

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

ANNÉE 2017 N° 64

DOVID
DOULEURS CHRONIQUES ET VITAMINE D :
UNE ETUDE PILOTE RANDOMISEE EN SOINS
PREMIERS AMBULATOIRES

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 18 Avril 2017

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Lucie CHAMPIAT
Née le 03/11/1986 à Decize (58)

ET

Sophie DRUJON d'ASTROS
Née le 10/02/1987 à Aix en Provence (13)

Sous la direction de Monsieur le Professeur Christian DUPRAZ

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2016-2017

. Président de l'Université	Frédéric FLEURY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
. Directeur Général des Services	Dominique MARCHAND

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Gilles RODE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directeur : Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Doyen : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR)	Directeur : Xavier Perrot
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
POLYTECH LYON	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Isabelle DANIEL
ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT ET DE L'EDUCATION (ESPE)	Directeur Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rymlin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Seconde Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fournieret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie

Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchab	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie

Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillissement
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
DUBREUIL Christian	O.R.L.
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie
LAVILLE Martine	Nutrition
LAVILLE Maurice	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato -Vénérologie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CERUSE Philippe	O.R.L
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
FESSY Michel-Henri	Anatomie
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LINA Gérard	Bactériologie
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
MAGAUD Jean-Pierre	Hémato ;transfusion
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire

RUFFION Alain
 SANLAVILLE Damien
 SAURIN Jean-Christophe
 SEVE Pascal
 TEBIB Jacques
 THOBOIS Stéphane
 TRILLET-LENOIR Véronique
 TRONC François

Urologie
 Génétique
 Hépatogastroentérologie
 Médecine Interne, Gériatrique
 Rhumatologie
 Neurologie
 Cancérologie ; Radiothérapie
 Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

ALLAOUCHICHE
 BARREY Cédric
 BOHE Julien
 BOULETREAU Pierre
 BREVET-QUINZIN Marie
 CHAPET Olivier
 CHOTEL Franck
 COTTE Eddy
 DALLE Stéphane
 DEVOUASSOUX Gilles
 DISSE Emmanuel
 DORET Muriel
 DUPUIS Olivier
 FARHAT Fadi
 FEUGIER Patrick
 FRANCO Patricia
 GHESQUIERES Hervé
 GILLET Pierre-Germain
 HAUMONT Thierry
 KASSAI KOUPI Berhouz
 LASSET Christine
 LEGER FALANDRY Claire
 LIFANTE Jean-Christophe
 LUSTIG Sébastien
 MOJALLAL Alain-Ali
 NANCEY Stéphane
 PAPAREL Philippe
 PIALAT Jean-Baptiste
 POULET Emmanuel
 REIX Philippe
 SALLE Bruno
 SERVIEN Elvire
 TAZAROURTE Karim
 THAI-VAN Hung
 TRAVERSE-GLEHEN Alexandra
 TRINGALI Stéphane
 WALLON Martine
 WALTER Thomas

Anesthésie-Réanimation Urgence
 Neurochirurgie
 Réanimation urgence
 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Cancérologie, radiothérapie
 Chirurgie Infantile
 Chirurgie générale
 Dermatologie
 Pneumologie
 Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
 Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 Chirurgie Vasculaire,
 Physiologie
 Hématologie
 Biologie Cell.
 Chirurgie Infantile
 Pharmacologie Fondamentale, Clinique
 Epidémiologie., éco. santé
 Médecine interne, gériatrie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie. Orthopédique,
 Chirurgie. Plastique.,
 Gastro Entérologie
 Urologie
 Radiologie et Imagerie médicale
 Psychiatrie Adultes
 Pédiatrie
 Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
 Chirurgie Orthopédique
 Thérapeutique
 Physiologie
 Anatomie et cytologie pathologiques
 O.R.L.
 Parasitologie mycologie
 Gastroentérologie - Hépatologie

PROFESSEURS ASSOCIES NON TITULAIRE

FILBET Marilène
 SOUQUET Pierre-Jean

Thérapeutique
 Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

DUBOIS Jean-Pierre
 ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE – NON TITULAIRE

DUPRAZ Christian

PROFESSEURS ASSOCIES SCIENCES ET TECHNOLOGIES - MEDECINE GENERALE

BONIN Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
CHARRIE Anne	Biophysique et Médecine nucléaire
DELAUNAY-HOUZARD Claire	Biophysique et Médecine nucléaire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hyg.hosp.
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie moléculaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
VIILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MEWTON Nathan	Cardiologie
NOSBAUM Audrey	Immunologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactério-viro
SUBTIL Fabienne	Biostats
SUJOBERT Pierre	Hématologie
VALOUR Florent	Mal infect.

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

CHANELIERE Marc
PERDRIX Corinne

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation.

Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANNAT Guy
BERLAND Michel
CARRET Jean-Paul
DALERY Jean
FLANDROIS Jean-Pierre
LLORCA Guy
MOYEN Bernard
PACHECO Yves
PERRIN Paul
SAMARUT Jacques

Physiologie
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
Anatomie - Chirurgie orthopédique
Psychiatrie Adultes
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
Thérapeutique
Chirurgie Orthopédique
Pneumologie
Urologie
Biochimie et Biologie moléculaire

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT DU JURY :

Madame le Professeur Anne-Marie SCHOTT-PETHELAZ

MEMBRES DU JURY :

Madame le Professeur Martine LAVILLE

Monsieur le Professeur Christian DUPRAZ

Madame le Docteur Charlotte BELLOUERE

Madame le Docteur Julie COMTAT

REMERCIEMENTS COMMUNS

A la présidente du jury,

Madame le Professeur Anne-Marie SCHOTT-PETHELAZ :

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Vos connaissances et vos conseils nous ont été précieux.

Soyez assurés de notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Martine LAVILLE :

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Christian DUPRAZ :

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre accompagnement et de vos conseils avisés.

Nous vous adressons nos sincères remerciements et vous assurons notre profond respect.

Madame le Docteur Charlotte BELLOUERE :

Nous te remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Merci de tout le travail réalisé en amont pour la réalisation de cette étude et de nous avoir transmis le flambeau.

Nous te témoignons notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

Madame le Docteur Julie COMTAT :

Nous te remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Merci pour tout le travail accompli ayant permis la mise en place et le début de cette étude.

Nous te témoignons notre sincère reconnaissance et notre profond respect.

A l'équipe DOVID :

Julie Haesebaert, Blandine Merle, Laurent Magaud, Marie Viprey, Dominique Foesser, Léa Lancelot, Nassima Kamal ; nous vous remercions de toute l'aide apportée pour ce travail, de votre disponibilité et d'avoir partagé vos compétences.

Aux médecins généralistes investigateurs de cette étude,

Nous vous remercions de votre participation et de votre implication essentielle.

REMERCIEMENTS DE SOPHIE

A mes maîtres de stage,

Monsieur le Docteur Xavier Lainé,
Monsieur le Docteur Christophe Haguët,
Madame le Docteur Sylvie Erpeldinger,
Monsieur le Docteur Roger Bolliet,
Monsieur le Docteur Emile Cloche,

Je vous remercie de m'avoir guidé dans mes premiers pas de médecin généraliste. Merci pour vos enseignements, certains de vos conseils raisonnent toujours en moi. Je vous remercie du temps précieux que vous accordez aux futures générations de médecins.

Aux équipes soignantes rencontrées pendant l'internat,

Aux équipes médicales et paramédicales des services de médecine interne de l'hôpital d'Annonay, des urgences de Bourgoin-Jallieu, de pédiatrie de Vienne et de rhumatologie de Villefranche-sur-Saône. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Aux médecins qui m'ont permis de débiter,

Aux différents médecins que j'ai remplacés, notamment les Docteur Diss, David, Simonet et de Taddeo. Aux médecins que je remplace actuellement à Ceyreste, les Docteurs Anne Prat, Christine Boehler et Pierre Dumas.

Je vous remercie de votre confiance, travailler dans vos différents cabinets m'a permis de progresser. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon amitié.

A ma famille,

Mes parents,

Merci de votre soutien inconditionnel pendant ces longues années de médecine. Je vous remercie pour les valeurs que vous m'avez inculquées, si précieuses dans mon métier. Merci de tout l'amour que vous me portez et de m'avoir fait grandir dans une famille heureuse.

Ma sœur,

Sista' love, quelle chance nous avons de partager cette complicité !

Je te remercie d'avoir eu la patience de me faire réciter mes textes de « science-hu' », pour tous nos instants soeurinels et de tes encouragements.

Mes frères, mes belles-sœurs, mes neveux et nièces,

Je vous remercie d'être la famille unie que nous sommes. Merci de tous les moments partagés ensemble, souvent agités mais toujours joyeux et plein de rire.

Nicolas, merci de tes conseils avisés, tu es un exemple pour moi.

Jérôme, merci pour ton écoute et pour tes attentions.

Damien, merci pour ta bonne humeur et ton humour ravageur, je suis ton premier public !

Merci de votre accompagnement depuis toutes ces années.

A la tribu des bosquets,

Merci de tous les instants passés ensemble, c'était une joie de grandir à vos côtés et c'est toujours un bonheur de se retrouver !

A mes amis,

A Pierre-Alban, pour nos voyages, nos soirées révisions, notre complicité, ton œil rieur. Merci de ton amitié fidèle et tes mots toujours juste.

A Margot, pour ta finesse et pour être toujours là. Merci de me sortir du monde médicale et de me faire toujours autant rire.

A Pauline, les 3 ans partagés rue Marengo ont permis de rendre plus douces les années d'externat. Merci de ta profonde amitié et de tes petites attentions (chouchoute !). A mon filleul Olivier et à Choufi !

A Marion, pour l'évasion outre-atlantique que tu m'offres à chaque coup de téléphone. Criss', qu'il est bon de voir que certaines choses ne changent pas malgré la distance !

Aux Chicas, Julie, Emna, Gweno, Caro partir 6 mois avec vous à l'autre bout du monde a été l'une des meilleures décisions de mon internat. Des moments inoubliables. Que tál el tiempo ?

A Flora, Marie et Anne-So venues s'expatrier avec moi à Lyon, pour tous les coca-light et verres de Croze-Hermitage partagés. Merci de votre soutien depuis maintenant 10 ans.

A mes amis marseillais : Gwena et Andrew, Marie-So et Nicoco, Alizée et Loïc, Bonobo et Yann, Astroud, Mariette, Thom et Tiph, Edouard et Hortense, Carole et Olivier, Pti moineau, Bobo, les ABMC, Caro et Thom, Céline ; pour tous les moments de labeurs, de vacances, de soirées passés ensemble. Merci pour votre amitié bienveillante.

Aux nordistes : pour nos souvenir de stage d'externe à l'hôpital Nord et nos pauses dans le « jardin d'hiver ».

A Chloé, Marion, Marine rencontrées pendant l'internat et qui m'ont accompagnées dans mes stages d'internes et mes soirées péniches.

A Lucie, qui m'a embarquée dans ce travail. 3 ans plus tard nous y sommes ! Nous avons partagé des longues heures de travail, des rires, des doutes, des centaines de coup de téléphone, des « mais mouline ! », des « tu as lu tes mails ? ». Merci pour ces échanges et pour ton sens de l'organisation !

REMERCIEMENTS DE LUCIE

A mes Maîtres de stages,

Monsieur le Docteur Aimé BUZY,
Madame le Docteur Sylvie FAYE-PASTOR,
Monsieur le Docteur Jacques LUCIANI,
Merci pour tout le savoir que vous m'avez transmis et votre accueil.

Aux médecins qui m'ont permis de débiter,

Les docteurs Philippe CATHERINE, Céline LE BIHAN, Pierre ROMAIN, Pascal et Françoise PENETRAT,
Lionel LASTIC, Géraldine OURGHANLIAN, Yves DUTEL et Marc ZARAGORI.
Merci de la confiance que vous m'avez portée dans mes débuts de remplaçante.

Aux équipes soignantes rencontrées pendant l'internat,

Au service des urgences d'Annonay, au service de pédiatrie de Saint-Julien-en-Genevois et plus particulièrement aux secrétaires qui ont égayé ce stage, au service de gériatrie de Bourg-en-Bresse, à l'UMA du Vinatier à Bron.
Merci pour tout ce que vous m'avez appris et de m'avoir accompagné dans les bons moments comme dans les mauvais.

A mes co-internes rencontrés dans chacun de mes semestres,

Merci d'avoir fait de ces stages des moments de partage, de bonne humeur et de soutien.

A ma famille,

Maman,

Merci de m'avoir accompagné pendant toutes ces années et pour ton soutien. Tu as toujours été là en cas de besoin et tu as été d'un immense secours.

Papa,

Merci d'avoir toujours cru en moi. Nous avons découvert ensemble pour la première fois la faculté de médecine, je me souviendrai toujours de ce jour, merci de m'avoir accompagné dans cette voie.

Je n'en serais pas là aujourd'hui sans vous.

Clément,

Malgré la distance tu as suivi de près les étapes de mes études et je sais que je pourrai toujours compter sur toi, merci.

Romain,

Merci pour ton aide au quotidien et pour tout le bonheur que tu m'apportes.

Aurélie,

Merci pour tous ces bons moments passés à Lyon et ailleurs. Tu es un petit rayon de soleil, toujours de bonne humeur. Tu m'as beaucoup aidé pendant toutes ces années et encore actuellement, notamment en m'accueillant chez « nous » !!

Olivier et Sophie,

Grâce à vous j'ai pu vivre dans un endroit charmant dans lequel je me sentais bien, merci.

A tous les membres de ma famille et plus particulièrement à ceux présents aujourd'hui.

A mes beaux-parents,

Merci pour votre gentillesse et votre accueil. Merci pour votre présence aujourd'hui.

A mes amis d'enfance,

Audrey,

Depuis le collège on ne se quitte pas, on s'est suivies et épaulées pendant toutes nos études. Malgré la distance je sais qu'on sera toujours là l'une pour l'autre. Merci pour toutes ces années d'amitié précieuse.

Sylvain,

Pour tous les bons moments que nous avons partagé depuis le lycée et que l'on partage encore.

A mes amies des débuts,

Marlène,

Merci de m'avoir aidé lors de mes débuts sur les bancs de la fac et merci pour toutes ces années d'amitié qui ont suivi.

Sophie P.,

Merci ma morue pour ces deux premières années qui n'ont pas été si terribles grâce à toi ! Tu as été d'un grand soutien et grâce à notre équipe de choc on a réussi à faire ce qu'on voulait.

Heureusement que je vous ai rencontré toutes les 2 en première année ! Un grand merci car sans vous je ne serais peut-être pas là aujourd'hui.

A mes amis d'externat,

Stéphanie, Cyndie, Pauline, Violaine, Claire, Clémence, Vivie, Céline, Cyrielle, Julie

Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble et ceux qui restent à venir !

A ma co-thésarde Sophie,

Je n'aurai pas pu choisir mieux comme binôme ! Merci d'avoir accepté de faire ce travail avec moi. Merci pour ta patience, ta bonne humeur et tes petits plats délicieux qui ont agrémenté ces week-ends de dur labeur !

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	23
I. INTRODUCTION.....	24
A. Vitamine D.....	24
1. Physiologie	24
2. Rôle.....	25
B. Hypovitaminose D	25
1. Définition.....	25
2. Facteurs de risque	26
3. Conséquences cliniques	27
4. Prévalence.....	28
5. Prise en charge	29
C. Douleurs musculo-squelettiques chroniques non spécifiques diffuses	30
1. Définition.....	30
2. Prévalence.....	30
3. Prise en charge et enjeux	30
D. Déficit en vitamine D et douleurs musculo-squelettiques chroniques non-spécifiques diffuses	31
II. OBJECTIFS	33
A. Objectif principal.....	33
B. Objectifs secondaires	33
III. MATERIEL ET METHODE	34
A. Type d'étude	34
B. La population étudiée	34
1. Critères d'inclusion.....	34
2. Critères de non inclusion.....	35
3. Participation simultanée à une autre recherche	36
4. Source de recrutement	36
C. Critères d'évaluation des résultats.....	36
1. Critère d'évaluation principal.....	36
2. Critères d'évaluation secondaires	37
D. Traitements	37
1. Traitement actif.....	37
2. Placebo	38
3. Conditionnement des unités thérapeutiques	38

4.	Distribution et stockage	39
5.	Traçabilité, récupération et destruction	39
6.	Observance.....	39
7.	Prise en charge et traitement la fin de l'étude.....	39
8.	Traitements associés	39
E.	Randomisation	40
1.	Moment de l'attribution	40
2.	Modalités de réalisation.....	40
F.	Règles d'arrêt définitif ou temporaire.....	40
1.	Arrêt de participation d'une personne à la recherche	40
2.	Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche.....	41
G.	Evènements indésirables (EI)	41
H.	Déroulement de l'étude (annexe 2)	41
1.	Investigations cliniques	41
2.	Investigations paracliniques	42
3.	Description des visites	43
I.	Gestion des données	45
1.	Cahiers d'observation.....	45
2.	Gestion informatique des données	46
3.	Archivage.....	46
J.	Analyse des données	46
1.	Justification de l'effectif	46
2.	Analyse	46
K.	Assurance qualité	48
L.	Aspects éthiques et légaux.....	48
1.	Notice d'information	48
2.	Consentement éclairé	48
3.	Confidentialité des données.....	48
4.	Soumissions réglementaires.....	49
5.	Curriculum vitae et signature du protocole	49
IV.	RESULTAT DE L'ETUDE PILOTE	50
A.	Médecins investigateurs et inclusions.....	50
1.	Caractéristique des médecins investigateurs	50
2.	Première campagne d'inclusion	50
3.	Deuxième campagne d'inclusion.....	51
B.	Diagramme de flux	52

C.	Caractéristiques de la population étudiée	53
1.	Caractéristiques cliniques.....	53
2.	Caractéristiques socio-démographiques	56
3.	Exposition solaire	57
4.	Alimentation.....	58
5.	Statut vitaminique de la population	59
D.	Critère de jugement principal : diminution du score général de la douleur	60
1.	Analyse principale	60
2.	Analyses secondaires.....	61
E.	Critères de jugement secondaires.....	62
1.	Autres items du BPI	62
2.	SF-36.....	65
3.	Consommation d'antalgiques.....	66
4.	Consommation de soins	66
F.	Résumé des résultats principaux de cette étude pilote	66
G.	Evènement indésirable.....	67
V.	DISCUSSION.....	68
A.	Validité Interne.....	68
1.	Forces de l'étude	68
2.	Limites et biais méthodologiques.....	69
3.	Perspective	71
B.	Validité externe	72
1.	Population de l'étude	72
2.	Protocole de supplémentation.....	73
3.	Outils de mesure	73
4.	Résultats	73
VI.	CONCLUSION.....	74
VII.	BIBLIOGRAPHIE	76
VIII.	ANNEXES.....	79

LISTE DES ABREVIATIONS

ARC	Attaché de recherche clinique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CPP	Comité de protection des personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
DMO	Densité minérale osseuse
DMSCND	Douleur musculo-squelettique chronique non-spécifique diffuse
ECR	Etude contrôlée randomisée
eCRF	Electronic Case report Form (cahier d'observation électronique)
EI	Evènement indésirable
EIG	Evènement indésirable grave
GRIO	Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses
HCL	Hospices Civils de Lyon
HTA	Hypertension artérielle
IMC	indice de masse corporel
LOCF	Last observation carried forward
MICI	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
PTH	parathormone
SEP	sclérose en plaque
UVB	ultraviolet B
VDR	Vitamin D receptor

I. INTRODUCTION

La vitamine D attire particulièrement l'attention de la communauté médicale et scientifique. Les publications sur l'hypovitaminose D, ses conséquences et l'intérêt de sa supplémentation se sont multipliées ces dernières années.

A. Vitamine D

1. Physiologie

Dans notre organisme, la vitamine D existe sous deux formes : vitamine D2 (ergocalciférol) et vitamine D3 (cholécalficérol). Les apports en vitamine D2 sont exclusivement alimentaires et limités à certains champignons peu consommés. Ils sont par conséquent négligeables. L'alimentation n'intervient qu'en faible proportion dans les apports en vitamine D3 (poissons gras, œufs...).

En réalité, la principale source de vitamine D3 provient de la synthèse cutanée sous l'effet de l'exposition solaire. La vitamine D3 est synthétisée dans la couche profonde de l'épiderme à partir d'un intermédiaire de synthèse du cholestérol, le 7-dehydrocholesterol. Sous l'effet des rayonnements UVB (longueur d'onde comprise entre 280 et 315nm), le 7-dehydrocholesterol se transforme en pré-vitamine D3 qui s'isomérisse ensuite rapidement en vitamine D3. La synthèse cutanée de la vitamine D3 dépend de la qualité des UVB et de la latitude géographique. Ainsi, en France, les conditions optimales de synthèse ne sont réunies que quelques mois par an (d'avril à octobre)(1).

La vitamine D (D2 et D3) est ensuite transportée dans le sang jusqu'au foie par la vitamin binding protein (DBP). Au niveau hépatique, elle subit une première hydroxylation pour devenir la 25(OH)D (calcidiol). Cette hydroxylation n'est pas régulée. La 25(OH)D n'est pas la forme active mais est considérée comme une forme de réserve. Elle doit bénéficier d'une seconde hydroxylation dans le rein, où elle devient la 1,25(OH)2D (calcitriol), forme active de la vitamine D. Cette hydroxylation est régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique (PTH, FGF23...).

Le terme de vitamine semble inapproprié car l'organisme est en mesure de la produire : on peut parler de pré ou pro hormone. La 1,25(OH)2D agit via un récepteur (VDR), que l'on retrouve à la surface de nombreuses cellules. La présence tissulaire quasi ubiquitaire de ce récepteur témoigne d'un probable rôle de la vitamine D dans l'homéostasie du corps humain, encore mal étudié et possiblement plus important que celui qui lui est actuellement conféré.

2. Rôle

Le maintien de l'homéostasie phosphocalcique est le rôle le plus établi de la vitamine D. Pour cela, la 1,25(OH)₂D agit sur trois tissus cibles (2) :

- au niveau intestinal, en augmentant l'absorption du phosphore et du calcium
- au niveau rénal, en adaptant l'élimination urinaire du calcium et du phosphore
- au niveau osseux en agissant sur les ostéoblastes permettant la production d'une cytokine (RANKL) stimulant la résorption par les ostéoclastes.

La vitamine D favorise le maintien de conditions optimales pour la minéralisation du tissu osseux.

Le VDR est présent dans de nombreux tissus (sein, prostate, cerveau, colon...) et certaines cellules immunitaires. Outre ce rôle dans la fonction immunitaire, la 1,25(OH)₂D serait impliquée dans de nombreux mécanismes qui régulent la prolifération et la différenciation cellulaire, l'apoptose et l'angiogenèse. Cependant, a contrario de son action phosphocalcique fortement démontrée, cet autre rôle reste encore à expliciter totalement et ses applications cliniques à démontrer.

B. Hypovitaminose D

1. Définition

Le taux de 25(OH)D, reflet de l'imprégnation vitaminique D, est retenu au plan international pour le dosage de la vitamine D. Les valeurs recommandées ont été établies selon les taux de 25(OH)D au-dessous desquels apparaissent des conséquences délétères pour la santé, en particulier au niveau osseux, lorsqu'apparaît une hyperparathyroïdie secondaire. Cette méthode est dite « health-based reference values ».

