



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Utilité clinique du dosage de la vitamine D

Octobre 2013

Ce texte court est téléchargeable sur :

www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation – information des publics

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Introduction.....	4
Contexte	5
Méthode d'évaluation	7
Résultats de l'évaluation	9
Fiche descriptive	21

Introduction

De nombreuses publications se sont intéressées à l'association entre la vitamine D et l'apparition, l'amélioration ou l'aggravation de nombreuses pathologies. Plusieurs études épidémiologiques ont observé un lien potentiel entre le statut vitaminique D, apprécié par la mesure des concentrations sériques de 25(OH)D¹, et certaines pathologies où de faibles concentrations sériques de 25(OH)D auraient des conséquences cliniques osseuses et non osseuses. Ces observations ont servi de base à la réalisation de nombreux essais contrôlés randomisés cherchant à établir la relation de cause à effet entre la vitamine D et de nombreuses pathologies.

Parallèlement, une augmentation très importante du nombre des dosages de 25(OH)D réalisés en France a été constatée. Entre 2007 et 2009, le volume de ces dosages a augmenté de 250 % et il a été multiplié par 10 depuis 2005, le montant remboursable de cet acte s'élevant à 52 M€. Depuis, le nombre de dosages ne cesse de progresser et en 2011, le montant remboursable s'élevait à 92 M€. Devant cette augmentation très importante des dosages, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et la Direction générale de la santé (DGS) ont souhaité que la HAS précise leurs indications.

¹ Dans ce rapport, les concentrations sériques de 25(OH)D désignent les concentrations sériques de 25(OH)D₂ et de 25(OH)D₃.

Contexte

La vitamine D

La vitamine D appartient au groupe des vitamines liposolubles et peut être apportée à l'organisme selon trois modes : la peau, l'alimentation et la supplémentation. La vitamine D₃ est principalement synthétisée par la peau sous l'influence du rayonnement ultraviolet, la vitamine D₂ est apportée par l'alimentation et la supplémentation peut fournir les formes D₂ et D₃.

Une fois dans l'organisme, la vitamine D subit deux hydroxylations successives pour être active, l'une dans le foie, non régulée, qui transforme la vitamine D en calcidiol [25(OH)D] et l'autre dans le rein, qui transforme le calcidiol en calcitriol [1,25(OH)₂D] régulée notamment par la parathormone et le *fibroblast growth factor*.

Le dosage de la vitamine D [25(OH)D]

Compte tenu de sa régulation, le dosage de 1,25(OH)₂D ne permet pas d'évaluer le statut vitaminique et le statut en vitamine D est apprécié par la mesure des concentrations sériques en 25(OH)D. La vitamine D existant sous deux formes, la vitamine D₃ et la vitamine D₂, l'analyse biologique doit permettre le dosage de ces deux formes de calcidiol résultantes, 25(OH)D₃ et 25(OH)D₂. Les techniques les plus répandues sont les méthodes dites « compétitives immunologiques » (radio-immunologie et enzymo-immunologie). Les techniques séparatives, plus longues et plus coûteuses (HPLC et spectrométrie de masse) sont réalisées dans quelques laboratoires spécialisés. La standardisation des trousse de dosage par rapport à une méthode ou un matériau de référence est en cours.

Valeurs optimales

Actuellement, la définition des valeurs optimales ne semble pas consensuelle. Ainsi, aux États-Unis, deux positions s'opposent, celle de l'*Endocrine Society* qui fixe cette valeur à 75 nmol/L et l'*Institute of Medicine* (IOM) pour lequel la valeur optimale de concentration en 25(OH)D est de 50 nmol/L en population générale.

Des différences observées peuvent s'expliquer par la méthode retenue pour déterminer les valeurs optimales. L'une des méthodes consiste à étudier, à partir d'essais contrôlés randomisés, la relation entre les concentrations de 25(OH)D obtenues et la fréquence d'apparition de maladies ou le risque de les développer. Ainsi, le rachitisme ou l'ostéomalacie semblent associés à des concentrations très basses, inférieures à 12,5 nmol/L. Les valeurs optimales ainsi calculées sont spécifiques du résultat clinique observé. Il est alors envisageable d'admettre des valeurs optimales différentes selon la pathologie d'intérêt.

Risques associés à l'insuffisance en vitamine D

On attribue à la vitamine D, véritable hormone, un rôle majeur dans la croissance et la minéralisation osseuse. Le rachitisme carenciel et l'ostéomalacie carencielle sont les manifestations les plus connues d'une carence en vitamine D. Dans ces deux pathologies, le dosage de 25(OH)D est un acte indispensable du diagnostic étiologique. Par ailleurs, la vitamine D jouant un rôle dans le métabolisme phosphocalcique, le déficit en vitamine D peut être impliqué dans les mécanismes augmentant la fragilité osseuse et le risque de fracture.

Parallèlement aux effets osseux de la vitamine D, des effets non osseux ont été suggérés en raison de l'expression par de nombreuses cellules du récepteur à vitamine D et d'une production locale de 1- α -hydroxylase capable de transformer localement le calcidiol en calcitriol, et par l'existence d'études observationnelles qui ont relié de faibles taux sériques de 25(OH)D et l'incidence de pathologies. Les actions paracrine et autocrine de la vitamine D renforcent la plausibilité physiologique de ces associations.

Toxicité

La vitamine D peut être toxique à hautes doses. Elle entraîne alors une hypercalcémie. L'intoxication à la vitamine D est rare, mais peut être provoquée par une supplémentation quotidienne à des doses très élevées. L'IOM pointe l'absence de travaux à long terme sur les effets indésirables d'apport en vitamine D supérieurs à 10 000 UI/j ou le maintien d'une concentration en 25(OH)D supérieure à 250 nmol/L. Néanmoins, d'après les données disponibles, il semble peu probable d'observer des signes de toxicité avec des apports journaliers inférieurs à 10 000 UI.

