étude. Nous débattrons de cela dans la discussion.

Au mois de **mai**, le taux plasmatique en vitamine D augmente toujours de manière significative dans le groupe vitamine D et atteint la valeur de 35,96 ng/ml tandis que ceux du groupe placebo atteignent 23,46 ng/ml.

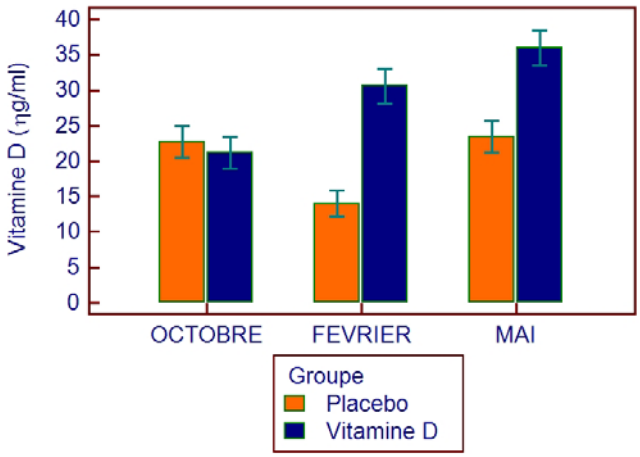


Fig. 3 : Histogramme de l'évolution du taux plamatique de vitamine D dans les deux groupes en fonction du temps

Dans le groupe vitamine D, le taux plasmatique de vitamine D augmente de 9,47 ng/ml entre octobre et février et de 5,32 ng/ml entre février et mai de manière statistiquement significative. Le graphe ci-dessous illustre que l'évolution de la courbe des taux de vitamine D est exponentielle à tendance finale en plateau.

Bien qu'une hausse significative de 6,54 ng/ml pour le groupe placebo soit observée entre février et mai, le taux plasmatique de 25-OH vitamine D est semblable à la valeur de départ et dès lors ne montre pas d'augmentation du niveau de 25-OH vitamine D pour ce groupe entre octobre et mai.

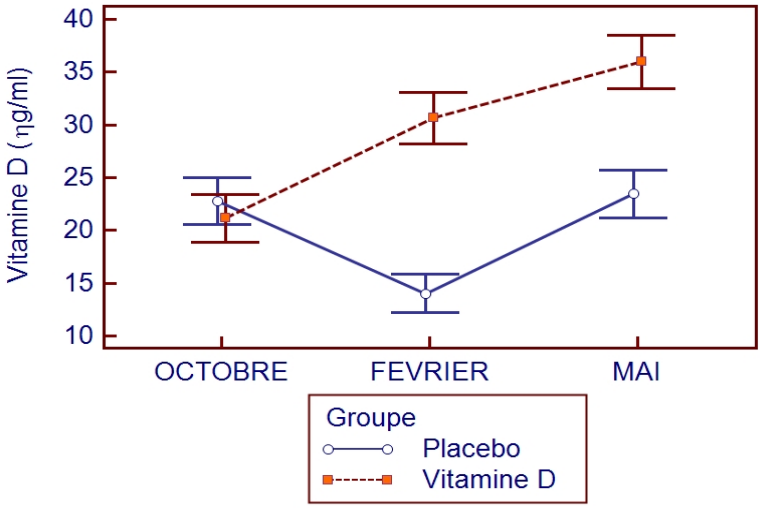


Fig.4 : Graphe de l'évolution du taux plasmatique de vitamine D dans les deux groupes en fonction du temps

5.3.3 Evolution des taux de vitamine D en fonction des taux en T0 dans le groupe vitamine D

Les tableaux ci-dessous illustre une augmentation plus importante entre octobre et février par rapport à février et mai lorsque les taux de départ se situent en dessous de 12 ng/ml de vitamine D (carence). On observe que la cinétique d'augmentation est différente en fonction du taux de vitamine D de départ. Plus les sujets sont carencés, plus leur taux de vitamine D va augmenter rapidement si on les supplémente.

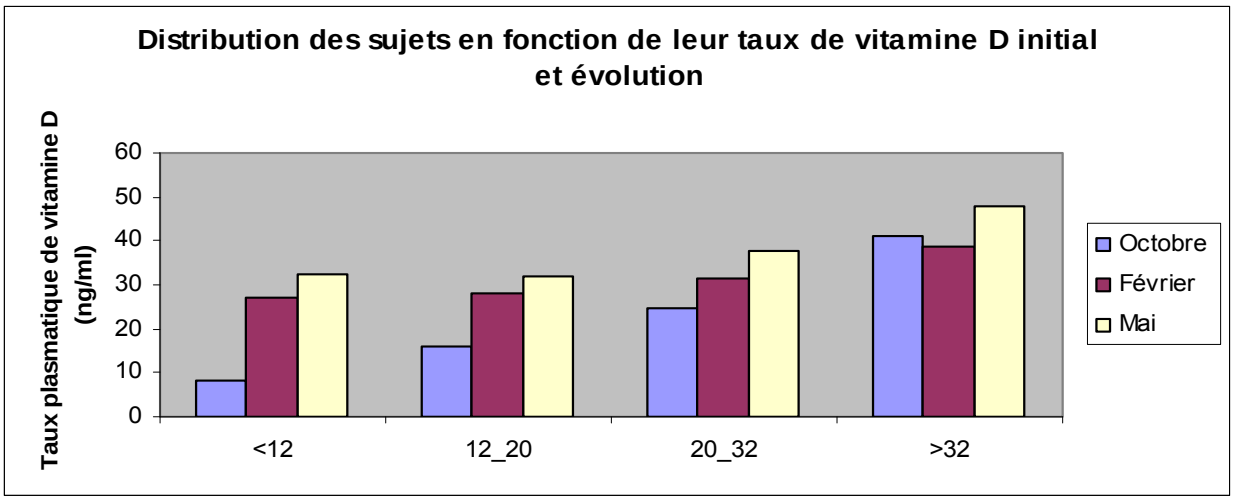


Fig. 5 : Distribution des sujets en fonction de leur taux de vitamine D initial et évolution

5.4 Evolution de la force musculaire

5.4.1 Description de la population

Pour l'analyse de la force musculaire, nous avons divisé notre échantillon en un groupe « femmes » et un groupe « hommes » figurant au nombre de 32 et 24 respectivement dans le groupe placebo et de 28 et 25 dans le groupe vitamine D. On relève pour chacun des groupes les mesures à la main droite et gauche selon les références d'utilisation du dynamomètre de Jamar®. Quatre tableaux sont donc obtenus à chaque phase. Nous avons comparé nos mesures aux valeurs de référence intéressant la tranche d'âge de 18 à 30 ans.

5.4.2 Comparaison des mesures de force musculaire aux valeurs de référence

Les mesures de la force musculaire de préhension chez ces sujets jeunes âgés de 18 à 30 ans se situent dans les normes de l'appareil pour le groupe randomisé et le groupe placebo, tant pour les sujets féminins que masculins au départ de l'étude.

Nous présentons ci-dessous la moyenne de la force musculaire de préhension au dynamomètre de Jamar ®en kilogrammes en tenant compte de l'âge de la population, du sexe et du côté de la mesure.

Tableau 4 : Moyennes et déviations standards de la force musculaire en fonction de l'âge calculée à partir du manuel d'emploi du dynamomètre hydraulique de Jamar®

Age (années)	**Sexe**	**Côte**	**Moyenne (kg)**	**Déviation standard (kg)**
18-30	F	D	32,73	6,16
		G	28,15	5,72
	M	D	52,89	10,31
		G	46,57	9,95

5.4.3 Mesures de force musculaire aux différentes phases et cinétique d'évolution

Tableau 5 : Données concernant la force musculaire.

Sexe	Côté	Normes (kg)	Force musculaire		Placebo (kg)	Vitamine D (kg)	Stat inter
F	D	32,74	Novembre	Moyenne	33,0475	31,2325	P = 0,185
				σ	5,4949	4,9011	
			Février	Moyenne	32,7603	31,833	P = 0,576
				σ	6,7045	5,7957	
			Mai	Moyenne	32,5858	31,0479	P = 0,306
				σ	6,2218	5,2396	
			Novembre - Février	**Stat intra**	P = 1,0000	P =1,0000	
			Février - Mai	**Stat intra**	P = 1,0000	P =1,0000	
			Novembre - Mai	**Stat intra**	P = 1,0000	P =1,0000	
	G	28,15	Novembre	Moyenne	30,6364	28,7215	P = 0,172
				σ	5,2128	5,4903	
			Février	Moyenne	31,0784	28,957	P = 0,179
				σ	5,726	6,2558	
			Mai	Moyenne	29,6312	28,1981	P = 0,349
				σ	5,785	5,9327	
			Novembre - Février	**Stat intra**	P = 1	P = 1	
			Février - Mai	**Stat intra**	P = 0,6733	P = 0,4652	
			Novembre - Mai	**Stat intra**	P = 0,4143	P = 1	
M	D	52,89	Novembre	Moyenne	48,5412	49,0004	P = 0,867
				σ	8,7516	10,2846	
			Février	Moyenne	50,5346	50,58	P = 0,985
				σ	6,9488	9,8578	
			Mai	Moyenne	49,0479	49,3936	P = 0,893
				σ	9,0873	8,7307	
			Novembre - Février	**Stat intra**	P = 0,1517	P = 0,3495	
			Février - Mai	**Stat intra**	P = 0,5413	P = 0,9624	
			Novembre - Mai	**Stat intra**	P = 1	P = 1	
	G	46,61	Novembre	Moyenne	47,0825	46,2548	P = 0,742
				σ	7,757	9,5812	
			Février	Moyenne	48,7567	47,3528	P = 0,522
				σ	6,3234	8,6853	
			Mai	Moyenne	47,5346	45,9596	P = 0,472
				σ	6,3284	8,6411	
			Novembre - Février	**Stat intra**	P = 0,0958	P = 0,5287	
			Février - Mai	**Stat intra**	P = 0,609	P = 0,3199	
			Novembre - Mai	**Stat intra**	P = 1	P = 1	

5.4.4 Comparaison intergroupe

Il n'existe pas au départ de différence significative entre les deux groupes ni chez les femmes, ni chez les hommes, pour la main droite et la main gauche. Cette affirmation est également confirmée pour le mois de février et mai.

5.4.5 Comparaison intragroupe

Les femmes possèdent une moyenne de départ à la main droite de 33,0475 kg dans le groupe placebo et de 31,2325 kg dans le groupe vitamine D, les valeurs se situant dans les normes de Jamar®. Nous ne notons pas de différence significative entre la moyenne de départ et celle mesurée au bout des 6 mois de randomisation tant dans le groupe placebo atteignant 32,5858 kg que dans le groupe vitamine D obtenant une valeur de 31,0479 kg. Pas de différence significative non plus pour les deux groupes à la main gauche, avec 30,6364 et 28,7215 kg comme valeur de départ dans le groupe placebo et vitamine D respectivement et 29,6312 et 28,1981 comme valeur finale.

Chez les hommes, les valeurs se situent également dans les normes de référence, avec une moyenne de 48,5412 et 49,0004 kg au départ à la main droite et de 47,0825 et 46,2548 kg à la main gauche dans le groupe placebo et vitamine D respectivement. Les valeurs finales obtenues à droite sont de 49,0479 kg dans le groupe placebo et de 49,3936 kg dans le groupe vitamine D alors qu'elles sont de 47,5346 et 45,9596 kg à gauche.

En conclusion, aucune évolution significative n'est relevée.

