

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Héloïse TROÏANOWSKI

Le 13 JUN 2019

VITAMINE D :

**DEPISTAGE DE DEFICIT ET SUPPLEMENTATION CHEZ LES ADULTES INSUFFISANTS
RENAUX CHRONIQUES PAR LES MEDECINS GENERALISTES**

DANS LE DEPARTEMENT DE L'AVEYRON

Directeur de thèse : Dr Alexandre DARCOURT-LEZAT

JURY :

Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC

Président

Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER

Assesseur

Monsieur le Professeur André STILLMUNKES

Assesseur

Madame le Docteur Sophie HERMABESSIERE

Assesseur

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODE	4
I. TYPE D'ETUDE ET POPULATION	4
A. Type d'étude.....	4
B. Population.....	4
C. Critères d'inclusion	4
D. Critères d'exclusion.....	4
II. RECUEIL DES DONNEES	5
A. Conception du questionnaire.....	5
B. Pré-test.....	7
C. La diffusion du questionnaire.....	7
D. Retour	7
E. Outils statistiques	8
RESULTATS	9
I. DONNEES GENERALES	9
A. Nombre de répondants	9
B. Caractéristiques de la population étudiée.....	9
II. BILAN BIOLOGIQUE INITIAL DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE.....	9
A. Dépistage de carence ou insuffisance en vitamine D dans le cadre du bilan initial de l'insuffisance rénale chronique.....	9
B. Prescription de bilan biologique dans le cadre d'une découverte d'insuffisance rénale chronique	9
III. SUIVI BIOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	10
A. Surveillance biologique de la 25-OH-vitamine D dans le suivi de l'insuffisance rénale chronique en l'absence de carence en vitamine D dans le bilan initial.....	11
B. Fréquence du dosage de la 25-OH-vitamine D en l'absence de carence	11
C. Surveillance du taux de 25(OH)D après une supplémentation vitaminique en cas de déficit.....	11
IV. SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D	12
A. Seuils de 25-OH-vitamine D faisant prescrire une supplémentation vitaminique 12	
B. Fréquence de supplémentation selon les taux de 25(OH)D	13
C. Majoration de la supplémentation en cas d'indice de masse corporelle supérieur à 25	13

D.	Molécules utilisées par les médecins	13
E.	Spécialités utilisées	14
F.	Facteurs influençant le choix de la spécialité prescrite.....	14
G.	Utilisation des schémas de supplémentation vitaminique proposés par le GRIO 14	
V.	SURVEILLANCE D’EFFETS INDESIRABLES D’UNE SUPPLEMENTATION 15	
ANALYSE ET DISCUSSION		16
I.	ANALYSE	16
A.	Données générales.....	16
B.	Dosage.....	17
C.	Supplémentation.....	23
D.	Surveillance.....	27
II.	FORCES ET LIMITES.....	28
A.	Forces	28
B.	Limites.....	29
III.	PERSPECTIVES	30
CONCLUSION		32
BIBLIOGRAPHIE		34
ANNEXES		39

Liste des abréviations :

25(OH)D : 25-OH-vitamine D

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

DCI : Dénomination Commune Internationale

DFG : Débit de filtration glomérulaire

GRIIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC : Indice de masse corporelle

IRC : Insuffisance rénale chronique

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MRC : Maladie rénale chronique

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PTH : Parathormone

TSH : Thyroestimuline

UI : Unité Internationale

WHI : Women's Health Initiative

INTRODUCTION

Le déficit en vitamine D, définie par un taux de 25-OH-vitamine D [ou 25(OH)D] inférieur à 30 ng/ml ou 75 nmol/L est fréquent dans la population générale (1–3). Il l'est davantage chez les patients insuffisants rénaux chroniques (débit de filtration glomérulaire estimé ou DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (Annexes 1 et 2) (4–8).

Selon les données de l'Inserm de 2017, 5 à 10 % de la population française souffriraient d'une maladie rénale pouvant conduire à une insuffisance rénale chronique, soit environ 3 millions de personnes (9). L'incidence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est de 2 % par an avec une incidence plus élevée chez l'homme que chez la femme, pour un âge moyen de 77 ans. Le taux de mortalité de l'insuffisance rénale chronique est de 10.6 % par an (7730 décès en 2015) (10).

En 2015, 82 295 personnes étaient traitées pour une insuffisance rénale terminale en France (11).

Les adultes atteints d'IRC représentent une part non négligeable de la patientèle des médecins généralistes. Cette population est amenée à avoir recours aux soins primaires du fait de la fréquente association à d'autres pathologies telles que l'hypertension artérielle ou le diabète, principales causes d'insuffisance rénale chronique (11).

L'IRC entraîne des désordres complexes au niveau phospho-calcique et notamment une diminution du taux de la forme terminale active (1,25-hydroxy-D₃) de la vitamine D du fait du défaut de conversion rénale de la 25-hydroxy-vitamine D par déficit de la 1- α -hydroxylase (12).

Le déficit en vitamine D chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) est associé à une augmentation de multiples complications. On peut citer l'altération de la fonction rénale par diminution du débit de filtration glomérulaire (13), la progression plus rapide de la maladie rénale chez l'insuffisant rénal chronique non dialysé (14), l'augmentation de la mortalité globale chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés ou non (5) et plus particulièrement de la mortalité cardio-vasculaire (14–16). On peut également citer l'augmentation de l'immunodépression, de l'hyperparathyroïdie secondaire, de l'ostéomalacie, de la faiblesse musculaire, des chutes, des fractures. Plusieurs études et méta-analyses ont montré que ces complications peuvent être en partie corrigées grâce à un apport en vitamine D active (6,7,17).

Malgré l'augmentation des prescriptions de vitamine D par les néphrologues chez les patients insuffisants rénaux chroniques ces dernières années, la supplémentation en vitamine D reste insatisfaisante. En 2009, seulement 45 % des patients devant être supplémentés recevaient de la vitamine D. En 2011, 55,5 et 57,5 % des patients aux stades 4 et 5 de la MRC suivis par des néphrologues étaient supplémentés en vitamine D native d'après une étude de cohorte de patients français insuffisants rénaux chroniques (18).

Outre la question de la non supplémentation vitaminique chez des patients qui devraient en bénéficier, il existe aussi la problématique de l'atteinte de l'objectif du taux de 25(OH)D. En 2011, près de 60 % des patients dialysés supplémentés en vitamine D présentaient des taux circulants en dessous de 75 nmol/L (ou 30 ng/ml), pour un objectif de 25(OH)D compris entre 75 et 200 nmol/L (13,17,19).

En 2009, le Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), société internationale de néphrologie émet des recommandations sur la prise en charge de la maladie rénale chronique. Celles-ci préconisent un dépistage annuel d'un déficit en vitamine D par dosage de 25-OH-vitamine D auprès des patients insuffisants rénaux chroniques non transplantés à partir du stade 3 de la maladie rénale (DFG < 60 ml/min/1,73m²) et chez tous les patients transplantés rénaux (grade 2C). En cas de déficit, le KDIGO recommande la supplémentation selon les stratégies recommandées dans la population générale (20).

En 2012, la Haute Autorité de Santé (HAS) publie un guide de parcours de soins de la maladie rénale chronique de l'adulte (9). Ce guide recommande pour tous les stades de la MRC un dosage de la 25(OH)D lors de l'évaluation initiale de la maladie afin de dépister une carence. Il recommande un contrôle du taux de 25(OH)D à une fréquence qui varie selon la présence ou non d'un déficit dans le bilan initial (annuel en l'absence de carence, plus rapproché en présence de cette dernière). L'HAS recommande également de supplémenter une carence en vitamine D lorsque le taux de 25(OH)D est inférieur ou égal à 30 ng/ml ou 75 nmol/L, de préférence par de la vitamine D3 ou cholécalférol.

Entre les années 2000 et 2011, les prescriptions de dosage de 25(OH)D ont été multipliées par 10 (21). Cette hausse a été responsable de dépenses de santé importantes. En réaction, la Haute Autorité de Santé diffuse en Octobre 2013 un document sur l'utilité du dosage de la vitamine D dans le but de limiter ces prescriptions (12,22,23).

En Septembre 2014, cette même autorité émet un document d'aide à la prescription listant 6 conditions justifiant le dosage de la 25-OH-vitamine D, déremboursant ainsi les dosages prescrits dans les indications autres (22). L'insuffisance et la maladie rénales chroniques ne font pas partie de cette liste.

La restriction des indications de dosage de la vitamine D par la HAS en 2014 est toutefois discutée et remise en cause par des groupes d'experts ainsi que par l'Académie Nationale de Médecine (24). Cette dernière publie un communiqué de presse le 5 mai 2014, demandant aux pouvoirs publics d'élargir les indications de remboursement de ce dosage, en se basant sur les recommandations internationales.

L'élargissement des indications inclurait toutes les situations à risque d'ostéopathie fragilisante et notamment l'insuffisance rénale chronique, y compris chez les transplantés rénaux et plus globalement dans toute situation pour lesquelles un bilan phosphocalcique est réalisé incluant le dosage de la PTH. Toute situation faisant évoquer une surcharge en vitamine D (coliques néphrétiques à répétition, néphrocalcinose) est également éligible à un remboursement du dosage selon l'Académie (25).

Les recommandations de dosage et de supplémentation en vitamine D auprès des adultes insuffisants rénaux chroniques semblent peu connues des médecins généralistes, alors qu'elles le sont d'avantage dans d'autres situations, notamment pour les nourrissons, les femmes enceintes et les patients chuteurs.

Du fait des recommandations contradictoires publiées ces dernières années, on peut s'interroger sur des répercussions dans les pratiques des médecins généralistes concernant le dépistage de déficit et la supplémentation en vitamine D auprès d'adultes atteints de maladie rénale chronique.

L'objectif principale de cette étude quantitative par questionnaire était de connaître les pratiques des médecins généralistes exerçant dans le département de l'Aveyron concernant le dépistage d'un déficit et la supplémentation en vitamine D auprès d'adultes atteints d'insuffisance rénale chronique.

L'objectif secondaire était de savoir si les médecins surveillaient d'éventuels effets indésirables d'une supplémentation en vitamine D.

MATERIEL ET METHODE

I. TYPE D'ETUDE ET POPULATION

A. Type d'étude

Il s'agit d'une enquête de pratique descriptive quantitative par questionnaire.

Le questionnaire (Annexe 3) a été diffusé par voie électronique (mail).