Selon l'Académie nationale de médecine, l'intoxication à la vitamine D ne serait pas associée à des concentrations de 25(OH)D inférieures à 250 nmol/L. Elle précise toutefois qu'aucune étude clinique sur la tolérance au long cours (plusieurs mois ou années) de concentrations supérieures à 150-200 nmol/L n'a été publiée.

Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation est fondée sur une analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique et sur le recueil argumenté de professionnels de santé réunis en un groupe de travail.

Lors de la phase de cadrage de ce travail, deux revues systématiques exhaustives de bonne qualité méthodologique ont été identifiées. L'une a été réalisée par l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), l'autre par l'*Institute of Medicine* (IOM). La période de recherche bibliographique de ce rapport a commencé à partir de la date de fin de recherche bibliographique effectuée par l'AHRQ. En raison du très grand nombre d'indications potentielles et de l'abondance de littérature, la recherche a été limitée aux revues systématiques avec ou sans synthèse quantitative des résultats. Pour être incluses dans l'analyse, les revues identifiées devaient fournir une liste des études incluses, en mentionner les caractéristiques et en avoir évalué la qualité. Une appréciation de la qualité des revues incluses dans ce travail a été réalisée avec la grille AMSTAR.

La recherche documentaire a été réalisée dans les bases de données *Embase* et *Medline*, la *Cochrane Library*, les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique et les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans les domaines étudiés.

Dix-sept membres ont été sélectionnés pour participer au groupe de travail (GT) comprenant un gastroentérologue, un épidémiologiste, un néphrologue, un biologiste médical, un gériatre, deux généralistes, deux nutritionnistes, un oncologue médical, un médecin de santé publique, un dermatologue, deux rhumatologues, un interniste, un gynécologue-obstétricien et un immuno-infectiologue. Il a été demandé au GT de réagir sur l'analyse de la littérature et d'apporter des informations complémentaires par rapport à celle-ci, notamment sur la pratique clinique dans chacune des spécialités représentées et de formuler des conclusions consensuelles sur l'utilité clinique du dosage de la vitamine D. Compte tenu de leur disponibilité, 13 membres du groupe de travail ont été réunis le 15/04/2013 et deux autres membres (gériatre et oncologue médical) le 26/04/2013. Deux autres membres du groupe de travail (gynécologue-obstétricien et néphrologue) ont été contactés individuellement et par téléphone. L'ensemble des membres a rempli une déclaration publique d'intérêts. Les intérêts déclarés ont été jugés compatibles avec la participation au groupe de travail.

Enfin, un spécialiste de la vitamine D a été auditionné à titre informationnel, compte tenu des éléments indiqués dans sa déclaration publique qui le plaçaient en situation de conflits d'intérêts ; il ne pouvait donc pas faire partie du groupe de travail.

L'ensemble des déclarations publiques d'intérêts sont disponibles sur le site Internet de la HAS.

Réalisation proposée

Le travail proposé est de faire le point sur les associations éventuelles entre la vitamine D, le statut vitaminique et les nombreuses pathologies potentiellement impliquées et de préciser les situations cliniques pour lesquelles la mesure de la concentration sérique en 25(OH)D est indiquée. Pour permettre de définir ces indications, il a été proposé de répondre successivement aux trois questions suivantes :

- **QUESTION 1** : Existe-t-il une association entre une hypovitaminose D et la survenue de pathologies identifiées dans la littérature et par les professionnels consultés ?
 - Quelle est l'association entre les concentrations sériques en 25(OH)D et la survenue de pathologies ?
 - Quels sont les effets de la supplémentation en vitamine D sur la survenue de pathologies ou sur l'amélioration des signes cliniques associés à ces pathologies ?
- **QUESTION 2** : Lorsqu'une association entre la vitamine D et une pathologie est identifiée à la question 1, est-il possible de définir une valeur de référence associée à cette pathologie ?

- **QUESTION 3** : Dans le cas où une valeur de référence existe, la supplémentation en vitamine D, après une mesure de la concentration sérique en 25(OH)D, améliore-t-elle la balance bénéfice/risque par rapport à une supplémentation en vitamine D réalisée sans mesure préalable de la concentration sérique en 25(OH)D ? Doit-on ensuite réaliser un dosage au cours du traitement pour vérifier l'atteinte de l'objectif thérapeutique ?

Au total, le dosage de la vitamine D [25(OH)D] serait considéré si une réponse positive à chacune de ces trois questions était obtenue, sur la base des éléments recueillis au cours de l'évaluation.

Résultats de l'évaluation

Littérature identifiée

La sélection bibliographique a permis de retenir 46 revues systématiques. Les revues systématiques identifiées se sont intéressées à la relation entre statut vitaminique (concentration en [25(OH)D]) et certaines pathologies ou à la relation entre supplémentation en vitamine D et ces pathologies. Ainsi, les résultats présentés provenaient, soit d'études observationnelles, soit d'essais cliniques.

Il est d'ores et déjà à noter qu'aucune revue permettant d'évaluer le bénéfice apporté par une supplémentation réalisée avec dosage de 25(OH)D par rapport à une supplémentation réalisée sans dosage préalable de 25(OH)D n'a été retrouvée pour aucune des pathologies ciblées dans ce travail.

