



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

# Utilité clinique du dosage de la vitamine D

**Date de validation par le collège : Janvier 2013**

Cette note de cadrage est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://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

Abréviations et acronymes.....	4
Préambule .....	5
<b>1. Saisine.....</b>	<b>6</b>
1.1 Demandeur et intitulé de la saisine .....	6
1.2 Objectif du demandeur .....	6
1.3 Motivation de la saisine .....	6
<b>2. Présentation du thème .....</b>	<b>7</b>
2.1 La vitamine D.....	7
2.2 Dosage de la vitamine D .....	9
2.3 Carence, insuffisance et toxicité de la vitamine D .....	13
2.4 Point de vue des professionnels impliqués.....	22
<b>3. Protocole d'évaluation .....</b>	<b>24</b>
3.1 Problématique.....	24
3.2 Questions d'évaluation .....	24
3.3 Analyse de la littérature.....	24
3.4 Groupe de travail .....	27
3.5 Collaboration à mener .....	28
3.6 Documents à produire .....	28
3.7 Calendrier prévisionnel.....	28
3.8 Plan de communication et diffusion .....	29
<b>4. Validation .....</b>	<b>30</b>
4.1 CNEDiMTS .....	30
4.2 Collège.....	30
Annexe 1. Compte-rendu de(s) réunion(s) de cadrage .....	31
Annexe 2. Références bibliographiques.....	35
Annexe 3. Listes des tableaux, graphiques, organigrammes, schémas, etc. (si nécessaire) .....	38
Fiche descriptive .....	39

## Abréviations et acronymes

<b>CNEDIMTS</b> .....	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé
<b>CNAMTS</b> .....	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
<b>NABM</b> .....	Nomenclature des actes de biologie médicale
<b>25(OH)D</b> .....	Hydroxycalciférol ou calcidiol
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b> .....	Dihydroxycalciferol ou calcitriol
<b>DBP</b> .....	Vitamin D Binding Protein
<b>PTH</b> .....	Parathormone
<b>VDR</b> .....	Vitamin D Receptor
<b>HPLC</b> ....	Chromatographie en phase liquide à haute performance
<b>NIST</b> .....	National institute of standards and technology
<b>AFSSaPS</b> .....	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>IOM</b> .....	Institute of medicine
<b>ANZBMS</b> .....	Australian and New-Zealand bone mineral society
<b>ESA</b> .....	Endocrine society of Australia
<b>OA</b> .....	Osteoporosis australia
<b>ENNS</b> ....	Etude nationale nutrition santé
<b>IOF</b> .....	International osteoporosis foundation
<b>GRIO</b> .....	Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses
<b>IMC</b> .....	Indice de masse corporel
<b>AHRQ</b> ...	Agency for healthcare research and quality
<b>SFDRMG</b> .....	Société française de documentation et de recherche en médecine générale
<b>ANAES</b> .....	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
<b>GT</b> .....	Groupe de travail
<b>cf.</b> .....	confer
<b>fig.</b> .....	figure

## Préambule

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige pour ce faire d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinés :

- les motivations, enjeux et finalités de la saisine adressée à la HAS ;
- le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins) ;
- la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfiques et risques attendus) ;
- les contextes réglementaire et économique (concertation systématique réalisée à cette étape avec le service évaluation économique et santé publique de la HAS).

## Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels,...) ;
- la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête,...) ;
- les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure) ;
- le calendrier d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis HAS).

## Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (revues systématiques, méta-analyse, recommandations de bonne pratique, rapports antérieurs d'évaluation technologique ou encore articles de synthèse). Une analyse préliminaire de ces publications en a dégagé et synthétisé les points clés utiles à cette phase de cadrage.

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées, une réunion de cadrage a été organisée avec la participation de 7 professionnels de santé impliqués par les dosages de vitamine D (un médecin généraliste, un biologiste, un endocrinologue, un gériatre, un néphrologue, un gynécologue et un rhumatologue) (compte rendu en annexe 1).

## Validation et diffusion

La note de cadrage est examinée par la CNEDIMTS puis validée par le Collège de la HAS. Elle est alors diffusée sur le site internet de la HAS.