Il n'y avait pas de bénéfice secondaire à la participation (pas d'incitations ni de contreparties éventuelles).

B. Population

Le questionnaire a été diffusé aux médecins généralistes inscrits en Septembre 2018 au Tableau de l'Ordre des Médecins du département de l'Aveyron. La sélection a été faite en utilisant les critères d'inclusion et d'exclusion détaillés ci-après.

C. Critères d'inclusion

Le recueil de la liste des médecins généralistes exerçant en Aveyron a été fait à partir du site internet du Conseil National de L'Ordre des Médecins.

Les adresses mail des professionnels ont ensuite été recherchées par *Médimail*.

D. Critères d'exclusion

Sur le tableau de l'Ordre des Médecins, les praticiens dont les spécialités indiquaient « médecine d'urgence » dont l'adresse d'exercice indiquait un centre hospitalier ont été exclus, ainsi que les médecins généralistes remplaçants.

Le questionnaire n'a pas été envoyé aux médecins dont l'adresse mail n'a pas été trouvée sur *Médimail* (18 médecins).

270 médecins généralistes non remplaçants ne pratiquant pas de médecine d'urgence en milieu hospitalier ont été répertoriés et 252 adresses mail ont été trouvées.

II. RECUEIL DES DONNEES

A. Conception du questionnaire

Les questions ont été élaborées afin de recueillir des réponses sur les pratiques des médecins concernant leurs prescriptions de dosage de 25-OH-vitamine D et de supplémentation en vitamine D auprès des adultes insuffisants rénaux chroniques qu'ils sont amenés à suivre.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé, du Kidney Disease Improving Global Outcomes et du Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) ont été utilisées.

Nous avons utilisé le site de création de formulaire en ligne *GoogleForm*®.

Les questions étaient des questions fermées avec réponses préétablies, de type « choix multiples », « grilles de cases », « grilles de cases à cocher ».

Nous avons inclus une question ouverte en fin de questionnaire pour le recueil d'avis divers.

Les réponses aux questions étaient obligatoires.

Certaines questions dépendaient de la réponse à la question précédente.

Le questionnaire était constitué de 10 rubriques :

La première comportait le titre du questionnaire et le recueil de l'adresse mail du répondant afin de s'assurer de l'absence de redondance.

La seconde rubrique concernait le profil du médecin : âge et sexe.

La rubrique suivante s'intéressait au bilan biologique initial dans l'insuffisance rénale chronique. Elle cherchait à savoir si un bilan était prescrit par le médecin et ce qu'il comportait parmi une liste de propositions.

Les 4 rubriques suivantes (4, 5, 6 et 7) concernaient le suivi biologique de l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique. Cette thématique a été divisée en plusieurs parties afin de permettre le saut de questions qui n'intéressaient pas certains répondants en fonction de leurs réponses. Elle s'intéressait à la fréquence de réalisation de bilan biologique en fonction du DFG ; au dosage ou non de la 25(OH)D en suivi selon son taux lors du bilan biologique initial de la découverte d'insuffisance rénale chronique et à sa fréquence ; à la fréquence de surveillance du taux de 25(OH)D en cas de déficit avéré supplémenté.

La huitième rubrique avait pour thématique la supplémentation en vitamine D. Elle explorait les seuils de 25(OH)D à partir desquels les répondants prescrivaient une supplémentation en vitamine D ; la fréquence de supplémentation selon le taux de 25(OH)D ; l'augmentation ou non de la supplémentation en fonction d'un indice de masse corporel supérieur à 25 ; les formes vitaminiques prescrites (molécules) ; les spécialités prescrites ; les raisons du choix des spécialités prescrites en supplémentation ; l'utilisation des propositions du GRIO pour les schémas de supplémentation vitaminique (Annexe 4).

Dans la neuvième partie, il était demandé aux médecins s'ils effectuaient une surveillance (clinique et/ou biologique) d'apparition d'effets indésirables à la suite de la supplémentation en vitamine D.

Enfin, la dernière rubrique présentait les remerciements et partageait des références de la Haute Autorité de Santé sur le parcours de soins de la maladie rénale chronique de l'adulte et sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire dans le diagnostic de MRC de l'adulte.

Le questionnaire a été réalisé de sorte que le temps de réponse au questionnaire n'excède pas 15 minutes.

B. Pré-test

Le questionnaire a été testé par 5 personnes du milieu médical (médecin généraliste et internes en médecine générale).

Les réponses n'ont pas été enregistrées dans l'analyse des données pour ne pas biaiser les résultats.

Des modifications ont ensuite été apportées principalement dans les choix proposés de modes de réponse (« choix multiples », « grilles de cases », « grilles de cases à cocher »).

C. La diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été envoyé sur les adresses mail professionnelles des médecins répertoriés.

Le mail présentait brièvement ma situation (interne en médecine générale), le sujet de thèse et comportait le lien pour l'ouverture du questionnaire en ligne.

Il a été diffusé en 3 temps : un premier mail en Octobre 2018, puis deux mails de relance à 2 semaines du premier puis 4 mois.

Trois retours de mails non distribués ont été repérés lors de la première diffusion du questionnaire, deux lors du second mail puis quatre lors du troisième, dont une seule adresse récurrente.

Quatre médecins ont envoyé un mail afin de prévenir qu'ils ne rempliraient pas le questionnaire car non concernés (retraités, exercice dans l'Education Nationale et en Protection Maternelle et Infantile).

Le nombre connu de médecins identifiés comme cible était de 247.

D. Retour

Le recueil des questionnaires a été effectué entre le 3 Octobre 2018 et le 13 Février 2019.

42 réponses au questionnaire ont été recueillies, soit un taux de réponse de 17 %.

22 médecins ont répondu suite à la première diffusion du questionnaire, 13 à la suite du premier mail de relance et 7 à la dernière relance.

Le recueil des adresses mail des répondants a été effectué afin de limiter le biais de redondance de participation.

E. Outils statistiques

Les données ont été recueillies via *GoogleForm*®.

Le logiciel *Excel*® a été utilisé comme base de données informatique.

Ce même logiciel ainsi que *GoogleForm*® ont été utilisés pour les analyses statistiques.

Notre échantillon étant constitué de plus de 30 individus, le test Z de comparaison de pourcentages a été utilisé en ligne sur <http://www.info.univ-angers.fr/~gh/wstat/compct.php>. Nous avons effectué un test bilatéral avec un risque α de 5 % (soit la valeur 1.96) pour rejeter l'hypothèse nulle ou d'égalité.

RESULTATS

I. DONNEES GENERALES

A. Nombre de répondants

42 répondants soit un taux de participation de 17 %.

B. Caractéristiques de la population étudiée

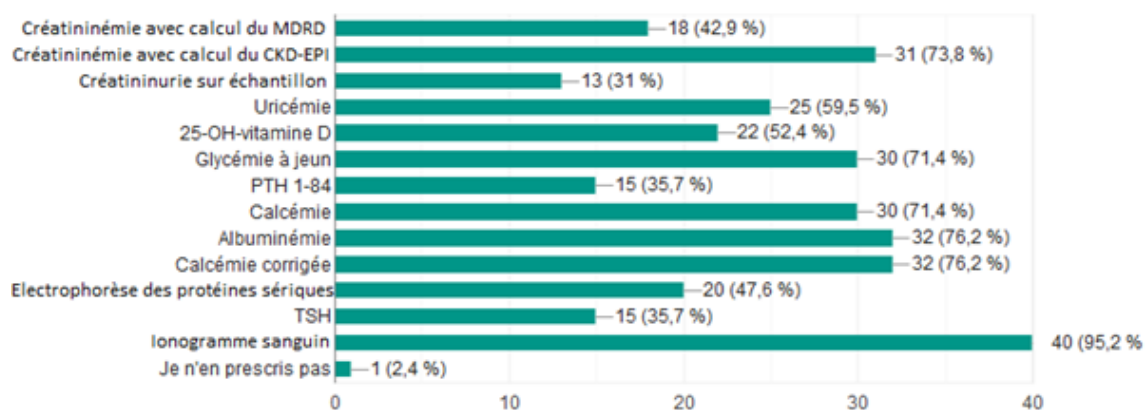
- *Sexe* : 57.1 % des répondants (n = 24) étaient des femmes, 42.9 % (n = 18) des hommes ;
- *Age* : L'âge de l'échantillon était compris entre 29 et 69 ans, avec une moyenne de 49.1 ans et une médiane de 46 ans. Le pourcentage de médecins ayant moins de 40 ans était de 36.6 % et celui des médecins âgés de 60 ans et plus était de 19.5 %.

II. BILAN BIOLOGIQUE INITIAL DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

A. Dépistage de carence ou insuffisance en vitamine D dans le cadre du bilan initial de l'insuffisance rénale chronique

52.4 % (n = 22) de l'échantillon déclaraient réaliser un dépistage de déficit en vitamine D lors du bilan initial de l'insuffisance rénale chronique. 47.6 % (n = 20) déclaraient ne pas le faire.

B. Prescription de bilan biologique dans le cadre d'une découverte d'insuffisance rénale chronique



Graphique 1 : Pourcentages de prescriptions par les médecins généralistes de différents paramètres biologiques lors d'un bilan biologique de découverte d'insuffisance rénale chronique.

III. SUIVI BIOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

	Fréquence de dosage						
	Ne dose pas	< 1 fois/an	1 fois/an	1 à 2 fois/an	Tous 3 à 6 mois	Tous les 3 mois	Autre
DFG > 45 ml/min/1.73m²							
Calcémie	9.5% (n=4)	9.5% (n=4)	52.4% (n=22)	26.2% (n=11)	0%	0%	2.4% (n=1)
Phosphorémie	16.7% (n=7)	14.3% (n=6)	42.8% (n=18)	23.8% (n=10)	0%	0%	2.4% (n=1)
PTH 1-84	31.0% (n=13)	31.0% (n=13)	28.6% (n=12)	7.1% (n=3)	0%	0%	2.4% (n=1)
DFG entre 30 et 44 ml/min/1.73m²							
Calcémie	4.8% (n=2)	7.1% (n=3)	26.2% (n=11)	33.3% (n=14)	14.3% (n=6)	2.4% (n=1)	11.9% (n=5)
Phosphorémie	14.3% (n=6)	9.5% (n=4)	21.4% (n=9)	28.6% (n=12)	14.3% (n=6)	2.4% (n=1)	9.5% (n=4)
PTH 1-84	23.8% (n=10)	26.2% (n=11)	11.9% (n=5)	16.7% (n=7)	9.5% (n=4)	2.4% (n=1)	9.5% (n=4)
DFG entre 15 et 29 ml/min/1.73m²							
Calcémie	2.4% (n=1)	0%	19% (n=8)	16.7% (n=7)	26.2% (n=11)	28.6% (n=12)	7.1% (n=3)

Phosphorémie	7.1% (n=3)	0%	16.7% (n=7)	16.7% (n=7)	23.8% (n=10)	28.6% (n=12)	7.1% (n=3)
PTH 1-84	14.3% (n=6)	19% (n=8)	16.7% (n=7)	7.1% (n=3)	11.9% (n=5)	16.7% (n=7)	14.3% (n=6)

Tableau 1 : Pourcentages de prescription de la calcémie, phosphorémie et PTH 1-84 selon le DFG et la fréquence.