Résultats

► Mortalité

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

La revue de littérature réalisée par l'AHRQ en 2009 concluait à l'absence de données probantes montrant une réduction de la mortalité grâce à une supplémentation en vitamine D.

Trois méta-analyses publiées après la revue de l'AHRQ et répondant aux critères d'inclusion ont été identifiées. Un seul résultat sur les huit présentés par les trois méta-analyses était statistiquement significatif (RR : 0,94 ; IC 95 % : 0,91 - 0,98).

La preuve d'une relation entre la vitamine D et la baisse de la mortalité n'est donc pas apportée.

Position du GT

Le groupe de travail conclut que les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander le dosage de la vitamine D dans l'objectif de diminuer la mortalité.

► Fracture

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Huit revues systématiques répondant aux critères de sélection et publiées après la revue de l'AHRQ ont été identifiées.

Pour la prévention du risque de fracture, la vitamine D donnée seule ne semble pas être efficace. En revanche, des données probantes montrent que la supplémentation en vitamine D, lorsqu'elle est associée à du calcium, peut réduire le risque de fracture de la hanche et non vertébrale dans une population âgée, à risque de fracture (faible densité minérale osseuse ou ostéoporose) ou dans une population âgée vivant en institution. Selon les populations étudiées et le type de fracture observé, cette réduction du risque relatif varie de 12 à 29 %. Cependant, ces réductions de risques relatifs correspondent à des réductions absolues du risque de 0,4 à 2,5 %.

Les données identifiées issues d'études d'intervention permettent donc d'établir un lien entre la vitamine D et le risque de fracture de la hanche et de fractures non vertébrales chez les personnes âgées et les personnes souffrant d'ostéoporose si cette supplémentation est associée à du calcium. Il est toutefois à noter que la taille de effet de l'association vitamine D plus calcium est modeste.

À partir des données d'une étude observationnelle recensée dans une des revues systématiques sélectionnées, il semble de plus qu'un seuil de concentration de 25(OH)D d'au moins 60 nmol/L

serait nécessaire pour parvenir à un effet protecteur dans une population âgée de plus de 65 ans. Toutefois, ce seuil nécessiterait d'être confirmé dans des essais contrôlés randomisés.

Aucune donnée comparant la supplémentation sans dosage initial de 25(OH)D par rapport à une supplémentation effectuée après dosage n'a été identifiée ; en effet les méta-analyses ayant montré l'efficacité de l'association vitamine D plus calcium reposent sur des études où cette supplémentation a été réalisée sans dosage préalable et *a fortiori* où la dose de vitamine D délivrée à chaque patient n'était pas adaptée en fonction de son taux initial.

Position du GT

Le GT, réuni le 15 avril, constate que les données de littérature ne permettent pas de conclure à l'efficacité de la supplémentation en vitamine D seule sur le risque de fracture ni à l'efficacité de la supplémentation vitamino-calcique sur le risque de fracture vertébrale.

En revanche, les données de littérature montrent que le traitement vitamino-calcique réduit le risque de fracture non vertébrale dans les populations suivantes :

- population âgée de plus de 65 ans ;
- ostéoporose ;
- femme ménopausée ;
- population en institution.

Le GT considère en revanche qu'il n'existe aucune donnée bibliographique pour recommander une stratégie avec ou sans dosage préalable à la supplémentation en vitamine D.

Le GT considère qu'il n'est pas raisonnable de doser systématiquement la vitamine D chez toutes les personnes âgées de plus de 65 ans ni chez toutes les personnes recevant une supplémentation en vitamine D.

Le GT est d'accord avec une méta-analyse de l'équipe de Bischoff-Ferrari (non incluse dans ce rapport car ne répondant aux critères d'inclusion) pour reconnaître qu'un seuil minimum de 60 nmol/L semble devoir être obtenu pour réduire significativement le risque de fracture non vertébrale.

Le GT considère qu'il est utile de doser la vitamine D chez les personnes dont le risque de fracture justifie un programme thérapeutique pour lequel le seuil minimum de 60 nmol/L doit être atteint, par exemple :

- pathologie chronique favorisant l'insuffisance ou la carence en vitamine D ;
- ostéoporose ou maladie ou traitement inducteur d'ostéoporose.

Les membres présents à la réunion du 26 avril ont précisé que : « En population gériatrique, il est indispensable de supplémenter en vitamine D et de contrôler les apports calciques par l'alimentation pour prévenir des chutes et des fractures très fréquentes dans cette population. En institution, cette supplémentation doit se faire de manière pragmatique, sans dosage préalable de 25(OH)D ».

► Densité minérale osseuse

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Une revue systématique répondant aux critères de sélection a été identifiée depuis la publication de la revue de l'AHRQ.

Dans cette méta-analyse, il n'a pas été constaté d'effet statistiquement significatif d'une supplémentation en vitamine D sur la densité minérale osseuse des enfants et adolescents âgés de 20 mois à 20 ans et en bonne santé.

Les données identifiées n'ont donc pas démontré l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D sur la densité minérale osseuse d'enfants et d'adolescents en bonne santé.

Position du GT

« Les données de littérature ne permettent pas de recommander ni la supplémentation, ni le dosage de la vitamine D pour améliorer la densité minérale osseuse de l'enfant. »

► **Chutes**

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Sept revues systématiques répondant aux critères de sélection et publiées après la revue de l'AHRQ ont été identifiées.

La supplémentation en vitamine D à des doses supérieures à 700-800 UI/j semble réduire le risque de chute de près de 20 %. Lorsqu'une réduction du risque relatif de chute est observée, celle-ci varie de 6 à 43 % selon les populations observées et les doses de vitamine D administrées. L'effet semble plus important pour des populations hébergées en institution de soins et pour des personnes dont le taux de 25(OH)D initial est bas.