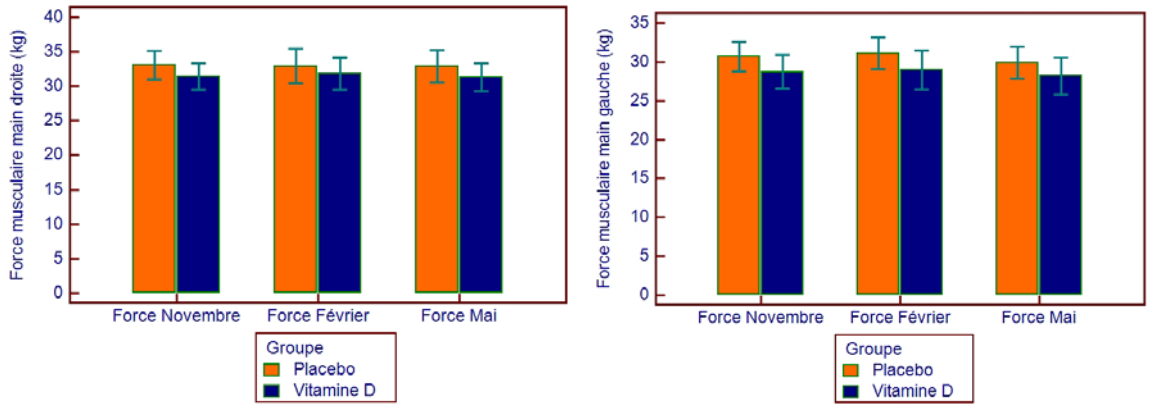


Fig. 6 : Histogramme de l'évolution de la force musculaire chez les femmes dans les deux groupes en fonction du temps

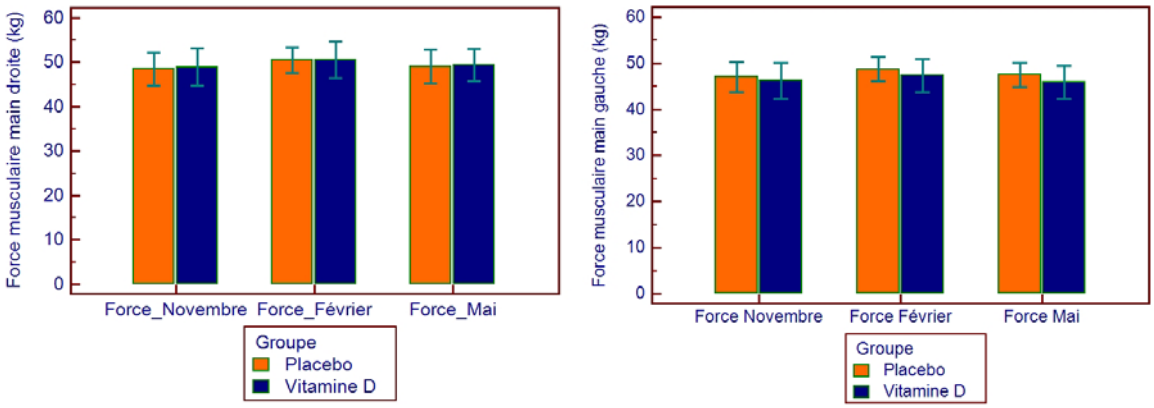


Fig. 7 : Histogramme de l'évolution de la force musculaire chez les hommes dans les deux groupes en fonction du temps

5.5 Infections

5.5.1 Nombre d'infections survenues aux différentes phases et cinétique d'évolution.

Tableau 6: Données concernant la survenue d'épisodes infectieux durant l'hiver.

Infections générales		**Placebo**	**Vitamine D**	**Stat inter**
Février	Moyenne	1,4643	1,4906	P = 0,919
	σ	1,3344	1,3534	
Mai	Moyenne	0,614	0,4807	P = 0,425
	σ	0,9591	0,7538	
Févier - Mai	**Stat intra**	P < 0,0001	P < 0,0001	
Infections ORL				
Février	Moyenne	0,9107	0,9057	P = 0,981
	σ	1,1643	0,9857	
Mai	Moyenne	0,3333	0,2692	P = 0,629
	σ	0,7638	0,5979	
Février - Mai	**Stat intra**	P = 0,0044	P = 0,0002	
Gastro-entérites				
Février	Moyenne	0,3036	0,3019	P = 0,987
	σ	0,5695	0,5401	
Mai	Moyenne	0,1754	0,1538	P = 0,764
	σ	0,3837	0,3643	
Février - Mai	**Stat intra**	P = 0,3526	P = 0,1757	

5.5.1.1 Comparaison intergroupe

On n'observe aucune différence significative entre les deux groupes sur l'incidence des épisodes infectieux en général au mois de février et au mois de mai.

Nous pouvons donc dire qu'il n'y a pas d'effet de groupe, c'est-à-dire que le fait d'être dans le groupe vitamine ou dans le groupe placebo n'influence pas les résultats.

5.5.1.2 Comparaison intragroupe

Il existe cependant une différence significative des moyennes dans chacun des groupes au cours du temps. En effet, on peut dire qu'il y a un effet du temps normal et attendu, dû au passage de l'hiver au printemps, on observe donc une diminution significative de l'incidence des infections au mois de mai par rapport à février, et en particulier les infections ORL.

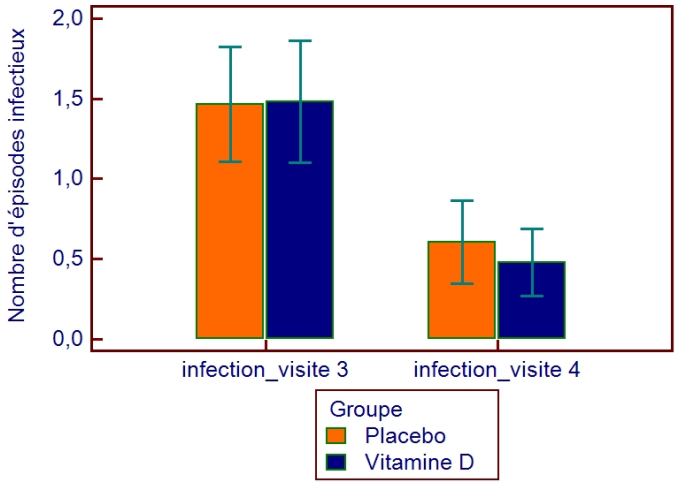


Fig. 8 : Histogramme de l'incidence des infections générales dans les deux groupes en fonction du temps

Nous avons ensuite souhaité regarder s'il existait un effet préférentiel de la vitamine D sur la survenue des gastro-entérites et des infections touchant la sphère ORL. Les tests n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes. Notons par ailleurs la diminution normale et significative des infections ORL au mois de mai par rapport à février. On observe également une diminution des infections gastro-intestinale entre février et mai mais celle-ci n'est pas significative.

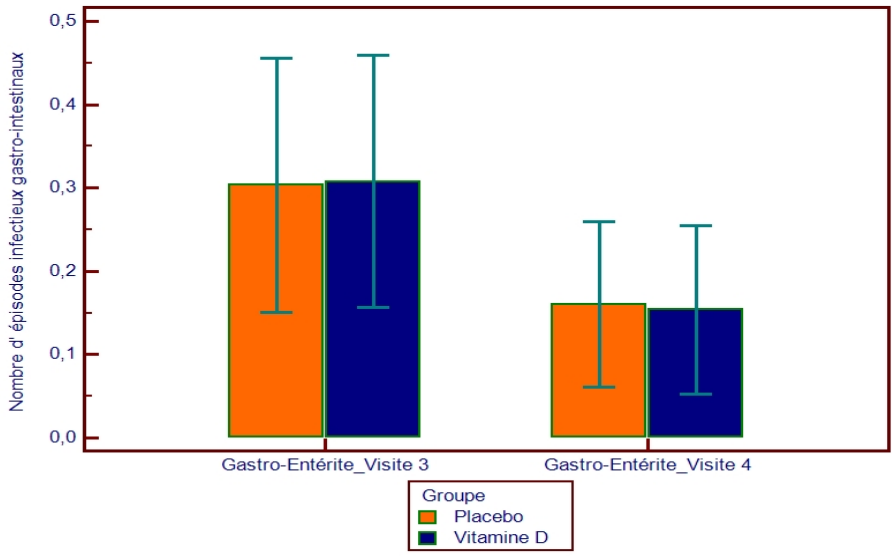


Fig. 9 : Histogramme de l'incidence des gastro-entérites dans les deux groupes en fonction du temps

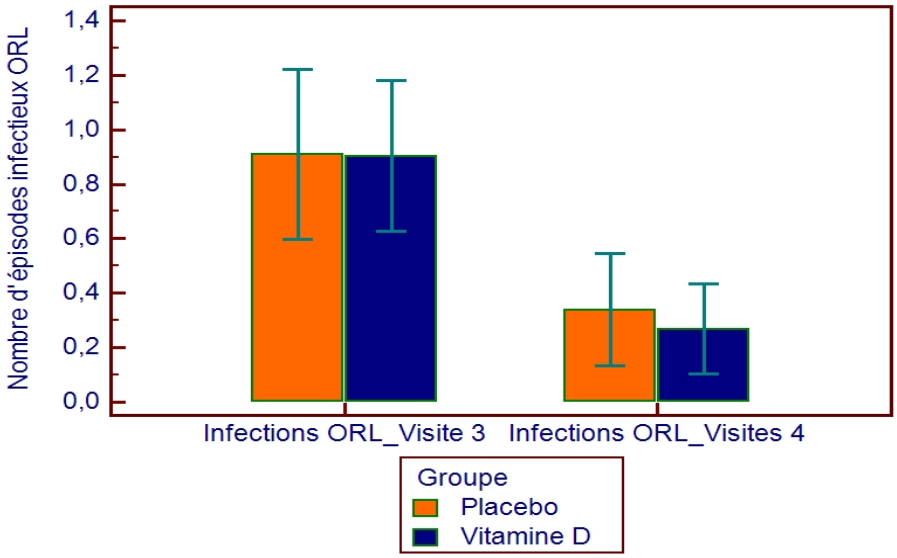


Fig. 10 : Histogramme de l'incidence des infections ORL dans les deux groupes en fonction du temps

5.6 Evolution du score de fatigue

5.6.1 Comparaison des scores de fatigue de notre population à la valeur de référence.

Nous avons comparé le score de fatigue moyen de notre population à la valeur 3, score de fatigue de référence selon l'étude suisse de 2008.[37] On voit que le score de fatigue moyen de notre population qui est de 3,4383 à la visite 3 et de 3,6111 à la visite 4 se situe de manière significativement proche de la valeur de référence qui est de 3, avec un P égal à 0,0005 pour février et inférieur à 0,0001 pour mai.

5.6.2 Scores de fatigue aux différentes phases et cinétique d'évolution

Tableau 7 : Synthèse des résultats concernant la fatigue

Fatigue		Placebo	Vitamine D	Stat inter
Février	Moyenne	3,3175	3,5661	P = 0,308
	σ	1,1184	1,3267	
Mai	Moyenne	3,4386	3,7966	P = 0,148
	σ	1,289	1,2878	
Février - Mai	**Stat intra**	P = 1,0000	P = 0,6695	

5.6.3 Comparaison intergroupe

Aucune différence statistiquement significative n'est révélée entre les deux groupes tant à la visite 3 qu'à la visite 4. Remarquons cependant que le score de fatigue est légèrement plus grand dans le groupe vitamine D aux deux phases étudiées, différence n'étant cependant pas statistiquement significative.