A. Surveillance biologique de la 25-OH-vitamine D dans le suivi de l'insuffisance rénale chronique en l'absence de carence en vitamine D dans le bilan initial

66.7 % (n = 28) de l'échantillon ne dosaient pas la 25(OH)D en surveillance, tandis que 33.3 % déclaraient prescrire une surveillance biologique.

B. Fréquence du dosage de la 25-OH-vitamine D en l'absence de carence

Parmi les 14 médecins qui dosaient la 25(OH)D en surveillance :

	DFG entre 45 et 59 ml/min	DFG entre 30 et 44 ml/min	DFG entre 15 et 29 ml/min
< 1 fois par an	21.4 % (n=3)	14.3 % (n=2)	0 % (n=0)
Dosage annuel	71.4 % (n=10)	57.1 % (n=8)	57.1 % (n=8)
Tous les 6 mois	7.1 % (n=1)	28.6 % (n=4)	14.3 % (n=2)
Tous les 3 mois	0 % (n=0)	0 % (n=0)	7.1 % (n=1)

Tableau 2 : Fréquence de prescription de dosage de la 25(OH)D selon le DFG

C. Surveillance du taux de 25(OH)D après une supplémentation vitaminique en cas de déficit

64.3 % (n = 27) des médecins ne faisaient pas de surveillance biologique plus rapprochée du taux de 25(OH)D chez les adultes insuffisants rénaux chroniques supplémentés en vitamine D présentant un déficit vitaminique dans le bilan initial de la maladie ;

35.7 % (n = 15) des médecins effectuaient une surveillance biologique plus rapprochée du taux de 25(OH)D qu'en l'absence de déficit dans le bilan initial. Parmi ces médecins, on constate que :

- 20 % (n = 3) vérifiaient le taux de 25(OH)D à une fréquence variant selon le taux initial ;
- 20 % (n = 3) le vérifiaient 1 mois après le début de la supplémentation ;
- 60 % (n = 9) le dosaient 3 à 6 mois après le début de la supplémentation.

IV. SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D

A. Seuils de 25-OH-vitamine D faisant prescrire une supplémentation vitaminique

Taux de 25(OH)D (en ng/ml)	Pourcentage de prescripteurs
Entre 30 et 80 ng/ml	16.7 % (n = 7)
Entre 20 et 29 ng/ml	80.9 % (n = 34)
Entre 10 et 20 ng/ml	95.2 % (n = 40)
< 10 ng/ml	100 % (n = 42)

Tableau 3 : Pourcentages de médecins prescrivant une supplémentation en vitamine D selon le taux de 25-OH-vitamine D

B. Fréquence de supplémentation selon les taux de 25(OH)D

Fréquence	Taux de 25(OH)D (en ng/ml)			
	30 à 80	20 à 29	10 à 19	< 10
1 seule dose de charge jusqu'au prochain dosage	33.3% (n=14)	4.8% (n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)
Tous les 6 mois	9.5% (n=4)	4.8% (n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)
Tous les 3 mois	38.1% (n=16)	33.3% (n=14)	16.7% (n=7)	4.8% (n=2)
Tous les mois	7.1% (n=3)	7.1% (n=3)	16.7% (n=7)	7.1% (n=3)
Tous les 15 jours pendant 1 mois puis tous les 2 à 3 mois	4.8% (n=2)	33.3% (n=14)	11.9% (n=5)	11.9% (n=5)
Tous les 15 jours pendant 1 mois et demi puis tous les 2 à 3 mois	0% (n=0)	4.8% (n=2)	19.0% (n=8)	2.4% (n=1)
Tous les 15 jours pendant 2 mois puis tous les 2 à 3 mois	2.4% (n=1)	2.4% (n=1)	26.2% (n=11)	19.0% (n=8)
Tous les jours	4.8% (n=2)	9.5% (n=4)	9.5% (n=4)	30.9% (n=13)

Tableau 4 : Fréquence de supplémentation en vitamine D selon le taux de 25(OH)D.

C. Majoration de la supplémentation en cas d'indice de masse corporelle supérieur à 25

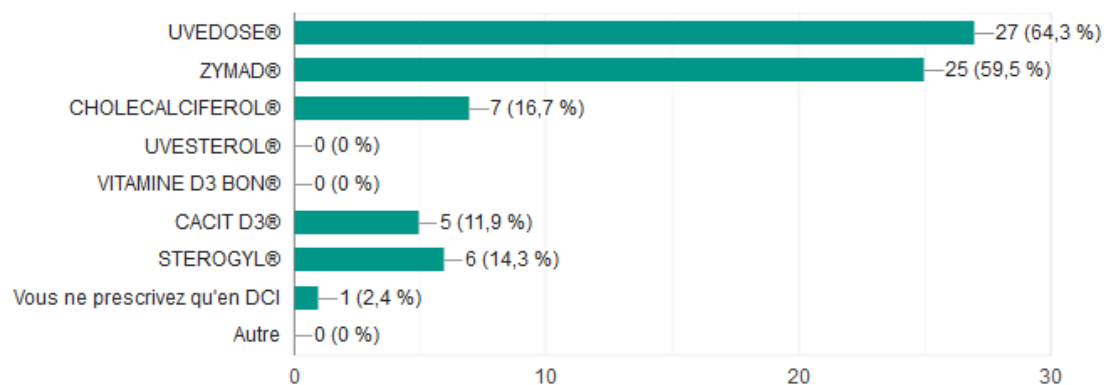
88,1 % (n = 37) des participants ne majoraient pas la posologie en cas de surpoids ou d'obésité tandis que 11.9 % (n = 5) la majoraient.

D. Molécules utilisées par les médecins

- Vitamine D2 (ergocalciférol) : 2.4 % (n = 1) ;
- Vitamine D3 (cholécalfiérol) : 92.9 % (n = 39) ;
- Vitamines D2+D3 : 7.1 % (n = 3) ;

- Calcium : 4.8 % (n = 2) ;
- Autre : 4.8 % (n = 2).

E. Spécialités utilisées



Graphique 2 : Pourcentages de prescription de spécialités contenant de la vitamine D

F. Facteurs influençant le choix de la spécialité prescrite

Parmi les facteurs influençant le choix de la spécialité prescrite par les participants, on peut lister avec un pourcentage décroissant : les spécialités qui apportent un confort de par leur dosage (40.5 % ou n = 17), la connaissance des excipients (16.7 % ou n = 7), le faible coût (2.4 % ou n = 1) et la présentation par un laboratoire pharmaceutique (2.4 % ou n = 1) et pour d'autres raisons non recherchées par le questionnaire (40.5 % ou n = 17).

G. Utilisation des schémas de supplémentation vitaminique proposés par le GRIO

76.2 % (n = 32) des répondants déclaraient ne pas utiliser ces schémas, contre 23.8 % (n = 10) qui les utilisaient.

V. SURVEILLANCE D'EFFETS INDESIRABLES D'UNE SUPPLEMENTATION

64.3 % (n = 27) de l'échantillon déclaraient ne pas rechercher d'effets indésirables liés à une supplémentation en vitamine D.

23.8 % (n = 10) des répondants déclaraient effectuer une surveillance clinique et 11.9 % (n = 5) une surveillance biologique.

ANALYSE ET DISCUSSION

I. ANALYSE

A. Données générales

Caractéristiques de la population de l'étude

(i) Sexe

L'échantillon de l'étude comprenait 24 femmes (57.1 %) et 18 hommes (42.9 %).

Au niveau national, les femmes représentaient au 1er Janvier 2018 48.2% des effectifs de médecins généralistes en activité régulière d'après les données de l'Atlas de la démographie médicale en France du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) (26).

Au niveau départemental en Aveyron, on comptait 152 femmes et 197 hommes (27), soit 43.5% de femmes et 56.5 % d'hommes d'après les données de 2016 du CNOM.

D'après le calcul de comparaison bilatérale de pourcentages sur 2 populations non appariées, l'échantillon de l'étude est représentatif de la démographie médicale nationale et départementale en Aveyron en termes de répartition des sexes (valeurs de l'écart réduit respectivement de 1.45 et de 1.67 pour un seuil à 1.96 soit $p < 0.05$).

(ii) Âge

D'après les données de 2018 du CNOM, la moyenne d'âge des médecins en France était de 51.4 ans. Elle est de 49 ans dans notre échantillon.

D'après les données de 2016, on comptait en 2016 88 886 médecins généralistes au niveau national en activité régulière, dont 27.3 % âgés de 60 ans et plus et 16% âgés de moins de 40 ans (27).

Dans la région Midi-Pyrénées, on comptait en 2016 8199 médecins généralistes en activité régulière dont 27.6 % âgés de 60 ans et plus et 15.2 % âgées de moins de 40 ans.

D'après le test de comparaison de pourcentage avec un seuil de 5 %, on constate que pour ce qui est de la tranche d'âge des médecins de moins de 40 ans, l'échantillon de l'étude n'est pas représentatif de la démographie médicale nationale et en Midi-Pyrénées, car elle comporte une part trop importante de médecins âgés de moins de 40 ans.

Les pourcentages de médecins âgés de 60 ans et plus ainsi que la tranche d'âge entre 40 et 59 ans sont comparables ($p < 0.05$) entre notre échantillon, la démographie médicale au niveau national et régional (écart réduit respectivement de 1.12 pour le niveau national et 1.16 pour le niveau régional pour une valeur seuil de 1.96).

B. Dosage

a) Dépistage de déficit en vitamine D dans le cadre du bilan initial de l'insuffisance rénale chronique

Le dépistage d'un déficit en vitamine D chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique par les médecins généralistes semble insuffisant d'après cette étude. Seuls 52.4 % des répondants déclarent rechercher un déficit. On peut suspecter la présence de certains biais dans ce taux de réponse, pouvant faire surestimer ce pourcentage (notamment biais de recrutement par les personnes ayant acceptées de répondre au questionnaire et un biais de valorisation).