Les données identifiées sont donc en faveur de l'existence d'un lien entre la vitamine D et le risque de chute. La supplémentation en vitamine D réduit le risque de chute d'une population âgée majoritairement féminine et d'une population âgée hébergée en institution.

Les données identifiées n'ont néanmoins pas permis de déterminer un seuil de concentrations en 25(OH)D en deçà duquel le risque de chute est significativement plus élevé.

Position du GT

Le GT, réuni le 15 avril, constate que « les données de littérature montrent que la supplémentation en vitamine D avec ou sans calcium réduit significativement le risque de chute chez le patient âgé de plus de 60 ans indépendamment de la concentration initiale.

La littérature ne permet pas de préciser un seuil de concentration en 25(OH)D au-delà duquel le risque de chute est réduit.

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure sur l'utilité du dosage de la vitamine D dans la réduction des chutes.

Le groupe de travail ne recommande pas le dosage systématique de vitamine D pour débiter une supplémentation en vitamine D dans la prévention des chutes ».

Les membres présents à la réunion du 26 avril ont précisé que : « en population gériatrique, il est indispensable de compléter en vitamine D et de contrôler les apports calciques par l'alimentation pour prévenir des chutes et des fractures, très fréquentes dans cette population. En institution, cette supplémentation doit se faire de manière pragmatique, sans dosage préalable de 25(OH)D ».

► **Performances fonctionnelles**

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Deux revues systématiques répondant aux critères de sélection et publiées après la revue de l'AHRQ ont été identifiées.

Des effets statistiquement significatifs d'une supplémentation en vitamine D d'une population âgée vivant à domicile sur les performances fonctionnelles évaluées par un test d'équilibre (SMD² : - 2,20 ; IC 95 % [- 0,39 ; - 0,01]) et par le « *Time Up and Go test* » (SMD : - 0,19 ; IC 95 % [- 0,35 ;

² SMD : *Standardized Mean Difference* : une différence moyenne standardisée est la différence entre deux moyennes divisée par l'écart type estimé entre les deux groupes. Elle permet d'estimer les différences d'un résultat entre deux groupes lorsque ce résultat est mesuré de manière différente dans chacun des groupes (SMD = 0 : pas de différence).

- 0,02]) sont présentés par une méta-analyse. L'autre méta-analyse montre des résultats significatifs sur la force du membre inférieur des personnes âgées hébergées en institution.

Les données identifiées suggèrent donc une relation entre vitamine D et les performances fonctionnelles. Aucune cible thérapeutique pour les concentrations en 25(OH)D ne peut cependant être définie.

Position du GT

« Le groupe de travail ne recommande pas le dosage de vitamine D pour l'amélioration des performances fonctionnelles des personnes âgées. »

► **Cancer**

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Trois revues systématiques répondant aux critères de sélection et publiées après la revue de l'AHRQ ont été identifiées.

Les méta-analyses d'études observationnelles suggèrent l'existence d'une relation entre les taux sériques de 25(OH)D et l'incidence de cancer colorectal. L'importance de ce lien diffère d'une méta-analyse à l'autre : OR : 0,94 ; IC 95 % (0,91 - 0,97) et RR : 0,67 ; IC 95 % (0,54 - 0,80). Toutefois, ce lien observé ne semble pas confirmé par les études d'intervention où la supplémentation en vitamine D ne semble pas réduire de manière significative le risque de cancer colorectal. L'incidence du cancer de la prostate et celle du sein n'apparaissent pas liées à la supplémentation en vitamine D, RR : 1,01 ; IC 95 % (0,99 - 1,04) pour le cancer de la prostate et 0,99 (IC 95 % : 0,97 - 1,01) pour le cancer du sein.

Les méta-analyses d'études observationnelles suggèrent donc l'existence d'une relation entre les taux sériques de 25(OH)D et l'incidence de cancer colorectal. Toutefois, ce lien observé ne semble pas confirmé par les études d'intervention dont la synthèse quantitative des résultats montre des contradictions.

De plus, aucune donnée identifiée n'a permis de définir un seuil de concentration en 25(OH)D à atteindre pour réduire le risque de cancer colorectal.

Position du GT

Le GT, réuni le 15 avril, constate que les données de littérature suggèrent une relation négative entre les concentrations en 25(OH)D et le risque de cancer colorectal. Les données concernant les autres cancers ne permettent pas de conclure à l'existence d'une relation avec la vitamine D.

Les études d'intervention actuellement disponibles n'apportent pas de preuves suffisantes concernant l'efficacité de la supplémentation en vitamine D sur la survenue d'un cancer et aucune cible de 25(OH)D ne peut être identifiée.

Le dosage de 25(OH)D en prévention du risque de cancer ne peut être indiqué.

Les membres présents à la réunion du 26 avril ont précisé qu'en cancérologie, il est difficile de dire, à partir des données de littérature existante, que la supplémentation diminue le risque de survenue du cancer. Cependant, des données émergentes montrent l'intérêt de la vitamine D et du dosage de 25(OH)D dans l'amélioration des effets indésirables de traitements du cancer (douleurs musculo-squelettiques et fragilité osseuse).

► **Hypertension**

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Cinq revues systématiques répondant aux critères de sélection et publiées après la revue de l'AHRQ ont été identifiées.