5.6.4 Comparaison intragroupe

L'effet du temps ne se marque sur aucun des deux groupes, le score de fatigue étant de 3,3175 en février et de 3,4386 en mai pour le groupe placebo et de 3,5661 et 3,7966 respectivement dans le groupe vitamine D.

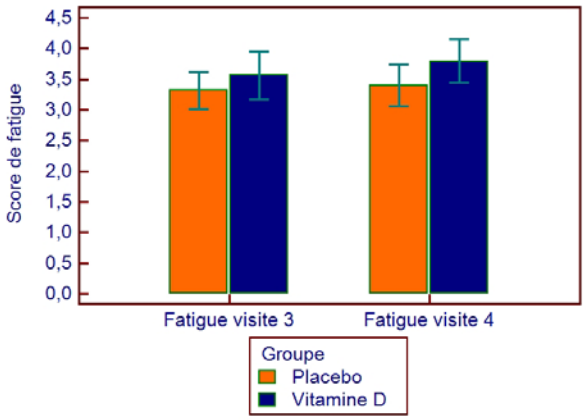


Fig. 10 : Histogramme de l'évolution du score de fatigue dans les deux groupes en fonction du temps

6 DISCUSSION

6.1 Le taux de vitamine D

6.1.1 Choix du taux de suffisance en vitamine D

Des études récentes confirment que la concentration sérique de la 25-hydroxyvitamine D3 ou 25(OH)D3 est un indicateur fiable pour évaluer le statut en vitamine D. [27,44]

Certains auteurs suggèrent que le taux de 25(OH)D circulant doit être compris entre 20 ng/mL (50 nmol/L) et 32 ng/mL (80 nmol/L), d'autres préconisent une valeur d'au moins 32ng/mL (80 nmol/L). La tendance actuelle est de considérer que le taux minimum en 25(OH)D doit être supérieur à 30 ng/mL (75 nmol/L). [43 ,44]

Lors de l'analyse de nos données concernant la vitamine D, nous avons choisi de prendre 32 ng/ml comme valeur de référence de suffisance en vitamine D, correspondant à 80 nmol/l. [11, 42-44]

Par ailleurs, la vitamine D à hautes doses est toxique, mais les cas d'intoxication sont cependant extrêmement rares. Selon les auteurs, il faut des valeurs supérieures à 150-200 ng/mL (374-500 nmol/L) pour entraîner une intoxication se manifestant par une hypercalcémie et une hyperphosphatémie. [11, 44]

	Normes (ηg/mL)	**Normes (Nmol/L)**
Toxicité	> 200	> 500
Normal	**32-80**	**80-200**
Insuffisance	20-32	50-75
Déficience	12-20	30-50
Carence	<12	<30

6.1.2 Effets délétères de la carence en vitamine D

Comme on peut le voir sur le graphe ci-dessous, le pic de masse osseuse se situe aux alentours de 30 ans. Il dépend de facteurs génétiques mais également environnementaux (apports alimentaires en Ca2+, Vitamine D, Mg2+, K+, activité physique, poids) [35]. Il reste stable jusqu'à 50 ans, puis diminue brutalement, surtout chez les femmes après la

ménopause. Une déficience en vitamine D durant les 30 premières années de la vie peut conduire à une baisse de la masse osseuse et un pic de masse osseuse plus faible chez les jeunes adultes, et contribuer ultérieurement à l'ostéoporose chez les femmes après la ménopause ou chez certains hommes vieillissants. Cette observation justifie l'importance de supplémenter la population de manière prépondérante de 0 à 30 ans.

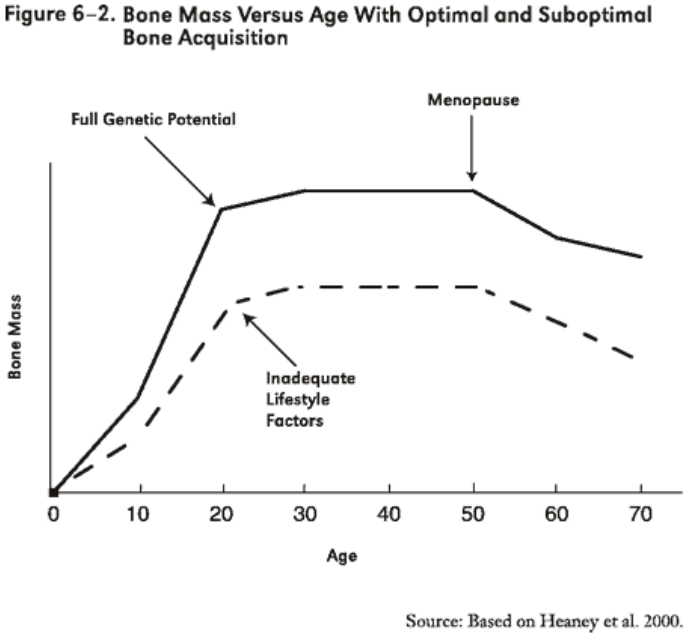


Fig 11 : Graphique de l'évolution du pic de masse osseuse en fonction de l'âge avec acquisition osseuse optimale et sub-optimale

Différentes études montrent que c'est pour un taux plasmatique de vitamine D inférieur à 30ng/ml que la minéralisation osseuse est déficiente. Une étude allemande ayant réalisé des biopsies osseuses sur 1180 sujets de 20 à 99 ans a démontré que plus de 25% des individus avaient une augmentation anormale de la matrice osseuse non minéralisée (volume ostéoïde >2%) et que tous ces sujets avaient un taux de vitamine D <30 ng/mL alors que ceux avec un taux de vitamine D >30 ng/mL n'avaient pas de trouble de la minéralisation. [45] Ce sont aussi des taux aux alentours de 30 ng/mL qui préviennent l'hyperparathyroïdie secondaire. [46] La concentration de 25OHD au-dessus de laquelle il n'existe plus de variation saisonnière de la PTH ou des marqueurs du remodelage osseux = 36 ng/mL (90 nmol/L) à Boston dans l'étude de Krall et al. [47]

La concentration de 25OHD au dessous de laquelle la PTH augmente à l'échelon d'une population pour Guillemant et al est de 33 ng/mL (83 nmol/L). [10, 48]

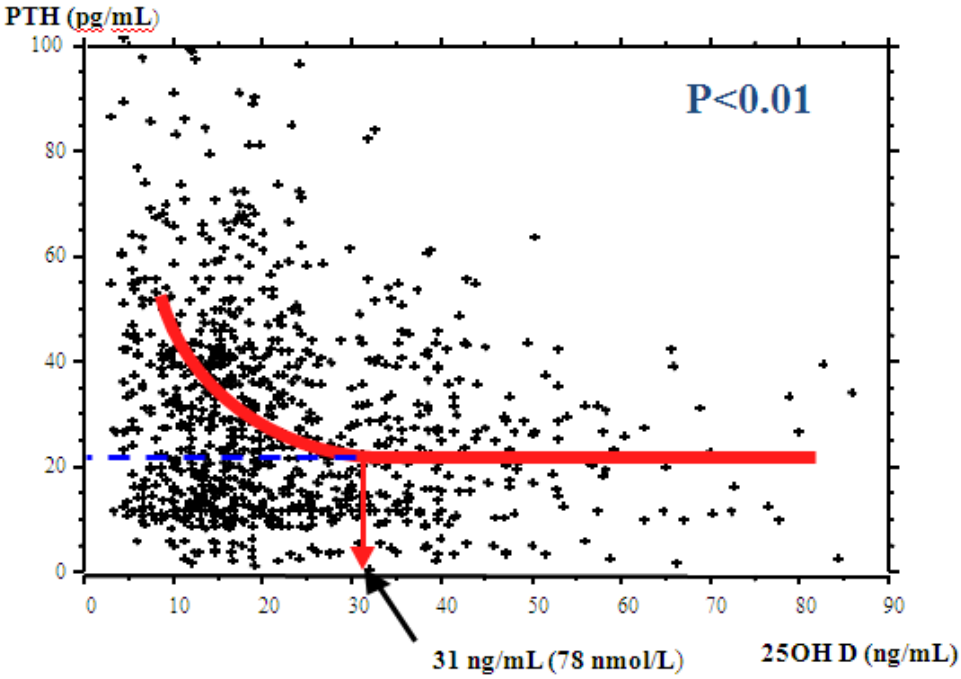


Fig. 12: Evolution du taux de PTH en fonction du taux de 25-OH-vitamine D

6.1.3 Evolution du taux de vitamine D dans notre étude

En octobre, 98 sujets sur 111 sont déficitaires en vitamine D et même fortement pour certains. 88 % de notre population se situe donc en insuffisance, avec 11% de sujets en carence sévère.(tableau 2) Ceci rejoint les observations faites pour l'échantillon de population visétoise en 2009 où on observe entre 79% de jeunes patients déficitaires en octobre avec une carence sévère qui est par contre plus importante et atteint 37% (probablement lié au biais de sélection des patients).[annexe 1]

En confrontant nos résultats à la littérature, nous pouvons déjà dire qu'il existe une carence globale de la population sous nos latitudes, même chez les sujets jeunes. [9, 11, 27]
Ceci pourrait s'expliquer entre autre par le fait que la photosynthèse de vitamine D est moindre pour les latitudes supérieures à 37°N et inférieures à 37° S (Liège est à 51° de latitude Nord) et y est même virtuellement absente entre octobre et mars. On pourrait aussi évoquer l'évolution de notre mode de vie (alimentation, temps d'exposition au soleil). [49]

6.1.3.1 Groupe placebo

Nous avons vu que les taux sanguins de vitamine D dans le groupe placebo se situaient au début de l'étude à 22,78 ng/ml (novembre), donc bien en deçà de la valeur 32 de référence de suffisance en vitamine D. Ils ont ensuite fortement diminué après 3 mois de randomisation (février) atteignant une valeur de 14 ng/ml. Cette diminution est comparable à celle observée dans l'étude rétrospective et s'explique par la moindre exposition au soleil pendant l'hiver.

Par contre, les taux ont augmenté au terme des 3 mois suivant, pour atteindre la valeur de 23,46 ng/ml en mai. Cela rejoint la valeur de départ, en restant bas pas rapport à la valeur de référence de 32 ng/ml.

Nous pouvons dès lors émettre l'hypothèse que l'ensoleillement printanier très exceptionnel de cette année 2011 a particulièrement influencé les résultats. En effet, avec 707,16 heures d'ensoleillement printanier, l'année 2011 bat les records depuis 1893 en termes d'heure d'ensoleillement. Le printemps 2009 par contre a bénéficié de 541h56min d'ensoleillement et le taux moyen de vitamine D pour cette étude au mois de mai est de 17 ng/ml. [50]

Groupe placebo			
25-OH-Vit D	*Octobre*	*Février*	*Mai*
<12 ng/ml	10,53%	40%	5%
12-20 ng/ml	26,32%	43,86%	28,00%
20-32 ng/ml	49,12%	12,28%	51%
>32 ng/ml	14,03%	3,51%	16%

6.1.3.2 Groupe vitamine D

Au mois d'octobre, la concentration moyenne du sérum en vitamine D est de 21,17 ng/ml dans le groupe vitamine D tandis qu'elle remonte à 36,96 ng/ml au terme des 6 mois de randomisation. Nous pouvons conclure que la prise mensuelle de deux ampoules D-cure sur une période de 6 mois améliore significativement le taux moyen de vitamine D dans notre population.