Le dépistage d'un déficit en vitamine D est recommandé par l'HAS et le KDIGO.

En effet en 2009, le KDIGO émet des recommandations sur la prise en charge de la maladie rénale chronique. Celles-ci préconisent la recherche d'une carence en vitamine D par dosage de 25(OH)D auprès des patients insuffisants rénaux chroniques non transplantés à partir du stade 3 et en cas d'élévation de la PTH ou d'hyperphosphatémie ou d'hypercalcémie (Grade 2C) (20). Elle précise que la fréquence du dosage doit être individualisée donc au cas par cas (28). En 2012 l'HAS recommande le dosage de la 25(OH)D pour dépister un déficit vitaminique dans le cadre de l'évaluation initiale de la maladie rénale chronique de l'adulte et en suivi une fois par an en l'absence de carence (9).

b) Bilan biologique initial de la maladie rénale chronique

Les propositions de dosage dans la question incluait des paramètres biologiques prescrits de façon relativement courante.

Moins de 75 % (71.4 %) des participants prescrivent un dosage de la glycémie à jeun dans le bilan initial de la MRC.

Le diabète est une des deux principales causes d'insuffisance rénale chronique en France (11). Le dosage de la glycémie a donc un but étiologique. Il faut souligner qu'il est très probable que l'existence d'un diabète préalable soit connue chez un patient pour qui il est découvert une insuffisance rénale et que de ce fait une glycémie ne soit pas nouveau dosée chez ces patients. Cette supposition se base sur le fait que la découverte d'une première estimation basse du DFG nécessite la réalisation d'un bilan biologique et que celui-ci comprend fréquemment la glycémie à jeun (29). On peut supposer que si un diabète n'a pas été recherché dans le bilan biologique initial de l'évaluation de la maladie rénale chronique (qui nécessite une biologie préalable avec confirmation de DFG diminué ou par la présence de marqueurs d'atteinte rénale), il l'a été à l'occasion d'un bilan antérieur. Le taux de patients diabétiques dans la population atteinte de MRC suivis par les répondants n'a pas été recherché.

Un peu plus de 70 % de l'échantillon déclare prescrire une estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration). Il n'est pas exclu que cette estimation peut être le choix du laboratoire dans lequel le bilan est analysé et non pas celui du prescripteur. L'utilisation de cette formule récente est en accord avec la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation et l'HAS, bien qu'il soit intéressant de noter que malgré les recommandations dans l'estimation du DFG dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique publiées en 2011, l'HAS ne précise pas en 2012 dans le guide de prise en charge de la MRC chez l'adulte la préférence pour l'utilisation de la formule CKD-EPI.

L'équation CKD-EPI est décrite comme ayant les meilleures performances en termes d'exactitude d'estimation du DFG pour le diagnostic et le suivi de l'insuffisance rénale bien qu'ayant des limites. En effet d'après la note de cadrage datant de 2011 de la HAS sur l'estimation du DFG, il n'est pas possible de se prononcer sur la validation de cette équation en cas d'âge supérieur à 75 ans, de poids extrême ou de variations de la masse musculaire, en cas de faibles apports en protéines animales ou en cas de dénutrition.

A défaut de cette équation, il est indiqué que la formule MDRD peut être utilisée (30). Cette formule est utilisée par environ 43 % de l'échantillon. Certains médecins utilisent donc plusieurs formules pour l'estimation du DFG.

Un peu plus de 70 % et 76.2 % des répondants déclarent prescrire respectivement le dosage de la calcémie et de la calcémie corrigée avec l'albuminémie. La calcémie ne fait pas partie du bilan systématique préconisé par la HAS en 2012. On peut supposer que les médecins recherchent un trouble phosphocalcique du fait de leur fréquente apparition avec l'évolution de la MRC. Il est intéressant de noter que le dosage de l'albuminémie est fréquemment prescrit, rendant plus fiable l'interprétation de la calcémie et permettant une évaluation nutritionnelle de l'individu (31), qui est un paramètre influençant la performance des équations d'estimation du DFG.

Comparativement à la calcémie, la PTH est significativement moins fréquemment dosée dans le bilan initial ($p < 0.05$). Ceci coïncide avec les recommandations de dosage de la parathormone qui sont essentiellement l'exploration de dyscalcémies et en cas d'hémodialyse (32–34).

Le ionogramme sanguin est prescrit par plus de 70 % de l'échantillon. Ce dosage fait partie du bilan systématique recommandé par la HAS. L'insuffisance rénale peut entraîner des troubles ioniques et notamment une hyperkaliémie par diminution de l'excrétion rénale (9,35). De même, le rôle épuratif du rein diminuant avec la progression de la maladie, le taux d'acide urique augmente. On observe dans cette étude que l'uricémie est un paramètre biologique fréquemment prescrit par les médecins de l'échantillon, ce qui suit les préconisations de l'HAS.

Il aurait été intéressant de questionner les médecins sur leurs pratiques de prescriptions d'analyses urinaires, aussi bien pour le dépistage de la MRC que pour son suivi. Bien que le dosage de la créatininurie ne soit pas recommandé en pratique, le faible pourcentage de médecins ayant répondu prescrire ce dosage fait poser la question des prescriptions d'analyses d'urines, notamment de recherche d'albuminurie, d'hématurie, de leucocyturie et de prescription de cytologie urinaire quantitative, recommandés dans le bilan initial de la maladie rénale chronique de l'adulte par l'HAS.

c) Suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique

(i) Surveillance du bilan phosphocalcique

La surveillance du bilan phosphocalcique est recommandée par la HAS (9) à partir du stade 3 (DFG < 59 ml/min/1.73m²), au moins une fois par an.

Dans notre étude, on observe que la majorité de l'échantillon prescrit une surveillance du bilan phosphocalcique au moins une fois par an, bien que la phosphorémie semble moins prescrite que la calcémie sans que cette différence soit significative quel que soit le DFG. Le couplage du dosage calcémie-phosphorémie est recommandé pour l'interprétation du bilan phosphocalcique.

Le dosage de la calcémie reste significativement plus prescrit que la PTH 1-84 quel que soit le stade de l'insuffisance rénale pour un DFG entre 60 et 15 ml/min.1.73m² (p<0.05).

On n'observe pas de différence significative entre les pourcentages de dosage de la phosphorémie et de la PTH quel que soit le DFG.

La fréquence de dosage du bilan phosphocalcique augmente significativement avec la diminution du DFG (p<0.05), que ce soit pour la calcémie, la phosphorémie ou la PTH 1-84, ce qui signifie que les médecins effectuent une surveillance plus soutenue au fur et à mesure que le stade de l'insuffisance rénale augmente.

(ii) Surveillance du taux de 25-OH-vitamine D

(a) Hors contexte de déficit

Il semble que trop peu des médecins de l'échantillon surveillent le statut vitaminique de l'adulte atteint d'IRC lorsque le bilan initial révèle un statut vitaminique normal. En effet 66.7 % (n = 28) des répondants déclarent ne pas surveiller le taux de 25(OH)D en suivi si le bilan initial n'a pas révélé de déficit (p<0.05). Ceci est dommageable pour plusieurs raisons : le déficit en vitamine D devient de plus en plus fréquent avec l'avancée de la maladie rénale ; ce déficit vitaminique est délétère chez les adultes insuffisants rénaux chroniques ; le dépistage des déficits permet d'adapter les apports vitaminiques qui ont un intérêt démontré dans l'insuffisance rénale ; enfin il existe des recommandations préconisant le dosage de la 25(OH)D en suivi de la maladie rénale.

Concernant les effets délétères d'un déficit, il a été montré que chez l'insuffisant rénal non dialysé, le déficit en vitamine D est associé à une progression plus rapide de la maladie rénale (12,14,36). Une étude transversale observationnelle publiée en 2007 (37) a également suggéré qu'un déficit en vitamine D aggravait l'albuminurie chez les animaux, un marqueur de la maladie rénale.

Concernant les recommandations existantes, l'HAS et le KDIGO recommandent un dosage annuel en l'absence de déficit à partir du stade 3 ou DFG estimé inférieur à 60 ml/min/1.73m², recommandation de grade 2C selon le KDIGO (9,20). L'HAS recommande une surveillance plus rapprochée lors des stades plus avancés de la maladie, sans excéder 2 fois par an et dans le contexte d'absence de carence chez les patients non dialysés.

Parmi les médecins effectuant une surveillance du taux de 25(OH)D dans le suivi de la MRC, la majorité le font de façon annuelle pour un DFG entre 45 et 60 ml/min/1.73m², ce qui correspond aux recommandations. Les résultats ne pas significatifs pour les stades 3B et 4 (DFG inférieur à 44 ml/min/1.73m²).

A l'inverse de la prescription du bilan phosphocalcique, la fréquence de dosage de la 25(OH)D n'est pas significativement plus élevée pour les DFG bas.

Pour un DFG compris entre 15 et 29 ml/min, on constate que seulement 11 médecins sur les 14 ont répondu sur leurs pratiques de dosage de 25(OH)D. On peut supposer qu'à ce stade, le dosage est l'affaire du néphrologue et que les généralistes ne prescrivent pas de dosage de la 25(OH)D chez ces patients.

(b) Contexte de déficit

La présence ou non d'un déficit et donc la présence ou non d'une supplémentation en vitamine D semblent peu modifier la fréquence des dosages de 25(OH)D.

Le seuil pour admettre un statut vitaminiq normal a été défini par un taux de 30 ng/ml ou 75 nmol/L de 25-OH-vitamine D (38,39). Il se base sur les seuils de 25(OH)D à partir desquels il existe une réaction parathyroïdienne (modification de la parathormone), une

résorption osseuse, mais aussi cliniquement sur l'incidence des chutes chez le sujet âgé, l'incidence des fractures (17,38–40). Ce seuil a été repris par l'HAS en 2012 et 2013 (9,19).