Les méta-analyses d'études observationnelles suggèrent une relation inverse entre concentration en vitamine D et la tension artérielle. La quantité d'effet est variable d'une méta-analyse à l'autre en raison notamment des taux sériques de 25(OH)D retenus pour la comparaison (OR : 0,73 ; IC 95 % [0,63 - 0,84] par comparaison des plus hautes concentrations de 25(OH)D avec les plus basses et RR ; 1,76 ; IC 95 % [1,27 - 2,44] par comparaison des plus basses concentrations avec les plus hautes). Ces résultats sont confirmés, uniquement pour la pression artérielle systolique, dans deux méta-analyses d'études d'intervention sur quatre avec une différence des moyennes variant de - 6,18 à - 2,44 mmHg.

Les données identifiées ne permettent donc pas de conclure à l'absence ou à l'existence de lien entre vitamine D et l'hypertension artérielle.

Toutefois, les données identifiées n'ont pas permis de définir un seuil de concentration en 25(OH)D à atteindre pour réduire la tension artérielle ou l'incidence de l'hypertension artérielle.

Position du GT

« Les données de littérature suggèrent une relation entre supplémentation en vitamine D et la baisse minime de la pression artérielle systolique chez les patients hypertendus. Pour autant, aucune valeur cible ne peut être identifiée.

Il n'existe donc pas d'argument en faveur du dosage de vitamine D en prévention de l'hypertension. »

► **Maladies cardiovasculaires**

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Cinq revues systématiques répondant aux critères de sélection et publiées après la revue de l'AHRQ ont été identifiées. Une revue ne fournissait pas de synthèse quantitative.

Les méta-analyses réalisées à partir des études observationnelles sont toutes en faveur d'une association entre des concentrations basses de 25(OH)D et l'incidence d'événements cardiovasculaires dans des proportions variables : RR 1,27 à 1,68 (par comparaison des valeurs les plus hautes aux valeurs les plus basses). Toutefois, aucune des deux méta-analyses d'études d'intervention ne confirment ces résultats (aucun résultat statistiquement significatif).

Ainsi, les données identifiées ne permettent donc pas de conclure à l'absence ou à l'existence de lien entre vitamine D et la survenue d'événements cardiovasculaires.

Position du GT

« Les méta-analyses d'études observationnelles suggèrent une relation négative entre concentration basse en 25(OH)D et l'augmentation du risque cardiovasculaire.

Les études d'intervention n'apportent pas suffisamment de preuves d'un effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine D en prévention du risque cardiovasculaire.

Il n'existe actuellement pas d'argument en faveur ni d'une supplémentation en vitamine D, ni d'un dosage de 25(OH)D. »

► **Allergie**

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Deux revues systématiques répondant aux critères de sélection et publiées après la revue de l'AHRQ ont été identifiées.

Une seule méta-analyse fournit des résultats quantifiés montrant une association entre les apports en vitamine D chez la mère et les râles sibilants de l'enfance : OR : 0,56 ; IC 95 % (0,42 - 0,73). Les résultats concernant la survenue d'asthme n'étaient pas statistiquement significatifs.

Les données disponibles, trop confidentielles, n'apportent donc pas la preuve de l'existence d'une relation entre vitamine D et allergies.

Position du GT

« Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour pouvoir statuer sur l'utilité de la supplémentation en vitamine D ou du dosage. »

► **Maladies auto-immunes**

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Trois revues systématiques répondant aux critères de sélection et publiées après la revue de l'AHRQ ont été identifiées.

Les pathologies ciblées par ces trois revues étaient la sclérose en plaques (SEP) et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Aucune de ces revues ne fournissait de synthèse quantitative des résultats. Les données identifiées par ces revues étaient insuffisantes pour formuler des conclusions solides concernant la supplémentation ou le dosage de 25(OH)D.

Les données disponibles, trop confidentielles, ne permettent pas de conclure à l'existence d'une relation entre vitamine D et maladies auto-immunes.

Position du GT

« En ce qui concerne les maladies auto-immunes, le groupe de travail conclut qu'il existe peu d'études (en particulier d'intervention) et que la preuve de l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D et du dosage de 25(OH)D chez l'homme n'est pas encore apportée. »

► **Diabète de type 2**

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Trois revues systématiques (dont deux avec synthèse quantitative des résultats) répondant aux critères de sélection et publiées après la revue de l'AHRQ ont été identifiées.

La revue systématique non quantitative conclut que la vitamine D pourrait jouer un rôle dans le diabète de type 2, qui nécessite d'être mieux défini par des études de grande qualité. Une méta-analyse d'études observationnelles suggère une association entre des concentrations basses de 25(OH)D et le risque de diabète de type 2 (RR : 0,57 ; IC 95 % [0,43 – 0,76]) et une association entre les apports en vitamine D faibles et le risque de diabète de type 2 (RR : 0,87 ; IC 95 % [0,76 - 0,99]). Toutefois, une méta-analyse d'études d'intervention ne parvient pas à démontrer l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D sur les marqueurs biologiques de l'intolérance au glucose (aucun résultat significatif).

Les données disponibles ne permettent donc pas de conclure à l'absence ou à l'existence d'une relation entre vitamine D et le diabète de type 2.

Position du GT

« Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour statuer sur l'utilité de la supplémentation en vitamine D ni sur l'utilité du dosage dans le diabète de type 2 et en prévention de sa survenue. »

► **Maladie rénale chronique**

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Une seule revue systématique répondant aux critères de sélection et publiée après la revue de l'AHRQ a été identifiée.

Les synthèses quantitatives des résultats des études observationnelles et des études d'intervention effectuées dans cette revue systématique montrent des effets statistiquement significatifs d'un apport en vitamine D sur la baisse des concentrations en PTH (SMD : - 31,5 ; IC 95 % [- 57 ; - 6,1]) et sur l'augmentation des concentrations en 25(OH)D (SMD : 13,9 ; IC 95 % [5,6 ; 22,4]).