Notons que le groupe vitamine D obtient un taux moyen de 30,64 ng/ml au bout de 3 mois seulement de randomisation alors qu'obtenir un taux de 32 ng/ml était l'objectif à atteindre

au bout des 6 mois. Ceci ne représente cependant que 40% de la population du groupe vitamine D. Au terme de l'étude, nous aurons réussi à ramener 68% des sujets au delà du seuil de suffisance en vitamine D. Sur les 32% restant (soit 16 sujets), 8 sujets ont des taux ≥ à 29ng/ml. Chez les 8 autres sujets, le profil d'évolution plasmatique s'écarte de l'évolution moyenne. Il faudrait s'assurer d'une bonne compliance au protocole chez ces sujets ainsi que de leur mode de vie et de leur alimentation. Une autre hypothèse est que leur comportement métabolique est différent (absorption, élimination, déficit enzymatique ?). Ces sujets ont un BMI normal ce qui exclut l'explication d'un stockage dans les tissus graisseux.

Groupe vitamine D			
25-OH-Vit D	*Octobre*	*Février*	*Mai*
<12 ηg/ml	11,32%	0%	0%
12-20 ng/ml	30,19%	7,50%	3,77%
20-32 ηg/ml	47,17%	52,88%	28,23%
>32 ηg/ml	11,32%	39,62%	68%

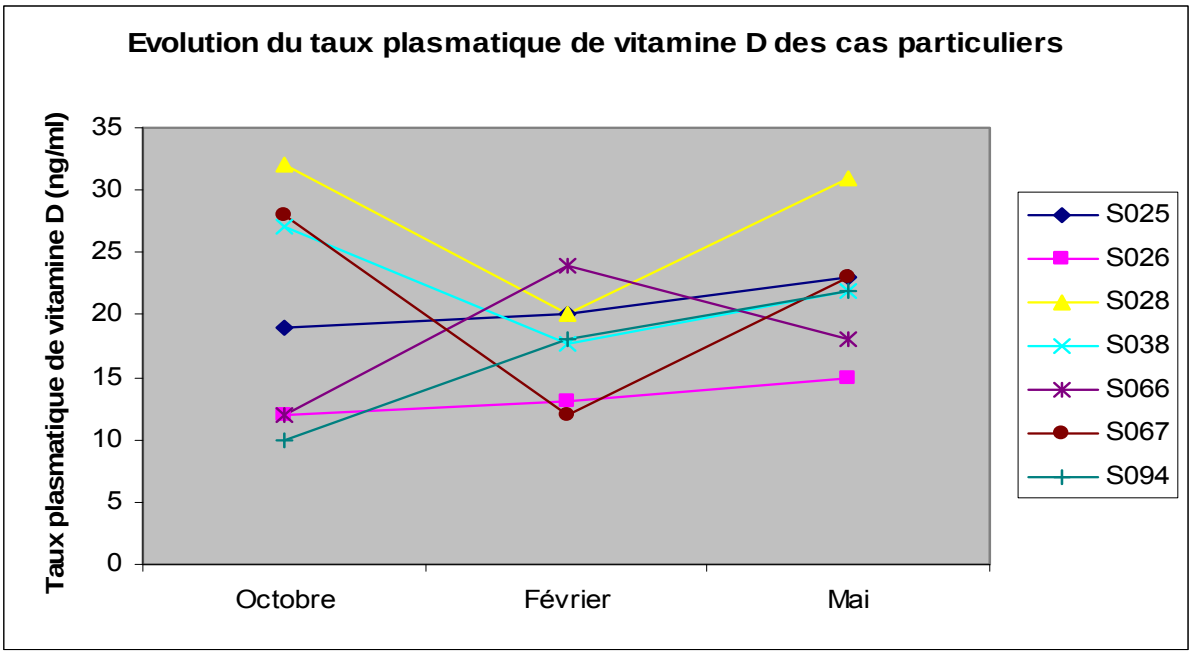


Fig. 13 **:** Evolution de taux plasmatique de vitamine D des cas particuliers dans le groupe vitamine D

D'après notre étude, l'administration mensuelle de 50.000 UI, c'est-à-dire 2 ampoules D-cure n'entraîne pas de surdosage du 25-hydroxycholécalciférol alors que cela correspond au double des apports recommandés actuellement par le conseil supérieur de la santé (CSS). [51] En effet, la valeur plasmatique maximale atteinte au bout des 6 mois de randomisation fut de 62 ng/ml alors que la valeur de référence d'intoxication à la vitamine D est de 150-200 ng/mL.

Nous avons également constaté que les sujets présentant un taux plasmatique de vitamine D très bas au départ (<12ng/ml) possèdent un potentiel métabolique important. En effet, leur taux augmente davantage et plus vite que celui des individus moyennement carencés. On peut donc en conclure que la cinétique d'augmentation est différente en fonction du taux de vitamine D de départ. Plus les sujets sont carencés, plus leur taux de vitamine D va augmenter rapidement si on les supplémente. La cinétique d'augmentation de la vitamine D dépend donc du taux plasmatique initial.

6.1.4 Recommandations

Les recommandations du CSS pour les personnes âgées sont d'au moins 800 UI par jour et 600 UI par jour pour les jeunes lorsqu'il n'y a pas de carence. [51]
Par contre, certains auteurs préconisent de donner une dose de charge aux individus carencés et ultérieurement de stabiliser le taux plasmatique de vitamine D avec des doses moindres : 50.000 UI/sem si <20 ng/mL, 25.000UI/sem si de 20 à 30-32 ng/mL, pendant 2 mois ; dose d'entretien: 800 à 1200 UI/j minimum. [11, 27]

Nos courbes semblent corroborer ces conseils. En effet, avec 1600 UI/j de vitamine D dans notre étude, il reste 32% de la population qui n'atteint pas la valeur seuil. Les recommandations de l'OMS et du conseil supérieur de la santé, soit 600 UI/j sont donc probablement insuffisantes. Il faudrait certainement se rapprocher des doses journalières recommandées par Holick, soit 1500 à 2000UI/j, pour arriver à la valeur de suffisance en vitamine D. [44] Cela permettrait d'éviter des dosages sanguins coûteux (17 euros/dosage).

Les dosages sanguins sont à réserver aux populations à risque. (rachitisme, ostéomalacie, ostéoporose, insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique, syndromes de malabsorption, hyperparathyroïdie primitive, femmes enceintes ou allaitant, médications

interférant avec le métabolisme de la vitamine D, obèses avec BMI > 30kg/m2, personnes âgées avec des ATCD de chutes ou de fracture, maladies granulomateuses, lymphome, type afro-américain,…) [44]

Enfin, en tenant compte de la carence en vitamine D de la population, confirmée par notre étude, il serait peut-être intéressant d'agir comme au USA et de supplémenter les aliments tels que le lait, les céréales, le jus d'orange mais cela sera probablement insuffisant pour faire monter de façon significative le taux moyen de vitamine D de la population.

6.2 Influence sur la force musculaire

Jusqu'en 2009, le dynamomètre de Jamar® est fréquemment utilisé en clinique pour mesurer le niveau de force musculaire de préhension.

Chez les jeunes, dans un contexte plus sportif, on utilise préférentiellement le dynamomètre isocinétique, l'isométrie ou encore des tests plyométriques lorsqu'il s'agit de détente. La littérature admet communément que le dynamomètre de Jamar® est un instrument adéquat pour mesurer la force musculaire globale du corps chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes en bonne santé. [36] [65, 66]

C'est pourquoi dans le cadre de notre étude, en tenant compte du nombre de participants et de la disponibilité de nos étudiants âgés de 18 à 30 ans, nous avons choisi cet instrument de mesure. En effet, c'est une mesure simple, rapide, validée et surtout reproductible.

Notre étude ne nous a pas permis de mettre en évidence un effet de la prise mensuelle de 50.000 UI de vitamine D pendant 6 mois sur la force musculaire chez les jeunes. Même pour les sujets avec un taux de vitamine D inférieur à 12 ng/ml nous n'avons pas objectivé de faiblesse musculaire.

Dans le cadre de l'étude de l'effet d'apport en vitamine D sur la force musculaire, nous pouvons dire que l'échantillon était suffisamment grand pour juger de la fiabilité des résultats. En effet, les autres publications concernant la force musculaire n'utilisent pas une population plus grande. [53-59]

Chez la personne âgée, la corrélation entre le taux bas de vitamine D et la diminution de la force musculaire est bien documentée et correspond au syndrome de sarcopénie. Des

changements hormonaux, notamment l'hormone de croissance et les androgènes diminuent avec l'âge, la vitamine D parait très importante chez la personne vieillissante afin de contrecarrer ces facteurs de vieillissement. [52, 60, 62]
On pourrait donc penser au stade actuel des connaissances, que la personne âgée dépend plus qu'un jeune des apports en vitamine D pour conserver sa force musculaire.
Rappelons que les sujets de notre étude sont des étudiants âgés de 18 à 30 ans, la faiblesse musculaire ne se manifeste donc pas dans ce même contexte de sarcopénie. Chez les jeunes fortement carencés en vitamines D et de manière prolongée, on parle plutôt de faiblesse musculaire dans le cadre de myopathies. Il s'agit d'une faiblesse musculaire proximale réversible par des apports en vitamine D. En général, chez les sujets jeunes sans carence majeure, la vitamine D semble n'être qu'un élément supplémentaire aux rôles que jouent les différentes hormones, tandis qu'elle est prépondérante chez les plus âgés.

La myopathie liée au rachitisme est avérée. L'incidence de la durée et l'importance des carences en vitamine D sur cette affection n'est aujourd'hui pas encore totalement clarifiée. Il en va de même pour les déficits de force chez les personnes âgées.
Pour une question d'organisation, de nombre et de temps, il était irréaliste de rajouter des études précises de la force par les appareils d'isocinétisme. Cela pourrait faire l'objet d'une étude ultérieure spécifique.
A l'heure actuelle, la présence de récepteurs à la vitamine D dans le muscle squelettique, lisse et cardiaque est sujette à interrogations. [63]

6.3 Influence sur les infections

Nous n'avons pu démontrer l'effet de la vitamine D sur le plan infectieux malgré son rôle immuno-modulateur. Pour rappel, elle améliore l'immunité cellulaire et les capacités phagocytaires des macrophages par une amélioration de l'autophagie. Elle augmente aussi le taux de lymphocytes CD4 et CD25 et joue un rôle dans l'homéostasie des cellules T. Elle augmente l'IL-10 et diminue le TNF-alpha. [67] Plusieurs hypothèses explicatives peuvent être envisagées.

D'abord, la puissance statistique pour ce point précis de notre étude est peut-être insuffisante. Une étude épidémiologique serait peut-être appropriée. Notons que dans la littérature, les études épidémiologiques sont réalisées sur une grande échelle de sujets. En

effet, une étude randomisée, en double aveugle, placebo-contrôlée réalisée en 2009, a montré que la prise journalière de 1200 UI de vitamine D3 de décembre à mars chez 430 jeunes scolarisés de 6-15 ans diminuait l'incidence de la grippe A saisonnière. [68]

Deuxièmement, nous pouvons nous interroger sur la durée de l'étude, il sera intéressant de voir l'évolution du statut infectieux de la population au terme d'un an de supplémentation en vitamine D voire au delà.

Les questionnaires concernant les épisodes infectieux ont été élaborés avec attention. Une certaine subjectivité peut toutefois apparaître lorsqu'il s'agit d'évoquer des épisodes pouvant remonter à 3 mois.

Enfin nous n'avons pas connu en 2011 une importante épidémie de grippe.

Tous ces éléments peuvent expliquer les différences de résultats entre notre échantillonnage et certaines études.

