



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Utilité clinique du dosage de la vitamine D

Octobre 2013

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.