Les données disponibles sont donc en faveur d'un impact positif d'une supplémentation en vitamine D sur les concentrations de PTH et de 25(OH)D chez l'insuffisant rénal chronique. Elles ne permettent cependant pas de dire si cet impact se traduit en réduction du risque de maladie osseuse et de fracture chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique.

Position du GT

« Le groupe de travail réuni le 15 avril considère que le dosage de 25(OH)D est indiqué chez l'insuffisant rénal, mais que le suivi de l'insuffisant rénal relève d'une consultation spécialisée. »

Le néphrologue interrogé le 24 avril 2013 a précisé qu'« en néphrologie, le dosage de vitamine D sert en grande partie à l'interprétation du bilan phosphocalcique et en prévention de la maladie osseuse et du risque de fracture. Le seuil retenu est de 75 nmol/L avec un niveau optimal compris entre 75 et 200 nmol/L ».

► Grossesse

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Trois revues systématiques répondant aux critères de sélection et publiées après la revue de l'AHRQ ont été identifiées.

Les synthèses quantitatives d'études observationnelles suggèrent une relation significative entre des concentrations en 25(OH)D inférieures à 50 nmol/L et la survenue d'événements indésirables de grossesse tels que la prééclampsie (OR : 2,09 ; IC 95% [1,50 - 2,90]), le diabète gestationnel (OR : 1,38 ; IC 95 % [1,12 - 1,70]), la prématurité (OR : 1,58 ; IC 95 % [1,08 - 2,31]) et le retard de croissance *in utero* (OR : 1,52 ; IC 95 % [1,08 - 2,15]). Ces résultats ne sont pas confirmés par les méta-analyses d'études d'intervention.

Les données disponibles suggèrent donc l'existence d'un lien entre des événements indésirables de grossesse et la vitamine D. Ce lien reste cependant à démontrer dans des études interventionnelles.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de définir un seuil de concentration à atteindre pour diminuer le risque de survenue d'événements indésirables de grossesse.

Position du GT

Lors de la réunion du 15 avril 2013, le GT a conclu que les données de littérature ne sont pas suffisantes pour statuer sur l'utilité du dosage de vitamine D chez la femme enceinte. Le gynécologue-obstétricien interrogé ensuite a précisé qu'il existe des recommandations sur la supplémentation en vitamine D au 6^{ème} mois de grossesse, et la supplémentation se fait sans dosage préalable. Il existe actuellement peu d'arguments scientifiques pour définir un seuil thérapeutique et donc indiquer le dosage de 25(OH)D chez la femme enceinte.

► Maladies infectieuses

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Trois revues systématiques répondant aux critères de sélection et publiées après la revue de l'AHRQ ont été identifiées.

Une méta-analyse d'études observationnelles suggère une association entre les concentrations basses en 25(OH)D et l'existence d'une tuberculose active (SMD : 0,68 ; IC 95 % [0,43-0,93]),

mais cette association n'est pas confirmée dans les méta-analyses d'études d'intervention. Une méta-analyse d'études d'intervention montre un effet statistiquement significatif d'une supplémentation en vitamine D et les infections du tractus respiratoire, en population générale (trois essais) (OR : 0,58 ; IC 95 % [0,42 - 0,81]) et en population pédiatrique (deux essais) (OR : 0,58 ; IC 95 % [0,42 - 0,80]).

Les données disponibles suggèrent donc un lien entre vitamine D et les infections du tractus respiratoire, mais aucune donnée ne permet de définir un seuil de concentration en 25(OH)D au-delà duquel le risque d'infections du tractus respiratoire est diminué.

Position du GT

Les données disponibles issues d'études d'intervention ne permettent pas de démontrer une efficacité de la supplémentation en vitamine D sur les infections aiguës et les infections chroniques.

Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour indiquer le dosage de 25(OH)D en prévention des infections.

► Performances cognitives

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Une revue systématique répondant aux critères de sélection et publiée après la revue de l'AHRQ a été identifiée.

Cette méta-analyse montrait que les concentrations en 25(OH)D étaient plus basses dans le groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (ES³ : 1,40 ; IC 95 % [0,26 - 2,54]).

Position du GT

La revue systématique présentée dans ce chapitre, issue de la veille bibliographique, a été analysée ultérieurement aux réunions du groupe de travail. Ainsi, le groupe de travail n'a pas eu connaissance des résultats de cette revue de littérature.

► Profil lipidique

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Une revue systématique répondant aux critères de sélection et publiée après la revue de l'AHRQ a été identifiée.

Il s'agit d'une méta-analyse qui montrait une association statistiquement significative (modèle à effet fixe) entre la supplémentation en vitamine D et le cholestérol total (SMD : 3,23 ; IC 95 % : [0,55 - 5,90]).

Les données identifiées suggèrent donc une association positive entre le seul cholestérol LDL et la supplémentation en vitamine D, mais n'ont pas démontré d'effets bénéfiques d'une supplémentation en vitamine D sur l'ensemble du bilan lipidique.

Position du GT

Les données disponibles, issues d'études d'intervention, ne permettent pas de démontrer l'efficacité de la supplémentation en vitamine D sur l'ensemble du bilan lipidique.

Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour indiquer le dosage de 25(OH)D pour améliorer le profil lipidique.

³ ES : *Effect Size* (quantité d'effet).

► Mucoviscidose

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Une revue systématique répondant aux critères de sélection et publiée après la revue de l'AHRQ a été identifiée.