Il n'existe cependant pas de consensus ; selon les sociétés savantes les seuils d'hypovitaminose D varient de <20ng/ml à <30ng/ml (3).

Dans la littérature internationale, les seuils définis ci-dessous sont fréquemment retrouvés (4) :

Suffisance en vitamine D	30 à 100 ng/mL	75 à 250 nmol/L
Hypovitaminose D :	<30 ng/mL	<75 nmol/L
-Insuffisance en vitamine D	20.8 ng à 30 ng/mL	52 à 75 nmol/L
-Déficit en vitamine D	12 à 20.8 ng/mL	30 à 52 nmol/L
-Déficit sévère en vitamine D	<12 ng/mL	<30 nmol/L
-Vitamine D indétectable	<4 ng/mL	<10 nmol/L

En juillet 2011, le Groupe de Recherche et d'Information sur les ostéoporoses (GRIO) a recommandé les définitions suivantes (3) :

Taux recommandé	30 à 70 ng/mL	75 à 175 nmol/L
Insuffisance en vitamine D	10 à 30 ng/mL	25 à 75 nmol/L
Carence en vitamine D	< 10 ng/mL	< 25 nmol/L

Pour notre travail l'unité choisie est le ng/mL ; nous utiliserons le terme de déficit en vitamine D pour des valeurs comprises entre 10 et 20,8 ng/mL et de carence pour des valeurs inférieures à 10 ng/mL.

2. Facteurs de risque

Le statut vitaminique D dépend de facteurs génétiques et environnementaux. Des facteurs de risque d'hypovitaminose D ont ainsi été identifiés dans différentes études (5)(6)(7)(8)(9) :

- Age : l'hypovitaminose D est plus fréquente chez les personnes de plus de 60 ans (9). Chez l'enfant, cette hypovitaminose D a presque disparu grâce à la supplémentation systématique des nourrissons.
- Sexe : la grossesse, la multiparité, l'allaitement entraînent une surconsommation de Vitamine D pour assurer la calcification du squelette du bébé.
- IMC : les personnes avec un IMC supérieur à 24 kg/m² sont plus à risque de développer une hypovitaminose (9). Le tissu graisseux est un lieu de stockage de la vitamine D. Sa biodisponibilité diminue chez les personnes en surpoids.
- Phototype : plus le phototype selon Fyztpatrick est élevé, moindre est la synthèse cutanée de vitamine D.

- L'exposition solaire : le port de vêtements couvrants (6), un faible temps passé à l'extérieur, les saisons (période de janvier à mars) (8)(9), la latitude (8)(9) sont autant de facteurs associés à un taux de 25(OH)D bas.
- Certaines pathologies : la mucoviscidose, la maladie de Crohn, la maladie cœliaque ainsi que les chirurgies bariatriques, du fait de la malabsorption qui en résulte. Les insuffisances hépatiques sévères et l'insuffisance rénale entraînent quant à elles un défaut d'hydroxylation.
- Certains médicaments : les corticoïdes, certains anticonvulsivants, les diurétiques thiazidiques, certaines trithérapies et médicaments anti-rejet sont responsables d'une destruction des métabolites de la vitamine D.

Par conséquent, il convient de rechercher une hypovitaminose D en priorité chez les patients présentant ces facteurs de risque.

3. Conséquences cliniques

a) Conséquences musculo-squelettiques

- Minéralisation osseuse : un déficit sévère en vitamine D entraîne un rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte. Ces deux pathologies se caractérisent par un défaut de minéralisation osseuse, se manifestant cliniquement par des douleurs osseuses diffuses et une faiblesse musculaire. Un déficit moins profond favorise la survenue d'ostéoporose (diminution de DMO) par hyperparathyroïdie secondaire.
- Chute : Il existe un lien entre l'hypovitaminose D et le risque de chute. La supplémentation de 700 UI à 1000 UI/j semble réduire le risque de chute de près de 20% (10) . Ceci est d'autant plus vrai chez les femmes vivant en institutions (lié à une moindre force musculaire).
- Risque fracturaire : chez les personnes âgées vivant en institution ou à risque de fracture, une supplémentation vitamino-calcique diminue le risque de fracture de hanche et non-vertébrale (11).
- Musculaire : un déficit en vitamine D peut se traduire par des myalgies. Des études d'observation ont retrouvé une association entre hypovitaminose D et sarcopénie (12).
- Douleurs musculo-squelettiques : une association entre douleurs musculo-squelettiques chroniques diffuses et hypovitaminose D est retrouvée dans plusieurs études (13)(14)(15).

b) Conséquences extra-osseuses

Plusieurs études, essentiellement observationnelles, ont montré une relation entre l'hypovitaminose D et certaines pathologies « extra-osseuses » (16) : cancer colorectal, HTA, maladie cardio-vasculaire, allergies, maladies auto-immunes (SEP, MICI), diabète de type 2, maladie d'Alzheimer, infections respiratoires.

Toutefois association ne veut pas dire causalité. Les études d'interventions qui ont déjà été réalisées n'ont pas suffisamment de preuves pour montrer un tel lien.

4. Prévalence

L'hypovitaminose D dans la population adulte est prévalente.

En 2009, une revue de la littérature montre que l'hypovitaminose D est largement répandue dans toute la zone géographique étudiée (Asie, Europe, Moyen-Orient, Amérique du Sud et Océanie) (17).

L'enquête SUVIMAX, réalisée sur 1569 volontaires sains répartis dans toute la France montre que 14% de l'effectif présente un déficit sévère en vitamine D, 9% en région Rhône-Alpes (18).

L'étude ENNS 2006-2007 (Etude Nationale Nutrition santé) retrouve une hypovitaminose D chez 80.1% des 1587 participants ; 9% d'entre eux présentent un déficit sévère (8).

En 2016, 80.3% d'un échantillon de 892 français d'origine caucasienne en bonne santé sont en hypovitaminose D, dont 9.9% en déficit sévère (9).

De nombreuses études observationnelles ont été réalisées par le CUMG de Lyon depuis 2006. Elles montrent toutes une forte prévalence de l'hypovitaminose D chez des adultes en apparente bonne santé.

Le travail de thèse du Dr Belaïd sur les femmes portant des vêtements couvrants met en évidence un déficit sévère chez 82.5% d'entre elles (19). Dans l'étude VESTAL, en 2008, la prévalence du déficit sévère chez les femmes ne portant pas de vêtements couvrants s'élève à 39.3% contre 85.2% chez celles qui en portent (6). Cette prévalence reste élevée en fin d'été, comme le démontre l'étude VESTALE réalisée sur 168 femmes de 18 à 50 ans, puisque 82.7% sont en hypovitaminose D (90% de l'effectif ne portant pas de vêtements couvrants) dont 16.1% en déficit sévère (5). Les hommes ne sont pas épargnés : l'étude réalisée en 2009 par Le Dr Gérard concernant 281 hommes âgés de 19 à 59 ans montre que 94% d'entre eux sont en hypovitaminose D dont 27% en déficit sévère (7).

En 2012, une étude réalisée sur un plus grand échantillon de patients a permis d'évaluer le statut en vitamine D de deux populations de sujets adultes. Dans la première population, 853 patients

faisant un don de sang étaient considérés par ce mode de sélection en bonne santé. Pourtant la prévalence de l'hypovitaminose D est de 79%, dont 7.15% en déficit sévère. La deuxième population était composée de 1500 patients ayant consulté un professionnel de santé leur ayant prescrit une biologie, donc potentiellement exposés à un problème de santé. La prévalence de l'hypovitaminose D est de 85% dont 29% en déficit sévère (20).

5. Prise en charge

Traiter l'insuffisance en vitamine D par la seule augmentation des apports alimentaires est illusoire.

Aucun protocole thérapeutique de supplémentation n'est clairement établi, mais il existe de nombreuses stratégies thérapeutiques. L'utilisation de doses ponctuelles espacées est le plus souvent favorisée pour des raisons pratiques. Cette supplémentation consiste à prendre une « dose de charge » qui permet de corriger la carence, suivie d'un « traitement d'entretien » pour maintenir un statut optimal. Dans cette situation, on préfère utiliser la vitamine D3 à la vitamine D2. La vitamine D3, qui a une demi vie plus longue, permet le maintien d'un statut vitaminique satisfaisant plus longtemps (21). Cette différence d'efficacité n'a cependant pas été retrouvée lors de l'administration de doses journalières (22).

Un protocole de supplémentation a été proposé par Souberbielle inspiré des travaux de Holick. Les propositions du GRIO sont superposables (1,3,23) . Leur but est d'obtenir un taux sérique en vitamine D au-dessus de 30 ng/ml, puis de le maintenir (*tableau 1*).

Etape 1 : CORRECTION DE L'HYPOVITAMINOSE D

- Concentration de 25(OH)D < 20 ng/ml : 100 000 UI de vitamine D3 à J1, J15, J30 et J45.
- Concentration de 25(OH)D >20 ng/ml mais < 30 ng/ml : 100 000 UI de vitamine D3 à J1 et J15.

Etape 2 : MAINTIEN D'UN STATUT VITAMINIQUE OPTIMAL

Selon les préférences du patient et à adapter en fonction des taux de 25(OH)D mesurés sous traitement

- Soit 100 000 UI de vitamine D3 tous les un, deux ou trois mois
- Soit prise quotidienne de 800 à 4000 UI de vitamine D3 ou vitamine D2

Tableau 1 : Protocole de correction d'une hypovitaminose D selon Souberbielle (1)

Toutes ces propositions reposent sur la vitaminémie D. Or, les dernières recommandations préconisent de ne pas doser systématiquement le taux en 25(OH)D (exceptées certaines situations pathologiques précises), mais d'établir les facteurs de risque et de supplémenter à l'aveugle.

Le schéma de supplémentation doit prendre en compte l'âge, l'IMC et les habitudes d'exposition au soleil. Selon ces critères, le schéma peut se composer d'une ampoule de 100 000 UI tous les 3 mois à 3 ampoules de 200 000 UI à 15 jours d'intervalle suivi de doses d'entretien de 100 000 UI mensuelles.

C. Douleurs musculo-squelettiques chroniques non spécifiques diffuses

1. Définition

Le registre des résultats de consultation de la société française de médecine générale (SFMG) parle de douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées pour décrire un syndrome prévalent en soins premiers. Ce sont des douleurs touchant les os et/ou les muscles. Elles sont diffuses, généralisées, quotidiennes et évoluent depuis au moins 3 mois.

2. Prévalence

Une récente revue systématique et méta analyse concernant la prévalence des douleurs chroniques généralisées dans la population mondiale montre qu'il s'agit d'un problème fréquent, concernant un adulte sur dix (24).

En France, selon l'observatoire de la Société Française de Médecine Générale, les consultations liées aux douleurs chroniques musculo squelettiques représentent près de 5% des consultations en médecine générale.

3. Prise en charge et enjeux

Ce tableau, prévalent et atypique en soins premiers, pose un problème de prise en charge et l'efficacité des thérapeutiques prescrites est modeste. Demeurant souvent inexpliquées, elles génèrent une multiplication d'examen paracliniques, une surenchère de prescription de traitements coûteux, inutiles voire dangereux. Elles ont un retentissement important sur la qualité de vie des patients et sont responsables d'absentéisme. Aux Etats-Unis leur coût indirect a été estimé à plus de 50 milliards de dollars par an (25).

Ces douleurs musculo-squelettiques peuvent être en lien avec une hypovitaminose D. Cette étiologie est toutefois rarement évoquée en première intention et il existe un retard diagnostic important. En 2006, une étude menée sur des demandeuses d'asile souffrant de douleurs musculo-

squelettiques a montré un retard de 2.53 ans avant que le diagnostic de déficit en vitamine D ne soit posé (26).

Le diagnostic clinique d'hypovitaminose D est pourtant facile : il relève de l'observation et du recueil, par l'anamnèse, des facteurs de risque d'hypovitaminose. Sa prise en charge est économiquement peu coûteuse.

D. Déficit en vitamine D et douleurs musculo-squelettiques chroniques non-spécifiques diffuses

Une des premières études ayant montré un lien entre douleurs musculo-squelettiques et hypovitaminose D a été réalisée en 2002. Cent cinquante patients présentant des douleurs musculo-squelettiques non spécifiques chroniques ont été inclus dans un centre de soins primaires. Au total, 93% de ces patients avaient un déficit en vitamine D (moyenne : 12.08 ng/ml) (13).

En 2010, le statut vitaminique de 276 patients souffrant de douleurs osseuses non spécifiques a été comparé à un groupe contrôle de 202 patients. Chez les patients douloureux, le taux moyen de 25-(OH)D est significativement plus bas (23.8 +/- 29.1 ng/ml vs 33.1 +/- 28.4 ng/ml $p=0.0001$) et la proportion de déficit en vitamine D est plus important que dans le groupe contrôle (63.4% vs 36.1%, $p=0.0001$). Les résultats de cette étude montrent une association positive statistiquement significative entre la carence en vitamine D et les douleurs non spécifiques (OR :2.8, IC95%=1.1-6.6, $p=0.020$), particulièrement chez les femmes (27).

Une étude indienne rétrospective de 2016 incluant 135 patients présentant des douleurs musculo-squelettiques chroniques non spécifiques a retrouvé une prévalence importante d'hypovitaminose D chez ces patients : 58.5% des patients avaient un déficit en vitamine D et 36.3% une insuffisance (28).

Une étude de cohorte de 994 patients en apparente bonne santé recrutés en Allemagne et en Turquie montre que l'incidence des douleurs ainsi que leur durée sont corrélées avec un niveau bas de vitamine D ($p<0.0001$)(14).

En Rhône-Alpes, dans une étude d'observation interventionnelle, 49 patients issus de consultations en médecine générale ont été recrutés. Ils souffraient de douleurs musculo-squelettiques diffuses ou d'une fatigue inexpliquée associée à un déficit en vitamine D. Après intervention thérapeutique, une résolution totale des douleurs ou de la fatigue était observée chez 38.8% et une résolution partielle chez 38.7%. Une diminution concomitante et significative de la consommation d'antalgique ($p=0.002$) était observée (29).

Ces études observationnelles montrent toutes un lien entre DMSCND et vitamine D. Une étude d'intervention permettrait de montrer l'efficacité de la supplémentation en vitamine D sur ces douleurs.

Peu d'études contrôlées randomisées sur le sujet ont été retrouvées lors de notre recherche bibliographique. Elles sont très hétérogènes, à la fois sur le type de douleurs étudié, la dose de vitamine D donnée, la mesure des résultats et sur leurs qualités. Les résultats des ECRs sont discordants. Certaines suggèrent une efficacité de la supplémentation en vitamine D sur les douleurs musculo-squelettiques chroniques non spécifiques diffuses.

Entre 2008 et 2010 en Hollande, des médecins généralistes ont inclus 84 patients présentant des douleurs musculo-squelettiques chroniques et un déficit en vitamine D. Cette étude montre une amélioration significative des douleurs 6 semaines après traitement par rapport au groupe placebo (34.9% vs 19.5%, $p=0.04$) (30).

Une récente revue de la littérature avec méta-analyse ne permet pas de conclure de manière formelle sur l'efficacité de la vitamine D dans les DMSCND et invite à faire plus d'investigations (31). Elle conseille notamment pour les prochaines études de faire de la plainte douloureuse et de l'insuffisance en vitamine D deux critères d'inclusion nécessaires. Elle recommande aussi d'inclure des patients jeunes afin d'éviter les biais de confusion.

Notre hypothèse de travail est que la supplémentation en vitamine D chez les patients jeunes (âge inférieur à 55 ans) présentant des douleurs chroniques musculo-squelettiques non systématisées associées à un déficit en vitamine D permet de réduire la symptomatologie douloureuse. Du fait du lien établi dans différentes études observationnelles entre vitamine D et DMSCND et du manque d'ECRs, une étude contrôlée randomisée sur l'intérêt de la supplémentation en vitamine D des patients jeunes est utile, tout en respectant les recommandations de la méta-analyse sus citée.

II. OBJECTIFS

A. Objectif principal

Evaluer la faisabilité d'une étude à grande échelle.

B. Objectifs secondaires

Estimer chez des patients de 18 à 55 ans présentant un déficit en vitamine D et des douleurs musculo-squelettiques non systématisées, l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D *versus* placebo, à 3 mois, sur :

- La diminution de l'intensité des douleurs (critère de jugement principal de l'étude DOVID)
- L'évolution de l'intensité maximale et de l'intensité minimale des douleurs
- La diminution de l'impact des douleurs sur les activités quotidiennes
- La diminution de la consommation de médicaments à visée antalgique
- L'amélioration sur la qualité de vie mesurée par le questionnaire SF36.

III. MATERIEL ET METHODE

A. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude pilote, contrôlée, randomisée en double insu, réalisée sur un échantillon de 100 patients consécutifs, présentant de manière associée des douleurs chroniques musculo-squelettiques non systématisées et un déficit en vitamine D.

B. La population étudiée

Les patients étaient recrutés au cours d'une consultation en cabinet de médecine générale de la région Rhône-Alpes avec une période de suivi de 3 mois. La période d'inclusion a commencé le 17 janvier 2014 pour s'achever le 2 mai 2016.

Les patients étaient randomisés via un eCRF accessible en ligne via le web (solution EOL de la Société *Medsharing*). Cet outil associe une plateforme de randomisation et une base de gestion de données conforme aux recommandations BPC. La randomisation a été effectuée en 2 groupes parallèles et un traitement leur était alloué de la même manière aléatoire :

- Groupe 1 : supplémentation en vitamine D 3 (cholécalférol) per os 200 000 UI à J1, J15 et J 30, soit 600 000 UI sur un mois
- Groupe 2 : placebo de présentation identique et même modalité de prise

1. Critères d'inclusion

- Hommes et femmes
- Agés de 18 à 55 ans (compris)
- Consultant en ambulatoire leur médecin généraliste en région Rhône-Alpes, quel que soit leur motif de consultation
- Présentant des douleurs diffuses chroniques :
 - ✓ Douleurs musculo-squelettiques non systématisées (au moins deux localisations situées dans des cadrans contralatéraux), pour lesquelles un bilan étiologique avait été mené antérieurement et s'était révélé négatif : le bilan réalisé était à la discrétion du médecin généraliste en charge du patient, il devait permettre d'éliminer les anomalies biologiques et pathologiques citées en critères de non-inclusions dans le paragraphe suivant
 - ✓ Evoluant depuis au moins trois mois

- ✓ Objectivées pas un questionnaire type (**Annexe 1**)
- ✓ Avec ou sans prise de traitements à visée antalgique, en cas de prise de médicaments antalgiques, le type et la posologie à l'inclusion étaient renseignées
- Présentant un déficit en vitamine D objectivé par un taux de 25(OH)D < 20.8 ng/ml lors de la visite d'inclusion
- Sujet désireux et capable de donner un consentement éclairé et de respecter les exigences du protocole

2. Critères de non inclusion

- Patient ostéoporotique non traité ou présentant une ostéopénie connue non traitée
- Origine identifiée des douleurs : un bilan étiologique des douleurs devait être préalablement réalisé dans le cadre de la prise en charge courante et de la démarche étiologique du médecin généraliste prenant en charge le patient. Ce bilan devait permettre d'éliminer les étiologies suivantes :
 - ✓ Pathologies néoplasiques ou paranéoplasiques,
 - ✓ Douleurs post traumatiques,
 - ✓ Rhumatisme inflammatoire chronique (Polyarthrite rhumatoïde, Rhumatisme psoriasique et autre Spondylarthropathie),
 - ✓ Arthrose,
 - ✓ Syndrome Algodystrophique,
 - ✓ Fibromyalgie
- Patients présentant une pathologie intercurrente connue en cours à l'inclusion pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine D :
 - ✓ Insuffisance hépatique ou rénale,
 - ✓ Malabsorption dont maladie coeliaque, maladie de Whipple, dérivation intestinale, syndrome de l'intestin court et maladie inflammatoire de l'intestin,
 - ✓ Hypo/Hyper thyroïde ou hypo/hyper parathyroïde non contrôlée,
 - ✓ Cancer et lymphomes connus,
 - ✓ Maladies granulomateuses (sarcoïdose, silicose)
- Hypercalcémie actuelle ou passée
- Hypercalciurie actuelle ou passée
- Traitement par vitamine D au long cours ou au moins dans les 3 mois précédents l'inclusion
- Situation s'accompagnant d'une vulnérabilité accrue à l'hypercalcémie (arythmie ou maladie cardiaque connue, traitement par digitaliques, sujets souffrant de lithiase rénale)

- Grossesse (test urinaire) ou allaitement en cours
- Intolérance au produit testé ou à un des excipients
- Pathologie psychiatrique entravant gravement la compréhension
- Difficulté de compréhension du français oral
- Non affiliation à un régime de sécurité sociale
- Incapacité légale ou capacité légale limitée
- Refus du patient

3. Participation simultanée à une autre recherche

Afin de ne pas introduire de facteur de confusion, la participation à un autre protocole de recherche interventionnelle était interdite pendant la durée de l'étude.

4. Source de recrutement

Au total, 43 médecins généralistes ont été sollicités sur l'ensemble de la région Rhône-Alpes répartis en 27 centres investigateurs. Les inclusions ont été interrompues provisoirement de novembre 2014 à février 2015 en raison de la péremption des UT VERUM et placebo. Après accord du CPP pour le lancement de la 2eme campagne de recrutement, seul les 12 centres les plus actifs dans l'inclusion de patients ont été réapprovisionnés et 4 nouveaux centres ont été ouverts.

C. Critères d'évaluation des résultats

1. Critère d'évaluation principal

Il s'agissait d'évaluer à 3 mois l'intensité de la douleur en général, mesurée par l'item 5 de l'échelle Brief Pain Inventory (BPI).

Ce critère était analysé pour tous les patients inclus dans l'essai à 3 mois (J90+/-5) après l'inclusion, soit deux mois après la dernière dose de traitement.

Le BPI était un auto-questionnaire d'évaluation de la douleur validé en français. Il était expliqué aux patients lors de leur première visite d'inclusion par le médecin généraliste qui pouvait alors répondre à leurs éventuelles questions.

Les patients recevaient lors de la visite d'inclusion un cahier comprenant un questionnaire vierge pour chaque évaluation. Ils remplissaient ce cahier avec l'attaché de recherche clinique (ARC) lors d'entretiens téléphoniques à J1, J45 et J90.

L'ensemble des BPI était rempli avec l'aide de l'ARC ce qui permettait une meilleure reproductibilité des données.