## 1. Saisine

### 1.1 Demandeur et intitulé de la saisine

La Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs Salariés (CNAMTS) a saisi la HAS pour avis sur le bon usage de la prescription des examens de biologie médicale explorant le statut vitaminique D.

### 1.2 Objectif du demandeur

Dans un objectif de maîtrise des dépenses de biologie médicale, la CNAMTS souhaite redéfinir les conditions de prise en charge financière du dosage des dérivés monohydroxylés et dihydroxylés de la vitamine D.

### 1.3 Motivation de la saisine

La saisine de la CNAMTS est motivée par une augmentation très importante du nombre d'actes de dosage de la vitamine D (ou 25 OH hydroxycalciférol) réalisés en France. Entre 2007 et 2009, ce dosage, *a priori* fréquemment intégré sans justification au bilan phosphocalcique, a augmenté de 250 % et a été multiplié par 10 depuis 2005, le montant remboursable de cet acte s'élevant à 52 M€.

Afin de redéfinir les conditions de prise en charge par l'assurance maladie, la CNAMTS souhaite que la HAS précise :

- les indications, la population cible et les conditions de prescription, pour les deux examens biologiques inscrits à la NABM : la forme mono-hydroxylée de la vitamine D3 (25 OH hydroxycalciférol) et les dérivés dihydroxylés [1,25(OH)2D] de la vitamine D.
- le libellé du dérivé monohydroxylé (soit actuellement le 25 OH hydroxycalciférol) afin que ce dosage mesure aussi bien la vitamine D3 – cholécalférol - que la vitamine D2 – ergocalciférol - ce qui paraît important en cas de suivi thérapeutique
- les populations à risque d'insuffisance ou de carence pour lesquelles une supplémentation en vitamine D pourrait être prescrite sans évaluation biologique préalable d'une carence ou d'une insuffisance éventuelles.

## 2. Présentation du thème

### 2.1 La vitamine D

#### 2.1.1 Généralités

La vitamine D ou calciférol, appartient au groupe des vitamines liposolubles. Il existe deux formes de vitamine D, la vitamine D2 (ergocalciférol) synthétisée par les végétaux et la vitamine D3 (cholécalficérol) présente chez les animaux<sup>1</sup>. (1)

#### 2.1.2 Sources de vitamine D

##### ► Peau

La vitamine D3 est synthétisée dans la peau à partir de la pro-vitamine D3 (7-dehydrocholestérol) qui sous l'influence du rayonnement ultraviolet B (UVB) se transforme en pré-vitamine D3. Puis, l'effet de la chaleur transforme la pré-vitamine D3 en vitamine D3. La quantité synthétisée est dépendante notamment de l'heure de la journée, de la saison, de la latitude, de la surface de peau exposée, de la pigmentation de la peau et de l'utilisation ou non de crème solaire. Des niveaux toxiques de vitamine D ne peuvent être atteints par l'exposition prolongée, du fait de la conversion possible de la pré-vitamine D3 et de la vitamine D3 en formes inactives (2,3).

La synthèse cutanée représente la principale source d'apport en vitamine D (1,4,5).

##### ► Alimentation

Quelques aliments contiennent naturellement de la vitamine D (cf tableau 1). Il s'agit principalement de poissons gras (foie de morue, saumon, sardine, maquereau...), du jaune d'œuf et de champignons (shiitake).

Aux Etats-Unis beaucoup d'aliments sont enrichis en vitamine D (lait, céréales, jus d'orange, yaourts, margarines...).

En Europe, depuis 2006, la réglementation permet l'ajout de vitamine D sous forme de vitamine D2 ou de vitamine D3 dans l'ensemble des denrées alimentaires (1,3,6).

En France deux arrêtés<sup>2</sup> autorisent l'enrichissement de certains aliments comme le lait, les produits laitiers et les huiles.