Il s'agit d'une méta-analyse qui n'a pas montré d'effet statistiquement significatif d'une supplémentation en vitamine D sur la densité minérale osseuse de patients atteints de mucoviscidose.

Les données identifiées à ce jour sont donc insuffisantes pour établir un lien entre la vitamine D et la mucoviscidose.

Position du GT

Les données actuellement disponibles issues d'études d'intervention ne permettent pas de démontrer une efficacité de la supplémentation en vitamine D chez des patients atteints de mucoviscidose.

Les données de littérature ne sont pas suffisantes pour indiquer le dosage de 25(OH)D dans le suivi de la mucoviscidose.

► Toxicité

Résultats et conclusions de l'analyse critique de la littérature

Une revue systématique répondant aux critères de sélection et publiée après la revue de l'AHRQ a été identifiée.

Cette méta-analyse ne montre pas d'effet statistiquement significatif sur le risque d'hypercalcémie d'une supplémentation en vitamine D (400 à 2 000 UI/j) associée ou non à du calcium (RR : 1,26 ; IC 95 % [0,78 - 2,05]). Les résultats montrent également une augmentation significative du risque relatif de lithiases rénales associée à une supplémentation vitamino-calcique (RR : 1,17 ; IC 95 % [1,02 - 1,34]). Toutefois, ce résultat dépend d'un essai contrôlé randomisé très controversé et doit être interprété avec réserve.

Conclusions générales et perspectives

L'objectif de cette évaluation était donc de préciser les situations cliniques pour lesquelles la mesure de la concentration sérique en 25(OH)D est cliniquement utile.

Pour ce faire, le cadrage de l'évaluation prévoyait, en accord avec la position des professionnels de santé alors consultés, d'évaluer l'utilité clinique du dosage de vitamine D en considérant successivement les trois questions suivantes :

- **Question 1** : Existe-t-il une association entre une hypovitaminose D et la survenue de pathologies identifiées dans la littérature et par les professionnels consultés ?
 - Quelle est l'association entre les concentrations sériques en 25(OH)D et la survenue de pathologies ?
 - Quels sont les effets de la supplémentation en vitamine D sur la survenue de pathologies ou sur l'amélioration des signes cliniques associés à ces pathologies ?
- **Question 2** : Lorsqu'une association entre la vitamine D et une pathologie est identifiée à la question 1, est-il possible de définir une valeur de référence associée à cette pathologie ?
- **Question 3** : Dans le cas où une valeur de référence existe (question 2), la supplémentation en vitamine D, après une mesure de la concentration sérique en 25(OH)D, améliore-t-elle la balance bénéfique/risque par rapport à une supplémentation en vitamine D réalisée sans mesure préalable de la concentration sérique en 25(OH)D ? Doit-on ensuite réaliser un dosage au cours du traitement pour vérifier l'atteinte de l'objectif thérapeutique ?

Au total, le dosage de la vitamine D [25(OH)D] serait considéré si une réponse positive à chacune de ces trois questions était obtenue, sur la base des éléments recueillis au cours de l'évaluation.

En liminaire de cette conclusion, quatre points sont à rappeler :

- 1) pour évaluer le statut en vitamine D, le dosage des concentrations sériques en 25(OH)D (forme D2 et D3) doit être réalisé ;
- 2) ce travail n'a pas porté sur l'utilité du dosage de la vitamine D en cas de suspicion d'ostéomalacie ou de rachitisme, indications considérées comme acquises. De même, ce travail n'a pas porté sur les indications retenues dans des travaux antérieurs de la HAS portant sur le suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation et sur la chirurgie bariatrique et sur l'évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Il n'a pas non plus porté sur les préconisations des AMM des traitements pharmacologiques de l'ostéoporose, concernant ce dosage⁴ ;
- 3) l'objectif de ce travail n'était pas de définir les indications de la supplémentation en vitamine D ;
- 4) ce travail n'a pas permis de définir un seuil toxique de concentrations en 25(OH)D au-delà duquel apparaissent une hypercalcémie ou des lithiases rénales. Les revues systématiques analysées ne font pas état d'effets délétères associés à la supplémentation en vitamine D jusqu'à une dose d'au moins 2 000 UI par jour (soit 60 000 par mois).

Compte tenu des critères de sélection de la bibliographie, seules les situations suivantes ont été analysées : mortalité, fracture, densité minérale osseuse, chute, performance fonctionnelle, cancer colorectal, cancer du sein, cancer de la prostate, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, allergie, maladies auto-immunes, diabète de type II, maladie rénale chronique, grossesse, maladies infectieuses, performances cognitives, profil lipidique, mucoviscidose. Par conséquent, l'utilité clinique du dosage de la vitamine D n'a pas été évaluée pour les situations n'ayant pas fait l'objet de revues systématiques et pour les situations citées au point 2 du liminaire de cette conclusion.

⁴ Ces AMM recommandent de s'assurer d'apports alimentaires suffisants en vitamine D et calcium avant prescription.

En réponse à la question d'évaluation n°1, ni les données de la littérature ni la position du GT ne permettent d'établir une association entre vitamine D et des situations suivantes :

- la mortalité ;
- la densité minérale osseuse des enfants et adolescents en bonne santé ;
- le cancer du sein ;
- le cancer de la prostate ;
- la mucoviscidose.

Par conséquent, dans ces situations, les données recueillies lors de cette évaluation (analyse de la littérature, position du groupe de travail) ne permettent pas de déterminer une utilité clinique du dosage de vitamine D.