6.4 Influence sur la fatigue

Des études concernant des maladies inflammatoires évoquent un effet de la vitamine D sur la fatigue. [69] Une autre étude a montré qu'augmenter les taux de 25-hydro-vitamine D pouvaient avoir un effet bénéfique sur la fatigue générée par le lupus érythémateux disséminé. [70] Lors d'une étude rétrospective en Angleterre, une différence significative a été relevée entre les taux sanguins de vitamine D chez des patients atteints de syndrome de fatigue chronique et ceux de la population britannique générale. [71] A l'heure actuelle, peu d'études randomisées ont cependant été réalisées. [72, 73] Dans le cadre de notre étude, la vitamine D n'a pas influencé l'état de fatigue de notre population.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce constat.

Bien que notre outil de mesure était adéquat (cf. étude Suisse) certains sujets ont éprouvé des difficultés à répondre au questionnaire.

Il faut remarquer que notre population est composée d'étudiants pour la majorité et que les visites de l'étude se sont déroulées en périodes de « bloque » et d'examens et après la session de janvier, c'est-à-dire au mois de février pour la visite 3 et mai pour la visite 4. Il est

donc fort probable que les résultats ont été négativement influencés. On pourrait suspecter un biais de sélection.

Enfin, il n'y a pas de correspondance entre la fatigue et les taux bas de vitamine D. En effet, en moyenne les sujets fortement carencés n'obtiennent pas des scores de fatigue supérieurs aux sujets se rapprochant des normes de suffisance en vitamine D.

Remarquons que nous n'avons pu mesurer le score de fatigue au départ. Nous n'avons donc pas de valeur de référence initiale.

7 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Nous retiendrons :

- que l'insuffisance en vitamine D se définit par une concentration plasmatique entre 20 et 30 ng/ml tandis que la déficience est définie par un taux de 25-OH-vitamine D inférieur à 20 ng/ml et la carence par un taux inférieur à 12ng/ml.

- que cette insuffisance est fréquente, y compris dans notre population jeune, comme en attestent l'étude rétrospective visétoise et notre étude D-plus ainsi que de nombreuses publications.

- qu'il est possible de ramener aisément les valeurs de vitamine D au niveau des normes mais en administrant des doses plus importantes que ne le recommande le CSS.

A ce sujet, l'objectif principal de notre étude a été atteint, nous avons en effet montré que l'apport mensuel de 50.000 UI (soit 1600 UI/j) de vitamine D3 pendant 6 mois ramène significativement le taux plasmatique moyen au dessus de la norme de suffisance de 32 ng/ml dans une population jeune initialement déficitaire (en moyenne) en vitamine D. Notons cependant que 32% d'entre eux restent déficitaires en vitamine D. Il serait intéressant de prolonger les mesures afin de déterminer comment stabiliser les taux après normalisation.

Par ailleurs, nous n'avons par contre pas pu prouver que la vitamine D augmentait la force musculaire, diminuait l'incidence des épisodes infectieux ou améliorait le score de fatigue chez nos sujets âgés de 18 à 30 ans mais nous avons évoqué les différents biais pouvant expliquer ces résultats.

Dans la pratique nous recommanderons les doses suivantes :

Age (année)	Apport quotidien recommandé en fonction de l'âge pour atteindre un taux de 20 ng/ml, exprimé en UI	Apport quotidien recommandé pour les patients à risque de déficience et pour atteindre un taux de vitamine D de 32ng/ml exprimé en UI
Enfants 0-1	≥ 400	≥ 1000
Enfants ≥1	≥ 600	≥ 1000
Adultes 19-50	≥ 600	≥ 1500-2000
Adultes 50-70	≥ 600	≥ 1500-2000

Patients et pathologies à risque

Rachitisme
Ostéomalacie
Ostéoporose
Insuffisance rénale chronique
Insuffisance hépatique
Syndromes de malabsorption (Crohn, Maladie Coeliaque, chirugie bariatrique, mucoviscidose, RTH intestinale)
Hyperparathyroïdie
Médicaments (glucocorticoïdes, trithérapies, antifungiques, cholestyramine)
Femmes enceintes ou allaitant
Adultes âgés avec ATCD de chute
Adultes âgés avec ATCD de fracture non traumatique
BMI > 30 kg/m²
Maladies granulomateuses (sarcoïdose, tuberculose, histoplasmose, coccidomycose, berylliose)

Pour terminer, ce travail de fin d'études m'a permis de mieux me rendre compte en pratique de l'investissement nécessaire à la réalisation d'une étude clinique en Belgique, des différentes démarches à effectuer avant même de pouvoir l'entamer (approbation d'un comité d'éthique, assurance en responsabilité civile à prendre pour les sujets de l'étude, numéro EUDRA-CT à obtenir, dossier à rentrer à l'AFMPS, etc.) ainsi que de la rigueur à garder tout au long de sa conduite. Une aventure exigeante mais au final très enrichissante...

8 BIBLIOGRAPHIE

1. Dehesbaye R, Maton C **Vitamine D, à quoi ne sert-elle pas ? D comme débat.** Le généraliste, 19 novembre 2009, 20-22.

2. Deforest J, **Vitamine D : pléiotrope et sous-dosée**. Le Journal du Médecin, 2041, 27 novembre 2009, 28-29.

3. Sierakowski J, **La vitamine D, une hormone ?** Le Journal du Médecin, 2037, 10 novembre 2009, 12.

4. Benichou L, **Hypovitaminose D chez la personne âgée de plus de 65 ans**. 2007. Université de Liège, département de Médecine générale.

5. Blockx S, **Carence en vitamine D chez l'homme âgé en région liégeoise : évaluation et influence sur la mobilité et les chutes.** 2007. Université de Liège, département de Médecine générale.

6. De Cannière A-S, **Vitamine D-Deficientie in een Multiculturele Huisartsenpraktijk.** 2010, Katholieke Universiteit Leuven.

7. Boüüaert C et al, **Déficit en vitamine D chez l'homme âgé vivant à domicile ou en institution en milieu urbain.** Presse Med 2008;37:191-200.

8. Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan ID. **Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic.** Pediatrics. 2008; 121:1585-1590.

9. Cavalier E et al**, La carence en vitamine D chez les femmes enceintes en région liégeoise: un problème méconnu.** Rev Med Liege. 2008; 63(2) :87-91.

10. Chapuy MC et al, **Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population.** Osteoporos Int. 1997; 7(5):439443.

11. Holick MF, **Vitamin D deficiency.** N Engl J Med 2007; 357:266-81.

12. Heaney RP. **Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency.** Am J Clin Nutr. 2004;80(6): 1706-1709.

13. Huh SY, **Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment.** Rev Endocr Metab Disord. 2008; 9:161-170.

14. Kulie T et al, **Vitamin D: an evidence-based review.** JABFM. 2009; 22(6):698-706.

15. Mc Kenna Ml, **Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly.** Am J Med. 1992; 93(1):69-77.

16. Misra M et al, **Vitamin D deficiency in children and its management : review of current knowledge and recommmandations.** Pediatrics. 2008; 122:398-417.

17. Neuprez A et al**, Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women.** BMC Public Health. 2007 (7):64.

18. Van der Wielen RP et al**, Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe.** Lancet 1995; 346(8969):207-210.

19. Tang B et al, **Use of calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis.** Lancet. 2007; 370:657-666.

20. Rigo J et al**, Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants.** Acta Pediatrica. 2007; 96:969-974.

21. Reginster JY. **The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health.** Current Med Res Opin. 2005;21(4):579-586.

22. Holick MF. **Resurrection of vitamin D deficiency and rickets.** The Journal of Clinical Investigation. 2006;116(8): 2062-2072.

23. Pettifor JM. **Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents**. Endocrinol Metab Clin NAm. 2005;34:537-553.

24. Bischoff-Ferrari HA et al, **Severe vitamin deficiency in Swiss hip fracture patients**. Bone.2008;42:597-602.

25. Bischoff-Ferrari HA et al, **Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials.** JAMA. 2005;293: 2257-2264.

26. Bischoff-Ferrari HA et al, **Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency.** Arch Intern Med. 2009;169(6):551-561.

27. Cavalier E., Souberbielle J-C. **La vitamine D : effets classiques, non classiques et évaluation du statut du patient.** Médecine nucléaire. 2009 ; 33 :7-16

28. Holick MF. **Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease.** Am J Clin Nutr. 2004;80(6):1678-1688

29. Holick MF. **Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits**. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1548-1554

30. Holick MF. **Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type l diabetes, heart disease, and osteoporosis.** Am J Clin Nutr. 2004;79(3):262-271

31. Hyponen E et al, **Intake of Vitamin D and risk if type l diabetes: a birth-cohort study.** Lancet. 2001 ;358: 1500-1503

32. Mitri J, **Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the calcium and vitamin D for diabetes mellitus (CaDDM) randomized controlled trial.** Am J Clin Nutr. 2011:1-9.

33. Kaye O, **La vitamine D : une hormone revisitée.** Citadoc (édition spéciale journée médicale), Novembre 2008, 20-22.

34. Christakos S. **Genomic mechanisms involved in the pleiotropic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3.** BiochemJ. 1996;316:361-371.

35. Chapter 6: Determinants of Bone Health http://www.surgeongeneral.gov/library/bonehealth/chapter_6.html consulté le 22/07/11.

36. Wind AE et al, **Is grip strength a predictor for total muscle strength in healthy children, adolescents, and young adults?** Eur J Pediatr. 2010; 160 (3): 281-7.

37. Valko et al, **Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort**, SLEEP, Vol. 31, No. 11, 2008

38. Rakotomalala R, **Tests de normalité, techniques empiriques et tests statistiques.** Université Lumière Lyon 2, 19 Juin 2008.

39. Bischoff-Ferrari HA et al, **Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes.** Am J Clin Nutr 2006;84(1):18-28

40. Grant WB, Holick MF. **Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review.** Altern Med Rev 2005;10(2):94-111 (Review)

41. Bischoff-Ferrari H. **Vitamin D: What is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary?** Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2009;23 :789-795

42. Dawson-Hugues B, Harris SS. **High-dose vitamin D supplementation. Too much of a good thing?** JAMA. 2010;303(18):1861

43. Dawson-Hugues B, **Estimates of optimal status.** Osteoporosis Int. 2005;16 :713-716

44. Holick MF et al, **Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** J Clin Endocrin Metab, July 2011; 96(7):1911-30.

45. Von Domarus C et al, **Serum 25-OH-vitamin D measurement and histomorphometric analysis of iliac crest biopsies from 1180 patients reveals a high prevalence of vitamin D dependant osteomalacia**, Germany, ASBMR, sept 2008

46. Cormier C, Souberbielle JC. **Nouvelles définitions de l'insuffisance vitaminique D, retentissement sur les normes de PTH.** Rev Med Interne 2006; 27(9):684-9, 2006 Apr 6.

47. Krall et al, **Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women.** N Engl J Med (1989) 321 : 1777-1783

48. *Guillemant et al,* **Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents.** *Osteoporos Int, 1999, 10 : 222-5*

49. Zgaga L**. Diet, environmental factors, and lifestyle underlie the high prevalence of vitamin d deficiency in healthy adults in Scotland, and supplementation reduces the proportion that are severely deficient**. J Nutr. 2011 Aug;141(8):1535-42. Epub 2011 Jun 22.

50. IRM Printemps 2011 et 2009; http://www.meteo.be

51. Conseil supérieur de la santé. **Recommandations nutritionnelles pour la Belgique, 2009**, n° 8309. Bruxelles: Conseil Supérieur de la Santé; 2009

52. Burton LA, Sumukadas D. **Optimal management of sarcopenia.** Clin Interv Aging. 2010;5:217228

53. Bischoff-Ferrari HA. **Effect of vitamin D on falls.** JAMA. 2004 ; 291(16) : 1999-2006

54. Anneweiler C et al, **Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Resu1ts from baseline assessment of the episod study.** The Journal of Nutrition, Health & Aging. 2009;13(2); 90-95.