---

<sup>1</sup> Dans cette note de cadrage, le terme vitamine D peut désigner la vitamine D3, la vitamine D2 ou à la fois les deux formes

<sup>2</sup> Arrêtés du 8 octobre 2004 relatif à l'emploi de vitamine D 3 dans les huiles végétales et du 11 octobre 2001 relatif à l'emploi de vitamine D dans le lait et les produits laitiers frais (yaourts et laits fermentés, fromages frais) de consommation courante

Tableau 1 : Sources alimentaires de vitamine D (Base de données Ciqual, ANSES)

Produits	µg/100g*
<i>huile de foie de morue</i>	200
<i>saumon, hareng, anchois, pilchard</i>	12-20
<i>sardine, truite arc en ciel, maquereau, margarine</i>	8-12
<i>anguille, thon, huître, caviar, jaune d'œuf</i>	3-8
<i>truite des rivières, limande, œufs de lompe</i>	1,5-3
<i>rouget, foies de génisse et d'agneau, beurre, jambon, lard, pâtés, champignons.</i>	0,6-1,5

\* 1 µg = 40 UI

### ► Supplémentation médicamenteuse

La vitamine D existe également sous forme de suppléments médicamenteux. Différentes spécialités contiennent, à doses variées, soit de la vitamine D2 soit de la vitamine D3 (7).

#### 2.1.3 Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D, d'origine endogène ou exogène, est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la vitamine D Binding Protein (DBP). La vitamine D doit ensuite subir deux hydroxylations pour devenir active.

La première hydroxylation, réalisée dans le foie par la 25-hydroxylase, transforme la vitamine D en Calcidiol (25(OH)D). Cette hydroxylation n'est pas régulée : plus la quantité synthétisée et ingérée est grande plus la concentration sérique de 25(OH)D sera importante. Cependant, avant cette première hydroxylation, du fait de sa nature liposoluble, une partie de la vitamine D peut être stockée dans le tissu adipeux, d'autant plus que le sujet est obèse (8)

La deuxième hydroxylation, effectuée dans le rein par la 1- $\alpha$ -hydroxylase, transforme la 25(OH)D en Calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D), la forme active de la vitamine D. Contrairement à la première hydroxylation, cette dernière est strictement régulée. (1,3-6,9)

#### 2.1.4 Régulation de la synthèse de 1,25(OH)<sub>2</sub>D

La synthèse de 1,25(OH)<sub>2</sub>D est stimulée par des concentrations croissantes de parathormone (PTH) répondant elles-mêmes à de faibles concentrations sériques de calcium. De faibles concentrations en phosphate peuvent également induire une production accrue de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

A l'opposé, la production de 1,25(OH)<sub>2</sub>D est inhibée par le *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23) sécrété par les ostéocytes. Les concentrations de 1,25(OH)<sub>2</sub>D exercent également un rétrocontrôle négatif sur sa propre production en inhibant la 1- $\alpha$ -hydroxylase et en stimulant la 24-hydroxylase qui transforme la 1,25(OH)<sub>2</sub>D en 24,25(OH)<sub>2</sub>D, forme biologique inactive du calcitriol (9).

En cas d'insuffisance en vitamine D, l'absorption intestinale de calcium est diminuée, ce qui engendre une diminution de la calcémie ionisée, elle-même responsable d'une augmentation de la production de PTH. Or, la PTH augmente la production de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Ainsi, en cas de déficit en 25(OH)D, la concentration sérique de 1,25(OH)<sub>2</sub>D peut être augmentée (10).



## 2.1.5 Rôles physiologiques de la vitamine D

### ► Métabolisme osseux, action endocrine

La vitamine D joue un rôle majeur dans la croissance et la minéralisation osseuses. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol), forme active de la vitamine D, intervient dans l'homéostasie phosphocalcique en agissant sur les parathyroïdes, les reins et l'intestin. La calcémie est ainsi contrôlée dans une fourchette très étroite. Une diminution de la calcémie stimule la production de parathormone laquelle stimule à son tour celle de calcitriol pour augmenter l'absorption intestinale de calcium. A l'inverse, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D et la 25(OH)D exercent une action inhibitrice sur la sécrétion de parathormone. Un déficit profond en vitamine D peut ainsi entraîner les défauts de minéralisation osseuse observés dans le rachitisme et l'ostéomalacie (9,11)

### ► Rôle extra-osseux, action autocrine ou paracrine

De nombreux tissus expriment à la fois des récepteurs à vitamine D (VDR) et la 1- $\alpha$ -hydroxylase : la 25(OH)D peut ainsi être localement convertie en 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol) qui contrôle l'expression de plusieurs centaines de gènes. Cette action serait à la base des actions non phosphocalciques attribuées à la vitamine D : différenciation et prolifération cellulaires, apoptose, angiogénèse.... Cependant, le rôle exact du calcitriol sur les différents tissus et ses conséquences physiologiques restent encore à préciser (1,9,11,12).