2. Critères d'évaluation secondaires

- Les autres items d'évaluation de la douleur de l'échelle BPI mesurés à J1, J45 et J90 :
 - ✓ Intensité maximale de la douleur : item 3
 - ✓ Intensité minimale de la douleur : item 4
 - ✓ Intensité de la douleur au moment du remplissage : item 6
 - L'impact des douleurs sur les activités quotidiennes (item 9 du BPI) mesuré à J1, J45 et J90. Cet item évaluait la gêne occasionnée par les douleurs sur l'activité générale, l'humeur, la capacité à marcher, le travail habituel, les relations avec les autres, le sommeil, le goût de vivre.
 - La consommation de médicaments antalgiques (quantité, fréquence et durée). Ces données étaient recueillies à J1, J45 et J90 lors des entretiens téléphoniques par un questionnaire standardisé. Les noms, classes et posologies des traitements étaient recensés. Les patients devaient consigner sur leur cahier les modifications de leurs traitements antalgiques entre les remplissages des questionnaires.
 - La consommation de soin : consultations médicales et paramédicales, arrêts de travail. Ces données étaient recueillies lors des entretiens téléphoniques à J1, J45 et J90 par un questionnaire standardisé, précisant :
 - ✓ Le nombre de consultations
 - ✓ Le type de professionnel : paramédical ou médical, médecin généraliste ou spécialiste, spécialité
 - ✓ Le motif de consultation
 - ✓ Le nombre de jours d'arrêts de travail et le motif
- Le patient était invité à noter ces informations sur son cahier entre les appels.
- La qualité de vie était mesurée à l'aide du questionnaire de qualité de vie validé Short Form 36 (SF36) à J1 et J90.

D. Traitements

1. Traitement actif

a) *Nature du traitement*

Il s'agissait de Cholécalférol (vitamine D3), sous forme d'ampoule de 100 000 UI.

b) Fourniture

Le médicament expérimental était fourni gracieusement au Promoteur de l'étude par les laboratoires CRINEX®.

c) Modalités d'administration et dosage

La supplémentation en Cholécalférol était réalisée par voie orale en trois prises de 200 000 UI (2 ampoules) à J1, J15 et J30, soit une dose totale de 600 000 UI répartie sur un mois.

La première dose était prise après le remplissage du premier questionnaire J1. Pour les autres prises le patient recevait un SMS ou un e-mail de rappel par l'ARC le jour correspondant.

2. Placebo

a) Caractéristique

Le placebo était présenté sous forme d'ampoules identiques dans leur aspect et leur goût au traitement actif.

b) Fourniture

Les ampoules placebo étaient également produites par les laboratoires CRINEX®, habilités à ce type de production.

c) Modalités d'administration

Il était administré de la même manière que le Cholécalférol, par voie orale en trois prises de 2 ampoules à J1, J15 et J30, après le premier questionnaire et les rappels par SMS ou e-mail.

3. Conditionnement des unités thérapeutiques

Le conditionnement pour essai clinique, la libération et la distribution des unités thérapeutiques (vitamine D et placebo) étaient assurés par les laboratoires D2M Santé.

L'étiquetage du conditionnement primaire (ampoules) et du conditionnement secondaire (boîtes) était réalisé conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux) et de manière à respecter le double insu lors de l'attribution randomisée du traitement.

Les deux préparations étaient en tout point identiques entre le verum et le placebo (aspect, texture, conditionnement, étiquetage, aspect extérieur) de manière à les rendre totalement indiscernables.

Le conditionnement secondaire se présentait sous forme de boîtes contenant un chevalet pour 6 ampoules. Ainsi, chaque patient recevait une boîte contenant 6 ampoules.

4. Distribution et stockage

Les lots de traitement étaient distribués aux médecins investigateurs par D2M santé, distributeur agréé. Les traitements ne nécessitaient pas de conditions de stockage ou de transport particulier (conditions de conservation à température ambiante).

Des réapprovisionnements étaient réalisés en cours d'étude lorsque cela était nécessaire.

5. Traçabilité, récupération et destruction

La traçabilité des unités thérapeutiques était réalisée par une fiche de transmission au médecin investigateur, une fiche de délivrance à l'inclusion du patient et la récupération des unités thérapeutiques consommées ou non à la fin de l'étude.

A l'issue de l'étude (lors de la 2^{ème} et dernière consultation), le médecin investigateur récupérait les boîtes de traitement, incluant les unités thérapeutiques non consommées, et évaluait la compliance au traitement. Ces éléments étaient comptabilisés et détruits par le prestataire pharmaceutique.

6. Observance

Pour favoriser une bonne observance, des SMS ou e-mail, selon le choix du patient, lui étaient transmis pour lui signifier de prendre le traitement à J15 et J30.

L'observance était abordée par l'ARC lors des entretiens téléphoniques et le remplissage des auto-questionnaires avec le patient à J1, J45 et J90.

Les informations recueillies étaient confrontées au comptage des unités thérapeutiques retournées lors de la dernière visite.

7. Prise en charge et traitement la fin de l'étude

Le médecin investigateur jugeait de l'utilité de la prescription d'un traitement par vitamine D à la fin de l'étude en fonction du résultat du dosage de vitamine D réalisé à J90.

8. Traitements associés

Tout traitement nécessaire à la bonne prise en charge médicale du patient était autorisé hormis la prise de traitement contenant de la vitamine D, en dehors de celui fourni dans le cadre de l'étude.

E. Randomisation

1. Moment de l'attribution

L'allocation aléatoire se faisait lors de la visite d'inclusion par le médecin généraliste investigateur déclaré par une plateforme de randomisation informatisée : *Medsharing*.

2. Modalités de réalisation

La liste de randomisation était réalisée par le service de biostatistiques des Hospices Civils de Lyon. La randomisation était stratifiée par centre et selon le niveau de déficit en vitamine D (inférieur ou supérieur à 10 ng/ml) en deux bras : placebo versus Cholécalférol.

L'investigateur déclaré vérifiait que le patient répondait à tous les critères d'inclusion et à aucun des critères de non-inclusion. Il informait le patient de l'étude, lui remettait la note d'information et le formulaire de consentement à signer.

Ensuite, l'investigateur complétait le formulaire de demande d'Inclusion/Randomisation puis il procédait à la randomisation du patient par connexion Internet. La plateforme de randomisation confirmait l'inclusion du patient et lui délivrait un numéro d'inclusion dans l'étude et attribuait un numéro de traitement.

Le numéro de traitement préétabli était délivré pour chaque patient inclus, respectant le double insu quant au bras de traitement attribué. Le médecin investigateur possédait les boîtes de traitement et de placebo, avec un conditionnement identique. Il délivrait alors au patient inclus le traitement en fonction du numéro attribué, en lui donnant la consigne de ne pas commencer à prendre les doses de traitement avant le premier appel téléphonique permettant de remplir le premier questionnaire avec l'aide de l'ARC.

L'ARC qui effectuait les appels téléphoniques et le recueil des données était lui aussi en insu du groupe de traitement du patient.

F. Règles d'arrêt définitif ou temporaire

1. Arrêt de participation d'une personne à la recherche

En cas d'intolérance au traitement ou en cas de refus du patient de continuer l'étude, le traitement était interrompu. Tout arrêt temporaire ou définitif et son motif étaient documentés.

Les patients pouvaient retirer leur consentement et demander à sortir de l'étude à tout moment et quelle qu'en soit la raison. Dans ce cas les investigateurs devaient essayer d'en documenter les raisons.

L'investigateur pouvait également interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un patient à l'étude pour toute raison qui servait au mieux les intérêts de ce dernier, en particulier en cas d'évènements indésirables graves.

En cas de patient perdu de vue, l'investigateur ou les ARC mettaient tout en œuvre pour reprendre contact avec la personne.

2. Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

L'étude pouvait être interrompue prématurément en cas de survenue d'évènements indésirables inattendus, graves nécessitant une revue du profil de la stratégie.

En concertation avec l'investigateur principal, le promoteur se réservait le droit d'interrompre l'étude s'il s'avérait que les objectifs d'inclusion n'étaient pas atteints.

G. Evènements indésirables (EI)

Il s'agissait de toute manifestation nocive survenant chez un patient participant à l'étude, qu'elle soit apparemment liée ou non à la recherche ou au produit utilisé.

Il était qualifié de grave s'il présentait une nature négative pour le patient, avec un caractère certain de gravité (hospitalisation en réanimation, intervention chirurgicale, risque vital, décès).

La levée d'insu était envisagée en cas de survenue d'EIG ou en cas de situation nécessitant la connaissance du traitement alloué pour prendre en charge le patient.

Les EI étaient à déclarer par fax, à l'aide du formulaire présent dans le CRF médecin, au promoteur afin de déterminer le lien ou non avec la participation à l'étude.

H. Déroulement de l'étude (annexe 2)

1. Investigations cliniques

a) Consultations

Dans le cadre de l'étude, deux consultations étaient programmées avec le médecin généraliste investigateur : consultation d'inclusion C1 (J0) et consultation de fin d'étude C2 (J90+/- 5 jours).

Des données cliniques et concernant les habitudes de vie (ensoleillement et alimentation) étaient recueillies.

b) Appels téléphoniques et rappels par SMS ou e-mail

Des appels téléphoniques étaient réalisés par l'ARC à J1, J45 et J90 pour le recueil des questionnaires BPI, de suivi de la consommation de soins et d'antalgiques et de qualité de vie (SF36). Des rappels par SMS ou e-mail à J15, J30 et J75 étaient également réalisés.

2. Investigations paracliniques

a) Examens paracliniques à réaliser

(1) Avant l'inclusion

Pour être inclus, le patient devait avoir bénéficié d'un bilan initial décidé par le médecin généraliste dans le cadre des douleurs. Seuls les patients ayant réalisé un dosage de vitamine D dans le cadre de ce bilan et présentant un déficit pouvaient être inclus.

Ce bilan des douleurs relevait de la pratique courante et n'était pas conditionné par la présente étude : la recherche d'un déficit en vitamine D et des pathologies présentes parmi les critères de non inclusion faisait partie de la pratique courante devant un patient présentant des douleurs chroniques.

(2) Au cours du suivi

Dans le cadre du protocole, une prise de sang pour évaluation de la concentration sanguine de vitamine D était réalisée 50 à 70 jours après la dernière prise du traitement (soit J80 à J90 après l'inclusion). La prescription de cet examen était transmise au patient lors de la consultation d'inclusion. Les résultats de celle-ci devaient être disponibles à J90/100 lors de la consultation de fin d'étude (C2).

Les résultats du dosage étaient envoyés seulement au médecin investigateur, qui avait pris soin de préciser sur l'enveloppe « étude DOVID ».

Les résultats du dosage de vitamine D ne pouvaient être visualisés par le patient et son médecin généraliste qu'après le remplissage de l'ensemble des questionnaires.

b) Modalités de dosage de la vitamine D

(1) Type de dosage

Le dosage prescrit était un dosage sanguin de 25-(OH)-vitamine D totale= 25(OH) D2 (ergocalciférol) + 25(OH) D3 (cholécalfiérol).

Afin de s'assurer que la prescription porte bien sur la vitamine D totale (D2+D3), l'ordonnance pour le dosage de fin d'étude était disponible dans le CRF Médecin. Ainsi l'investigateur n'avait plus qu'à compléter le nom du patient.

(2) Laboratoire de réalisation des dosages et technique de dosage

Il était demandé au patient de réaliser le dosage à J80/90 dans le même laboratoire que le premier dosage afin d'assurer la comparabilité des dosages de vitamine D pour un même patient. Ce laboratoire correspondait au laboratoire habituel du patient, après vérification que celui-ci disposait d'une technique de dosage de vitamine D validée et reproductible.

3. Description des visites

Le suivi des patients dans l'étude comprenait :

a) C0 : visite de pré-sélection (hors étude)

Il s'agissait de la consultation au cours de laquelle le médecin recevait en consultation un patient présentant des douleurs musculo-squelettiques chroniques et prescrivait le bilan étiologique des douleurs.

Au cours de cette visite, le médecin pouvait présélectionner le patient pour l'étude, il prenait alors le temps de lui présenter l'étude, ses objectifs et son déroulement, en précisant que l'inclusion était conditionnée par les résultats du bilan effectué. Il répondait aux questions du patient et lui remettait la note d'information en lui précisant qu'il bénéficiait d'un délai de réflexion jusqu'à la visite d'inclusion.

Lors de la visite d'inclusion, le patient pouvait signer le consentement s'il acceptait de participer à l'étude (sous réserve de l'absence de critère de non inclusion).

b) C1 : Visite d'inclusion randomisation

Cette consultation médicale était réalisée par le médecin généraliste investigateur déclaré.

- Le médecin généraliste vérifiait l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion. En l'absence de critère d'exclusion et si le taux de vitamine D était inférieur à 20.8 ng/ml, le patient pouvait être inclus dans l'étude.
- Il répondait aux questions éventuelles du patient et recueillait son consentement éclairé, en lui précisant qu'il pouvait ensuite retirer son consentement à tout moment sans aucun préjudice ni conséquence sur la qualité de la prise en charge dont il bénéficiait.
- Il procédait à l'inclusion et à la randomisation instantanée en ligne du patient et lui remettait les unités thérapeutiques selon le numéro de traitement alloué suite à la randomisation.
- Les questionnaires « médecin » devaient être remplis dans le CRF médecin concernant les facteurs de risque d'hypovitaminose D, le temps d'ensoleillement, les habitudes alimentaires

(notamment consommation de poisson gras, calcium et aliments supplémentés), le mode de vie à l'inclusion.

- Le patient inclus recevait un cahier contenant :
 - ✓ Les différents questionnaires (SF36, BPI et questionnaire de consommation d'antalgiques) qui étaient remplis avec l'ARC par téléphone après la visite d'inclusion, à J45 et avant la fin de l'étude. Le médecin expliquait au patient ces questionnaires et répondait aux questions éventuelles du patient.
 - ✓ L'ordonnance de biologie (accompagnée de la facture pour le laboratoire) pour le dosage de la vitamine D en fin d'étude.
 - ✓ Les principales dates de l'étude : date prévue des appels, des prises de traitement, de réalisation du dosage de vitamine D et de la consultation de fin d'étude.
- La date de la consultation de fin d'étude était programmée lors de cette visite. Elle devait être prévue à J90+/-5 jours.

c) Un suivi téléphonique à J1, J45 et J90

Ce suivi téléphonique était assuré par l'ARC. Les appels étaient réalisés à J1 (dans les 3 jours suivant l'inclusion du patient), J45 (avec une tolérance de +/- 5 jours) et J90 (la veille ou le jour même de la consultation C2 de fin d'étude).

Au cours de ces appels téléphoniques, le patient remplissait avec l'ARC les questionnaires BPI, SF36 et consommation de soins et d'antalgiques. Une évaluation déclarative de l'observance était réalisée. Ces appels permettaient également de diminuer le nombre de perdus de vue, de rappeler aux patients la réalisation du dosage de vitamine D en fin d'étude et la dernière consultation C2.

Pour le recueil des données, l'ARC était en insu du bras de traitement du patient. L'ensemble des données recueillies était traité de façon anonyme en étant couvert par le secret médical. Le patient était averti de cette démarche et avait donné son consentement éclairé écrit.

d) Rappels par SMS ou e-mail J15, J30 et J75

- Des messages transmis par SMS ou e-mail, selon le choix du patient à l'inclusion, lui rappelaient à J15 et J30 de prendre son traitement, ce qui permettait d'améliorer l'observance durant l'étude.
- A J75, un rappel de la réalisation du dosage de vitamine D et de la consultation de fin d'étude était également réalisé.

e) C2 : Visite de fin d'étude

Cette consultation médicale était réalisée par le médecin généraliste investigateur déclaré.

- Il complétait les mêmes questionnaires « médecin ».
- Il recueillait les unités thérapeutiques vides (étuis, ampoules) et non consommées.
- Il prenait connaissance des résultats du dosage de vitamine D effectué à J80/90 après avoir recueilli l'ensemble des données.
- Selon les résultats du dosage il décidait de la nécessité de prescrire une supplémentation en vitamine D.
- La fiche de fin d'étude du CRF était remplie et la participation du patient était terminée.

I. Gestion des données

1. Cahiers d'observation

Trois documents permettaient de recueillir les informations :

a) Cahier d'observation médecin (annexe 3) :

Il contenait des documents :

- Règlementaire : le consentement du patient, la notice d'information du patient, le bordereau de déclaration d'évènements indésirables.
- Pour le recueil d'informations : questionnaires médecin C1 et C2, le bordereau de suivi des unités thérapeutiques
- Pour le déroulement pratique de l'étude : formulaire de sortie d'étude, formulaire de levée d'insu.

b) Cahier d'observation ARC (annexe 4) :

Il contenait le bordereau appel J1 informant sur les habitudes de vie, le questionnaire BPI, la consommation de soins, d'antalgiques et le SF36 ; le bordereau de suivi des rappels SMS/email à J15, J30 et J75 ; le bordereau appel à J45 avec le BPI, la consommation de soins et d'antalgiques et la date des prises des unités de traitement ; le bordereau appel J90 avec le BPI, la consommation de soins et d'antalgiques et le SF36.

c) Cahier patient (annexe 5) :

Il permettait au patient de suivre les étapes importantes de l'étude. Il lui était demandé de compléter les questionnaires lors des appels J1, J45 et J90, notamment le BPI, le SF36 et le recueil de la consommation d'antalgiques et de soins.

Il contenait également une carte de participant à l'étude précisant son identifiant et le numéro de lot qui lui était attribué.

2. Gestion informatique des données

Les données de l'étude étaient ensuite informatisées de façon codée et conformément à la loi informatique et liberté. La gestion informatique des données était assurée par le centre de coordination.

3. Archivage

Les documents et données essentiels de cet étude (protocole et annexes, formulaires d'informations et consentement originaux signés, documents de suivi, analyse statistiques et rapport final) devront être conservé 15 ans (arrêté du 11/02/2008).

J. Analyse des données

1. Justification de l'effectif

Le critère de jugement principal de cette étude était la diminution du score général de douleurs, évaluée par la différence des scores observées entre J1 et J90.

L'inclusion de 100 patients permettait de mettre en évidence avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5% une diminution de 2 points sur l'échelle des scores de douleur entre les deux bras avec un écart type de 3.

2. Analyse

a) Populations analysées

L'analyse statistique était réalisée à partir de l'ensemble des individus inclus.

b) Analyse principale

L'ensemble des analyses était réalisé en intention de traiter sans remplacement des données manquantes. Le seuil de 5% était retenu pour l'ensemble des tests comme statistiquement significatif.

- Analyse principale du critère de jugement principal (CJP) :

Le CJP était la diminution du score général de douleur entre J1 et J90. Une diminution de 2 points entre les deux bras avec un écart-type de 3 était considéré comme cliniquement significatif. La comparaison entre les deux groupes randomisés était réalisée par un test paramétrique de comparaison de moyennes (test de Student), si l'hypothèse statistique de normalité était acceptable. Dans le cas contraire, un test non paramétrique de rangs était utilisé (test de Wilcoxon).

- Analyse secondaire du critère de jugement principal (CPJ) :

L'analyse du CJP était complétée par une approche modélisée des résultats observés. Pour cela un modèle linéaire de régression était utilisé, dans lequel le facteur expliqué était la diminution du score général de douleur entre J1 et J90 pour chacun des patients inclus. Ce modèle était ajusté sur le niveau de déficit en vitamine D, défini en deux catégories : déficit (taux compris entre 20.8 et 10 ng/ml) et carence (taux <10ng/ml).

Au niveau individuel, si la réduction du score général de douleur était supérieure à 30% par rapport au niveau de douleur initial, nous considérons qu'il y avait succès thérapeutique à J90. La proportion de patients avec succès était comparée entre les deux groupes par un test du chi-deux.

- Analyse des critères secondaires de douleurs et des critères de gêne :

Le questionnaire BPI comportait d'autres critères sur la douleur comme le minimum et le maximum ressenti au cours de la dernière semaine, ainsi que la douleur instantanée. Afin d'obtenir une image globale du bénéfice apporté par le traitement, chacun de ces critères était décrit séparément (moyenne, écart-type, amplitude des douleurs) puis conjointement (moyenne de ces critères : item 3,4,5 et 6) désigné par le terme intensité de la douleur.

Les critères de gêne et de ressenti étaient décrits (moyenne, écart-type) pour les deux groupes puis comparés à l'aide de tests de comparaison de moyennes (Test de Student, Test de Wilcoxon).

- Analyse des autres critères secondaires :

Tous les critères secondaires faisaient l'objet d'une approche descriptive spécifique.

La consommation de médicaments était décrite à J1 et J90 séparément et en termes d'évolution. La proportion de patients consommant des antalgiques était estimée.

L'amélioration de la qualité de vie était évaluée à l'aide du SF36. Le questionnaire était décrit et analysé par item et de façon globale sous forme d'un score résumé.

c) Responsable de l'analyse

L'analyse statistique était réalisée par le pôle IMER des Hospices Civils de Lyon.

K. Assurance qualité

Un ARC mandaté par le promoteur veillait à la bonne réalisation de l'étude. Il vérifiait l'implication du médecin investigateur par la tenue des dossiers, la signature des documents sources et sa disponibilité lors des visites. Il vérifiait également l'éligibilité des patients inclus et s'assurait que tous les événements indésirables graves étaient bien déclarés.

Deux visites de monitoring ont été réalisées dans les centres investigateurs. Une visite avant le début de l'étude et une visite de clôture de centre à la fin de l'étude.

L. Aspects éthiques et légaux

1. Notice d'information

Seuls les patients ayant donné leur consentement par écrit pouvaient participer à l'étude. Ils avaient reçu au préalable une information orale et écrite de la part de leur médecin sur le but de cette étude, la durée de participation, les procédures suivies, les bénéfices et risques prévisibles, la confidentialité des données, la couverture par une assurance et la prise en charge des frais liés à cet essai.

L'ensemble des informations était résumé sur une note remise à chaque patient (**annexe 6**).

2. Consentement éclairé

Le formulaire de consentement était signé en deux exemplaires par le patient et le médecin investigateur. Une copie de ce document était remise à la personne participant à l'essai et l'investigateur devra garder le deuxième exemplaire dans ses archives pendant un minimum de 15 ans.

3. Confidentialité des données

L'ensemble des données recueillies était traité de façon anonyme en étant couvert par le secret médical. Sur les cahiers d'observation ou sur tous les autres documents soumis au promoteur, les patients devaient seulement être identifiés par leurs initiales et leur numéro d'étude.

Il était demandé aux investigateurs d'autoriser les personnes mandatées par le promoteur à l'accès direct aux dossiers médicaux originaux du patient pour la vérification des procédures de l'étude et des données.

4. Soumissions réglementaires

La promotion de cette étude était assurée par les HCL. Une assurance a été contractée par le promoteur pour couvrir sa responsabilité au terme de la loi, auprès de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle.

Le protocole de cette étude a été soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Est II et à l'ANSM pour autorisation, en accord avec la législation en vigueur du Code de la Santé Publique. La déclaration auprès de la Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été réalisée dans le cadre de la méthodologie de référence MR-001.

5. Curriculum vitae et signature du protocole

Avant de démarrer l'étude, l'investigateur principal devait fournir au promoteur une copie de son curriculum vitae personnel daté et signé ainsi que ceux de ses co-investigateurs.

IV. RESULTATS DE L'ETUDE PILOTE

Nous avons fait le choix de présenter les résultats de l'étude pilote, bien que ça ne soit pas notre objectif principal. La faisabilité d'une étude à grande échelle découle de ces résultats.

A. Médecins investigateurs et inclusions

1. Caractéristique des médecins investigateurs

43 médecins investigateurs, 22 femmes et 21 hommes, étaient répartis en 27 centres. 23 exerçaient dans le Rhône, 9 dans la Drôme, 4 dans l'Ain, 4 en Isère, 1 en Ardèche, 1 dans la Loire et 1 en Haute-Savoie (liste des centres en ANNEXE 7).