Il est intéressant de constater que la surveillance de l'atteinte de la zone cible de 25(OH)D est insatisfaisante chez les adultes insuffisants rénaux chroniques supplémentés en vitamine D. 64.3% des répondants ne vérifient pas l'efficacité des posologies de supplémentation vitaminique. Or plusieurs études ont montré que l'efficacité d'une supplémentation vitaminique est variable d'un patient à un autre (40,41), la réponse individuelle à la supplémentation est donc aléatoire. De plus on constate une diminution du taux de 25(OH)D avec la diminution du DFG par la progression de la maladie rénale. De ce fait il semble judicieux de vérifier l'efficacité du schéma de supplémentation en vitamine D afin de s'assurer de l'atteinte de ce seuil, ce d'autant que ce contrôle permet de repérer également les taux trop importants de 25(OH)D pouvant aller jusqu'au seuil d'intoxication vitaminique en cas de taux supérieurs à 375 nmol/L (17,38,39).

On constate que seuls 35.7 % (n = 15) de l'échantillon déclarent effectuer une surveillance biologique plus rapprochée de la 25(OH)D (différence significative avec $p < 0.05$) en cas de déficit retrouvé dans le bilan initial de la maladie rénale chronique. Ce dosage est contrôlé dans la majorité des cas dans les 3 à 6 mois après la supplémentation. Le KDIGO recommande une surveillance bien qu'il ne soit pas précis à ce niveau en écrivant que la répétition de la mesure de 25(OH)D « dépendra du taux de base et des interventions thérapeutiques » (20). Chez les patients dialysés, le dosage de la 25(OH)D est recommandé 3 à 4 mois après le début de la supplémentation (6).

Le GRIO proposait chez l'adulte en 2011 la réalisation d'un dosage en cas de supplémentation environ « trois mois après la fin du traitement d'attaque et juste avant la prise suivante » en cas de prises espacées. Ce dosage permet de déterminer la posologie du traitement « d'entretien ». En cas de taux insuffisant, cette posologie peut être majorée, soit par une posologie plus élevée, par un espacement moindre des doses ou encore en utilisant des modalités d'administration différentes (38).

C. Supplémentation

a) Seuils de 25-OH-vitamine D

La majorité des médecins (81 %) ayant répondu supplémente à partir du seuil de 30 ng/ml et en dessous ($p < 0.05$). Ceci est en cohérence avec les recommandations de la HAS de 2012 (9) et du KDIGO (20), qui préconisent un traitement des carences en vitamine D à partir de 30 ng/ml ou 75 nmol/L de 25(OH)D.

On constate que plus le taux de 25(OH)D est bas, plus les médecins sont nombreux à prescrire une supplémentation vitaminique. Pour un taux de 25(OH)D inférieur à 10 ng/ml, la totalité des participants prescrit une supplémentation.

b) Fréquence de supplémentation selon les taux de 25(OH)D

La majorité des participants supplémentent par doses de charge espacées plutôt que par supplémentation quotidienne quel que soit le taux de 25(OH)D ($p < 0.05$).

Il est intéressant d'observer ces pratiques de prescription de supplémentation par doses espacées, coïncidant avec les autorisations de mise sur le marché (AMM) des présentations de vitamine D. La plupart des études sur la vitamine D utilisent des posologies journalières, hebdomadaires ou mensuelles. Il existe très peu sinon pas d'études ayant comparées l'équivalence d'efficacité de la supplémentation trimestrielle avec la supplémentation quotidienne (38). On sait cependant que la prise quotidienne d'un médicament est associée à un risque plus important de non observance comparativement aux doses espacées (38,42).

On observe dans l'étude que la fréquence de supplémentation augmente significativement avec la profondeur du déficit en vitamine D ($p < 0.05$).

On remarque que pour un taux de 25(OH)D bas (< 10 ng/ml), 30.9 % des répondants déclarent supplémenter de façon quotidienne. On peut s'interroger sur les raisons de cette tendance, qui comme dit précédemment induit le risque de non observance.

Il semble important de préciser qu'il est conseillé de ne pas supplémenter avec de trop hautes doses de charge (500 000 UI) du fait de l'augmentation du risque de chute observé dans des études (42).

Il faut noter que la question ne précisait pas le nombre d'unités de la dose de charge ni de la dose d'entretien, choix délibéré du fait de l'absence de recommandations et des nombreux schémas posologiques utilisés dans les études (16,39,43,44).

En effet, bien que le KDIGO (20) recommande de compléter de la même façon que dans la population générale, la posologie n'est pas précisée et ne l'est pas non plus dans le guide de parcours de soins de la maladie rénale chronique de l'adulte publié par la HAS en 2012 (9).

Il est à noter que les résultats ont pu être biaisés notamment pour la catégorie 25(OH)D entre 30 et 80 ng/ml, par le fait qu'il n'était pas proposé de ne pas compléter.

c) Majoration de la supplémentation en cas d'indice de masse corporelle supérieur à 25

Parmi les médecins répondants, environ 12 % (n=5) déclarent augmenter la posologie de la supplémentation pour un indice de masse corporelle supérieur à 25 kg/m². Ceci est intéressant puisque bien que ni la HAS ni le KDIGO ne recommandent d'adaptation posologique selon l'IMC, l'influence du poids sur le métabolisme de la vitamine D est établie. En effet la vitamine D est stockée en partie dans le tissu adipeux (45) et le surpoids est reconnu comme facteur de risque de carence en vitamine D (17,38).

Dans le cadre d'une supplémentation, l'élévation du taux de 25(OH)D est plus faible pour une même posologie chez les patients avec un IMC élevé comparativement à un IMC normal (46).

Dans le cadre de l'ostéoporose, le GRIIO recommande d'augmenter l'apport vitaminique pour les sujets à indice de masse corporelle élevé (47) afin d'atteindre le seuil de 30 ng/ml. Il est intéressant de constater dans cette étude que les 5 médecins déclarant augmenter la posologie des apports en vitamine D déclarent également utiliser les recommandations du GRIIO pour compléter en vitamine D. Néanmoins la moitié des médecins ayant déclaré utiliser ces recommandations n'augmente pas la posologie selon l'IMC.

d) Choix de la forme vitaminique

Environ 93 % des médecins de l'échantillon déclarent utiliser de la vitamine D3 ou cholécalciférol. Cela suit les recommandations de la HAS et du KDIGO.

La préférence de cette forme vitaminique par les autorités et les sociétés savantes est expliquée par le fait que la concentration de 25-OH-vitamine D est maintenue plus longtemps avec la vitamine D3 qu'avec la vitamine D2 (ergocalciférol), dans le cas d'une supplémentation par doses espacées (44). L'espacement des prises permet une meilleure observance comparativement à une prise quotidienne. Pour une supplémentation quotidienne, il n'a pas été montré de différence sur le taux de 25(OH)D selon la forme utilisée (47,48).

Certains médecins associent du calcium à la vitamine D. On peut se demander si un critère leur fait prescrire cette association ou s'ils prescrivent cette association de façon systématique chez les adultes insuffisants rénaux chroniques.

e) Spécialités utilisées

UVEDOSE® et le ZYMAD® sont les 2 spécialités les plus prescrites par les médecins généralistes, significativement plus que les autres spécialités proposées ($p < 0.05$). Ces formes existent en ampoule de 100 000 UI pour l'UVEDOSE® et 50 000, 80 000 et 200 000 UI pour le ZYMAD®.

Les génériques sont significativement moins prescrits que les préparations « commerciales », alors qu'ils se présentent sous les mêmes dosages. Il serait intéressant de savoir quelles en sont les raisons (Habitue ? Base de données du médicament associée au logiciel médical ? Autre ?).

Il existe dans les réponses à cette question un biais de connaissance. Certains ont déclaré qu'ils prescrivaient de la vitamine D2 associée à de la vitamine D3 et calcium, cependant déclarent ne prescrire que du STEROGYL®, qui est de l'ergocalciférol.

D'autre part, certains médecins ont déclaré ne prescrire que du cholécalciférol mais prescrivent du CACIT D3®, contenant du calcium.

f) Facteurs influençant le choix de la spécialité prescrite

Certains participants ont évoqué la raison du faible coût pour le choix de la spécialité. Néanmoins certains d'entre eux prescrivent plusieurs spécialités telles que UVEDOSE®, STEROGYL®, ZYMAD® et CACIT D3®. On peut douter de la justification.

Pour le choix de la présentation de cholécalciférol, les participants de l'étude privilégient les dosages permettant des prises espacées plutôt que quotidiennes.

La connaissance des excipients apparaît comme un facteur influençant pour un peu plus de 16% des médecins de l'échantillon. La question n'explorait pas précisément les excipients faisant l'objet d'attention des prescripteurs. Il aurait été intéressant d'interroger les médecins sur leur position vis-à-vis de certains excipients notamment le butylhydroxytoluène (BHT) ou E321, antioxydant de la famille des xylènes classé en 2010-2011 comme substances probablement cancérigène par l'Association pour la Recherche Thérapeutique Anti-Cancéreuse (ARTAC) (49) et cancérogène possible par le Sénat (50). Les notices des médicaments contenant du BHT précisent que du fait de la présence de cet excipient, le médicament «peut provoquer des réactions cutanées locales (eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses » (51).

Le choix de la spécialité est peu influencé par les laboratoires, 1 seule personne a déclaré choisir la spécialité par ce fait. On constate une absence de pression de laboratoires pharmaceutiques quant à la prescription de vitamine D.

g) Protocoles de supplémentation

Selon la profondeur du déficit en vitamine D, entre un quart et un tiers des participants utilisent un traitement « d'attaque » intensifiée en première partie de supplémentation pour ensuite espacer les apports dans le cadre d'un traitement « d'entretien ».

Les protocoles de supplémentation avec traitement d'attaque et d'entretien proposés par le GRIO (Annexe 4) semblent peu connus des médecins généralistes puisque moins d'un quart des participants ont déclaré utiliser ces protocoles.

Il serait intéressant de savoir par quel biais les médecins généralistes ont connaissance de schémas de supplémentation en vitamine D, étant donné l'absence de schémas proposés par l'HAS ou le KDIGO. On peut supposer que ces connaissances sont apportées aux médecins généralistes par les néphrologues, par la participation à des séances de Développement Professionnel Continu ou encore par les Autorisations de Mise sur le Marché des présentations de vitamine D.

D. Surveillance

Notre étude semble montrer que la supplémentation en vitamine D paraît peu dangereuse pour les médecins généralistes chez les adultes insuffisants rénaux chroniques. On peut supposer que ceci est dû au fait que le cholécalciférol est une vitamine, avec une image d'innocuité ou par le fait que le déficit est très fréquent dans cette population.

Les risques de la supplémentation vitaminique sont reconnues comme minimes par le KDIGO (28) et le risque d'intoxication rare. Salle suggère de surveiller la calcémie pour vérifier l'absence de surdosage (17).