Il convient de noter que les données analysées dans ce rapport témoignent de bénéfices associés à une supplémentation en vitamine D, notamment sur la réduction du risque de chute des personnes âgées et sur la réduction du risque de fracture de la hanche et fractures non vertébrales chez les personnes âgées et les personnes souffrant d'ostéoporose si cette supplémentation est associée à du calcium.

En réponse à la question d'évaluation n°2, pour les situations étudiées restantes, ni les données de la littérature ni la position du GT ne permettent de définir une cible thérapeutique pour améliorer les signes cliniques des situations suivantes ou en diminuer le risque :

- chutes ;
- performances fonctionnelles ;
- cancer colorectal ;
- hypertension artérielle ;
- maladies cardiovasculaires ;
- allergies ;
- maladies auto-immunes ;
- diabète de type 2 ;
- insuffisance rénale chronique ;
- événements indésirables de grossesse ;
- maladies infectieuses ;
- performances cognitives ;
- profil lipidique.

Par conséquent, dans ces situations, les données recueillies lors de cette évaluation (littérature, groupe de travail) ne permettent pas de déterminer une utilité clinique du dosage de vitamine D.

Pour la seule des situations étudiées, restante à ce stade, c'est-à-dire le risque de fracture, une étude observationnelle recensée dans une des revues systématiques sélectionnées (voir ci-dessus chapitre 3.2.4) semble indiquer qu'un seuil de concentration de vitamine D d'au moins 60 nmol/L serait nécessaire pour observer un effet protecteur dans une population âgée de plus de 65 ans. C'est en raison de l'existence d'un tel seuil, que le groupe de travail a alors considéré qu'il pouvait être utile de doser la vitamine D chez les patients présentant une pathologie chronique favorisant l'insuffisance ou la carence en vitamine D et ceux avec une ostéoporose, une maladie ou un traitement inducteur d'ostéoporose. Cependant, l'effet bénéfique de la supplémentation selon la littérature concerne une population plus restreinte (population âgée, à risque de fracture - faible densité minérale osseuse ou ostéoporose - ou dans une population âgée vivant en institution). De plus, cette valeur de 60 nmol/L est issue d'une seule étude observationnelle qui nécessite donc d'être confirmée par des études d'intervention prévoyant un dosage initial et final.

En réponse à la question d'évaluation n°3, dans la seule situation étudiée restante à ce stade, c'est-à-dire le risque de fracture, aucune donnée de littérature n'ayant été identifiée, il n'est pas possible de répondre positivement à cette question. En effet, les méta-analyses ayant montré l'efficacité de l'association vitamine D plus calcium reposent sur des études où cette

supplémentation a été réalisée sans dosage préalable et *a fortiori* où la dose de vitamine D délivrée à chaque patient n'était pas adaptée en fonction de son taux initial.

Par conséquent, comme dans les autres situations étudiées, les données disponibles ne permettent pas de déterminer l'utilité clinique du dosage de vitamine D en vue de la prévention des fractures.

PERSPECTIVES

Ce travail a mis en évidence de nombreux domaines d'incertitudes qui ne permettent pas aujourd'hui d'apporter la preuve de l'utilité clinique du dosage de la vitamine D dans de très nombreuses situations. Il serait donc souhaitable d'élucider ces incertitudes et il conviendrait ainsi :

- d'entreprendre des études sur les effets bénéfiques d'une supplémentation en vitamine D effectuée en fonction de la concentration initiale en 25(OH)D des patients ;
- d'entreprendre des études pour définir si le bénéfice apporté par la supplémentation en vitamine D sur les concentrations en PTH et 25(OH)D dans une population d'insuffisants rénaux, se traduit par des améliorations cliniquement significatives ;
- d'entreprendre des études permettant de définir, pour chaque pathologie pour laquelle une supplémentation a montré des effets bénéfiques, des cibles de concentration en 25(OH)D à atteindre ;
- de définir des protocoles de supplémentation permettant d'apporter un bénéfice clinique ;
- de définir des stratégies thérapeutiques incluant la place du dosage de 25(OH)D au sein de ces stratégies ;
- de revoir les apports journaliers recommandés en vitamine D actuellement remis en cause.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé.
Date de mise en ligne	Octobre 2013
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur : www.has-sante.fr .
Objectif(s)	L'objectif de ce travail était de définir des indications au dosage de vitamine D [25(OH)D].
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.2. du rapport
Demandeur	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés.
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), Service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Olivier ALLAIRE, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID). Secrétariat : Banedé SAKO, assistante, SEAP.
Participants	Expertise externe à la HAS Groupe de travail : Vered ABITBOL, Françoise CLAVEL-CHAPELON, Grégory DEBRUS, Isabelle DURAND-ZALESKI, Laurent MACHET, Élodie MAHE, France MONTAGNON, Virginie PERSONNE, Corinne SAULT, Anne-Marie SCHOTT, Patricia SIMON-MARSAUD, Catherine VEYSSIER-BELOT, Jean-Paul VIARD, William JACOT, Yves ROLLAND, Denis FOUQUE, Norbert WINER. Audition : Jean-Claude SOUBERBIELLE. Cf. chapitre 2.2.2. du rapport
Recherche documentaire	De janvier 2009 à août 2012, veille effectuée jusqu'à mars 2013 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 du rapport). Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGÈS, chef du Service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service.
Auteurs de l'argumentaire	Olivier ALLAIRE, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité hiérarchique de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP.
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) : 9 juillet 2013. Collège de la HAS : 9 octobre 2013.
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur : www.has-sante.fr .
Documents d'accompagnement	Note de cadrage, rapport d'évaluation technologique, annexes du rapport d'évaluation technologique, décision HAS disponibles sur : www.has-sante.fr .

~

HAS

Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur :
www.has-sante.fr