2. Première campagne d'inclusion

La première campagne d'inclusion s'est déroulée sur une période de douze mois, de décembre 2013 à novembre 2014. 24 centres investigateurs étaient concernés. Le premier patient a été inclus le 17 novembre 2014. Pendant cette période, 35 patients ont été inclus par 15 centres, impliquant 28 médecins généralistes. Le déroulement de cette première campagne d'inclusion est résumé dans la *figure 1*.

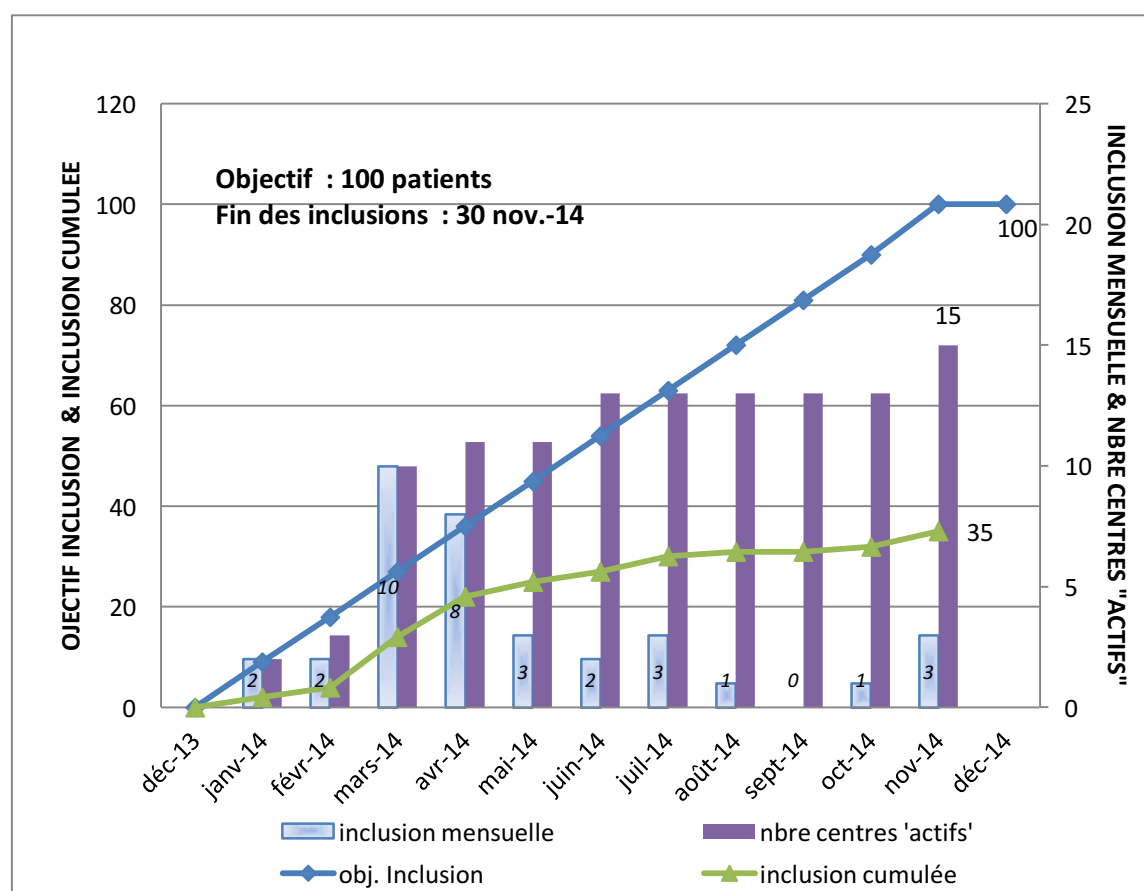


Figure 1 : Récapitulatif des inclusions lors de la première campagne

3. Deuxième campagne d'inclusion

La deuxième campagne d'inclusion a été réalisée sur une période de dix-sept mois, de février 2015 à juin 2016. 16 centres investigateurs étaient retenus, dont 4 nouveaux centres. Pendant cette deuxième période, 33 patients ont été inclus par 11 centres, impliquant 21 médecins généralistes (figure 2). Le dernier patient a été inclus le 13 avril 2016.

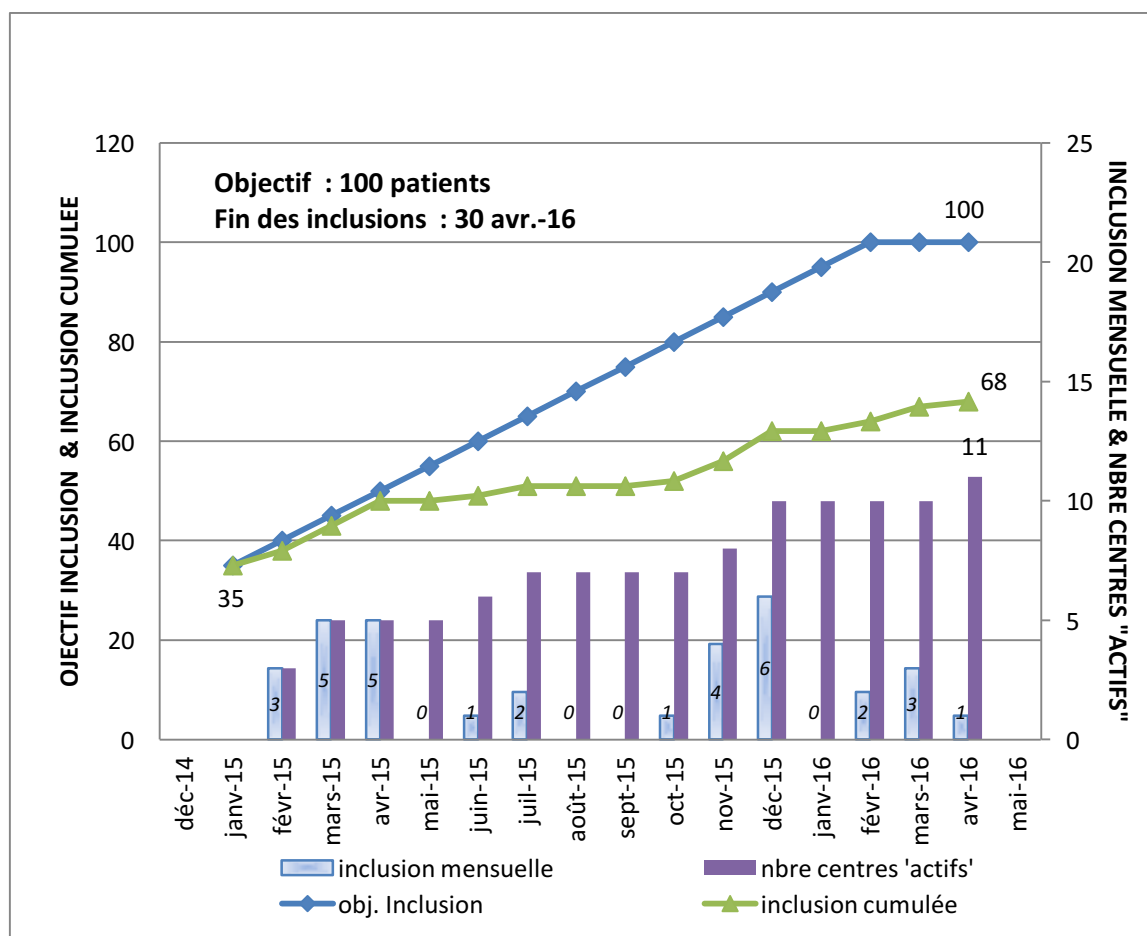


Figure 2 : Récapitulatif des inclusions lors de la deuxième campagne

B. Diagramme de flux

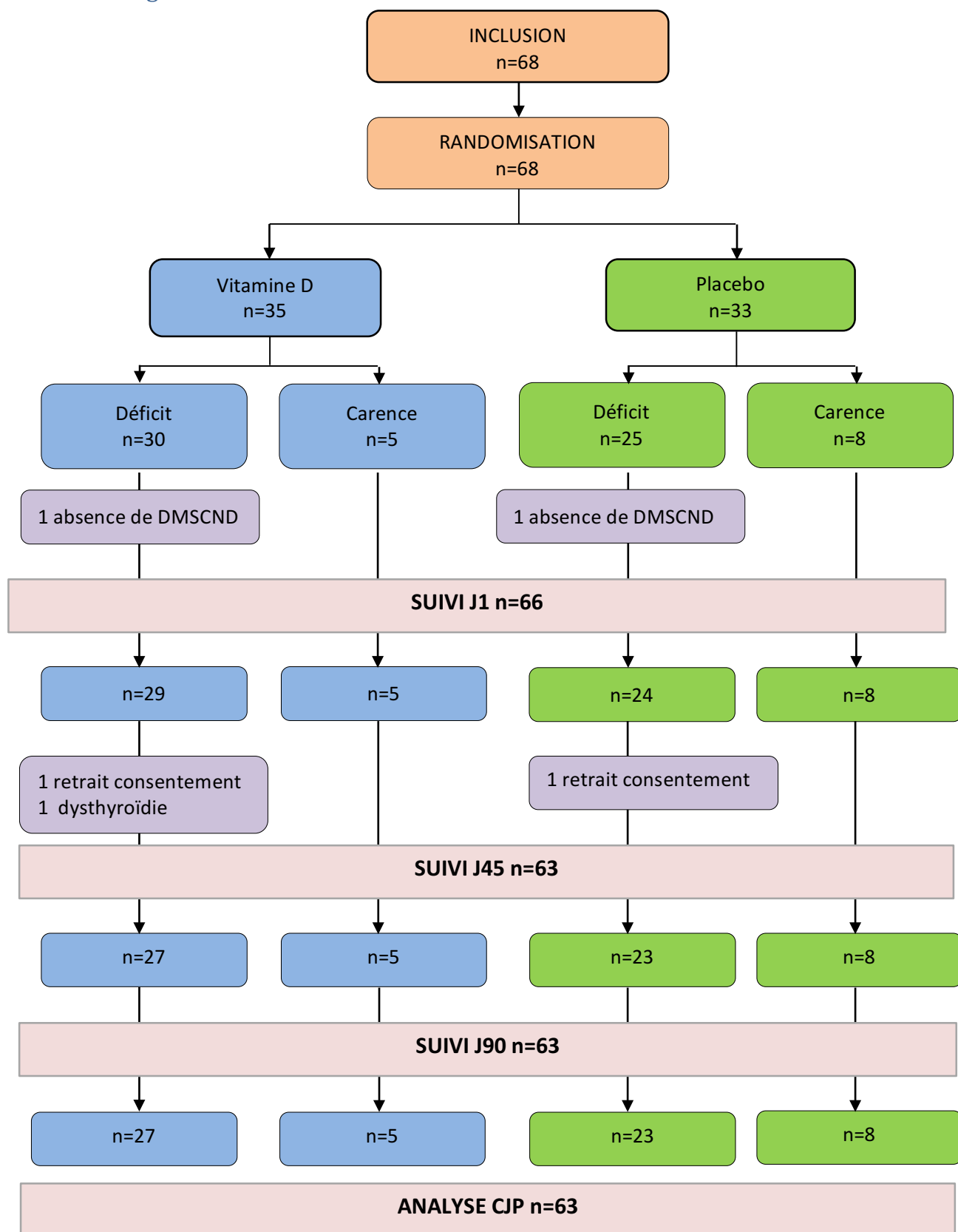


Figure 3 : Diagramme de flux

Plusieurs déviations aux protocoles ont été constatées lors de l'analyse des données :

- Dans le groupe placebo, 2 patients avaient été initialement randomisés dans la strate déficit, alors que leur taux de vitamine D était inférieur à 10 ng/ml.
- Un patient appartenant au groupe placebo (strate déficit) avait pris 8 ampoules : 6 ampoules de placebo et 2 ampoules de vitamine D.
- Un patient randomisé dans le groupe placebo (strate déficit) avait un taux de vitamine D à l'inclusion de 27,6 ng/ml.
- Pour un patient du groupe placebo il y a avait eu un délai de 37 jours entre sa randomisation et son premier questionnaire ARC ainsi que sa première prise de traitement.

Après discussion avec le comité scientifique, il a été décidé de les inclure.

C. Caractéristiques de la population étudiée

1. Caractéristiques cliniques

a) Age, sexe, IMC

	Total n=68	Vitamine D n=35	Placebo n=33
Age moyen (année)	41.2 ± 8.3	41.3 ± 8.1	41.1 ± 8.6
Femme n (%)	51 (75.0)	26 (74.3)	25 (75.8)
IMC n (%):			
< 18.5 (maigre)	3 (4.7)*	1 (3.1)†	2 (6.3)‡
18.5-24.9 (normal)	40 (62.5)*	21 (65.6)†	19 (59.4)‡
25-29.9 (surpoids)	11 (17.2)*	5 (15.7)†	6 (18.7)‡
≥30 (obésité)	10 (15.6)*	5 (15.6)†	5 (15.6)‡

* 4 données manquantes

† 3 données manquantes

‡ 1 donnée manquante

Tableau 2 : Répartition de l'âge, sexe et IMC par groupe

IMC	Vitamine D		Placebo	
	Déficit n=27	Carence n=5	Déficit n=24	Carence n=5
<18,5 n(%)	1 (3.7)	0 (0)	2 (8.3)	0 (0)
18,5-24,9 n(%)	19 (70.4)	2 (40.0)	15 (62.5)	4 (50.0)
25-29,9 n(%)	4 (14.8)	1 (20.0)	6 (25)	0 (0)
≥30 n(%)	3 (11.1)	2 (40.0)	1 (4.2)	4 (50.0)

Tableau 3 : Répartition par strate des IMC

b) Phototype

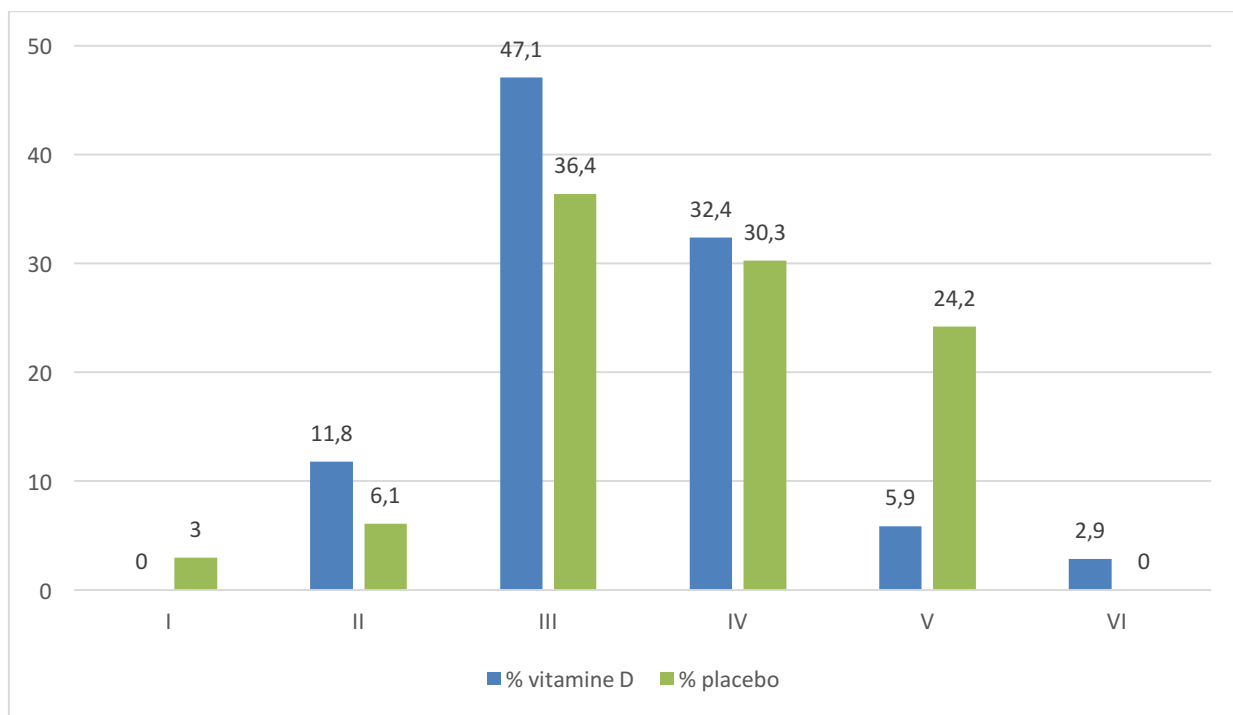


Figure 3 : Répartition des phototypes dans les groupes verum et placebo

Pour un patient, le phototype n'avait pas été renseigné.

c) Localisation des douleurs

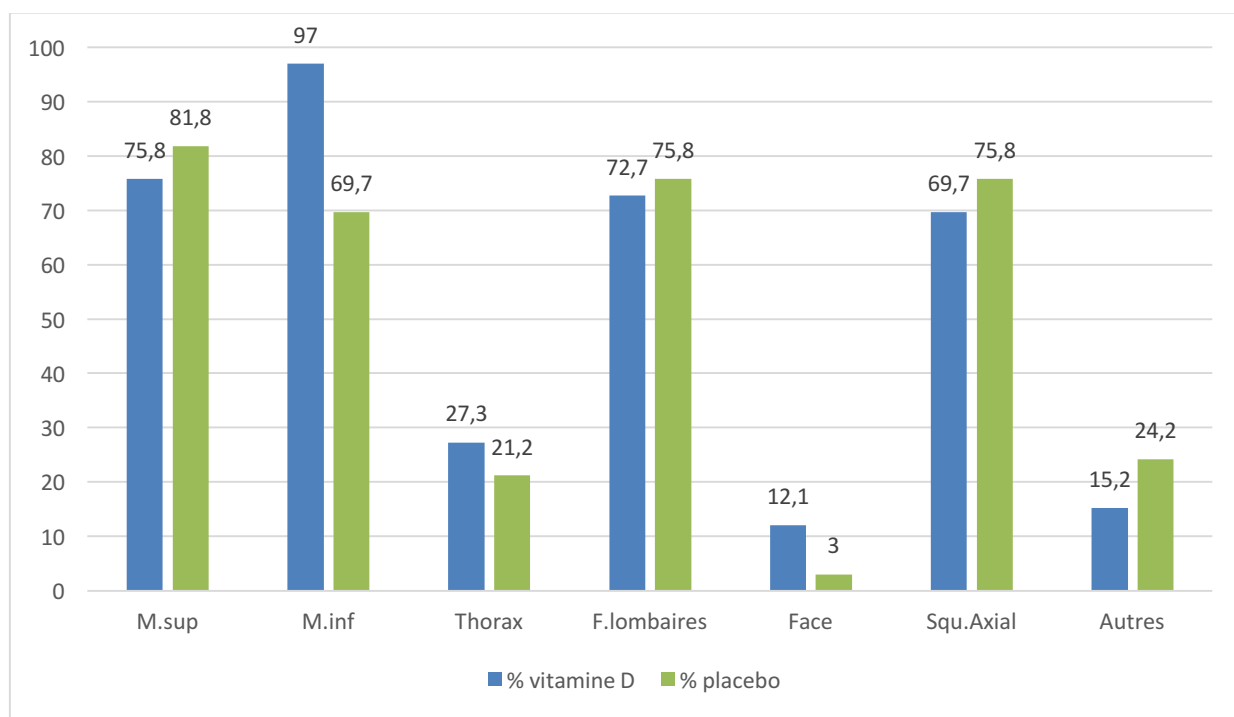


Figure 4 : Localisation des douleurs dans les groupes verum et placebo

La localisation des douleurs n'était pas renseignée pour 2 patients.

d) Signes associés

	Total n=66	Vitamine D n=33	Placebo n=33
Asthénie, n (%)	56 (84.9)	27 (81.8)	29 (87.9)
Céphalées non migraineuses, n (%)	33 (50.0)	17 (51.5)	16 (48.5)

2. Caractéristiques socio-démographiques

	Total n=68	Vitamine D n=35	Placebo n=33
Port de vêtements couvrants, n (%)	13 (19.1)	8 (22.9)	5 (15.2)
Visage couvert, n (%)	2 (2.9)	1 (2.8)	1 (3.0)
CMU, n (%)	5 (7.4)	3 (8.6)	2 (6.1)
Catégorie socio-professionnelle, n (%)			
Agriculteurs	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Artisan, commerçant, chef d'entreprise	3 (4.4)	0 (0)	3 (9.1)
Cadre, profession intellectuelle	12 (17.7)	5 (14.3)	7 (21.2)
Profession intermédiaire	3 (4.4)	2 (5.7)	1 (3.0)
Employé	27 (39.7)	18 (51.4)	9 (27.3)
Ouvrier	8 (11.8)	5 (14.3)	3 (9.1)
Retraité	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sans emploi	15 (22.1)	5 (14.3)	10 (30.3)

3. Exposition solaire

Un questionnaire sur le mode de vie des patients avait été réalisé afin d'évaluer leur exposition solaire supposée.

a) Logement

	Total n=65	Vitamine D		Placebo	
		Déficit n=28	Carence n=5	Déficit n=25	Carence n=7
Logement avec extérieur, n (%)	54 (83.1)	26 (92.9)	5 (100.0)	17 (68.0)	6 (85.7)

Tableau 4 : Proportion de patients vivant dans un logement avec extérieur

3 patients n'avaient pas renseigné si leur logement comportait un extérieur.

b) Travail

	Total n=65	Vitamine D		Placebo	
		Déficit n=29	Carence n=5	Déficit n=23	Carence n=8
Travail, n(%)					
En extérieur	10 (15.4)	6 (20.7)	0 (0.0)	4 (17.4)	0 (0.0)
Exposition entre 10 et 15h	5/10 (50.0)	3/6 (50.0)	0/0 (0.0)	2/4 (50.0)	0/0(0.0)

Tableau 5 : Exposition solaire supposée pendant le temps de travail

3 patients n'avaient pas renseigné s'ils travaillaient en extérieur.

c) *Loisirs et vacances*

	Total n=67	Vitamine D		Placebo	
		Déficit n=29	Carence n=5	Déficit n=25	Carence n=8
Loisir/ sport en extérieur, n (%)	37 (55.2)	15 (51.7)	3 (60.0)	16 (64.0)	3 (37.5)
Vacances, n (%) :					
Exposition > 1 semaine	35 (52.2)	17 (58.6)	0 (0.0)	14 (56.0)	4 (50.0)
Entre 10h et 15h	43 (64.2)	19 (65.5)	2 (40.0)	17 (68.0)	5 (62.5)
Bronzage volontaire	19 (28.4)	12 (41.4)	0 (0.0)	7 (28.0)	0 (0.0)
Coups de soleil	23 (34.3)	9 (31.0)	3 (60.0)	8 (32.0)	3 (37.5)

Tableau 6 : Exposition solaire pendant les loisirs et vacances

4. *Alimentation*

	Vitamine D		Placebo	
	Déficit	Carence	Déficit	Carence
Huile de foie de morue*	0.9 (4.6)	0	1.0 (5.0)	0
Poissons gras*	50.2(45.6)	65.3 (84.3)	46.0 (53.5)	42.7 (30.6)
Œufs*	9.4 (7.5)	15.0 (18.2)	11.1 (9.1)	9.2(6.8)
Abats, charcuterie*	7.9 (16.3)	8.1 (12.7)	5.4 (5.6)	8.4 (10.3)
Produits laitiers enrichis en vitamine D*	5.1 (12.8)	5.8 (12.1)	8.5 (14.3)	3.9 (10.4)
Huile enrichis en vitamine D*	6.7 (20.7)	0	6.5 (21.1)	1,6 (4.1)
Total	80.16	94.2	78.5	65.8

*apport moyen en µg (±écart-type)

Tableau 7 : Evaluation des apports alimentaires mensuels en vitamine D (µg)

A l'inclusion, 8.8% des patients traités par vitamine D consommaient des compléments alimentaires (n=3/34). Dans le groupe placebo, 12.1% de l'effectif avait pris des compléments (n=4/33).