55. Dhesi JK, et al. **Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall.** Age Ageing. 2004;33(6):589-595

56. Dretakis OE et al, **Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and quadriceps muscle strengh in elderly Cretans.** The Journal of International Medical Research. 2010; 38: 1824-1834.

57. Janssen H et al, **Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people.** Am J Clin Nutr. 2002; 75:611-615

58. Pfeifer M. **Vitamin D and muscle function.** Osteporos Int. 2002 ;13 :187-194

59. Ring SM et al. **Vitamin D status is not associated with outcomes of experimentally-induced muscle weakness and pain in young, healthy volunteers.** J Nutr Metab. 2010: 674240

60. Rolland Y**, La sarcopénie.** La Revue de Médecine Interne. 2009 ;30(2) : 150-160

61. Souberbielle JC et al, **Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommandations for clinical practice.** Autoimmunity Rev. 2010;9 :709-715

62. Vissers M et al. **Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam.** The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009;88(12):5766-5772

63. Wang Y, Deluca HF**. Is the vitamin D receptor found in muscle?** Endocrinology. 2011;152 (2):354-363

64. Zhu K et al, **An RCT of vitamin D or placebo on falls in elderly women with low vitamin D status and a falling history.** J Bone Miner Res. 2006;21:1227

65. Bohannon RW et al, **Reference values for adult grip strength measured with a Jamar dynamometer: a descriptive meta-analysis**. Physiotherapy. 2006; 92(1):11-15

66. Sammons PR. Jamar. **Dynamomètre hydraulique à main. Manuel d'emploi.** Ability One Homecraft. 2003;70523 (1)

67. Cantorna MT et al, **Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system.** Am J Clin Nutr. 2004;80(6):1717-1720

68. Urashima M et al, **Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren.** Am J Clin Nutr. 2009:29094

69. Hoeck AD, **Will vitamin D supplementation ameliorate diseases characterized by chronic inflammation and fatigue?** Med Hypotheses. 2010;76(2):208-13

70. Ruiz-lrastorza G et al, **Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage.** Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62 (8): 1160-5.

71. Berkovitz S et al, **Serum 25-hydroxyvitamin D levels in chronic fatigue syndrome: a retrospective survey.** Int J Vitam Nutr Res. 2009; 74(4):250-4.

72. Knutsen KV et al**, Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practise in Norway.** Scand J Prim Health Care. 2010; 28(3): 166-71.

73. Mc Carty DE. **Resolution of hypersonmia following identification and treatment of vitamin d deficiency.** J Clin Sleep Med. 2010;6 (6): 605-8

9 ANNEXES

9.1 Annexe 1 : Etude rétrospective dans la population visétoise

Tableau 8 : Répartition mensuelle du taux de 25 OH- Vitamine D au cours de l'année 2009 chez 11285 patients ambulatoires adressés aux laboratoires du CRH, CHC, Collard et Olivier dans la région de Visé.

Résultats(%)	Jan	Febr	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug.	Sept	Oct.	Nov.	Dec.	Total
<12 ng/ml	47	53	51	50	47	39	40	34	34	35	40	44	43
12-32 ng/ml	38	35	36	38	40	45	40	42	40	41	42	42	38
≥32 ng/ml	15	12	13	12	13	16	20	24	26	24	18	14	19

Tableau 9 : Moyenne du taux de vitamine D (ng/ml) en fonction de la tranche d'âge et du mois

Taux moyen de Vitamine D (ng/ml)	Age				
Période	<18	18-35	35-65	>65	Total
January	21	18	18	19	18
February	16	16	17	16	16
March	14	16	18	17	17
April	16	16	17	17	17
May	17	19	17	17	17
June	21	22	20	19	20
July	19	21	21	20	21
August	27	27	24	21	23
September	25	25	22	21	22
October	20	22	22	20	21
November	20	18	19	20	19
December	19	17	19	19	19
Total	19	20	19	19	19

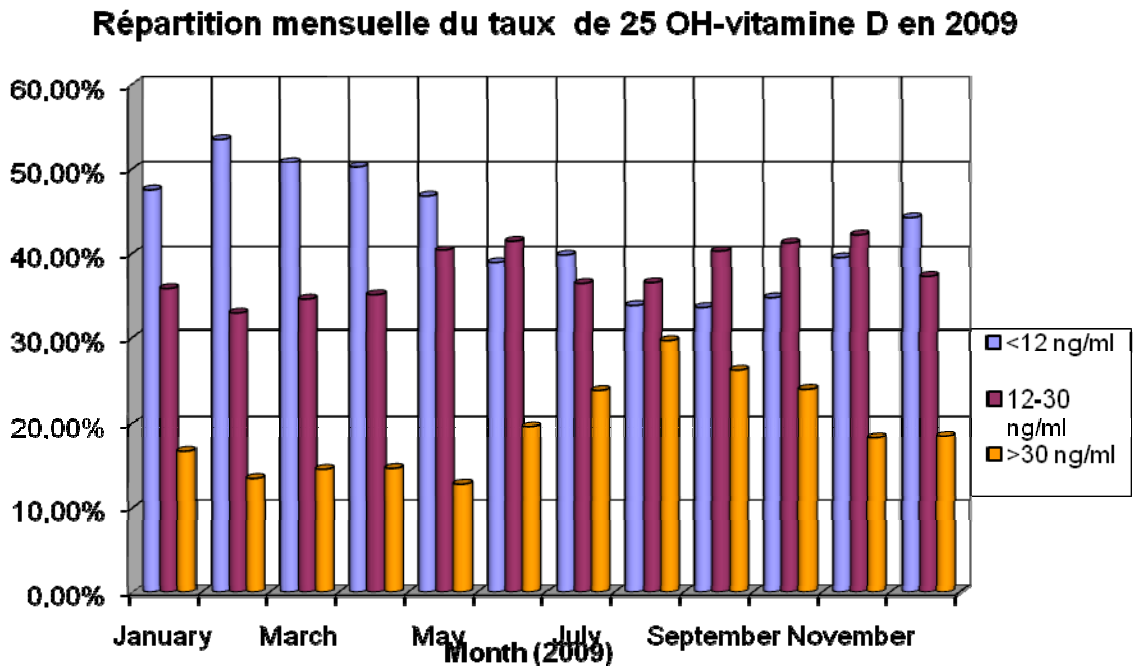


Fig. 14 Répartition mensuelle du taux de 25 0H vitamine D en 2009 dans la population visétoise, répartie en fonction de l'importance de la déficience en vitamine D

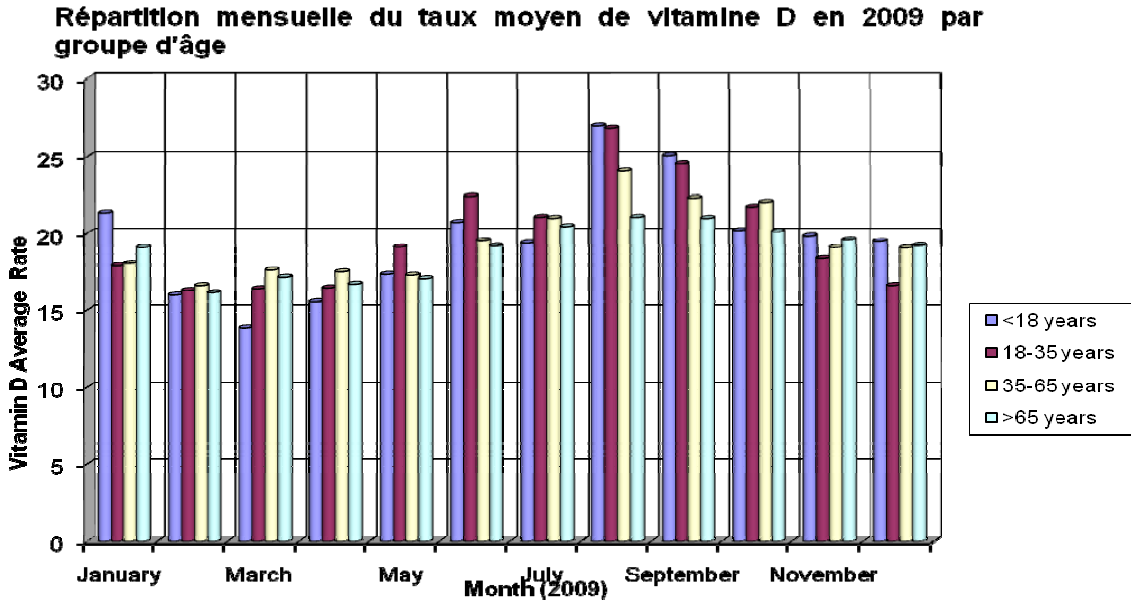


Fig. 15 : Répartition mensuelle du taux moyen de vitamine D en 2009 dans la population visétoise, répartition par groupe d'âge

9.2 Annexe 2 : Document d'information et consentement éclairé

9.2.1 DOCUMENT D'INFORMATION

TITRE DE L'ÉTUDE:

Etude monocentrique, placebo-contrôlée, randomisée, comparative, en double aveugle pour évaluer l'impact d'une administration mensuelle de 50.000UI de vitamine D pendant 6 mois sur le taux sanguin de Vitamine D chez des jeunes volontaires sains.

NOM DE L'ETUDE : D-plus

PROTOCOLE: EudraCT number 2010-022454-17

MÉDECIN DE L'ÉTUDE: Pr C. Boüüaert - Dr E. Brunel - site du CHU (Département de Médecine Générale, Université de Liège)

INTRODUCTION

Il vous est proposé de participer à une étude clinique évaluant l'impact d'une administration mensuelle de 50000UI de Vitamine D pendant 6 mois sur le taux sérique de Vitamine D. Lors de cette étude seront aussi évaluées votre force musculaire et votre fatigue. Un relevé des épisodes infectieux éventuels que vous aurez rencontrés au cours de l'étude sera également réalisé.

Avant de donner votre accord de participation à l'étude, il est important de lire ce qui suit et de poser autant de questions que vous jugerez nécessaires afin de bien comprendre le but de cette étude et ce qu'implique votre participation. Prenez le temps de lire attentivement les informations suivantes et de poser des questions si quelque chose n'est pas clair.

Ce formulaire d'information et de consentement décrit le but, les procédures, les précautions, les bénéfices possibles, les risques (effets secondaires) et inconvénients pouvant résulter de votre participation. Ce formulaire d'information souligne également vos droits en tant que sujet participant à une étude clinique. Si vous acceptez de participer à cette étude, le médecin de l'étude vous demandera de signer ce formulaire de consentement.

Cette étude sera menée au Département de Médecine Générale de l'Université de Liège sur le site du CHU.

Au total environ 150 adultes âgés de 18 à 30 ans vont participer à l'étude.

QUEL EST LE BUT DE CETTE ÉTUDE?

Le but de cette étude est d'évaluer l'impact d'une supplémentation de vitamine D (50000IU/mois pendant 6 mois consécutifs) sur le taux sanguin de Vitamine D. L'étude est volontairement débutée à la fin de l'été, à un moment où le taux sérique de Vitamine D est normal. Sous nos latitudes au cours de l'hiver, on observe une diminution du taux de Vitamine D. Cela a été démontré pour les personnes âgées mais très peu d'études ont été faites chez le sujet jeune.

L'étude a pour objectifs secondaires d'établir une éventuelle influence de la carence en Vitamine D sur la force musculaire, sur la fatigue et sur la survenue d'épisodes infectieux y compris les épisodes hivernaux banaux (rhinite, pharyngite, otite, gastro-entérite, grippe).