## 2.2 Dosage de la vitamine D

### 2.2.1 La forme à doser

Compte tenu de sa régulation (Cf 2.1.4), le dosage de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D ne permet pas d'évaluer le statut vitaminique D. Seul le dosage de la 25(OH)D permet d'apprécier les stocks de l'organisme (1,5,6,8-10,13-21).

Pour la supplémentation des patients, deux formes de vitamine D sont disponibles sur le marché, la vitamine D2 et la vitamine D3 (7). Les kits de dosage doivent pouvoir doser les deux formes de vitamine D sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D2 (1,13).

### 2.2.2 Techniques de dosage de la 25(OH)D

#### ► Les différentes techniques

Actuellement, deux types de méthodes sont utilisés, les méthodes immunologiques et les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe.

Les méthodes immunologiques compétitives consistent en un système de dosage dans lequel la 25(OH)D et un traceur marqué entrent en compétition pour la reconnaissance par un anticorps anti 25(OH)D. Les marqueurs peuvent être des isotopes (méthodes radioimmunologiques), des enzymes (méthodes enzymoimmunologiques) ou des molécules phosphorescentes (méthodes luminoimmunologiques).

Les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe, reposent sur un processus de séparation physique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) ou spectrométrie de masse.

En France, les techniques radioimmunologiques tendent à disparaître au profit de techniques automatisées enzymoimmunologiques ou luminoimmunologiques. Les techniques séparatives (HPLC et spectrométrie de masse) en raison d'une technicité lourde et difficile sont actuellement plutôt réservées à la recherche ou la toxicologie.

Selon de la Hunty, les faiblesses de toutes ces techniques seraient leur faible spécificité, des effets matrice et une standardisation non homogène (22-24).

### ► **Technique de référence et standardisation des techniques de dosage**

Certaines techniques de dosage présenteraient des interférences surestimant les résultats par manque de spécificité et d'autres (certaines techniques radio immunologiques) les sous-estimeraient par manque de sensibilité. Au total, aucun dosage ne semble exempt de problèmes de spécificité ou de sensibilité.

Selon le *Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine* (JCTLM), il n'existe pas à ce jour de méthode de référence pour doser la 25(OH)D3 et la 25(OH)D2, ce qui rend difficile la standardisation des méthodes et la comparaison des techniques entre elles (1,13,25).

Toutefois, le *National Institute of Standards and Technology* (NIST) a développé une technique de spectrométrie de masse en tandem couplée à une chromatographie en phase liquide à l'aide de laquelle il propose un matériau de référence (SMR972) présentant des valeurs certifiées de 25(OH)D2, 25(OH)D3 et 3-epi-25(OH)D (isomère inactif de la vitamine D) (26). Les problèmes de standardisation des dosages devraient donc être résolus dans les années à venir (1,25,27).

Ce manque d'homogénéité est à l'origine de différences de mesures observées entre laboratoires et entre méthodes et l'établissement du statut vitaminiq ue D des patients dépend du laboratoire où il est réalisé. Le développement récent d'une technique de référence et des efforts de standardisation des méthodes de dosage sont attendus pour améliorer la définition et la prise en charge de l'hypovitaminose D (22,23,28,29).

### ► **Fiabilité des mesures**

L'appréciation des performances analytiques des dosages (justesse, fidélité et exactitude) à partir des données publiées repose donc sur des informations obtenues en l'absence de méthode ou de matériau de référence. Ces travaux utilisent des moyennes tronquées, toutes techniques confondues, dans les programmes d'évaluation externe de la qualité où 85 % des laboratoires utilisent des méthodes compétitives (22,30).

Les coefficients de variation observés en 2008 lors d'un contrôle externe de la qualité des dosages réalisé par DEQAS (*International vitamin D quality assessment scheme*) sur 5 échantillons auprès de 437 laboratoires étaient de 11 à 25 % (30).