5. Statut vitaminique de la population

A l'inclusion, la vitaminiémie D moyenne était de 14.4ng/ml (± 4.3). A la fin de l'étude, le taux moyen de vitamine D passait à 30.8 ng/ml (± 14.4).

		J1	J90
Vitamine D	<i>Moyenne $\pm$écart-type</i>	14.4 $\pm$ 3.6	41.3 $\pm$ 10.3
	<i>Médiane</i>	14.8	39.0
Placebo	<i>Moyenne $\pm$écart-type</i>	14.5 $\pm$ 5.1	19.6 $\pm$ 8.5
	<i>Médiane</i>	15.6	18.8

Tableau 8 : Evolution du taux de vitamine D (ng/ml) entre J1 et J90 par groupe

			J1	J90
Vitamine D	Déficit	<i>Moyenne $\pm$écart-type</i>	15.5 $\pm$ 2.4	42.1 $\pm$ 9.1
		<i>Minimum</i>	11.2	28.5
		<i>Maximum</i>	20	60.8
	Carence	<i>Moyenne $\pm$écart-type</i>	7.5 $\pm$ 0.8	37.3 $\pm$ 16.0
		<i>Minimum</i>	6.4	16.4
		<i>Maximum</i>	8.4	58.8
Placebo	Déficit	<i>Moyenne $\pm$écart-type</i>	16.6 $\pm$ 3.7	22.5 $\pm$ 7.9
		<i>Minimum</i>	11.2	8.4
		<i>Maximum</i>	27.6	43.6
	Carence	<i>Moyenne $\pm$écart-type</i>	7.8 $\pm$ 1.6	11.8 $\pm$ 3.4
		<i>Minimum</i>	5.2	7.6
		<i>Maximum</i>	9.6	15.2

Tableau 9: Evolution du taux de vitamine D (ng/ml) entre J1 et J90 par strate

29 des 32 patients (90.6%) du groupe verum ont normalisé leur taux de vitamine D (>30ng/ml) et 4 des 30 patients (13.3%) du groupe placebo.

D. Critère de jugement principal : diminution du score général de la douleur

1. Analyse principale

La question posée aux patients pour évaluer le critère de jugement principal était « quel chiffre décrit le mieux votre douleur en général ? » (item 5 du questionnaire BPI).

A l'inclusion, le score général de la douleur était en moyenne à 5.26 dans le groupe verum et 5.44 dans le groupe placebo.

La différence de ce score évaluée entre J1 et J90 était respectivement dans les groupes verum et placebo de -1.91 et -2.61.

La comparaison entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative (p=0.33).

BPI	Vitamine D			Placebo			p
	J1* n=34	J90* n=32	Delta n=32	J1* n=32	J90* n=31	Delta n=31	
Douleur en général	5.26 (1.60)	3.28 (2.08)	-1.91 (2.12)	5.44 (2.11)	2.87 (2.67)	-2.61 (2.75)	0.33

*moyenne(±écart-type)

Tableau 10 : Score général de la douleur

Les valeurs minimales et maximales de l'item 5 du questionnaire BPI sont présentés dans le tableau 11.

BPI	Vitamine D		Placebo	
	J1 n=34	J90 n=32	J1 n=32	J90 n=31
Douleur en général				
Minimum	1	0	1	0
Maximum	9	7	9	8

Tableau 11 : Valeurs minimales et maximales du critère « douleur en général »

2. Analyses secondaires

a) Analyses multivariées

Le critère de jugement principal avait été ajusté sur le niveau de déficit en vitamine D. Il ne ressortait pas d'association significative ($p=0.25$).

Un ajustement avait également été réalisé sur d'autres facteurs explicatifs, notamment l'âge, le sexe, l'IMC et le phototype. Aucune association n'était statistiquement significative.

b) Réduction du score général de la douleur >30%

	Vitamine D n=32	Placebo n=31	p
Patient avec réduction du score général de la douleur >30% * (%)	16 (50.0)	18 (58.1)	0.52

*entre J1 et J90

Tableau 12 : Analyse secondaire du critère de jugement principal

La comparaison du succès thérapeutique entre les 2 groupes n'était pas statistiquement significative ($p=0.52$).

E. Critères de jugement secondaires

1. Autres items du BPI

a) Critères « douleurs maximale », « douleur minimale », « douleur instantanée »

BPI	Vitamine D			Placebo			p
	J1* n=34	J90* n=32	Delta n=32	J1* n=32	J90* n=31	Delta n=31	
Douleur maximale	5.97(1.90)†	4.47 (3.05)	-1.32(2.86)‡	6.19 (1.96)	4.03 (3.54)	-2.23 (3.38)	0.44
Douleur minimale	2.26 (1.71)	1.84 (1.93)	-0.34 (1.73)	2.25 (2.25)	1.52 (2.05)	-0.68 (2.61)	0.75
Douleur instantanée	3.97 (2.49)	2.53 (2.49)	-1.44 (2.69)	3.38 (2.37)	2.45 (2.51)	-0.97 (2.66)	0.67

*moyenne(±écart-type)

† 1 donnée manquante (n=33)

‡ 1 donné manquante (n=31)

Tableau 13 : Item 3,4 et 6 du questionnaire BPI

Les valeurs minimales et maximales reportées par les patients pour chacun de ces items sont résumées dans le *tableau 14*.

BPI	Vitamine D		Placebo	
	J1	J90	J1	J90
Douleur maximale				
Minimum	2	0	3	0
Maximum	9	9	10	10
Douleur minimale				
Minimum	0	0	0	0
Maximum	6	7	8	8
Douleur instantanée				
Minimum	0	0	0	0
Maximum	8	8	8	9

Tableau 14 : Valeurs minimales et maximales des items 3,4 et 6 du questionnaire BPI

b) Intensité de la douleur

La moyenne des critères « douleur en général », « douleur maximale », « douleur minimale », et « douleur instantanée » étaient regroupée sous le terme « d'intensité de la douleur ».

	Vitamine D			Placebo			p
	J1* n=34	J90* n=32	Delta* n=32	J1* n=32	J90* n=31	Delta* n=31	
Intensité de la douleur	4.34 (1.50)	3.03 (2.15)	-1.26 (1.80)	4.31 (1.82)	2.72 (2.52)	-1.62 (2.41)	0.50

**moyenne(±écart-type)*

c) *Gêne et ressenti*

BPI	Vitamine D			Placebo			p
	J1* n=34	J90* n=32	Delta n=32	J1* n=32	J90* n=31	Delta n=31	
Gêne et ressenti							
Activité générale	5.03 (2.41)	3.22 (2.73)	-1.78 (2.81)	5.28 (2.58)	2.90 (3.23)	-2.35 (3.17)	0.63
Humeur	4.18 (2.91)	2.44 (2.49)	-1.56 (2.91)	4.81 (3.33)	2.00 (2.65)	-2.97 (3.16)	0.14
Capacité à marcher	3.47 (2.30)	2.16 (2.32)	-1.28(2.70)	3.22 (3.09)	1.45 (2.13)	-1.68 (2.81)	0.68
Travail habituel	4.50 (2.55)	2.59 (2.88)	-1.97 (2.96)	4.39 (3.07)†	2.03 (2.91) †	-2.23 (2.69)†	0.63
Relation avec les autres	2.67 (2.90)	1.81 (2.49)	-0.63 (2.32)	3.38 (3.41)	1.61 (2.54)	-1.87 (3.75)	0.04
Sommeil	3.65 (3.11)	2.69 (2.63)	-1.06 (3.37)	4.81 (3.32)	2.61 (3.24)	-2.06 (3.60)	0.13
Goût de vivre	2.88 (3.29)	1.47 (2.31)	-1.09 (2.81)	3.19 (3.43)	1.33 (2.31)†	-2.07 (3.33)†	0.20

*moyenne (± écart-type)

†1 donnée manquante (n=30)

Tableau 15 : Item 9 du questionnaire BPI

L'item 9 du questionnaire BPI permettait d'évaluer la gêne induite par la douleur et le ressenti du patient.

Dans chaque groupe et dans tous les domaines recensés, il y avait une diminution de la gêne entre J1 et J90.

Une différence statistiquement significative existait pour le critère relation avec les autres (p=0,04) en faveur du groupe placebo.

2. SF-36

L'impact des douleurs sur la qualité de vie des patients était évalué à l'aide du questionnaire SF-36 à J1 et J90.

Les deltas dans chaque dimension étaient tous à 0 ou proche de 0.

	Vitamine D		Placebo	
	J1* n=34	J90* n=32	J1* n=32	J90* n=31
Activités physiques (PF)	0.26 (0.14)	0.26 (0.14)	0.26 (0.14)	0.26 (0.14)
Limitations dues à l'activité physique (RP)	0.19 (0.06)	0.19 (0.06)	0.19 (0.06)	0.19 (0.06)
Douleurs physiques (BP)	0.08 (0.16)	0.08 (0.16)	0.07 (0.16)	0.08 (0.16)
Santé perçue (GH)	0.03 (0.13)	0.02 (0.13)	0.01 (0.12)	0.01 (0.12)
Vitalité (VT)	0.03 (0.12)	0.03 (0.12)	0.01 (0.11)	0.01 (0.11)
Vie et relation avec les autres (SF)	-0.01 (0.08)	-0.02 (0.12)	-0.04 (0.12)	-0.03 (0.12)
Limitations dues à l'état psychique (RE)	0.15 (0.08)	0.15 (0.08)	0.13 (0.07)	0.14 (0.1)
Santé psychique (MH)	-0.38 (0.14)	-0.38 (0.15)	-0.40 (0.14)	-0.40 (0.14)
Score résumé psychique (MCS)	47.87 (1.12)	47.88 (1.15)	47.65 (1.12)	47.68 (1.12)
Score résumé physique (PCS)	52.71 (1.12)	52.66 (1.13)	52.66 (1.18)	52.70 (1.16)

*moyenne(±écart-type)

Tableau 16 : Questionnaire SF-36

3. Consommation d'antalgiques

	Vitamine D		Placebo	
	J1	J90	J1	J90
Consommation d'antalgiques n(%)	25 (73.5)	18 (56.3)	20 (62.5)	15 (50.0)

Dans le groupe verum, 8 patients (25%) consommant initialement des antalgiques n'en consommaient plus à J90.

Dans le groupe placebo, 5 patients (16.67%) consommant des antalgiques à l'inclusion n'en consommaient plus à J90.

4. Consommation de soins

L'évaluation de l'évolution de la consommation de soins n'a pu être présentée dans ce travail.

F. Résumé des résultats principaux de cette étude pilote

A l'inclusion, les caractéristiques des patients des groupes vitamine D et placebo étaient globalement comparables : âge, sexe, IMC, phototype, port de vêtements couvrants, alimentation et consommation de compléments alimentaires.

Le taux moyen de vitamine D à l'inclusion était comparable pour les deux groupes (14.4 ± 3.6 ng/ml pour le groupe verum et 14.5 ± 5.1 ng/ml pour le groupe placebo).

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal entre le groupe vitamine D et le groupe placebo ($p=0.33$).

Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'était retrouvée pour les autres caractéristiques de la douleur (douleur minimale, douleur maximale, douleur instantanée).

Seulement la moitié des patients du groupe verum était considérée en succès thérapeutique alors que ce taux était de 58.1% pour les patients du groupe placebo. Toutefois cette différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.52$).

Une différence à peine statistiquement significative ($p=0.04$) était retrouvée sur le critère « relation avec les autres » en faveur du groupe placebo. Pour le reste des critères de gêne et ressenti, il n'existait aucune différence statistiquement significative.

Aucune évolution de la qualité de vie des patients n'était observée après 3 mois de suivi, aussi bien dans le groupe verum que dans le groupe placebo.

G. Evènement indésirable

Deux évènements indésirables, qualifiés de graves, avaient été déclarés au cours de l'étude.

Un patient avait présenté un décollement de rétine pendant le suivi, et un autre avait été pris en charge pour un anévrisme cérébral.

Selon les investigateurs et le promoteur, aucun de ces EI n'était lié à la recherche.

V. DISCUSSION

A. Validité Interne

Nous allons développer dans la validité interne de la discussion la réponse à notre objectif principal. Il était d'étudier, à l'aune de l'étude pilote, la faisabilité à grande échelle d'une étude d'intervention en double insu en soins premiers ambulatoire.

1. Forces de l'étude

a) Protocole et critères d'inclusion

L'étude DOVID était une étude multicentrique contrôlée, randomisée, en double aveugle, et du fait de bonne qualité méthodologique.

La population de l'étude était bien définie, conformément aux recommandations formulées dans la méta-analyse du Dr Nicol (31): la plainte douloureuse et le déficit en vitamine D (<20.8ng/ml) étaient des conditions nécessaires à l'inclusion.

Les patients étaient âgés de 18 à 55 ans. La limite d'âge supérieure était justifiée par le fait que les étiologies des douleurs musculo-squelettiques non systématisées se modifient après 55 ans. Cela permet d'avoir moins de facteurs confondants concernant l'étiologie des douleurs (arthrose, ostéoporose...).

b) Stratégie de supplémentation

Le protocole de supplémentation par 600 000 UI de vitamine D3 au total était suffisant pour permettre à 90.6% du groupe « vitamine D » de normaliser leur taux de vitamine D (>30ng/ml).

Dans sa conception, l'étude DOVID répond aux recommandations élaborées sur les essais concernant les nutriments (32).

c) Outils de mesure

Les moyens utilisés pour mesurer l'efficacité de la supplémentation de la vitamine D sur les douleurs étaient des échelles standardisées et validées (questionnaire BPI et SF36). Elles ont l'avantage d'être fiables et reproductibles (33).

d) Perdus de vue

La proportion de perdus de vue dans cette étude était de 7 % soit inférieure à 10%, ce qui permet de limiter les biais. Ceci a été possible grâce à un suivi rapproché d'une durée raisonnable.

2. Limites et biais méthodologiques

a) Recrutement et taille de l'échantillon

L'objectif d'inclusion était de 100 patients afin que les résultats de cette étude pilote puissent être statistiquement significatifs. Seuls 68 patients ont pu être randomisés et l'analyse a été réalisée sur 63 sujets. Il existe un manque de puissance du fait de la faible taille de notre échantillon.

L'étude d'observation interventionnelle réalisée en Rhône-Alpes en 2011 avait réussi à inclure 69 patients en 4 mois avec 20 perdus de vue (29). Pour DOVID, les médecins ont rencontré des difficultés pour inclure. Afin d'en connaître les raisons, les Dr Bellouere et Comtat ont réalisé un questionnaire auprès des médecins investigateurs en été 2014, soit 9 mois après le début de l'étude (34) .

Les principales raisons se résument en 3 catégories :

- Liées au protocole : perçu comme trop chronophage, compliqué et lourd. L'inclusion de patients représentait une surcharge de travail difficile à concilier avec une activité de cabinet de médecine générale souvent chargée. De plus, peu de patients regroupaient tous les critères d'inclusion.
- Liées aux médecins : difficultés à garder l'étude en mémoire, manque de temps. Certains avaient l'habitude de compléter les patients et ils ne répondaient plus aux critères d'inclusion.
- Liées aux patients : certains refusaient de participer à l'étude, préférant ne pas attendre pour avoir un traitement potentiellement efficace.

Après ce travail, une réflexion a été conduite et des mesures ont été prises afin d'optimiser les inclusions. Grâce à des amendements au protocole, le critère concernant l'âge a été élargi de 50 à 55 ans, de même celui concernant la consommation antérieure en vitamine D a été réduit de 6 à 3 mois (correspondant à la durée de présence de la vitamine D dans l'organisme après apport exogène). L'ARC a également été chargé de recueillir le questionnaire sur l'alimentation et l'exposition solaire afin de réduire les durées de consultation.

Ces difficultés d'inclusion peuvent aussi être expliquées par une forme de lassitude des médecins investigateurs déjà bien sensibilisés sur la vitamine D.

Dans le but de relancer les inclusions, nous avons rencontré chacun des médecins pour les informer de ces modifications et leur avons remis un triptyque récapitulant les points clés de l'étude

(rappel des critères inclusion/exclusion, des codes pour accéder à la plateforme de randomisation et numéro de téléphone en cas de questions ou de difficultés lors de l'inclusion).

Toutes ces mesures n'ont pas permis d'augmenter la fréquence des inclusions. De plus, celles-ci ont dû être interrompues 2 mois pendant l'hiver 2014/2015 du fait de la péremption des unités de traitement. L'hypovitaminose D est pourtant plus fréquente à cette période, ce qui aurait pu être propice aux inclusions. En raison d'un budget insuffisant, seuls 16 centres pouvaient être réapprovisionnés ; il a donc été décidé de garder les 12 centres les plus actifs et d'ouvrir de nouveaux centres avec des potentiels d'inclusion plus importants.

La prévalence des DMSND en soins premiers a pu être surestimée. La dernière estimation française (5%) a été réalisée en 2009 par la société française de médecine générale, par le biais de l'observatoire français de médecine générale, sous l'étiquette « douleurs non caractéristiques », sans en préciser l'étiologie. Il n'est pas répertorié dans la littérature scientifique francophone d'étude de prévalence sur les douleurs musculo-squelettiques non spécifiques excluant les fibromyalgies. Dans la littérature internationale, les évaluations de prévalence de douleurs diffuses chroniques (« chronic widespread pain ») incluent aussi la fibromyalgie (24).

Dans notre étude, les patients fibromyalgiques étaient exclus car il s'agissait d'un facteur confondant. Cela peut expliquer les difficultés de recrutement.

La principale limite de cette étude est le manque d'effectif et donc sa faible puissance, ce qui nous empêche de conclure sur l'intérêt de la supplémentation en vitamine D des patients douloureux chroniques.

b) Biais de confusion

Dans chacun des groupes, il existait une amélioration des douleurs après 3 mois de suivi. Ces résultats peuvent être en partie expliqués par l'évolution naturelle de celles-ci et le phénomène de régression à la moyenne.

Un autre facteur de confusion est lié au fait que la période d'inclusion, initialement planifiée sur 4 mois, a duré 29 mois. Les patients ont été suivis durant des saisons différentes à des périodes d'ensoleillement plus ou moins importantes. Cela explique la normalisation du taux de vitamine D en fin d'étude des 4 patients du groupe placebo. Ceux-ci pratiquaient un loisir en extérieur et ont tous été suivis aux printemps. Leur dosage de fin d'étude a eu lieu entre mi-juin et début juillet. Une amélioration de leur douleur pourrait alors être expliquée par leur changement de statut vitaminique.

c) Recueil et analyse des données

Les données recueillies étaient des données déclaratives pour l'alimentation, l'exposition solaire, la consommation de soins et d'antalgiques. Il n'était donc pas possible de les vérifier.

L'enquête alimentaire comportait des questions trop larges, elle ne recensait pas la quantité d'aliments consommés mais la fréquence. L'évaluation de l'apport en vitamine D a été difficile à estimer.

Certains paramètres n'ont pas été colligés, l'analyse statistique a été faite en intention de traiter sans remplacement des données manquantes.

Les consommations de soins (nombre de consultations médicales et paramédicales, quantification des jours d'arrêt de travail) n'ont pas été traitées dans notre travail de thèse, induisant un biais de report.

3. Perspective

L'étude DOVID est une étude de faisabilité. Son recrutement laborieux s'était étendu sur 29 mois contre les 4 mois initialement prévus. Elle a été arrêtée pour cette raison, bien que le recrutement théorique n'ait pas été atteint. Les résultats obtenus ne nous autorisent aucune conclusion clinique. Ils encouragent peu à la réalisation d'une étude de plus grande ampleur.

Une étude de prévalence des douleurs musculo-squelettiques chroniques non spécifiques diffuses serait un préalable afin d'estimer le potentiel réel d'inclusion.

L'étude DOVID est une étude ambitieuse, avec de nombreux objectifs. Si une étude de plus grande envergure est envisagée, il faut travailler sur deux points pour potentialiser les inclusions : le protocole et les médecins investigateurs. Les critères d'inclusion sélectifs sont justifiés et ne doivent pas être modifiés.

Le protocole doit être simplifié. Certaines données ne méritent pas d'être reportées, comme l'évaluation des apports alimentaires en vitamine D et les habitudes de vie concernant l'exposition solaire puisque le déficit en vitamine D est un critère d'inclusion nécessaire et que le statut vitaminique est contrôlé en fin d'étude.

Le SF-36 est peu exploitable dans cette étude sans doute à cause du faible effectif, ne montrant aucune différence entre J1 et J90 dans chaque groupe. L'échelle BPI prend en compte une dimension globale et psycho sociale importante dans l'évaluation des douleurs chroniques. Pour simplifier le protocole seule cette échelle de mesure pourrait être utilisée.

Pour optimiser les inclusions, il faudrait réaliser une étude multicentrique à l'échelle nationale, en sélectionnant des médecins intéressés par la recherche et susceptibles d'avoir une patientèle

répondant aux critères d'inclusion. Le recrutement des médecins intéressés pourrait se faire à l'aide d'un questionnaire préliminaire afin d'évaluer leur potentiel d'inclusion (estimation d'une prévalence des motifs de consultation pour DMSND, habitudes de supplémentation, tranche d'âge de la patientèle).

Du fait de leur charge de travail, les médecins ne pensent pas toujours à inclure. Pour DOVID, la communication était réalisée via une « newsletter » envoyée par mail (tous les 1 à 2 mois). Lors de visites sur sites, certains médecins nous ont rapporté qu'ils ne lisaient pas ces « newsletters ». Un rappel personnalisé par SMS pourrait être envisagé afin de les encourager à inclure.

En optimisant les inclusions, la période d'inclusion devrait être plus courte et se dérouler sur une même saison (de préférence en hiver). Cela améliorerait la cohérence des résultats.

B. Validité externe

Il existe peu d'ECRs sur l'efficacité de la supplémentation en vitamine D chez des patients douloureux. Au total seuls 3 essais aux qualités méthodologiques satisfaisantes et aux protocoles proches de DOVID ont été retenus pour discuter des résultats observés.

1. Population de l'étude

Comme notre étude, tous les essais avaient moins de 100 patients au total. La seule étude réalisée en médecine de ville a inclus 84 patients, avec 20 perdus de vue, sur une période de 2 ans avec un critère d'inclusion d'âge plus élevé : 18-60 ans (30). En 2004, une étude hospitalière américaine a inclus 50 patients sur une période de 3 mois. Les patients inclus avaient un âge moyen élevé (54.4+/- 11.7), entraînant un biais de sélection important (35). Dans une étude pilote, en Autriche, 30 patients ont été inclus sur une période d'un an (36). Dans ces deux dernières études les patients étaient recrutés en consultation mais aussi en utilisant des publicités, responsable également de biais de sélection. Dans ces trois ECRs, les patients fibromyalgiques n'étaient pas exclus, contrairement à notre étude.