Le seuil de toxicité de la 25(OH)D est estimé par la communauté scientifique entre 200 et 375 nmol/L (17,38,39). En réalité les études suggèrent un seuil de toxicité bien supérieur. La toxicité est liée à l'hypercalcémie, n'apparaissant jamais pour un seuil inférieur à 250 nmol/L. Cependant, l'Institute Of Medicine (IOM) et l'Académie nationale de médecine pointent du doigt le fait qu'il manque d'études sur les effets indésirables sur le long terme pour une concentration en 25(OH)D supérieure à 250 nmol/L. Ce seuil correspondrait à une supplémentation quotidienne de plus de 10 000 UI par jour de cholécalciférol (23,48).

Plus de la moitié de l'échantillon de l'étude ne surveille pas l'apparition d'éventuels effets indésirables liés à une supplémentation en vitamine D.

12 % des répondants déclarent faire une surveillance biologique, la prescription n'est pas détaillée. Nous ne savons pas si cette surveillance est faite par dosage de la calcémie, de la 25(OH)D ou par un autre paramètre biologique.

Un peu moins d'un quart des médecins de l'échantillon déclarent réaliser une surveillance clinique. Il pourrait être intéressant de connaître les symptômes recherchés. Les signes cliniques d'intoxication à la vitamine D sont liés à l'hypercalcémie pouvant entraîner des calcifications extra-squelettiques et une hypercalciurie pouvant elle-même entraîner des lithiases urinaires (48). Ces perturbations biologiques sont à pondérées avec les études cliniques. Une revue de la littérature effectuée en 2013 par la HAS n'a pas retrouvé de risque statistiquement significatif de survenue d'hypercalcémie avec une supplémentation en vitamine D de 400 à 2000 UI par jour et le risque de lithiase n'a été observé que dans une étude controversée (WHI) chez qui les patients recevaient des doses importantes de calcium en association avec de la vitamine D (19).

II. FORCES ET LIMITES

A. Forces

a) Représentativité de l'échantillon

La comparaison des pourcentages a permis de montrer que l'échantillon de l'étude est représentatif des médecins généralistes au niveau national et départemental en ce qui concerne le genre.

Pour ce qui est de l'âge, l'échantillon est représentatif uniquement pour la tranche d'âge supérieure à 40 ans.

b) Travail original

En Mars 2019, il n'existe pas à notre connaissance d'études ayant exploré les pratiques des médecins généralistes concernant leurs prescriptions de dosage et de supplémentation en vitamine D auprès d'adultes insuffisants rénaux chroniques.

c) Participation au développement professionnel continu

Cette étude permet d'avoir une réflexion sur les pratiques des professionnels par rapport aux recommandations. La diffusion de documents officiels issus d'autorités favorise la mise à jour des connaissances.

B. Limites

Un certain nombre de biais a été relevé précédemment, rendant l'interprétation de certains résultats délicate.

On peut citer les biais suivants :

a) Biais de participation

Le faible taux de participation, attendu dans ce mode d'évaluation par questionnaire diffusé par voie électronique, peut constituer un biais pour l'étude rendant l'extrapolation des résultats non possible. Ce biais a été limité par l'utilisation de tests statistiques afin de vérifier la représentativité de l'échantillon par rapport à la population des médecins généralistes installés en Aveyron et au niveau national.

b) Biais de recrutement

On peut supposer que les médecins ayant répondu au questionnaire sont sensibilisés au dépistage de déficit et à la supplémentation vitaminique chez les patients insuffisants rénaux chroniques. Les concordances entre pratiques professionnelles et recommandations peuvent être surestimées.

Les médecins exerçant une activité mixte (libérale et hospitalière) ou une activité exclusivement hospitalière (notamment en gériatrie) ont pu répondre au questionnaire en se basant sur leur expérience auprès de patients hospitaliers.

Les médecins récemment retraités ou exerçant dans des structures n'étant pas amenées à prendre en charge des adultes insuffisants rénaux chroniques (telles que la PMI et l'Education Nationale) ont pu répondre au questionnaire. Bien que certains aient envoyé un mail afin de prévenir de leur activité et qu'ils ne répondent pas à la population cible, il n'est pas exclu que certains aient rempli le questionnaire.

c) Biais de mémorisation

Cette étude de pratiques de recueil rétrospectif nécessite des efforts de mémoire de la part du questionné et non pas par rapport à sa pratique sur un seul patient mais sur une population donnée.

D'autre part, le biais de mémorisation existe si le questionné cherche à se souvenir des réponses données aux questions précédentes.

d) Biais de valorisation

L'évaluation peut engendrer un sentiment de jugement et influencer le questionné à déclarer des réponses qui le valorisent, ou qui correspondent à un comportement idéal.

III. PERSPECTIVES

Les travaux de thèse étudiant les pratiques des professionnels peuvent permettre aux personnes interrogées d'initier une démarche réflexive sur leurs pratiques, pouvant contribuer à leur développement professionnel continu. Peut-être ce travail aura-t-il permis de diffuser des connaissances (par la diffusion de recommandations de la HAS), de sensibiliser les médecins ou d'initier un questionnement sur la prise en charge des adultes insuffisants rénaux chroniques ainsi que sur la prescription de dosage et de supplémentation en vitamine D dans un cadre plus large.

Peut-être ce travail pourra-t-il aboutir à la réalisation d'un guide pratique pour l'aide à la prescription du dosage et de la supplémentation en vitamine D chez les adultes atteints d'insuffisance rénale chronique.

Devant l'existence de multiples schémas de surveillance et de supplémentation en vitamine D chez les adultes atteints de maladie et d'insuffisance rénale chronique, renforcer des liens entre médecine générale et structures spécialisées semble important, afin d'améliorer la coordination de soins de ces patients.

Il reste bien entendu à attendre des études supplémentaires de bon niveau de preuve sur l'impact de la supplémentation en vitamine D dans le cas de l'insuffisance rénale chronique afin de préciser des schémas de supplémentation ainsi que de surveillance.

CONCLUSION

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie fréquente dans la population générale en France. Le déficit en vitamine D y est fréquemment associé et engendre des complications pour certaines réversibles grâce à une supplémentation vitaminique, sous réserve de l'atteinte d'un taux déterminé de 25-OH-vitamine D sanguin.

Le dépistage de déficit et la supplémentation en vitamine D chez les adultes atteints d'insuffisance rénale chronique sont recommandés par différentes autorités nationales et internationales. Malgré ces recommandations qui ont fait l'objet de modifications ces dernières années, la supplémentation vitaminique reste insuffisante.

Le médecin généraliste est amené à suivre des pathologies chroniques telles que le diabète et l'hypertension artérielle, qui sont les deux principales pathologies inductrices d'insuffisance rénale chronique. De ce fait, le praticien est en première ligne pour suivre l'évolution vers une possible insuffisance chronique et donc pour dépister et supplémenter en vitamine D en cas de maladie rénale.

Nous avons réalisé une étude de pratique par questionnaire auprès de 247 médecins généralistes installés en Aveyron. D'après cette étude, on constate que le dépistage de déficit en vitamine D chez les adultes insuffisants rénaux chroniques reste encore à améliorer, aussi bien en termes de nombre de patients dépistés que de fréquence de dosage dans le suivi de la maladie. En effet il semble que seulement la moitié des médecins réalise ce dépistage dans le cadre du bilan initial de l'insuffisance rénale chronique et qu'environ un tiers seulement surveille le taux de 25-OH-vitamine D au cours du suivi de l'adulte insuffisant rénal chronique.

La supplémentation vitaminique est globalement prescrite par les médecins généralistes selon les recommandations. Cependant les schémas de supplémentation sont nombreux et les recommandations encore imprécises à ce sujet à l'heure actuelle, notamment en ce qui concerne les doses et la fréquence. Ceci est dommageable par le fait que l'efficacité de la supplémentation entreprise n'est pas vérifiée. En effet, la vérification de l'atteinte du seuil pour lequel l'efficacité du traitement a été démontré est peu réalisée par les médecins généralistes aveyronnais.

S'il est utile de s'assurer de l'efficacité d'une supplémentation vitaminique par le dosage de 25-OH-vitamine D, l'intérêt de ce dosage dans le suivi est également de vérifier l'absence de surdosage par le dépassement d'un seuil de toxicité défini.

Le renforcement des liens par la communication entre ville et hôpital, médecins généralistes et néphrologues, l'élaboration conjointe de protocoles de supplémentation en vitamine D et de suivi d'adultes atteints de MRC, ainsi que le renforcement des formations médicales continues pourraient être des pistes afin d'optimiser la prise en charge des adultes atteints de maladie rénale chronique, en attendant des résultats supplémentaires d'études de bon niveau de preuve.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* janv 2014;111(01):23-45.
2. Souberbielle J-C. Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cah Nutr Diététique.* déc 2014;49(6):252-9.
3. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des apports en vitamines et minéraux issus de l'alimentation non enrichie, de l'alimentation enrichie et des compléments alimentaires dans la population française : estimation des apports usuels, des prévalences d'inadéquation et des risques de dépassement des limites de sécurité. Saisine n°2012-SA-0142. 13 Mars 2015. [Internet]. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0142.pdf>
4. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease : Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 1 janv 2007;71(1):31-8.
5. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu Y-W, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int.* nov 2009;76(9):977-83.
6. Jean G, Lafage-Proust M-H, Massy ZA, Drüeke TB. La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique. *Néphrologie Thérapeutique.* nov 2009;5(6):520-32.
7. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2 oct 2007;72(8):1004-13.
8. Pelletier S, Fouque D. Mineral and bone metabolism in dialysis : towards unified patient care? *Nephrol Dial Transplant.* 1 janv 2011;26(1):7-9.
9. Haute Autorité de Santé. Guide de parcours de soins Maladie rénale chronique de l'adulte. Février 2012. [En ligne] [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf
10. Insuffisance rénale chronique : la HAS publie 3 outils pour améliorer les parcours de soins [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/18501/insuffisance_renale_chronique_la_has_publice_3_outils_pour_ameliorer_les_parcours_de_soins/
11. Inserm, Insuffisance rénale, [en ligne] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale> [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 9 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale>