Pour participer à cette étude, vous devez avoir entre 18 et 30 ans, parler français, être en bonne santé, mentalement et légalement apte à donner votre consentement et ne pas souffrir de problèmes de poids. Vous ne pouvez pas participer à l'étude si vous vous prenez ou avez pris des suppléments alimentaires contenant de la vitamine D depuis moins de 30 jours (y compris tout produit médicinal en vente libre), si vous vous exposez aux rayons UV des solariums, si vous êtes traité pour épilepsie, si vous prenez des glucocorticoïdes, de la digitaline, du Calcium, des diurétiques thiazidiques, si vous avez participé à une étude clinique au cours des 3 derniers mois, si vous présentez une intolérance à la Vitamine D ou à l'un de ses excipients, si vous êtes porteur du VIH, si vous êtes à haut risque ou si vous souffrez de tuberculose, si vous avez un passé d'alcoolisme ou de dépendance aux drogues ou si vous souffrez d'un des troubles suivants: granulomatose (maladie de Besnier-Boek-Schaumann), sarcoïdose, insuffisance rénale, maladie cardiaque, lithiase urinaire ou rénale ou néoplasie (de quelque origine que ce soit).

Il est possible également que le médecin qui va vous interroger et examine relève des informations ou des symptômes qui impliquent que vous ne puissiez pas participer.

QUE SE PASSERA-T-IL SI VOUS ACCEPTEZ DE PARTICIPER À L'ÉTUDE?

L'étude va étudier deux groupes de patients :

- Un groupe de sujets recevront deux ampoules de Vitamine D par mois, pendant 6 mois consécutifs,
- Un autre groupe de sujets recevront deux ampoules de même aspect mais ne contenant pas de produit actif (placebo).

Le groupe auquel vous appartiendrez sera choisi au hasard. Ce tirage au sort, comme à «pile ou face », s'effectuera par ordinateur. Ni vous ni le médecin ne saurez si vous recevrez la Vitamine D ou le placebo. Vous avez 50 % de chance de prendre de la Vitamine D et 50 % de chance de prendre le placebo.

Vous devrez venir en consultation pour 4 visites, en respectant les heures fixées.

QUELS SONT LES MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS?

Le produit utilisé s'appelle le cholécalciférol (vitamine D3). Il est commercialisé sous le nom de D-cure®. C'est une vitamine très fréquemment utilisée.

Le placebo est un liquide qui a la couleur de la vitamine D et son goût. Il contient uniquement les excipients présents dans le produit actif Le placebo n'a aucun d'effet secondaire. Les médications délivrées dans le cadre de cette étude seront gratuits.

QUE VOUS DEMANDERA-T-ON LE JOUR DES VISITES ?

V1, visite de screening

Le jour de la première consultation, le médecin répondra à toutes vos questions éventuelles. Vous signerez le feuillet de consentement de participation à l'étude.

Le médecin vous interrogera sur différents points, entre autres, sur vos caractéristiques démographiques et vos antécédents médicaux. Elle vous demandera quelles médications (avec ou sans ordonnance) vous prenez ou avez pris au cours des 30 derniers jours. Un examen médical sera réalisé et les signes vitaux seront enregistrés.

Si les éléments recueillis vous permettent de participer :

- Une prise de sang sera réalisée (8.5 ml)
- La visite V2 sera fixée (entre 1 et 30 jours plus tard)

V2, visite de randomisation

- Votre éligibilité à l'étude sera vérifiée
- Il vous sera demandé si vous avez pris des médications depuis la visite 1 ou si un événement indésirable s'est produit
- Vous serez assigné au hasard à l'un des 2 bras de l'étude recevant soit le produit actif soit le placebo (Randomisation)
- Vous recevrez un diary pour y noter tout événement à collecter dans le cadre de l'étude, notamment les épisodes infectieux
- Le médecin évaluera votre force musculaire
- Vous compléterez un questionnaire relatif à votre état de fatigue
- Vous recevrez 6 ampoules de médication expérimentale ainsi que les explications concernant la prise de la médication et le système de rappel pour les doses à prendre à la maison
- Vous prendrez 2 ampoules sur place
- La Visite 3 sera fixée (90 ±14 jours plus tard).

V3, visite intermédiaire

- Il vous sera demandé si vous avez pris des médications depuis la visite 2 ou si un événement indésirable s'est produit
- Une prise de sang sera réalisée (8.5 ml)
- Vous recevrez un diary pour y noter tout événement à collecter dans le cadre de l'étude, notamment les épisodes infectieux
- Le médecin évaluera votre force musculaire
- Vous devez rapporter les emballages de médication et les ampoules non utilisées.
- Vous recevrez 6 ampoules de médication expérimentale.
- Vous prendrez 2 ampoules sur place
- La Visite 4 sera fixée (90 ±14 jours plus tard).

V4, visite de fin d'étude

- Il vous sera demandé si vous avez pris des médications depuis la visite 1 ou si un événement indésirable s'est produit
- Un examen médical sera réalisé et les signes vitaux seront enregistrés
- Une prise de sang sera réalisée (8.5 ml)

- Vous recevrez un diary pour y noter tout événement à collecter dans le cadre de l'étude, notamment les épisodes infectieux
- Le médecin évaluera votre force musculaire
- Vous devez rapporter les emballages de médication et les ampoules non utilisées.

LES PROCEDURES

Les principales procédures relatives à l'étude citées ci-dessus vous sont décrites en détails.

◦ **questionnaire**

Vous devrez compléter un questionnaire avec des données administratives, des questions sur les éventuels épisodes infectieux et effets secondaires rencontrés depuis la visite précédente, et une échelle de fatigue.

Assurez-vous de bien lire les instructions données et rappelez-vous qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Choisissez la réponse correspondant le mieux à ce que vous ressentez.

Vous devrez répondre vous-même aux questions *sans aide extérieure.*

◦ **Prise de sang**

Une prise de sang (ponction veineuse au bras) sera réalisée aux visites 2, 3 et 4.

◦ **Mesure de la force musculaire**

Elle est réalisée à l'aide d'un dynamomètre de Jamar®, considéré comme l'instrument de référence internationale. Cet appareil mesure la force de préhension manuelle. On vous demandera d'effectuer trois contractions pour chaque main. Cette mesure sera effectuée aux visites 2, 3 et 4.

◦ **Prise de la vitamine D ou du placebo**

Vous prendrez deux ampoules du produit qui vous auront été remis lors des Visites 2 et 3, une fois par mois durant six mois, un intervalle d'un mois entre chaque prise doit être respecté. Ces ampoules doivent être prises, en mettant le contenu de l'ampoule directement en bouche.

Entre Visites 2 et 3 et entre les Visites 3 et 4

Un mois (30 ± 3 jours) et deux mois (60 ± 3 jours) après la Visite 2, vous devrez prendre 2 ampoules de médication expérimentale. Ceci vous sera rappelé par e-mail 3 jours auparavant. Il vous sera également demandé de répondre à cet e-mail afin de confirmer la prise de la médication et d'informer le médecin de tout épisode infectieux qui serait survenu dans l'intervalle. Sans réponse de votre part durant les 3 jours suivants, un second e-mail

vous sera adressé. Si vous ne donnez pas suite à ce message, le médecin vous appellera 3 jours plus tard.

La même procédure sera appliquée dans l'intervalle entre les Visites 3 et 4.

QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES ÉVENTUELS ET LES INTERACTIONS DE LA VITAMINE D (D-CURE®)?

La vitamine D est administrée à grande échelle. Aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté. L'administration de vitamine D est pratiquée en routine dans les hôpitaux et en ambulatoire. Votre participation à l'étude ne comportera pas de risque supplémentaire pour votre santé.

Les contre-indications de la vitamine D sont une hypersensibilité à la vitamine D (sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boek-Schaumann), une hypersensibilité à l'un des constituants du médicament, les états d'hypercalcémie et en particulier, l'hypercalcémie idiopathique du nourrisson et états d'hypercalciurie, en particulier lorsqu'ils s'accompagnent de lithiase rénale.

Les effets indésirables décrits sont des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, constipation, ainsi que de la polyurie, de la polydypsie, de l'anorexie, une sensation de soif intense, de la fatigue, des vertiges, des maux de tête, de la stupeur et des calcifications tissulaires en cas d'intoxication à la vitamine D et à ses dérivés. Ces effets normalement disparaissent d'eux-mêmes et ne nécessitent aucun traitement particulier. Il faut toutefois consulter immédiatement le médecin de l'étude si l'un de ces symptômes survenait. En effet, les médicaments peuvent occasionner une réaction allergique, telle que éruption cutanée, fièvre ou même, si l'on n'intervient pas de façon adéquate, des problèmes plus importants tels que difficulté respiratoire ou choc anaphylactique. Il n'est pas possible de prédire à l'avance la survenue de l'un de ces phénomènes.

Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions: La phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine pris durant des périodes prolongées peuvent accélérer le métabolisme du calcifédiol. Un traitement aux glucocorticoïdes pourrait altérer le métabolisme de la vitamine D. Les risques d'une hypercalcémie par hypervitaminose D sont accrus chez les patients digitalisés. La prise simultanée de fortes doses de vitamine D et de calcium (qui par ailleurs peut être nécessaire) augmente le risque d'hypercalcémie (contrôle

biologique assidu). L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître le risque d'hypercalcémie.

Si vous pensiez dans les heures ou jours qui suivent sa prise que quelque chose vous incommode, n'hésitez pas à nous le faire savoir en nous contactant. Si vous êtes inquiet, contactez votre médecin généraliste en l'informant de votre participation à notre étude, ou, si vous ne parvenez pas à le joindre, formez le numéro d'appel suivant : 0479.89.83.95.

QUELS SONT LES RISQUES DE L'ÉTUDE?

Les doses de Vitamine D utilisées lors de cette étude sont largement reconnues par les experts de la Vitamine D comme étant des doses utilisées dans d'autres études cliniques et tout à fait sûres.

Lors des prises de sang, des effets secondaires sont possibles: étourdissement, gonflement de la veine, douleur, bleu ou saignement à l'endroit de la ponction. L'infection du site est possible bien que rare.

Le test musculaire ne présente aucun risque connu.

QUEL EST L'INTÉRÊT DE PRENDRE PART?

Vous participez à un projet qui concerne la santé de tous. Les résultats participeront à une utilisation raisonnée et utile de la vitamine D chez les jeunes adultes. En recevant le produit actif (Vitamine D), il est possible que états de fatigue ou épisodes infectieux surviennent moins fréquemment que d'habitude pendant la période de l'étude.

COMPENSATION POUR VOTRE PARTICIPATION A CETTE ÉTUDE

Aucun dédommagement n'est prévu dans le cadre de cette étude académique, non financée.

EFFETS SECONDAIRES / RESPONSABILITÉ / ASSURANCE

Cette expérimentation est couverte par une assurance conformément aux exigences légales (loi belge sur les expérimentations chez l'être humain du 7 mai 2004).

Le promoteur assume, même sans faute, la responsabilité du dommage causé au participant ou à ses ayants-droit, dommage lié de manière directe ou indirecte à l'expérimentation. Il a contracté une assurance à cet égard.

Si vous avez l'impression d'avoir subi un préjudice suite à votre participation à cette étude, veuillez également contacter le médecin responsable : **Docteur E. Brunel, Dpt de Médecine Générale, CHU-Sart-Tilman, Bâtiment B35, à 4000 LIEGE – tel 0479.89.83.95.**

Vous avez également le droit d'interpeller directement la compagnie d'assurance renseignée ci-après en spécifiant le numéro de police. Faites-le dès la survenue du dommage et en tout cas endéans les 3 ans après la fin de votre participation à l'étude. Vous devrez fournir à la compagnie d'assurances les informations et documents requis. Le fait de ne pas répondre aux demandes de la compagnie peut entraîner qu'aucune compensation ne vous soit versée pour le dommage subi.