La forte proportion de femmes incluses dans DOVID (75%) n'est pas surprenante si on la compare aux autres études. Dans l'étude de Schreuder, l'effectif était composé de 76.2% de femmes (30), Warner a inclus 98% de femmes (35) et Wepner 90% (36). Ceci est cohérent avec les résultats de la méta-analyse et revue systématique de 2016, qui retrouve une prévalence de ce type de douleur jusqu'à deux fois plus élevée chez la femme dans 14 articles internationaux (24).

2. Protocole de supplémentation

Dans notre étude, le protocole de supplémentation par 600 000 UI au total a permis la normalisation de 90.6% de la population traitée. Warner et Al. ont utilisé la même dose de supplémentation au total et ont obtenu 98% de normalisation dans le groupe « vitamine D ». Les patients de l'étude de Schreuder avaient reçu une dose de 150 000 UI de vitamine D ce qui n'avait pas fait augmenter suffisamment leur taux moyen de vitamine D (25.4ng/ml).

3. Outils de mesure

L'échelle EVA était le seul outil commun de mesure de la douleur dans les 3 ECRs. Cette échelle n'est pas la plus adaptée pour évaluer les douleurs chroniques. Un des auteurs a également utilisé l'échelle de Likert, la considérant comme plus fiable (30). Il s'agit d'un score verbal couramment utilisé pour la douleur qui est plus intuitif et donc plus applicable. Pour évaluer ce type de douleur il est important de prendre en compte des résultats fonctionnels globaux et psychosociaux, qui sont des paramètres que l'on retrouve dans le BPI. Cela permet d'obtenir une image globale du bénéfice apporté par le traitement.

4. Résultats

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative sur le critère « douleurs en général » entre le groupe vitamine D et le groupe placebo ($p=0.33$).

Ce résultat est en accord avec les données de l'étude de Warner, utilisant l'EVA comme critère de jugement, qui ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes après 3 mois ($p=0.915$)(35).

L'étude de Schreuder, dont la méthodologie se rapproche le plus de l'étude DOVID, montre une amélioration significative des douleurs 6 semaines après traitement par rapport au groupe placebo (34.9% vs 19.5%, $p=0.04$) selon l'échelle de Likert (30).

Dans notre étude, il n'existait aucune différence de score SF-36 à 3 mois, que ce soit pour le groupe vitamine D ou le groupe placebo. L'étude de Wepner est la seule étude à avoir utilisé cette échelle de qualité de vie. Leurs résultats sont similaires aux nôtres puisqu'ils ne retrouvent pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (score résumé physique, $p=0.812$; score de résumé psychique, $p=0.363$)(36).

Cependant, tous ces ECRs sont limités du fait de leur faible effectif et ne permettent pas de tirer de conclusions sur l'efficacité de la supplémentation en vitamine D des patients douloureux et déficitaires.

VI. CONCLUSION

L'hypovitaminose D est prévalente dans la population française. En 2016, l'étude VARIETE étudiait une population de 892 français en bonne santé : 80.3% des patients étaient en hypovitaminose D et 9.9% en déficit sévère.

L'observatoire de la société française de médecine générale, en 2009, a estimé à 5% la prévalence des douleurs musculo-squelettiques diffuses chroniques. Leur prise en charge diagnostique et thérapeutique est souvent problématique.

Plusieurs études observationnelles retrouvent un lien entre hypovitaminose D et DMSND. L'ostéomalacie induite en serait l'explication. Les études d'intervention contrôlées randomisées sont rares et hétérogènes.

L'étude DOVID (douleurs et vitamine D), lancée en 2013, est une étude pilote multicentrique, contrôlée randomisée en double aveugle, réalisée en soins premiers ambulatoires, dans la région Rhône-Alpes.

Elle avait pour objectif d'évaluer la faisabilité d'une étude à grande échelle. La population concernée était des patients de 18 à 55 ans présentant l'association suivante : douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées et déficit en vitamine D ($<20.8\text{ng/ml}$).

Cette étude aurait alors pour objectif de mesurer l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D *versus* placebo sur la diminution de l'intensité de ces douleurs, entre J0 et J90.

Au total, 68 patients ont été inclus et randomisés en deux groupes : vitamine D et placebo. Les patients du groupe vitamine D recevaient au total 600 000 UI. Cela avait permis de normaliser leur taux sérique pour 90.6% d'entre eux.

Le critère de jugement principal était la diminution du score de la douleur en général, à 3 mois, évaluée à l'aide de l'item 5 du questionnaire BPI. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe vitamine D et placebo ($p=0.33$).

La principale limite de l'étude pilote fut la difficulté à inclure. De 4 mois initialement prévue, la période fut portée à 29 mois. En raison de la péremption des unités de traitement, il a fallu organiser deux vagues d'inclusion, séparées d'une période de non inclusion, ce qui n'a pas facilité l'implication des investigateurs. Les inclusions ont été interrompues pour des raisons pragmatiques, bien que l'effectif théorique ne fût pas atteint. Si bien que l'effectif final était de 68 au lieu de 100 initialement prévu.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces difficultés. La réévaluation de la prévalence des DMSCND est un préalable car la dernière date de 2009. Les critères d'inclusion sont peut-être trop sélectifs mais garantissent la qualité de l'étude. Le protocole est jugé trop dense voire chronophage. Le potentiel d'inclusion des investigateurs, fonction de leur implication, est mal évalué.

Pour augmenter les inclusions, nous proposons une simplification du protocole, une étude nationale plus que régionale et une optimisation du mode de recrutement des investigateurs.

Le rôle de la vitamine D est clairement établi dans le métabolisme phosphocalcique. Son déficit sévère et prolongé est responsable de l'ostéomalacie. De plus, une implication de l'hypovitaminose D dans un cercle « extra-osseux » est de mieux en mieux documentée. C'est un traitement peu onéreux, avec une balance bénéfice risque favorable et bien accepté par les patients.

Ce travail a montré qu'une étude à grande échelle de supplémentation est certes possible, sous réserve des aménagements méthodologiques sus cités. Les résultats obtenus de l'étude pilote avec toutes les réserves qu'il se doit, ne représentent pas un argument « vendeur » auprès d'un promoteur ou financeur institutionnel.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. *Cah Nutr Diététique*. avr 2013;48(2):63-74.
2. De Jaeger C, Cherin P. Vitamine D : effets sur la santé . Recommandations de bon usage. *Médecine Longévité*. déc 2010;2(4):182-99.
3. 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 Médicale*. 1 juill 2011;40(7):673-82.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 6 juin 2011;96(7):1911-30.
5. Lablanqui J. Etude vestale: prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes âgées de 19 à 49 ans en fin d'été : étude des facteurs de risque et des conséquences cliniques de la carence en vitamine D [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2010.
6. Contardo-Bouvard G. Etude VESTAL: l'hypovitaminose D chez les femmes de 19 à 49 ans durant l'hiver : prévalence et facteurs de risque [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2008.
7. Gérard A. Prévalence et facteurs de risque de l'hypovitaminose D chez les hommes entre 19 et 59 ans qui consultent en médecine générale [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2009.
8. Vernay Michel, Sponga Marie, Salanave Benoît, Oléko Amivi, Deschamps Valérie, Malon Aurélie, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *BEH*. 24 avr 2012;189.
9. Souberbielle J-C, Massart C, Brailly-Tabard S, Cavalier E, Chanson P. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in healthy French adults: the VARIETE study. *Endocrine*. août 2016;53(2):543-50.
10. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 1 oct 2009;339:b3692.
11. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med*. 5 juill 2012;367(1):40-9.
12. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 déc 2003;88(12):5766-72.
13. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. déc 2003;78(12):1463-70.
14. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, et al. High prevalence of vitamin

- D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int.* août 2006;17(8):1133-40.
15. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cité 18 sept 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007771.pub3>
 16. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* janv 2014;2(1):76-89.
 17. Mithal A, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* nov 2009;20(11):1807-20.
 18. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 1997;7(5):439-43.
 19. Belaïd S. Prévalence de la carence en vitamine D chez les femmes portant des vêtements couvrants: étude pilote auprès de 96 femmes âgées de 18 à 49 ans de la région lyonnaise [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2006.
 20. Traisnel C. Statut en vitamine D de deux populations adultes rhônalpines une ayant consulté et une autre issue d'un don du sang. 2012.
 21. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2004;89(11):5387-91.
 22. 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.
 23. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 19 juill 2007;357(3):266-81.
 24. Mansfield KE, Sim J, Jordan JL, Jordan KP. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic widespread pain in the general population: PAIN. *Janv 2016;157(1):55-64.*
 25. Katz WA. Musculoskeletal pain and its socioeconomic implications. *Clin Rheumatol.* févr 2002;21 Suppl 1:S2-4.
 26. de Torrenté de la Jara G, Pécoud A, Favrat B. Female asylum seekers with musculoskeletal pain: the importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *BMC Fam Pract* [Internet]. déc 2006 [cité 3 janv 2017];7(1). Disponible sur: <http://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-7-4>
 27. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis.* 1 oct 2010;13(4):340-6.
 28. Nagarjunakonda S, Amalakanti S, Uppala V, Bolla HB, Daggumati R, Lavu H, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Chronic Non-specific Musculoskeletal Pain. *Musculoskeletal*

Care. 1 janv 2016;n/a-n/a.

29. Bodier E, Le Goaziou M-F. Effets de la correction d'un déficit en vitamine D sur les douleurs musculo-squelettiques de patients de 18 à 50 ans. [S.l.]: s.n.; 2011.
30. Schreuder F, Bernsen RMD, Wouden JC van der. Vitamin D Supplementation for Nonspecific Musculoskeletal Pain in Non-Western Immigrants: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med*. 11 janv 2012;10(6):547-55.
31. Nicol C, Le Goaziou M-F. Efficacité de la vitamine D versus placebo dans les douleurs musculo-squelettiques chroniques non-spécifiques diffuses: revue systématique et méta-analyse. [S.l.]: s.n.; 2015.
32. Heaney RP. Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev*. 1 janv 2014;72(1):48-54.
33. Tan G, Jensen MP, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain Off J Am Pain Soc*. mars 2004;5(2):133-7.
34. Comtat J, Bellouere C. Mise en place d'un projet de recherche en médecine générale: à partir de l'étude DOVID [Thèse d'exercice]. [Lyon, France]: Université Claude Bernard; 2014.
35. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. févr 2008;14(1):12-6.
36. Wepner F a, Scheuer R a, Schuetz-Wieser B a, Machacek P a, Pieler-Bruha E a, Cross HS b, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Pain*. févr 2014;155(2):261-8.

VIII. ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire type objectivant les douleurs diffuses chroniques

ANNEXE 2 : Déroulement de l'étude DOVID, résumé des principales étapes

ANNEXE 3 : Eléments du CRF du médecin investigateur

ANNEXE 4 : Eléments du CRF de l'ARC

ANNEXE 5 : Eléments du CRF du patient

ANNEXE 6 : Notice d'information patient

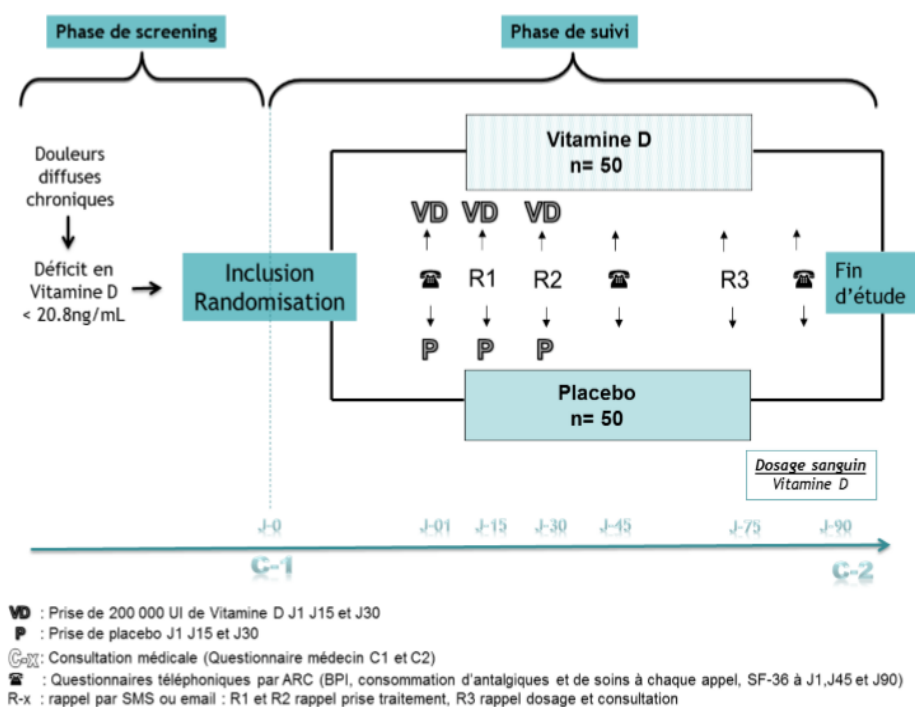
ANNEXE 7 : Liste des centres investigateurs et investigateurs médecins généralistes associés

ANNEXE 1 : questionnaire type objectivant les douleurs diffuses chroniques

I. Critères de douleurs musculo-squelettiques non systématisées chroniques selon la Société Française de Médecine Générale et le College of Rheumatology

	Oui	Non
1. Manifestations douloureuses à localisations multiples diffuses		
1.1. membres supérieurs	☐	☐
1.2. membres inférieurs	☐	☐
1.3. thorax	☐	☐
1.4. fosses lombaires	☐	☐
1.5. face	☐	☐
1.6. squelette axial	☐	☐
1.7. autre : précisez : _____	☐	☐
2. Caractérisation de la sensation douloureuse		
2.1. Gêne	☐	☐
2.2. Brûlure	☐	☐
2.3. Pesanteur	☐	☐
2.4. Elancement	☐	☐
2.5. autre : précisez : _____	☐	☐
3. Manifestation de la douleur		
3.1. Spontanée	☐	☐
3.2. à la palpation	☐	☐
3.3. à la mobilisation	☐	☐
3.4. à l'effort	☐	☐
4. Caractéristiques		
4.1. présence d'une ou de plusieurs irradiations :	☐	☐
4.2. précisez : _____	☐	☐
4.3. évolution par crises paroxystiques	☐	☐
4.4. avec périodicité régulière	☐	☐
4.5. manifestation uniquement nocturne	☐	☐
4.6. manifestation uniquement diurne	☐	☐
4.7. manifestation permanente	☐	☐
5. Signes associés		
5.1. Céphalées non migraineuses	☐	☐
5.2. Fatigue, asthénie	☐	☐

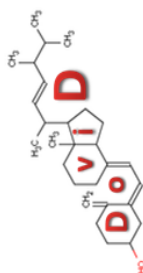
ANNEXE 2 : Déroulement de l'étude DOVID, résumé des principales étapes



Cahier d'observation médecin – Etude COVID

Cahier d'observation médecin – Etude DOVID

Patient : _____ / _____ / _____ / _____ / _____ / _____
N° de centre / N° du patient / nom + prénom



Etude DOVID

Douleurs chroniques et Vitamed D :
Un essai randomisé en médecine de ville

Cahier Médecin

Centre de coordination :	Dominique FOESSER Tél : 04.72.11.74.65 - Fax : 04.72.11.01.75 dominique.foesser@inserm.fr
Investigateur principal :	Pr Anne-Marie SCHOIT Pôle IMER – 162 avenue Lacassagne 69003 Lyon anne-marie.schoit@pethelaz@chu-lyon.fr
CLGE	Dr Christian DUPRAZ ; cdupraz@gmail.com
Promoteur :	Hospices Civils de Lyon, Quai des Célestins : 69002 Lyon Tél : 04.72.11.54.41 patricia.bardiere@chu-lyon.fr

Identification du patient

N° de centre : _____ Nom du médecin :
N° identifiant : _____ (n° du centre / n° dans la série 0 à 100 / Initiales patient (Nom Prénom))
Date d'inclusion : ____ / ____ / ____ (jj / mm / aa)

Cahier d'observation médecin – Etude DOVID

Patient: |||/|||/|||

Sommaire

Consignes pour remplir le cahier d'observation.....	p.2
Déroulement pratique de l'étude.....	p.3
Consultation 1.....	p.4
Inclusion - randomisation	p.5
Consentement.....	p.8
Questionnaires.....	p.10
Pochette pour résultats biologiques.....	p.16
Consultation 2.....	p.17
Questionnaires.....	p.18
Fin d'Etude.....	p.25
Levée d'insu.....	p.27
Evénements Indésirables.....	p.29

Consignes pour remplir le cahier d'observation

- Avant de remplir une fiche du cahier, **rabattez la couverture** (en fin de cahier) sous les 2 fiches autocollantes que vous désirez remplir, afin d'éviter d'inscrire les données sur d'autres fiches que celle concernée
- Remplissez les feuilles au **stylo à bille noir**
- Complétez l'**entête** sur chaque page en particulier le n° d'inclusion composé du N° de centre / N° du patient / initiale du patient
- Indiquez les dates sous forme jj/mm/aaaa
- Chaque erreur doit être barrée d'un trait, corrigée, paraphée et datée
- N'utilisez pas de correcteur
- Répondre à toutes les questions et compléter toutes les cases, mettre un 0 si besoin (ex : poids |_0_|_|_8_|_|_3_|_| kg).
- Quand une donnée est manquante, mettez :

NF pour Non Fait
 NA pour Non Applicable
 DM pour Donnée non disponible
 NC pour Non Connu

Consultation 1 = Inclusion

1. Date de la consultation (jj/mm/aaaa)
2. Dosage de vitamine D
- 2.1. Date du dosage de vitamine D (jj/mm/aaaa)
- 2.2. Taux de 25(OH)vitamine D (ng/mL) ou (nmol/L)
3. Dosage de la calcémie
- 3.1. Date du dosage de la calcémie (jj/mm/aaaa)
- 3.2. Calcémie (mmol/L) ou (mg/dL)
4. Laboratoire de réalisation du dosage de vitamine D (nom, ville) :

Attention
- un dosage de 25(OH)vitamine D > 20.8ng/mL (52 nmol/L) ou une hypercalcémie engendre la non – inclusion du patient.
- si le dosage de 25(OH)vitamine D a été réalisé depuis plus d'1 mois par rapport à la date d'inclusion, il est nécessaire de prescrire un nouveau dosage à faire réaliser dans les 7 jours.

Déroulement pratique de l'étude

J1	C-1 Inclusion par le médecin	- Signature du consentement - Questionnaires « médecin » - Randomisation - Remise du traitement et cahier patient - Faxer fiche inclusion
		- BPI et SF36 - Consommation d'antalgiques et de soins - 1 ^{ère} prise de 2 ampoules de traitement
J15 et J30	Rappels SMS ou mail	- Rappel de la prise de 2 ampoules de traitement
J45	Appel téléphonique	- BPI - Consommation d'antalgiques et de soins - Evaluation de l'observance
J75	Rappel SMS ou mail	- Rappel de la réalisation du dosage de vitamine D et de la consultation de fin d'étude
J80-90	Dosage sanguin de vitamine D	- A réaliser dans le même laboratoire que celui effectué avant l'inclusion
J90+/-5 jours	C-2 Fin d'étude par le médecin	- Questionnaires «médecin» - Levée d'insu et supplémentation Vitamine D si besoin - Fin d'étude
		- BPI et SF36 - Consommation d'antalgiques et de soins

Tableau 2 : Calendrier des évaluations de l'étude DOVID

C : Consultation, D : dosage sanguin, J : nombre de jours après l'inclusion

Important :
Afin de permettre le recueil des données, il convient d'expliquer au patient qu'il va être contacté par téléphone pour le recueil des données.

Consultation 1 - Critères d'inclusion

Critères d'inclusion		Oui	Non
1.	Age compris entre 18 et 50 ans	☐	☐
2.	Manifestations douloureuses musculo-squelettiques 2.1 Au moins 2 localisations situées dans des quadrants controlatéraux (hémicorps gauche/droit ou supérieur/inférieur) 2.2 Evolution depuis au moins 3 mois	☐	☐
3.	Déficit en vitamine D < 20.8ng/mL (52 nmol/L)	☐	☐
Critères de non inclusion		Oui	Non
4.	Traitement par vitamine D en cours ou dans les 6 mois précédents	☐	☐
5.	Grossesse ou allaitement	☐	☐
6.	Douleurs d'origine connue (Rhumatisme inflammatoire chronique, Arthrose, Algodystrophie, Fibromyalgie, Douleurs post-traumatiques)	☐	☐
7.	Ostéoporose ou ostéopénie non traitée	☐	☐
8.	Pathologies chroniques (Insuffisance hépatique, Insuffisance rénale)	☐	☐
9.	Malabsorption (maladie coeliaque, maladie de Whipple, dérivation intestinale, syndrome de l'intestin court, Crohn, RCH...)	☐	☐
10.	Hypo/hyper thyroïdite ou hypo/hyper parathyroïdisme non contrôlé	☐	☐
11.	Pathologie (para) néoplasique ou Cancer, lymphome	☐	☐
12.	Maladie granulomateuse (sarcoïdose)	☐	☐
13.	Hypercalcémie ou Vulnérabilité à l'hypercalcémie (arythmie ou maladie cardiaque connue, traitement par digitalique et sujets souffrant de lithiase rénale)	☐	☐
14.	Hypercalciurie	☐	☐
15.	Intolérance au produit testé ou à un excipient	☐	☐
16.	Difficulté de compréhension (liée à langue ou pathologie psychiatrique)	☐	☐
17.	Incapacité légale ou capacité légale limitée	☐	☐
18.	Non bénéficiaire de la Sécurité Sociale	☐	☐
19.	Refus du patient	☐	☐

Le patient est inclus si vous avez répondu OUI à tous les critères d'inclusion et NON à tous les critères de non-inclusion

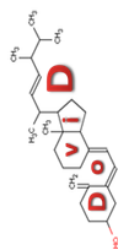
► Si inclusion possible :

- Donner la lettre d'information au patient si non fait précédemment**
Faire signer les consentements : en donner 1 exemplaire au patient et garder l'autre
Procéder à la randomisation du patient sur la plateforme informatique www.essaionline.com
Remplir la suite du cahier d'observation

Suite à la randomisation :

Indiquer le numéro de traitement :

✶ Coller l'étiquette de la boîte de traitement correspondante :



Consentement patient Etude DOVID

La loi 88-1138 du 20 Décembre 1988 modifiée par la loi du 9 août 2004 rend obligatoire le recueil de l'accord écrit des patients sollicités pour participer à toute recherche biomédicale.

C'est un tel accord qui vous est demandé ci-dessous, pour participer à l'étude intitulée :

Douleurs chroniques et Vitamine D : une étude randomisée en médecine de ville (DOVID)

Promoteur : Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 quai des Célestins,
69229 LYON cedex 02

Investigateur principal: Professeur Anne-Marie SCHOTT
Pôle Information Médicale Evaluation Recherche des Hospices Civils de Lyon
162, avenue Lacassagne
69424 LYON Cedex 03
Tél. : 04-72-11-53-71
Fax : 04-72-11-57-20
E Mail : anne-marie.schott-pethelaz@chu-lyon.fr

Je soussigné,, (NOM, Prénom), déclare que:

Le Docteur, médecin investigateur, m'a proposé de participer à une recherche clinique portant sur la supplémentation en vitamine D pour les douleurs musculo-squelettiques non systématisées.