12. Recoules F. Actualité sur la prescription de vitamine D : essai de synthèse de la littérature en 2014 à l'usage du médecin généraliste. [Thèse de Doctorat de Médecine Spécialité Médecine Générale]. Toulouse : Université Toulouse III - Paul Sabatier Faculté de Médecine; 2014. [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2014 [cité 17 mai 2018]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/575/>
13. Ureña-Torres P, Metzger M, Haymann JP, Karras A, Boffa J-J, Flamant M, et al. Association of Kidney Function, Vitamin D Deficiency, and Circulating Markers of Mineral and Bone Disorders in CKD. *Am J Kidney Dis.* 1 oct 2011;58(4):544-53.
14. Souberbielle J-C. Les effets non-classiques de la vitamine D : niveau de preuves et perspectives. Mise au point. *MCED n°86 Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète, JNDES*; Jan 2017. p. 59-61. 2017;3.
15. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA. Prospective Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level, Cardiovascular Disease Mortality, and All-Cause Mortality in Older U.S. Adults : Vitamin D and mortality. *J Am Geriatr Soc.* sept 2009;57(9):1595-603.
16. Chandra P, Binongo JNG, Ziegler TR, Schlanger LE, Wang W, Someren JT, et al. Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* févr 2008;14(1):10-7.
17. Salle B et al. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2012, 196, n°4-5, 1011-1015. [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2017/01/tap-1011-10151.pdf>
18. Jean G, Daugas É, Roth H, Druke T, Bouchet J-L, Hannedouche T, et al. Management of bone and mineral metabolism disorders before the dialysis stage remains still perfectible. *Nephrol Ther.* nov 2017;13(6):470-8.
19. Haute Autorité de Santé, Service évaluation des actes professionnels. Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Rapport d'évaluation technologique. Octobre 2013. [Internet]. [cité 23 déc 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_rapport_devaluation.pdf
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017; 7 : 1–59. *Kidney Int Suppl.* 2017;60.
21. Cour des comptes. Communication à la Commission des Affaires Sociales du Sénat. Article Lo.132-3-1 du code des juridictions financières. *La biologie médicale.* Juillet 2013. p. 41-117. [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r12-785/r12-785-annexe.pdf>
22. Haute Autorité de Santé. Dosage de la vitamine D, Conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie. Septembre 2014. [En ligne] [Internet]. [cité 4 févr 2018].

- Disponible sur: <http://slbc.fr/wp-content/uploads/2014/10/aide-%C3%A0-la-prescription-Vitamine-D.pdf>
23. Haute Autorité de Santé. Texte court du rapport d'évaluation technologique, Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Oct 2013. [En ligne] [Internet]. [cité 16 déc 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_texte_court.pdf
 24. Le 5 mai 2014, communiqué de presse : « Dosage de vitamine D » [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2014 [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/le-5-mai-2014-communique-de-presse-dosage-de-vitamine-d/>
 25. Biomnis. Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées. 25-hydroxy-vitamine D. 2015. [Internet]. [cité 16 déc 2018]. Disponible sur: https://www.eurofans-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE_D-25.pdf
 26. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1er Janvier 2018. [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cnom_atlas_2018_0.pdf
 27. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1er Janvier 2016. :326.
 28. Komaba H, Tanaka M, Fukagawa M. Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Intern Med.* 2008;47(11):989-94.
 29. Girard M. Bilan biologique de dépistage chez l'adulte asymptomatique en médecine générale : que rechercher ? Revue de recommandations pour la pratique clinique et proposition d'un guide d'aide à la prescription [Thèse pour le Doctorat de Médecine spécialité Médecine Générale]. Toulouse : Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017. [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cité 20 mars 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2056/>
 30. Haute Autorité de Santé. Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Bio Trib Mag.* déc 2011;41(1):6-9.
 31. Anaes, Service des recommandations professionnelles. Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. Sept 2003. [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition_recos_2006_09_25__14_20_46_375.pdf
 32. Haute Autorité de Santé, Fiche descriptive : Présentation du thème « Qualité de la prise en charge des patients hémodialysés chroniques », Sept 2015. [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/dia_fiche_descriptive_2015_vf.pdf
 33. SFEndocrino, Hypercalcémie [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/402/item-319-ndash-hypercalcemie>

34. SFEndocrino, Hypocalcémie [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/683/item-ue8-ot-265-trouble-ioniques-hypocalcemie>
35. Chapitre complet. Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques - [néphrologie manuel n°7] [Internet]. [cité 30 mai 2018]. Disponible sur: <http://cuen.fr/umvf/spip.php?article19>
36. Chauveau P, Aparicio M. Ethnicity and vitamin D. *Nephrol Ther.* nov 2013;9(6):398-402.
37. Boer IH de, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 1 juill 2007;50(1):69-77.
38. Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med.* 2011; 40 : 673–682. DOI :10.1016/j.lpm.2011.04.001 [Internet]. [cité 2 juill 2018]. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/sites/qdm/files/public/asset/document/7_benhamou_presse_med.pdf
39. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 1 janv 2003;77(1):204-10.
40. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 1 juin 2006;84(1):18-28.
41. Ruggiero M, Pacini S. Chronic kidney disease and vitamin D: how much is adequate? *Kidney Int.* 1 nov 2009;76(9):931-3.
42. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 12 mai 2010;303(18):1815.
43. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 1 mars 2003;326(7387):469.
44. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of Ergocalciferol or Cholecalciferol Dosing, 1,600 IU Daily or 50,000 IU Monthly in Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2011;96(4):981-8.
45. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (page consultée le 22/10/2018). Vitamine D, [en ligne]. <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d> [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>

46. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* juill 2010;21(7):1151-4.
47. GRIO. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Médicale.* juill 2011;40(7-8):673-82.
48. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 Is as Effective as Vitamin D3 in Maintaining Circulating Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2008;93(3):677-81.
49. ARTAC. Classification de l'ARTAC des additifs alimentaires selon leur risque potentiellement ou certainement cancérigène. 2017. [Internet]. [cité 13 déc 2017]. Disponible sur:
http://www.artac.info/fic_bdd/pdf_fr_fichier/Classification_des_additifs_13299194710.pdf
50. Sénat. Risques chimiques au quotidien : éthers de glycol et polluants de l'air intérieur. Quelle expertise pour notre santé ? Conclusions du rapporteur (tome 1) [Internet]. [cité 13 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r07-176-1/r07-176-146.html>
51. ANSM. Notice patient, Mycosedermyl 1%, crème. Juil 2014. [Internet]. [cité 13 déc 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0246511.htm>
52. Société Française de Rhumatologie. Recommandations et méta-analyses. Actualisations 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2018.02.005> 1169-8330/© 2018 *Revue du rhumatisme* 85 (2018) 428-440. [Internet]. [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/page500/actualisation-2018-recommandations-opm.pdf>

ANNEXES

Annexe 1 : Stades de la Maladie Rénale Chronique d'après le Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie de 2016 (35).

Stades de la Maladie Rénale Chronique

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique* avec insuffisance rénale légère**	60-89
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

** Un DFG compris entre 60 et 89 ml/min peut être normal chez un sujet âgé.

Annexe 2 : Stades de la Maladie Rénale Chronique selon le KDIGO (20).

Stages of chronic kidney disease

Stage	Description	GFR (ml/min per 1.73 m ²)	Treatment
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90	
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60-89	
3	Moderate ↓ GFR	30-59	1-5T if kidney transplant recipient
4	Severe ↓ GFR	15-29	
5	Kidney failure	< 15 (or dialysis)	5D if dialysis (HD or PD)

CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; ↑, increased; ↓, decreased.

Annexe 3 : Questionnaire de thèse *Google Form*©

Rubrique 1

Vitamine D en médecine générale : dosage et supplémentation

Interne en dernier semestre de médecine générale, je réalise une thèse qui s'intéresse aux pratiques des médecins généralistes concernant le dosage et la supplémentation en vitamine D, auprès de patients insuffisants rénaux chroniques (Débit de Filtration Glomérulaire ou DFG < 60 ml/min/1.73m²).

Je vous remercie de prendre quelques minutes de votre temps pour répondre à ce questionnaire !

**Réponse obligatoire*

Adresse e-mail* :

Rubrique 2

Profil médecin

Vous êtes * :

- Un homme
- Une femme

Votre âge * : *réponse courte*

Rubrique 3

Bilan biologique initial dans l'insuffisance rénale chronique

1.0. Dans le cadre du bilan de l'insuffisance rénale chronique, dépistez-vous une carence ou insuffisance en vitamine D ? *

- Oui
- Non

1.1. Que prescrivez-vous dans le cadre d'une découverte d'insuffisance rénale chronique parmi les propositions suivantes ? *

- Créatininémie avec calcul du MDRD
- Créatininémie avec calcul du CKD-EPI
- Créatininurie sur échantillon
- Uricémie
- 25-OH-vitamine D
- Glycémie à jeun
- PTH 1-84
- Calcémie
- Albuminémie
- Calcémie corrigée
- Electrophorèse des protéines sériques
- TSH
- Ionogramme sanguin (natrémie, kaliémie, bicarbonates)
- Je n'en prescris pas

Rubrique 4

Suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique

2.0. Dans le cadre du suivi de l'insuffisance rénale chronique, à quelle fréquence prescrivez-vous les dosages suivants, pour un DFG entre 45 et 59 ml/min/1.73m² ? *

	Moins souvent que tous les ans	Tous les ans	Tous les 6 à 12 mois	Tous les 3 à 6 mois	Tous les 1 à 3 mois	Je ne le dose pas	Autre
PTH 1-84	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Calcémie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Phosphorémie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2.1. Dans le cadre du suivi de l'insuffisance rénale chronique, à quelle fréquence prescrivez-vous les dosages suivants, pour un DFG entre 30 et 44 ml/min/1.73m² ? *

	PTH 1-84	Calcémie	Phosphorémie
Moins souvent que tous les ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les 6 à 12 mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les 3 à 6 mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les 3 mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne le dose pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.2. Dans le cadre du suivi de l'insuffisance rénale chronique, à quelle fréquence prescrivez-vous les dosages suivants, pour un DFG entre 15 et 29 ml/min/1.73m² ? *

	PTH 1-84	Calcémie	Phosphorémie
Moins souvent que tous les ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les 6 à 12 mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les 3 à 6 mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les 3 mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne le dose pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.3. En l'absence de carence en vitamine D dans le bilan initial, prescrivez-vous une surveillance biologique de la 25-OH-vitamine D dans le suivi de la maladie rénale ? *

- Oui
- Non

Rubrique 5

2.4. En l'absence de carence, à quelle fréquence prescrivez-vous un dosage de 25-OH-vitamine D, chez les patients insuffisants rénaux chroniques ?