L'assurance en responsabilité civile est prise auprès de la compagnie d'assurance suivante : **ETHIAS,** Rue des Croisiers 24, B-4000 LIEGE.

ETES-VOUS OBLIGÉE DE PRENDRE PART À L'ETUDE?

Bien sûr que non. Vous êtes entièrement libre d'y participer et de vous désister à tout moment. En outre, votre refus ne changera en rien la façon dont vous serez examiné, soigné et considéré par le personnel du Département de Médecine Générale qui continuera à vous prodiguer les meilleurs soins disponibles. Si vous acceptez de participer, nous vous demanderons de confirmer votre acceptation en signant le document de consentement. Même après avoir signé, vous pouvez vous désister à tout instant, sans devoir vous justifier. Vous pouvez aussi demander l'avis de vos proches et de votre médecin généraliste en leur téléphonant.

Dans le cas où vous décideriez d'arrêter votre participation à l'étude, il vous sera demandé de revenir une dernière fois pour votre sécurité. Un examen médical de fin d'étude sera réalisé. Les données recueillies avant votre décision de ne plus participer seront cependant utilisées avec toutes les autres données recueillies au cours de l'étude.

QUESTIONS ET CONTACTS

Si vous voulez poser des questions au sujet de cette étude ou si vous estimez avoir subi un préjudice en rapport avec cette étude, veuillez contacter le médecin responsable de l'étude : **Docteur E. Brunel, Dpt de Médecine Générale, CHU-Sart-Tilman, Bâtiment B35, à 4000 LIEGE – tel 0479.89.83.95.**

Ce projet de recherche et ce formulaire de consentement ont été revus et approuvés par un comité d'éthique indépendant.

CONFIDENTIALITÉ

Toute information à votre sujet et concernant votre traitement durant cette étude sera strictement confidentielle.

Vos données personnelles et cliniques seront rassemblées et codées durant cette étude : de cette façon on ne pourra pas lier vos données à votre dossier médical personnel.

Les informations médicales seront collectées et vous serez identifiée par votre numéro de sujet de l'étude (code anonyme). Votre numéro de sujet d'étude sera également utilisé afin d'identifier vos échantillons de sang. Les informations obtenues et votre numéro de sujet d'étude seront sauvegardés dans une banque de données électronique.

Votre nom, votre date de naissance, vos initiales et votre numéro de sujet d'étude seront notés sur un registre des participants. Ce document restera dans le Département de Médecine Générale, centre de l'étude.

En accord avec les lois des 8 décembre 1992 et 22 août 2002, votre vie privée sera respectée et vous pourrez accéder à l'ensemble de vos données. Vous avez également le droit de connaître quelles données sont collectées et pour quelle raison. Chaque donnée incorrecte peut être corrigée à votre demande (données démographiques). Aucune donnée permettant de vous identifier ne sera divulguée, y compris dans le cas où les résultats de cette étude seraient publiés à des fins scientifiques.

L'accès à votre dossier médical et aux informations recueillies au cours de l'étude sera sous la responsabilité du médecin investigateur local et limité aux personnes responsables de l'étude, aux auditeurs indépendants, ainsi qu'aux autorités compétentes en matière de santé. Ces personnes sont soumises à l'obligation de confidentialité.

Les résultats de l'étude seront repris dans un rapport d'étude clinique. Tous les médecins investigateurs concernés ainsi que le comité d'éthique indépendant et les autorités compétentes en matière de santé obtiendront ce rapport.

Aucun transfert de données à caractère personnel n'est autorisé vers d'autres pays non membres de la Communauté européenne qu'à la condition que ceux-ci respectent des critères de confidentialité au moins égaux à ceux de la législation belge.

Les informations obtenues seront conservées pendant 20 ans.

Cette étude est réalisée selon les directives de bonnes pratiques cliniques appliquées depuis juillet 1991 dans la Communauté Européenne et selon les règles de « l'International Conference on Harmonisation of technical Requirements for registration of pharmaceutical for human use » (ICH/GCP Steering Committee du 1er mai 1996, déclaration de Helsinki rédigée dans le but de protéger les personnes qui participent aux essais cliniques).
Vous recevez une copie de ce formulaire d'information que vous devez conserver.

9.2.2 FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Etude monocentrique, placebo-contrôlée, randomisée, comparative, en double aveugle pour évaluer l'impact d'une administration mensuelle de 50.000UI de vitamine D pendant 6 mois sur le taux sanguin de Vitamine D chez des jeunes volontaires sains.

Je soussigné …… confirme avoir reçu le document d'information aux patients (version n°1.0 du 26 juillet 2010) et avoir eu la possibilité de poser des questions.

Je comprends que ma participation est volontaire et que je peux y mettre fin à tout moment sans que ceci n'affecte ni ma prise en charge médicale ni mes droits légaux.

J'accepte de participer à cette étude, de coopérer pleinement et de fournir à l'investigateur toutes les informations importantes concernant l'étude telles que la survenue d'effets secondaires et la prise éventuelle d'autres médications en cours d'étude.

Je comprends que l'information recueillie au cours de ma participation à cette étude sera classée comme information personnelle sensible et qu'aucune référence ne sera faite à mon nom dans la base de données ou dans tout rapport ou publication concernant cette étude. Je comprends que toute information sera utilisée conformément aux lois et règlements applicables.

J'accepte que mes données médicales codées soient mises à la disposition des investigateurs de l'étude, des membres du Comité d'Ethique ainsi que des autorités en santé publique.

Dans le cadre de cette étude, j'accepte que mes données codées soient collectées, transférées et analysées ainsi que décrit ci-dessus. J'accepte également que mes données codées soient transférées en dehors de l'Union Européenne pour des raisons légitimes de soins de santé à condition que les pays vers lesquels le transfert a lieu respectent des critères de confidentialité au moins égaux à ceux de la législation belge. Dans le cas où je décide de ne plus participer à cette étude, j'accepte que les données recueillies avant ma décision d'arrêter soient utilisées avec toutes les autres données recueillies au cours de l'étude.

Je consens à ce que mon généraliste / spécialiste et d'autres prestataires de soins associés à mon traitement soient mis au courant de ma participation à cette étude.

Je comprends que le centre participant se tient lui-même responsable pour tout dommage subi pouvant être raisonnablement attribué à ma participation à l'étude.

A tout moment, je pourrai adresser directement au médecin investigateur toutes les questions que je pourrais me poser concernant cette étude.

Je comprends que je recevrai un exemplaire signé de ce formulaire de consentement.

……

Nom du/de la participant(e)

…… .....

Signature du/de la participant(e) Date de la signature du/de la participant(e)

DECLARATION DE l'INVESTIGATEUR (MEDECIN D'ETUDE)

Je soussigné(e) certifie qu'à ma connaissance, le sujet qui a signé ce formulaire de consentement a reçu une information complète et détaillée et qu'il comprend clairement la nature, les risques et les bénéfices de sa participation à cette étude.

……

Nom du (co-)investigateur (médecin d'étude)

…… .....

Signature du (co-)investigateur (médecin d'étude) Date

9.3 Annexe 3 : Questionnaire force musculaire

Questionnaire "D-Plus"

Force musculaire

Dynamomètre de Jamar

Numéro de screening	l_**S**l-l__l__l__l

Visite numéro	☐ **V2**	☐ **V3**	☐ **V4**

Date de la Visite ex 01/12/2010	l__l__l-l__l__l –l__l__l__l__l d d m m y y y y

Mesure de la force de préhension manuelle (en kilogrammes) :

Main dominante	☐ **Droite**	☐ **Gauche**

	Main droite	**Main gauche**
1e mesure		
2e mesure		
3e mesure		
Moyenne		

9.4 Annexe 4 : Echelle de fatigue

Questionnaire "D-Plus"

Echelle de fatigue

Fatigue Severity Scale (FSS)

Numéro de screening	I_**S**I-I__I__I__I

Visite numéro	☐ V3	☐ V4

Date de la Visite ex 01/12/2010	I__I__I-I__I__I –I__I__I__I__I d d m m y y y y

Ce questionnaire comporte 9 affirmations pour évaluer l'importance des symptômes de votre fatigue. Lisez chaque affirmation et entourez un chiffre de 1 à 7, selon que cela reflète précisément ou non votre état la semaine passée et dans la mesure où vous pensez que cette affirmation s'applique ou non à vous.

***Un chiffre bas (ex. 1) est le signe d'un fort désaccord avec l'affirmation tandis qu'un chiffre élevé (ex.7) d'un fort accord .

Au cours de la semaine écoulée, j'ai senti que :	Pas d'accord ⟷ D'accord
1. Ma motivation diminue lorsque je suis fatigué	1 2 3 4 5 6 7
2 L'exercice me fatigue	1 2 3 4 5 6 7
3. Je suis vite fatigué	1 2 3 4 5 6 7
4. La fatigue perturbe ma condition physique.	1 2 3 4 5 6 7
5. La fatigue est souvent un problème fréquent pour moi	1 2 3 4 5 6 7
6.. Ma fatigue m'empêche de fournir un effort physique soutenu	1 2 3 4 5 6 7
7. La fatigue interfère avec certaines tâches ou prise de responsabilités.	1 2 3 4 5 6 7
8. La fatigue est un des trois symptômes les plus invalidants.	1 2 3 4 5 6 7
9. Ma fatigue interfère avec le travail, la famille et la vie sociale.	1 2 3 4 5 6 7

Score total: _____

9.5 Annexe 5 : Questionnaire épisodes infectieux

Questionnaire "D-Plus"

Episodes infectieux

Numéro de screening	l_**S**l-l__l__l__l

Visite numéro	☐ V3	☐ V4

Date de la Visite ex 01/12/2010	l__l__l-l__l__l –l__l__l__l__l d d m m y y y y

Avez-vous présenté depuis la dernière visite, un des épisodes infectieux suivants :

(1) Rhinite	☐ OUI Combien ? l__l__l	☐ NON	☐ Je ne sais pas
(2) Pharyngite	☐ OUI Combien ? l__l__l	☐ NON	☐ Je ne sais pas
(3) Laryngite	☐ OUI Combien ? l__l__l	☐ NON	☐ Je ne sais pas
(4) Trachéite	☐ OUI Combien ? l__l__l	☐ NON	☐ Je ne sais pas
(5) Bronchite	☐ OUI Combien ? l__l__l	☐ NON	☐ Je ne sais pas
(6) Pneumonie	☐ OUI Combien ? l__l__l	☐ NON	☐ Je ne sais pas
(7) Otite	☐ OUI Combien ? l__l__l	☐ NON	☐ Je ne sais pas
(8) Sinusite	☐ OUI	☐ NON	☐ Je ne sais pas

	Combien ? l__l__l		
(9) Gastroentérite	☐ OUI Combien ? l__l__l	☐ NON	☐ Je ne sais pas
(10) Grippe	☐ OUI Combien ? l__l__l	☐ NON	☐ Je ne sais pas
(11) Autre : Précisez :	☐ OUI Combien ? l__l__l	☐ NON	☐ Je ne sais pas

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX ACTUEL

Nom du médicament	Date de début (ex: 09/2010)
	l__l__l -l__l__l__l__l m m y y y y
	l__l__l -l__l__l__l__l m m y y y y
	l__l__l -l__l__l__l__l m m y y y y