Le Docteur, médecin investigateur, m'a clairement informé sur le déroulement et l'objectif de cette recherche biomédicale à laquelle il m'a été proposé(e) de prendre part librement. Cette recherche biomédicale est conforme au titre du Code de la Santé Publique, titre II du premier livre relatif aux recherches biomédicales.

- Des informations orales et écrites m'ont été données. Le but de cette étude, ses conditions, sa durée et les moyens mis en œuvre ainsi que ses contraintes et risques prévisibles m'ont été clairement présentés par le médecin investigateur.
- J'ai bien lu et compris les informations qui m'ont été fournies. Il m'a été donné suffisamment de temps pour lire la notice d'information et prendre ma décision. J'ai pu poser toutes les questions au sujet de l'étude et de la procédure et des réponses claires m'ont été données.
- Ma participation à cette étude est volontaire. Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je comprends qu'en signant ce consentement, je conserve tous mes droits garantis par la loi et que je peux décider à tout moment d'arrêter la poursuite de l'étude sans perdre aucun de mes droits et sans que cela ne compromette la qualité des soins que je recevrai. J'en informerais alors mon médecin le Docteur
- Je déclare sur l'honneur être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

- J'ai été informé que conformément à la réglementation en vigueur, ce protocole a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est II Bât 12, 5 Place d'Arsonval, 69003 Lyon (11/09/2013) et l'autorisation de L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (16/07/2013).

- J'ai été informé que le Promoteur de cette recherche biomédicale a contracté une assurance auprès de la Compagnie SHAM.

- Mon anonymat sera respecté tout au long de l'étude, aucune publication des résultats ne faisant apparaître mon identité. J'ai pris connaissance de mon droit d'accès, de rectification ou d'opposition des informations médicales me concernant. Les informations recueillies seront utilisées de manière strictement confidentielle. Elles ne pourront être consultées que par les organisateurs de l'étude et éventuellement par les représentants des Autorités de santé.

- J'accepte d'être contacté(e) téléphoniquement par le Docteur et de recevoir des rappels par SMS au N° Tél : / / /

- J'accepte de recevoir des rappels par e-mail à l'adresse suivante :@.....

- J'accepte également que des personnes mandatées par le Promoteur (Attachées de Recherche Clinique) puissent avoir accès à mes données personnelles et notamment à mes données médicales, à des fins de contrôle du déroulement de l'essai.

- J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 du 6 Janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et des lois subséquentes qui l'ont modifiée. En particulier, j'ai noté que je pourrai exercer mon droit d'accès (article 38 et 39) et de rectification (article 40) en m'adressant auprès de mon médecin, le Docteur

- Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au Professeur Anne-Marie SCHOTT dont le numéro de téléphone est le suivant : 04-72-11-53-71.

Fait à le / /

Nom et signature de l'intéressé(e)

L'investigateur confirme avoir expliqué à l'intéressé(e) ci-dessus nommé(e) la nature, les buts, les bénéfices et les désagréments potentiels de l'étude en question.

Date : / /

Nom et signature du médecin investigateur :

- En deux exemplaires, l'un destiné au participant, l'autre à l'investigateur -

8.1. Balcon, terrasse..... ☐ Oui ☐ Non

8.2. Jardin..... ☐ Oui ☐ Non

9. Exposition solaire pendant votre temps de travail

9.1. Travaillez-vous en extérieur ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui :

9.2. Temps passé en extérieur (h/j) | | | | | h | | | min

9.3. Exposition entre 10h et 15h ☐ Oui ☐ Non

9.4. Vêtement couvrant porté en permanence.....
☐ Oui ☐ Non

10. Exposition solaire habituelle en dehors du temps de travail et des vacances

10.1. Pratiquez-vous des activités de loisir (promenades, jardinage) ou un sport en extérieur ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui :

10.2. Nombre d'heures par semaine..... | | | | h | | min

10.3. Exposition entre 10h et 15h ☐ Oui ☐ Non

111. Exposition solaire lors du dernier été (de juin à septembre) et comportement vis-à-vis du bronzage

11.1.1. Nombre de semaines d'exposition au soleil.....

☐ < 1 sem ☐ > 1 sem

11.2. Lieu(x) d'exposition :

11.2.1. Mer/Lac ☐ Oui ☐ Non

11.2.2. Montagne..... ☐ Oui ☐ Non

11.2.3. Campagne ☐ Oui ☐ Non

11.2.4. Ville..... ☐ Oui ☐ Non

11.3. Zone exposée :

11.3.1. Tête..... ☐ Oui ☐ Non

11.3.2. Tête/Bras/Jambes..... ☐ Oui ☐ Non

11.3.3. Corps entier..... ☐ Oui ☐ Non

11.4. Vous êtes-vous exposé entre 10h et 15 h ? ☐ Oui ☐ Non

11.1.5. Vous êtes-vous exposé volontairement pour bronzer ?

..... ☐ Oui ☐ Non

11.6. Avez-vous bronzé ?

Beaucoup..... ☐

Modérément.....☐

Peu.....☐

Pas du tout.....☐

11.7. Avez-vous eu des coups de soleil ? ☐ Oui ☐ Non

11.8. Vous êtes-vous protégé lors de vos expositions solaires avec :
11.8.1. Crème d'indices de protection solaire > 15.....

1. Crème d'indices de protection solaire > 15..... ☐ Oui ☐ Non

11.8.2. Casquette/chapeau..... ☐ Oui ☐ Non

11.9. Avez-vous effectué des UV en cabine depuis 3 mois ? ☐ Oui ☐ Non

II. Données du patient

1. Poids [kg]..... |__| |__| |__|

III. Exposition solaire

2. Exposition solaire pendant votre temps de travail

2.1. Y a-t-il eu des modifications depuis le début de l'étude
☐ Oui ☐ Non

☞ **S'il n'y a pas eu de modifications passez à la section 3, s'il y a eu des**

modifications, précisez :

2.2. Travaillez-vous en extérieur ? ☐ Oui ☐ Non

☞ Si oui :

2.3. Temps passé en extérieur (h/j) |__| |__| h |__| |__| min

2.4. Exposition entre 10h et 15h ☐ Oui ☐ Non

2.5. Vêtement couvrant porté en permanence.....
☐ Oui ☐ Non

3. Exposition solaire habituelle en dehors du temps de travail et des vacances

3.1. Y a-t-il eu des modifications depuis le début de l'étude
☐ Oui ☐ Non

☞ **S'il n'y a pas eu de modifications passez à la section 4, s'il y a eu des**

modifications, précisez :

3.2. Pratiquez-vous des activités de loisir (promenades, jardinage) ou un sport en extérieur ? ☐ Oui ☐ Non

☞ Si oui :

3.3. Nombre d'heures par semaine..... |__| |__| h |__| |__| min

3.4. Exposition entre 10h et 15h ☐ Oui ☐ Non

4. Exposition solaire en dehors du travail

4.1. Depuis le début de l'étude vous êtes-vous rendu dans une zone ensoleillée ? ☐ Oui ☐ Non

☞ **S'il n'y a pas eu de vacances en lieu ensoleillé (ski ou plage) passez à la**

partie 4.10, sinon, précisez :

4.2. Nombre de semaines d'exposition au soleil
☐ < 1 sem ☐ > 1 sem

4.3. Lieu(x) d'exposition :

4.3.1. Mer/Lac..... ☐ Oui ☐ Non

4.3.2. Montagne..... ☐ Oui ☐ Non

4.3.3. Campagne..... ☐ Oui ☐ Non

4.3.4. Ville..... ☐ Oui ☐ Non

4.4. Zone exposée :

4.4.1. Tête..... ☐ Oui ☐ Non

4.4.2. Tête/Bras/Jambes..... ☐ Oui ☐ Non

4.4.3. Corps entier..... ☐ Oui ☐ Non

4.5. Vous êtes-vous exposé entre 10h et 15 h ? ☐ Oui ☐ Non

4.6. Vous êtes-vous exposé volontairement pour bronzer ?
☐ Oui ☐ Non

4.7. Avez-vous bronzé ?

Beaucoup..... ☐

Modérément..... ☐

Peu.....
Pas du tout.....

- 4.8. Avez-vous eu des coups de soleil ? Oui Non
4.9. Vous êtes-vous protégé lors de vos expositions solaires avec :
4.9.1. Crème d'indice de protection solaire > 15 Oui Non
4.9.2. Casquette/chapeau..... Oui Non
4.10. Avez-vous effectué des UV en cabine depuis le début de l'étude ? Oui Non

IV. Alimentation – Evaluation des apports alimentaires en vitamine D (Source CIRQUAL ANSES 2012)

1. Y a-t-il eu des modifications depuis le début de l'étude ? Oui Non
S'il n'y a pas eu de modifications passer à la section V Dosage de vitamine D, s'il y a eu des modifications, précisez

2. Consommez-vous ?

Consommez-vous	Combien de fois/semaine	Combien de fois/mois
2.1. Huile de foie de morue ☐ Oui ☐ Non si oui		
2.2. Poissons : Sardines, saumon, hareng, truite, anguille, thon, ☐ Oui ☐ Non si oui		
2.3. Œufs ☐ Oui ☐ Non si oui		
2.4. Abats et charcuterie (lardons) ☐ Oui ☐ Non si oui		
2.5. Produits laitiers enrichis en vitamine D ☐ Oui ☐ Non si oui		
2.6. Huile enrichie en vitamine D ☐ Oui ☐ Non si oui		

2.7. Prise de complément alimentaire dans les 3 mois
☐ Oui ☐ Non
Si oui :
Lesquels

Fin d'étude

Date de la visite: |_|/|_|/|_|

Le patient a-t-il présenté des événements indésirables depuis la dernière visite ?

☐ Oui ☐ Non

ATTENTION : s'il s'agit d'un Événement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

Sortie d'étude :

☐	Fin normale du protocole
☐	Prématurée

Motif de sortie prématurée :

- Patient perdu de vue ☐
- Patient non compliant ☐
- Violation ou déviation du protocole ☐
- Décès ☐
- Événement indésirable grave ☐
- Retrait du consentement ☐
- Autres, détailler : ☐

Je soussigné, _____ (prénom, NOM de l'investigateur) certifie que les données recueillies dans ce cahier d'observation sont exactes et que les corrections ont été faites conformément aux données du dossier médical.

Fait à : _____

Le : _____

Signature de l'investigateur

Faxer le formulaire de fin d'étude au centre de coordination de l'étude Dovid -
Dominique Foesser : Fax 04.72.11.01.75

Levée d'insu

Date de la levée d'insu: ____/____/____

Levée d'insu :

- ☐ Levée d'insu de fin d'étude
- ☐ Levée d'insu prématurée

Motif de levée d'insu prématurée :

- Décès : ☐
- Événement indésirable grave ☐
- Retrait du consentement ☐
- Autres, détailler : ☐

ATTENTION : En cas d'Evènement Indésirable Grave, remplir le bordereau spécifique et le faxer dans les 24h au promoteur.

A compléter après la levée de l'insu

Vitamine D ☐

Placebo ☐

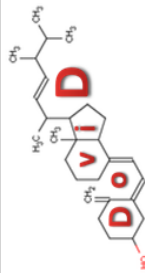
Après la levée d'insu, faxer ce formulaire au centre de coordination de l'étude
Dovid – Dominique Foesser : Fax 04.72.11.01.75

Signature de l'investigateur

ANNEXE 4 : Éléments du CRF de l'ARC

Cahier d'observation ARC – Etude DOVID

Patient : / / -
N° de centre / N° du patient / 1^{ère} lettre nom + 1^{ère} lettre prénom



Etude DOVID

Dossier ARC

Douleurs chroniques et Vitamed D : Un essai randomisé en médecine de ville

Identification du patient

N° de centre : [] []

Nom du médecin :

N° d'inclusion : 11111

Monogramme du patient : |_|-|_|

Date d'inclusion : | | / | | / | |

(1^{ere} lettre du nom - 1^{ere} lettre du prénom)

Cahier d'observation ARC – Etude DOVID

Patient : _____ / _____ / _____
N° de centre / N° du patient / 1ère lettre nom + 1ère lettre prénom

Sommaire

Instructions pour remplir le cahier d'observation

Déroutement pratique de l'étude

Tableau récapitulatif des dates

J1 : Premier appel

J 15 : SMS ou email pour 2^{ème} prise du traitement

J 30 : SMS ou email pour 3^{ème} prise du traitement

J 45 : Deuxième appel

J 75 : SMS ou email pour rappel biologie

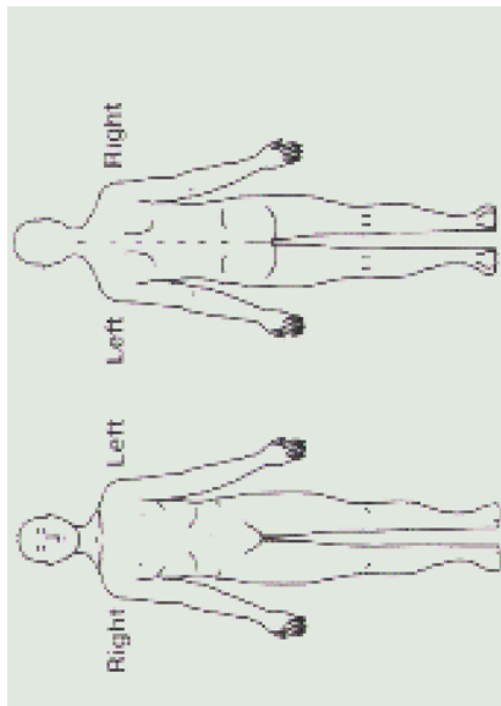
J 90 : Troisième appel

Instructions pour remplir le cahier d'observation

- Remplissez les feuilles au **stylo à bille noire**
- Complétez l'**entête** sur chaque page en particulier le n° d'inclusion composé du N° de centre / N° du patient / Initiale du patient
- Indiquez les dates sous forme jj/mm/aaaa
- Chaque erreur doit être barrée d'un trait, corrigée, paraphée et datée
- N'utilisez pas de correcteur
- Répondre à toutes les questions et compléter toutes les cases, mettre un 0 si besoin (ex : poids 101.811.31 kg).
- Quand une donnée est manquante, mettez :
 - NF pour Non Fait
 - NA pour Non Applicable
 - DM pour Donnée non disponible
 - NC pour Non Connu

J1 : Premier appel**I. Questionnaire concis sur les douleurs (QSD) ou BPI**

1. Au cours de notre vie la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Au cours des 8 derniers jours le patient a-t-il ressenti des douleurs autres que ce type de douleurs familières ?
Oui ☐ Non ☐ (Arrêt du questionnaire)
2. Indiquez sur le schéma où se trouve la douleur du patient en noirissant la zone.
Mettez sur le dessin un « S » pour une douleur près de la surface du corps ou un « P » pour une douleur plus profonde.
Pour l'ARC : mettez un « i » à l'endroit où la douleur est ressentie la plus intense.



3. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit la douleur la plus **intense** ressentie par le patient la semaine dernière.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de Douleur										
Douleur la plus horrible que le patient imagine										

4. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit la douleur la plus **faible** ressentie par le patient la semaine dernière.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de Douleur										
Douleur la plus horrible que le patient imagine										

Attention la question suivante est le critère principal de l'étude à remplir impérativement

5. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur du patient **en général**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de Douleur										
Douleur la plus horrible que le patient imagine										

6. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur du patient **en ce moment**.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas de Douleur										
Douleur la plus horrible que le patient imagine										

7. Quels traitements le patient suit-il ou quels médicaments prend-il contre la douleur ?
→ Remplir le tableau page 11

8. La semaine dernière quel soulagement les traitements ou les médicaments pris par le patient contre la douleur lui ont-ils apporté ? Indiquez l'amélioration en pourcentage (entourez d'un cercle).

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Aucune Amélioration										
Amélioration complète										

9. Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment la semaine dernière la douleur du patient a été gérée :

9.1. Activité générale

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										
Gêne complètement										

9.2. Humeur

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										
Gêne complètement										

9.3. Capacité à marcher

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										
Gêne complètement										

9.4. Travail habituel

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ne gêne pas										
Gêne complètement										

9.5. Relations avec les autres

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gène complètement pas
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

9.6. Sommeil

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gène complètement
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------

9.7. Goût de vivre

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Gène complètement pas
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

II Questionnaire de qualité de vie SF36

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- | | |
|--------------------|---|
| - Excellente | 1 |
| - Très bonne | 2 |
| - Bonne | 3 |
| - Médiocre | 4 |
| - Mauvaise | 5 |

2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment ?

- | | |
|--|---|
| - Bien meilleur que l'an dernier | 1 |
| - Plutôt meilleur | 2 |
| - A peu près pareil | 3 |
| - Plutôt moins bon | 4 |
| - Beaucoup moins bon | 5 |

3.3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.

(entourez une seule réponse par ligne)		Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a.	Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b.	Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c.	Soulever et porter les courses	1	2	3
d.	Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
e.	Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f.	Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g.	Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h.	Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i.	Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j.	Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique,

	Oui	Non
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) ?	1	2

Patient : |

N° de centre / N° du patient / 1^{ère} lettre nom + 1^{ère} lettre prénom

III. Questionnaire antalgiques et consommation de soins

1. Antalgiques consommés : ☐ Oui ☐ Non

Nom	dose	Quantité	Date début	Date arrêt
1.1. Paracétamol : lequel	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien		
1.2. AINS : lequel	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien		
1.3. Tramadol :	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien		
1.4. Codéine :	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien		
1.5. Morphine :	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien		
1.6. Corticoïdes :	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien		
1.7. Méthodes non médicamenteuses :	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien		
1.8. Autres :	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien		
1.9. Autres :	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien		
1.10. Autres :	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien		
1.11. Autres :	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien	☐ ≤ 3 fois par semaine ☐ > 3 fois/sem à Quotidien ☐ Pluriquotidien		

Patient : |

N° de centre / N° du patient / 1^{ère} lettre nom + 1^{ère} lettre prénom

2. Combien de fois êtes-vous allé consulter depuis 3 mois ?

Spécialités	Nombre de visites	Motif	Précisez
2.1. Médecin généraliste		☐ Douleurs étudiées ☐ Autre motif	
2.2. Spécialiste Précisez		☐ Douleurs étudiées ☐ Autre motif	
2.3. Spécialiste Précisez		☐ Douleurs étudiées ☐ Autre motif	
2.4. Spécialiste Précisez		☐ Douleurs étudiées ☐ Autre motif	
2.5. Kinésithérapeute		☐ Douleurs étudiées ☐ Autre motif	
2.6. Ostéopathe		☐ Douleurs étudiées ☐ Autre motif	
2.7. Acupuncteur		☐ Douleurs étudiées ☐ Autre motif	
2.8. Autre : Précisez		☐ Douleurs étudiées ☐ Autre motif	

3. Combien de journées d'arrêt de travail avez-vous eu depuis 3 mois à cause de vos douleurs musculaires ?

| | | | |

4. Rappel de prise de la 1ère prise de 2 ampoules de traitement fait

☐ Oui ☐ Non

Important :

- Préciser aux patients de noter sur leur carnet patient les dates de prise des traitements (dernière page du carnet)
- Nous vous contacterons dans 15 jours pour la 2^{ème} prise de 2 ampoules du traitement. Puis dans 1 mois pour la 3^{ème} prise de 2 ampoules de traitement (par SMS ou Email ou téléphone selon ce qui a été décidé en début d'entretien)
- Nous vous rappellerons dans 45 jours pour le 2^{ème} questionnaire téléphonique (reprécisez les dates qui ont été décidées en début d'entretien et noter un RDV téléphonique voir page 4)

Commentaire :

.....

.....

.....

.....

J 15 : SMS ou Email ou tél

Rappel de la 2^{ème} prise de 2 ampoules du traitement fait☐ Oui ☐ Non**Important****Précisez aux patients de noter sur leur « carnet patient » les dates de prise des traitements (page 6 du carnet)**

J 30 : SMS ou Email ou tél

Rappel de la 3^{ème} prise de 2 ampoules du traitement fait☐ Oui ☐ Non**Important****Précisez aux patients de noter sur leur « carnet patient » les dates de prise des traitements (page 6 du carnet)****Date de prise du médicament de l'étude**1. 1^{ère} prise **J1** (2 ampoules) ; Nombre d'ampoules prises : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 21.1. Si oui Date / /

1.2. Si non Motif :

2. 2^{ème} prise **J15** (2 ampoules) ; Nombre d'ampoules prises : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 22.1. Si oui Date / /

2.2. Si non Motif :

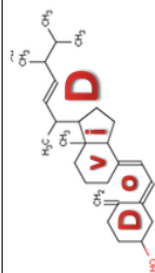
3. 3^{ème} prise **J30** (2 ampoules) ; Nombre d'ampoules prises : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 23.1. Si oui Date / /

3.2. Si non Motif :

Rappeler au patient de rapporter les ampoules vides et pleines lors de la dernière consultation

ANNEXE 5 : Eléments du CRF du patient

Cahier patient - Etude DOVID Patient : _____
N° de centre / N° du patient / 1^{re} lettre nom + 1^{re} lettre prénom



Etude DOVID

Douleurs chroniques et **V**itamin**D** :
Un essai en médecine de ville

Cahier patient

N° d'inclusion : _____
Monogramme du patient : _____
Date d'inclusion : _____ (jj/mm/aa)

Contact :

Médecin : Dr. Tél :

Cahier patient - Etude DOVID

Patient : _____
N° de centre / N° du patient / 1^{re} lettre nom + 1^{re} lettre prénom

Introduction

Madame, Monsieur,

Vous avez décidé de participer à l'étude DOVID et nous vous en remercions.

Ce cahier va vous aider tout au long de l'étude. Il vous permettra de retenir les dates des différentes étapes :

- Rendez-vous chez le médecin,
- Prise des ampoules de traitement,
- Prise de sang dans un laboratoire
- Appel téléphonique

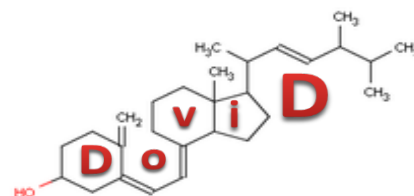
Il vous permettra également de noter les différents médicaments **contre la douleur** que vous seriez amenés à prendre ainsi que les consultations médicales ou autres que vous auriez eues **toujours pour la douleur**.

Enfin vous y trouverez les questionnaires à remplir qui vous permettront de répondre plus facilement lors des appels téléphoniques.

Merci de bien vouloir garder et rapporter la boîte contenant les ampoules vides ou pleines lors de la dernière consultation.

Attention : Merci de bien apporter ce carnet lors de votre dernière consultation avec le médecin généraliste qui vous a inclus dans l'étude.