	DFG entre 45 et 59 ml/min /1.73m ²	DFG entre 30 et 44 ml/min /1.73m ²	DFG entre 15 et 29 ml/min /1.73m ²
Moins d'une fois par an	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les 6 mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les 3 mois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ne le dose pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Rubrique 6

2.5. En cas de carence en vitamine D supplémentée, effectuez-vous une surveillance du taux de 25-OH-vitamine D de façon plus rapprochée ? *

- Oui
- Non

Rubrique 7

2.6. À quel moment faites-vous réaliser ce contrôle biologique ?

- Cela dépend du taux de 25-OH-vitamine D initial
- 1 mois après le début de la supplémentation
- 3 à 6 mois après le début de la supplémentation

Rubrique 8

Supplémentation en vitamine D

3.0. À quels taux de 25-OH-vitamine D supplémentez-vous en vitamine D ? *

- 25 OH vit D entre 30 et 80 ng/ml (ou entre 75 et 200 nmol/L)
- 25 OH vit D entre 20 et 29 ng/ml (ou entre 50 et 75 nmol/L)
- 25 OH vit D entre 10 et 20 ng/ml (ou entre 25 et 50 nmol/L)
- 25 OH vit D < 10 ng/ml (ou < 25 nmol/L)

3.1. A quelle fréquence supplémentez-vous en vitamine D selon le taux de 25-OH-vitamine D ? *

	1 seule dose de charge jusqu'au prochain contrôle	Tous les 6 mois	Tous les 3 mois	Tous les mois	Tous les 15 jours pendant 1 mois puis tous les 2 à 3 mois	Tous les 15 jours pendant 1 mois et demi puis tous les 2 à 3 mois	Tous les 15 jours pendant 2 mois puis tous les 2 à 3 mois	Tous les jours
25 OH vit D entre 30 à 80 ng/ml (75 à 200 nmol/L)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25 OH vit D entre 20 et 29 ng/ml (ou entre 50 et 75 nmol/L)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25 OH vit D entre 10 et 20 ng/ml (ou entre 25 et 50 nmol/L)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25 OH vit D < 10 ng/ml (ou < 25 nmol/L)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.2. Augmentez-vous la posologie pour les patients avec un indice de masse corporelle supérieur à 25 ? *

- Oui
- Non

3.3. Avec quelle(s) molécule(s) supplémentez-vous en vitamine D ? *

- Vitamine D2 (ergocalciférol)
- Vitamine D3 (cholécalfiérol)
- Vitamines D2 + D3
- Calcium
- Autre

3.4. Avec quelle(s) spécialité(s) supplémez-vous en vitamine D ? *

- UVEDOSE®
- ZYMAD®
- CHOLECALCIFEROL®
- UVESTEROL®
- VITAMINE D3 BON®
- CACIT D3®
- STEROGYL®
- Vous ne prescrivez qu'en DCI
- Autre

3.5. Pour quelle raison prescrivez-vous cette/ces spécialité(s) ? *

- Parce que c'est la moins chère
- Parce qu'un laboratoire vous l'a présentée
- Parce que vous connaissez les excipients utilisés dans cette spécialité
- Parce qu'elle a meilleur goût
- Parce que le dosage est pratique
- Autre

3.6. Utilisez-vous les recommandations du GRIO (Groupe de Recherche d'Information sur les Ostéoporoses) pour compléter en vitamine D ? *

- Oui
- Non

Rubrique 9

Surveillance

4. Surveillez-vous l'apparition d'effets indésirables ?

- Cliniquement
- Biologiquement
- Je ne recherche pas d'effets indésirables de la supplémentation en cholécalciférol

Rubrique 10

Merci de votre participation !

En lien, quelques références de la Haute Autorité de Santé sur la Maladie Rénale Chronique :

- https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf

- https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/points_critiques_parours_de_soins_mrc_web.pdf

- https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/evaluation_du_debit_de_filtration_glomerulaire_et_du_dosage_de_la_creatininemie_dans_le_diagnostic_de_la_maladie_renale_chronique_chez_ladulte_-_fiche_but.pdf

Pour toute suggestion, voici un onglet par lequel vous pouvez nous les faire partager !

Réponses libres :

Réponse 1 :

Bon sujet de thèse et surtout super de noter des liens. Bonne idée de nous laisser faire un commentaire, c'est ce qui manque dans beaucoup de thèses. Savez-vous qu'en Allemagne la norme basse est à 40 et qu'aux USA ils recommandent en cas de cancer de prostate d'avoir un taux de vit D entre 50 et 80. Ma " formation " a été faite par un intervenant de l'inserm - non médecin qui est venu en Aveyron il y a 10 ans, ils font des recherches sur de

nombreux sujets comme récemment sur le virus USUTU et contrairement à beaucoup de médecins ils répondent à nos questions par mail ou SMS.

Réponse 2 :

Le dosage de la Vit D (25 OH D2-D3) n'est plus remboursé en médecine générale, le déficit en Vit D est quasi général dans la population > à 80% pour des valeurs autour de 30 ng/ml et moins bien sûr, y compris chez les enfants même supplémentés dans les normes HAS (800 à 1200 UI) Je prescris donc assez souvent et très systématiquement depuis près de 10 ans une supplémentation sans dosage , au moins pendant la période octobre-avril , période des infections virales (grippe et GEA) dans un but préventif vis à vis de ces infections . Chez les PA en EHPAD il n'est pas rare de trouver encore des valeurs < à 10 voire 5 ng/ml ; la supplémentation chez ces personnes est remarquable cliniquement. Dans le cas particulier, mais fréquent chez les PA de l'IRC, je ne m'étais jamais soucié d'une surveillance particulière de la PTH ; le dosage de calcémie, phosphorémie étant plus classique ; à partir du stade 4 je passe la main au néphro. Enfin chez les sujets(ettes) ostéoporotiques je propose maintenant une association Vit D+Vit K2 (non remboursée chez Cell'Innov). Merci de me tenir au courant des conclusions de votre thèse.
Cordialement.

Annexe 4 : Schéma de supplémentation proposé par le GRIO en 2018

Afin d'obtenir un taux de 25-OH-vitamine D > 75 nmol/L (accord professionnel) par une supplémentation en vitamine D dans le cadre de l'ostéoporose (objectif seuil identique à celui défini pour l'insuffisance rénale chronique), le GRIO propose le schéma suivant :

- Traitement initial dit « d'attaque » selon la valeur pré-thérapeutique :
 - o 25-OH-vitamine D <10 ng/mL : 4 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ;
 - o 25-OH-vitamine D entre 10 & 20 ng/mL : 3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ;

- 25-OH-vitamine D entre 20 & 30 ng/mL : 2 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours.
- Traitement d'entretien :
 - Si prise quotidienne : 800 à 1200 UI/j.
 - Si prise périodique : 50 000 UI par mois ou 80 000 à 100 000 UI tous les 2 à 3 mois.

Les posologies fortes (500 000 ou 600 000 UI, une à deux fois par an), ne sont pas recommandées dans l'état actuel des connaissances, car elles pourraient être délétères (accord professionnel). (52)

Auteur : TROÏANOWSKI Héloïse

Titre : VITAMINE D : DEPISTAGE DE DEFICIT ET SUPPLEMENTATION CHEZ LES ADULTES ATTEINTS D'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE PAR LES MEDECINS GENERALISTES DANS LE DEPARTEMENT DE L'AVEYRON

Résumé

Objectif : Etudier les pratiques des médecins généralistes concernant le dépistage de déficit et la supplémentation en vitamine D chez les adultes atteints d'insuffisance rénale chronique dans le département de l'Aveyron.

Méthode : Il s'agit d'une étude transversale descriptive quantitative par questionnaire diffusé par voie électronique. L'étude a été réalisée sur la période d'Octobre 2018 à Février 2019. Les médecins inclus étaient les médecins généralistes installés non urgentistes inscrits au Tableau de l'Ordre des Médecins en Septembre 2018 dans le département de l'Aveyron.

Résultats : Le taux de réponse était de 17 %. 52.4 % de l'échantillon dépiste un déficit en vitamine D lors du bilan initial de l'insuffisance rénale chronique et moins de la moitié surveille ce taux dans le suivi de la maladie. 81 % de l'échantillon supplémente selon les recommandations pour un taux de 25(OH)D inférieur à 30 ng/ml, majoritairement par des doses espacées de cholécalférol.

Conclusion : Le dépistage de déficit en vitamine D chez les adultes insuffisants rénaux chroniques par les médecins généralistes installés dans le département de l'Aveyron est insuffisant. L'initiation de la supplémentation vitaminique est satisfaisante mais reste à améliorer dans le suivi des patients insuffisants rénaux chroniques par les médecins généralistes aveyronnais.

Mots clés : Vitamine D ; cholécalférol ; insuffisance rénale chronique ; maladie rénale chronique ; dépistage ; supplémentation ; déficit ; médecins généralistes.

Title : DETECTION OF VITAMIN D DEFICIENCY AND VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN ADULTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE BY GENERAL PRACTITIONERS IN AVEYRON

Abstract

Objective : To study the general practitioners practices concerning the detection of deficiency and vitamin D supplementation in adults with chronic renal disease in the department of Aveyron.

Method : This is a descriptive cross-sectional study. A questionnaire was distributed electronically. The study was conducted over the period from October 2018 to February 2019. Doctors included were general practitioners non-emergency doctors installed and registered in the Table of the French National Medical Council in September 2018 in the department of Aveyron.

Results : The response rate was 17 %. 52.4 % of the sample identified vitamin D deficiency in the initial chronic renal disease assessment and less than half monitored this rate in the follow-up of the renal disease. 81 % of the sample supplemented according to 25(OH)D levels of less than 30 ng/ml, mostly by spaced doses of cholecalciferol.

Conclusion : The detection of vitamin D deficiency in adults with chronic renal disease by general practitioners in Aveyron is insufficient. The vitamin supplementation initiation is satisfactory but remains to be improved in the follow-up of patients with chronic renal disease by general practitioners in Aveyron.

Keywords : Vitamin D ; cholecalciferol ; chronic renal disease ; detection ; supplementation ; deficiency ; general practitioners.

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Directeur de thèse : Dr Alexandre DARCOURT-LEZAT

Date et lieu de soutenance : 13 Juin 2019 à TOULOUSE

Faculté de Médecine de Rangueil – 133 route de Narbonne – 31 062 TOULOUSE Cedex 04 -France