ANNEXE 6



Notice d'information patient

Documentation constituée en application de la loi n°88.1138 du 20 décembre 1988 (art. L209-7) modifiée par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 et son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006 ainsi que par les arrêtés et décisions s'y rapportant, relative à la protection des personnes participant à la recherche intitulée :

DOuleurs chroniques et Vitamine D : une étude randomisée en médecine de ville (DOVID)

Promoteur : Hospices Civils de Lyon

BP 2251

3 quai des Célestins,

69229 LYON cedex 02

Investigateur principal : Professeur Anne-Marie SCHOTT

Pôle Information Médicale Evaluation Recherche des Hospices Civils de Lyon

162, avenue Lacassagne

69424 LYON Cedex 03

Tél. : 04-72-11-53-71

Fax : 04-72-11-57-20

E Mail : <mailto:anne-marie.schott-pethelaz@chu-lyon.fr>

Madame, Monsieur,

Vous présentez des douleurs diffuses pour lesquelles un bilan biologique a été pratiqué. Ce bilan révèle que vous présentez un **taux plus bas** que les normes reconnues de vitamine D. Ce déficit nécessite une **supplémentation**.

La vitamine D est formée au niveau de la peau sous l'influence des rayons du soleil. Elle provient aussi en partie de certains aliments (poissons gras, lait enrichi en vitamine D, jaune d'œuf, margarine). Ainsi, votre réserve en vitamine D est fonction de votre exposition au soleil et de votre alimentation. La vitamine D joue un rôle important en participant à la prévention de certains cancers, de l'hypertension artérielle et des maladies cardio-vasculaires, de l'ostéoporose et des douleurs musculo-squelettiques.

L'objectif de cette étude est d'évaluer si une supplémentation en vitamine D améliore à 3 mois les douleurs musculo-squelettiques non-systématisées, c'est-à-dire ne touchant pas un site en particulier.

Afin de déterminer au mieux l'efficacité de la supplémentation en vitamine D en plus du traitement antalgique conventionnel sur les douleurs, il est nécessaire de la comparer à l'efficacité du traitement conventionnel seul. Deux groupes de patients seront formés par tirage au sort :

- Un groupe recevant une supplémentation en vitamine D en plus de son traitement habituel (50 patients)
- Un groupe recevant son traitement habituel sans supplémentation en vitamine D. Afin de limiter l'influence d'autres facteurs sur l'évolution des douleurs, ce groupe recevra, à la place de la vitamine D, un placebo, traitement sans principe actif, se présentant de manière totalement identique à la vitamine D (50 patients).

Ni vous ni votre médecin ne connaîtrez le groupe auquel vous appartiendrez après tirage au sort. Si vous êtes dans le groupe placebo, le fait de ne pas être traité par vitamine D pendant 3 mois n'entraîne pas de risque. A la fin des 3 mois de l'étude, lors de la deuxième consultation, votre médecin saura dans quel groupe vous étiez et en fonction des résultats du dosage de vitamine D, il pourra vous prescrire une supplémentation en vitamine D.

Nous vous proposons de participer à une étude qui consiste, si vous acceptez d'y participer, à

- **Recevoir sous forme d'ampoule la vitamine D ou un placebo** : 6 ampoules au total, à prendre à 3 dates différentes : dès aujourd'hui, dans 15 jours puis dans un mois. **Contrôler votre taux de vitamine D par une autre prise de sang d'ici 80 à 90 jours (vous recevrez un rappel par SMS ou email) ; le résultat sera** directement envoyé à votre médecin traitant
- **Répondre à plusieurs questionnaires avec l'aide de votre médecin qui vous contactera au milieu d'étude (J45)**. Les questionnaires portent sur votre mode de vie (alimentation, ensoleillement), votre qualité de vie et vos douleurs.
- **Revenir en consultation** auprès de votre médecin généraliste dans 3 mois (vous recevrez un rappel par SMS ou email) qui réévaluera la suite de votre prise en charge.

Le contrôle sanguin du taux de vitamine D est à réaliser dans le même laboratoire que celui où a été réalisé votre premier bilan :

Entre le : (J80) et le : (J90) .

Lors de la 2^{ème} consultation de fin d'étude auprès de votre médecin traitant celui-ci vous dévoilera les résultats de vos analyses et le traitement que vous avez reçu. Selon les résultats, il décidera ou non de vous prescrire un traitement par vitamine D.

L'examen (dosage de la vitamine D) et la consultation nécessaire à cette étude seront entièrement pris en charge par l'étude. Toutes les données recueillies dans le cadre de cette étude seront rendues anonymes avant leur exploitation et vous pourrez consulter les résultats si vous le souhaitez.

Les risques et les contraintes liés à cette étude sont :

- ❖ Intolérance au produit (allergie)
- ❖ Le placebo ne comporte aucun risque pour la santé. De plus, le fait de le recevoir à la place de la vitamine D durant l'étude ne représente pas une perte de chance pour vous puisque votre médecin traitant réévaluera le besoin de vous supplémenter à la fin de l'étude dans tous les cas.
- ❖ Hypercalcémie par intoxication à la vitamine D en cas d'apport calcique associé

Cependant, ces risques sont exceptionnels, la vitamine D n'étant pas un médicament mais un constituant naturel du corps humain.

De plus, plusieurs études ont utilisé une dose de 600 000 UI sans effet indésirable. Néanmoins, en cas de survenue d'évènement indésirable, n'hésitez pas à consulter votre médecin ou à appeler le 15 si nécessaire.

La carence en vitamine D est très fréquente en France mais son rôle dans les douleurs chroniques est encore mal connu. Votre participation à cette étude est importante et contribuera à améliorer les connaissances et les pratiques en médecine quotidienne pour vous et pour les patients qui souffrent de la même problématique que vous.

Vous pouvez refuser de participer à cette étude, cela ne modifiera en rien la qualité des soins que vous recevrez. Si vous acceptez de participer à cette étude vous pourrez à tout moment décider d'arrêter sans justification, cela ne modifiera en rien la qualité des soins qui vous seront délivrés par la suite par votre médecin.

Une copie de cette notice d'information vous sera remise pour que vous puissiez bénéficier de l'ensemble des informations.

Les informations vous concernant, recueillies pour l'étude, feront l'objet d'un traitement informatisé. Toutes les données vous concernant seront traitées de façon confidentielle et ne seront identifiées que par un numéro. Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité de votre médecin. Les données personnelles se rapportant à cette étude pourront être accessibles aux personnes mandatées par le Promoteur ainsi qu'aux Autorités de santé. Toutes les personnes participant à la réalisation de l'étude ou à l'analyse de ses résultats sont tenues au plus strict secret professionnel. Les données vous concernant resteront confidentielles. Vos coordonnées téléphoniques et adresse mail seront employées dans le cadre strict de l'étude et ne pourront pas faire l'objet d'utilisations commerciales.

Le fichier informatique utilisé pour enregistrer ces données a fait l'objet d'une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, www.cnil.fr) en application de la loi « Informatique et Libertés » n°2004-801 du 6 août 2004.

Vous pourrez également, à tout moment, exercer votre droit d'accès, de vérification et de correction des données vous concernant en en faisant la demande auprès du médecin de votre choix ou auprès d'un investigateur de l'étude. Si les résultats de cette étude devaient être présentés dans des communications et/ou des publications scientifiques médicales, l'identité des participants n'apparaîtra d'aucune façon.

A l'issue de l'étude, les résultats globaux de la recherche pourront vous être communiqués sur simple demande auprès du médecin coordonnateur de l'étude, le Pr Anne-Marie SCHOTT.

L'étude sera conduite conformément aux lignes directives des Bonnes Pratiques Cliniques françaises et européennes, à la déclaration d'Helsinki dans sa dernière version (Seoul 2008) aux recommandations de l'ICH (International Conference on Harmonisation), Guideline for Good Clinical Practice ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Les modalités de ce protocole d'étude ont été soumises à l'examen du Comité de Protection des Personnes Sud-Est II Bât 12, 5 Place d'Arsonval 69003 Lyon qui a pour mission de vérifier si les conditions requises pour votre protection et le respect des droits ont été tenues. Ce Comité a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude le 11/09/2013.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a également donné son autorisation à la mise en œuvre de l'étude le 16/07/2013.

Vous serez couvert par une assurance contractée par le Promoteur, les Hospices Civils de Lyon, sous le numéro de police 134823, auprès de la SHAM – Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles – domiciliée 18 rue Edouard Rochet 69372 Lyon cedex 08.

Merci de votre participation. Votre médecin

ANNEXE 7 : Liste des centres investigateurs et investigateurs médecins généralistes associés

N° centre	N° inv.		NOM	PRENOM	ADRESSE1	CP	VILLE
1	1	Mme	LARUE	Marie-Françoise	13 place du centre	69610	STE FOY L'ARGENTIERE
1	21	Mr	CALVOSA	Gaëtan	13 place du centre	69610	STE FOY L'ARGENTIERE
2	2	Mr	PIGACHE	Christophe	9 impasse Champbonin - MSP l'Hippocrate	26330	CHATEAUNEUF DE GALAURE
3	3	Mme	PASSELEGUE	Christelle	47 passage de l'église	69620	LE BOIS D'OIGNT
3	22	Mme	CHAIGNE	Marie-Clarence	47 passage de l'église	69620	LE BOIS D'OIGNT
3	23	Mr	PROBOEUF	Thomas	47 passage de l'église	69620	LE BOIS D'OIGNT
4	4	Mr	VIRY	Emmanuel	121 rue professeur beauvisage	69008	LYON
4	31	Mme	GINDRE	Jeanne	121 rue professeur beauvisage	69008	LYON
4	32	Mr	DANION	Pierre-Eric	121 rue professeur beauvisage	69008	LYON
4	33	Mme	HUMBERT-GIMENO	Céline	121 rue professeur beauvisage	69008	LYON
5	5	Mme	BERNELIN	Anne-Marie	36 rue de la croix des prés	42370	SAINT ALBAN LES EAUX
6	6	Mme	BISSEAUD	Thomas	1 rue bonjean	26000	VALENCE
7	7	Mr	CLEMENT	Alain	10 impasse vincent scotto	38090	VILLEFONTAINE
7	24	Mme	DUCOEURJOLY	Charline	10 impasse vincent scotto	38090	VILLEFONTAINE
8	8	Mr	GIRARD	Alexandre	quartier pimpie	26120	MONTELIER
9	9	Mme	MATHIEU	Hélène	13 rue Baudin	69600	OULLINS
9	27	Mme	MORIN	Cécile	13 rue Baudin	69600	OULLINS
9	28	Mme	EYSSAUTIER	Sylvie	13 rue Baudin	69600	OULLINS
10	10	Mme	BERSCHANDY	Geneviève	8 rue bugey	1360	LOYETTES
11	11	Mr	JUVIN	Pierre-Henri	"le Charbonnel" 42 bis rue Palestro	26100	ROMANS SUR ISERE
12	12	Mr	PRATS	Jean	maison médicale via augusta	26400	AOUSTE SUR SYE
13	13	Mr	FEVRE	Jean-Jacques	40 rue louis braille batiment G3	69800	SAINT PRIEST
14	14	Mr	DUPRAZ	Christian	11 rue monchweiler	26120	CHABEUIL
14	25	Mme	HERBIN-CHIROUZE	Marlène	11 rue monchweiler	26120	CHABEUIL
14	26	Mr	BOYER	Denis	11 rue monchweiler	26120	CHABEUIL
15	15	Mme	FLORI	Marie	8 rue marc antoine petit	69002	LYON
15	29	Mme	ROLAND	Noémie	8 rue marc antoine petit	69002	LYON
15	30	Mme	TIERCELIN	Fanny	8 rue marc antoine petit	69002	LYON

N° centre	N° inv.		NOM	PRENOM	ADRESSE1	CP	VILLE
16	16	Mme	FIGON	Sophie	16 avenue du mont blanc	69140	RILLEUX LA PAPE
17	17	Mr	MOREAU	Alain	13 traverse de la pivolière	38090	VILLEFONTAINE
18	18	Mme	PERDRIX	Corinne	4 rue émile decorps	69100	VILLEURBANNE
19	19	Mr	PLANCHAMP	Wilfried	35 rue jean jaurès	74100	AMBILLY
20	20	Mme	SOLARD	Christine	180 cours emilie zola	69100	VILLEURBANNE
20	43	Mme	COMTAT	Julie	180 cours Emile Zola	69100	VILLEURBANNE
21	34	Mr	BUFFLER	Philippe	6 av salvador allende	69100	VILLEURBANNE
22	35	Mme	MARIN	Sophie	355 rue Garibaldi	69580	SATHONAY-CAMP
22	42	Mme	BELLOUERE	Charlotte	355 rue Garibaldi	69580	SATHONAY-CAMP
23	36	Mr	HAGUET	Christophe	Maison de Santé du Dauphiné - 67 rue du midi	38090	VILLEFONTAINE
24	37	Mr	BUZY	Aimé	23 Grande Rue	01340	MONTREVEL en BRESSE
25	38	Mr	BRUNO	Raphaël	21 route de Montéléger	26800	BEAUVALLON
26	39	Mr	MARECHAL	Julien	4 place de la Libération	07000	PRIVAS
27	40	Mme	LE BIHAN	Céline	144 av San Severo	01000	BOURG EN BRESSE
27	41	Mr	ROMAIN	Pierre	144 av San Severo	01000	BOURG EN BRESSE

Nom, prénom du candidat : CHAMPIAT Lucie

CONCLUSIONS

L'hypovitaminose D est prévalente dans la population française. En 2016, l'étude VARIETE étudiait une population de 892 français en bonne santé : 80,3% de patients étaient en hypovitaminose D et 9,9% en déficit sévère.

L'observatoire de la société française de médecine générale, en 2009, a estimé à 5% la prévalence des douleurs musculo-squelettiques diffuses chroniques. Leur prise en charge, diagnostique et thérapeutique, est souvent problématique.

Plusieurs études observationnelles retrouvent un lien entre hypovitaminose D et DMSCND. L'ostéomalacie induite en serait l'explication. Les études d'intervention contrôlées randomisées sont rares et hétérogènes.

L'étude DOVID (douleurs et vitamine D), lancée en 2013 est une étude pilote multicentrique, contrôlée randomisée en double aveugle, réalisée en soins premiers ambulatoires, dans la région Rhône-Alpes.

Elle avait pour objectif d'évaluer la faisabilité d'une étude à grande échelle. La population concernée était des patients de 18 à 55 ans présentant l'association suivante : douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées et déficit en vitamine D ($<20,8\text{ng/ml}$).

Cette étude aurait alors pour objectif de mesurer, l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D *versus* placebo sur la diminution de l'intensité de ces douleurs, entre J0 et J90.

Au total, 68 patients ont été inclus et randomisés en deux groupes : vitamine D et placebo. Les patients du groupe vitamine D recevaient au total 600 000 UI. Cela a permis de normaliser leur taux sérique pour 90,6% d'entre eux.

Le critère de jugement principal était la diminution du score de la douleur en général, à 3 mois, évaluée à l'aide de l'item 5 du questionnaire BPI. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe vitamine D et placebo ($p=0,33$).

La principale limite de l'étude pilote fut la difficulté à inclure. De 4 mois initialement prévue la période fut portée à 29. En raison de la péremption des unités de traitement, il a fallu organiser deux vagues d'inclusion, séparées d'une période de non inclusion, ce qui n'a pas facilité l'implication des investigateurs. Il a fallu interrompre pour des raisons pragmatiques les inclusions, bien que l'effectif théorique ne fût pas atteint. Si bien que l'effectif final était de 68 au lieu de 100 initialement prévu.

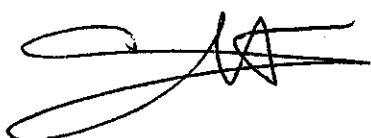
Plusieurs raisons peuvent expliquer ces difficultés. La réévaluation de la prévalence des DMSND est un préalable car la dernière date de 2009. Les critères d'inclusion sont peut-être trop sélectifs mais garantissent la qualité de l'étude. Le protocole est jugé trop dense voire chronophage. Le potentiel d'inclusion des investigateurs, fonction de leur implication, est mal évalué.

Pour augmenter les inclusions, nous proposons une simplification du protocole, une étude nationale plus que régionale et une optimisation du mode de recrutement des investigateurs.

Le rôle de la vitamine D est clairement établi dans le métabolisme phosphocalcique. Son déficit sévère et prolongé est responsable de l'ostéomalacie. De plus, une implication de l'hypovitaminose D dans un cercle « extra-osseux » est de mieux en mieux documentée. C'est un traitement peu onéreux, avec une balance bénéfice risque favorable et bien accepté par les patients.

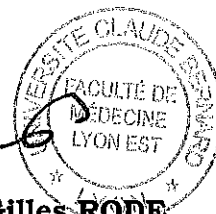
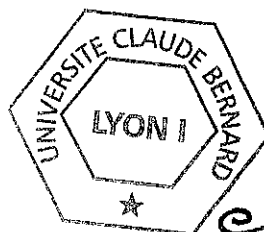
Ce travail a montré qu'une étude à grande échelle de supplémentation est certes possible, sous réserve des aménagements méthodologiques sus cités. Les résultats obtenus de l'étude pilote avec toutes les réserves qu'il se doit, ne représentent pas un argument « vendeur » auprès d'un promoteur ou financeur institutionnel.

Le Président de la thèse,
Pr SCHOTT-PETHELAZ Anne Marie
Signature



Dr Anne-Marie Schott

Vu :
Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le

14 MARS 2017



Nom, prénom du candidat : DRUJON d'ASTROS Sophie

CONCLUSIONS

L'hypovitaminose D est prévalente dans la population française. En 2016, l'étude VARIETE étudiait une population de 892 français en bonne santé : 80,3% de patients étaient en hypovitaminose D et 9,9% en déficit sévère.

L'observatoire de la société française de médecine générale, en 2009, a estimé à 5% la prévalence des douleurs musculo-squelettiques diffuses chroniques. Leur prise en charge, diagnostique et thérapeutique, est souvent problématique.

Plusieurs études observationnelles retrouvent un lien entre hypovitaminose D et DMSND. L'ostéomalacie induite en serait l'explication. Les études d'intervention contrôlées randomisées sont rares et hétérogènes.

L'étude DOVID (douleurs et vitamine D), lancée en 2013 est une étude pilote multicentrique, contrôlée randomisée en double aveugle, réalisée en soins premiers ambulatoires, dans la région Rhône-Alpes.

Elle avait pour objectif d'évaluer la faisabilité d'une étude à grande échelle. La population concernée était des patients de 18 à 55 ans présentant l'association suivante : douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées et déficit en vitamine D ($<20,8\text{ng/ml}$).

Cette étude aurait alors pour objectif de mesurer, l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D *versus* placebo sur la diminution de l'intensité de ces douleurs, entre J0 et J90.

Au total, 68 patients ont été inclus et randomisés en deux groupes : vitamine D et placebo. Les patients du groupe vitamine D recevaient au total 600 000 UI. Cela a permis de normaliser leur taux sérique pour 90,6% d'entre eux.

Le critère de jugement principal était la diminution du score de la douleur en général, à 3 mois, évaluée à l'aide de l'item 5 du questionnaire BPI. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe vitamine D et placebo ($p=0,33$).

La principale limite de l'étude pilote fut la difficulté à inclure. De 4 mois initialement prévue la période fut portée à 29. En raison de la péremption des unités de traitement, il a fallu organiser deux vagues d'inclusion, séparées d'une période de non inclusion, ce qui n'a pas facilité l'implication des investigateurs. Il a fallu interrompre pour des raisons pragmatiques les inclusions, bien que l'effectif théorique ne fût pas atteint. Si bien que l'effectif final était de 68 au lieu de 100 initialement prévu.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces difficultés. La réévaluation de la prévalence des DMSCND est un préalable car la dernière date de 2009. Les critères d'inclusion sont peut-être trop sélectifs mais garantissent la qualité de l'étude. Le protocole est jugé trop dense voire chronophage. Le potentiel d'inclusion des investigateurs, fonction de leur implication, est mal évalué.

Pour augmenter les inclusions, nous proposons une simplification du protocole, une étude nationale plus que régionale et une optimisation du mode de recrutement des investigateurs.

Le rôle de la vitamine D est clairement établi dans le métabolisme phosphocalcique. Son déficit sévère et prolongé est responsable de l'ostéomalacie. De plus, une implication de l'hypovitaminose D dans un cercle « extra-osseux » est de mieux en mieux documentée. C'est un traitement peu onéreux, avec une balance bénéfice risque favorable et bien accepté par les patients.

Ce travail a montré qu'une étude à grande échelle de supplémentation est certes possible, sous réserve des aménagements méthodologiques sus cités. Les résultats obtenus de l'étude pilote avec toutes les réserves qu'il se doit, ne représentent pas un argument « vendeur » auprès d'un promoteur ou financeur institutionnel.

Le Président de jury,
Pr Anne-Marie SCHOTT-PETHELAZ
Signature

Dr Anne-Marie Schott

VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux

Professeuse Carole BURILLON
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 17/03/2017

Dovid DOuleurs chroniques et Vitamine D : une étude pilote randomisée en soins premiers ambulatoires

RESUME

L'hypovitaminose D est prévalente dans la population française. La prise en charge des douleurs musculo-squelettiques chroniques non-spécifiques diffuses (DMSCND) est souvent problématique. Plusieurs études observationnelles retrouvent un lien entre hypovitaminose D et DMSCND mais les études d'intervention contrôlées randomisées sont rares et hétérogènes.

L'étude DOVID (douleurs et vitamine D) est une étude pilote multicentrique, contrôlée randomisée en double aveugle, réalisée en soins premiers ambulatoires, dans la région Rhône-Alpes. Elle avait pour objectif d'évaluer la faisabilité d'une étude à grande échelle. La population concernée était des patients de 18 à 55 ans ayant des douleurs musculo-squelettiques chroniques non systématisées et un déficit en vitamine D (<20,8ng/ml). Cette étude aurait alors pour objectif de mesurer l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D *versus* placebo sur la diminution de l'intensité de ces douleurs, entre J0 et J90.

68 patients ont été inclus et randomisés en deux groupes : vitamine D (600 000 UI au total) et placebo. Le critère de jugement principal était la diminution du score de la douleur en général, à 3 mois, évaluée à l'aide du questionnaire BPI. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe vitamine D et placebo (p=0,33). La principale limite de l'étude pilote fut la difficulté à inclure. De 4 mois initialement prévue la période d'inclusion fut portée à 29 mois. L'effectif final était de 68 au lieu de 100 initialement prévu. Pour augmenter les inclusions, nous proposons une simplification du protocole, une étude nationale plus que régionale et une optimisation du mode de recrutement des investigateurs.

Ce travail a montré qu'une étude à grande échelle de supplémentation est certes possible mais les résultats obtenus de cette étude pilote avec toutes les réserves qu'il se doit, encouragent peu à sa réalisation.

MOTS CLES : hypovitaminose D ; douleurs diffuses ; étude pilote contrôlée randomisée ; soins premiers

JURY : Président : Madame le Professeur Anne-Marie SCHOTT-PETHELAZ
 Membres : Madame le Professeur Martine LAVILLE
 Monsieur le Professeur Christian DUPRAZ
 Madame le Docteur Charlotte BELLOUERE
 Madame le Docteur Julie COMTAT

DATE DE SOUTENANCE : Mardi 18 Avril 2017

ADRESSES DES AUTEURS :

Lucie CHAMPIAT 2 rue Bouveret 01000 BOURG-EN-BRESSE
lux3champiat@hotmail.com

Sophie DRUJON d'ASTROS 115 rue Jules Moulet 13006 MARSEILLE
sophiedrujon@hotmail.fr