### **Sensibilité et spécificité des dosages**

A priori, toutes les méthodes disponibles peuvent détecter la 25(OH)D2 et la 25(OH)D3. Cependant, la proportion de 25(OH)D2 détectée varie en fonction des techniques utilisées, les méthodes séparatives apparaissant supérieures aux méthodes compétitives. La « faible » performance des techniques de dosage mise en évidence dans les publications résiderait notamment sur l'existence d'interférences, leur mauvaise spécificité et leur manque de standardisation par rapport à un matériau de référence ou une technique de référence de niveau supérieur (22,30).

Ainsi l'AFSSaPS a émis des recommandations concernant la spécificité des dosages de vitamine D à destination des biologistes. Elle y mentionne les différences de spécificité et les réactions croisées mentionnées par les fabricants et recommande aux biologistes de vérifier la pertinence des résultats au regard des traitements prescrits et du dispositif de diagnostic *in vitro* utilisé (7).

## 2.2.3 Valeurs de références

### ► Déterminations des valeurs de référence

#### Distribution normale des valeurs

Habituellement, la détermination des valeurs de référence d'une constante biologique est obtenue à partir d'un échantillon d'un grand nombre de donneurs volontaires considérés comme étant en bonne santé. L'étendue des valeurs de référence correspond à +/- deux écarts types autour de la moyenne (95 % de la population). Avec cette méthode, la concentration sérique en 25(OH)D s'étend de 25 à 137,5 nmol/L (10 à 55 ng/mL) (10). En raison des nombreux facteurs influençant les résultats des dosages et responsables de l'étendue des valeurs ainsi obtenues (population étudiée, saison de recueil des échantillons, latitude, âge, pigmentation de la peau, habitudes de vie, etc.), cette approche n'est pas consensuelle et d'autres méthodes de détermination des valeurs de référence pour la concentration en 25(OH)D ont été proposées (10,12).

#### Détermination selon d'autres critères.

Une autre approche pour déterminer les valeurs de référence consiste à étudier la concentration en 25(OH)D en deçà de laquelle des effets délétères sur la santé sont observés.

L'**hyperparathyroïdie secondaire** peut constituer un de ses critères. L'insuffisance en vitamine D induit une réaction parathyroïdienne se traduisant par une augmentation de la concentration sérique en PTH. Dans ces conditions, le taux « normal » de 25(OH)D peut alors être considéré comme étant celui en deçà duquel la concentration sérique en PTH commence à augmenter. La limite inférieure des valeurs de référence ainsi obtenue est fixée à 75 nmol/L au lieu de 25 nmol/L (5,10,13,20,31).

L'**absorption intestinale de calcium** a également été proposée comme critère de définition des valeurs de référence, mais elle n'est pas facile à mesurer et les études permettant de définir ainsi des valeurs de référence ne seraient pas assez nombreuses. Il a néanmoins été observé que l'absorption intestinale de calcium augmente lorsque les concentrations sériques en 25(OH)D sont situées entre 30 et 80 nmol/L puis n'est plus modifiée au-delà de 80 nmol/L (12). Ce nouveau seuil est proche de celui obtenu par la mesure de la production de PTH.

Une autre approche serait d'étudier la relation entre les concentrations de 25(OH)D 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 de références ainsi calculées seraient spécifiques du résultat clinique observé (12,32).

Le tableau 2 rapporte les différentes valeurs de référence selon l'approche retenue pour les déterminer.

**Tableau 2 : Valeurs de référence (nmol/L) obtenues en fonction de la méthode utilisée.**

Méthode de calcul	Valeur (étendue)
Moyenne ± 2 ET	(25 - 137,5)
Hyperparathyroïdie secondaire	75
Absorption intestinale de calcium	80
Rachitisme / Ostéomalacie	12,5

La détermination de ces valeurs de référence pour la concentration en vitamine D reste un sujet de débat et la définition d'une carence, d'une insuffisance et du taux optimal à atteindre ne semble pas encore complètement consensuelle. Alors que de nombreux auteurs et sociétés

savantes considèrent que 75 nmol/L la concentration minimale de 25(OH)D à atteindre (6,12,21,33), d'autres, comme l'Institute of Medicine (IOM) (USA) jugent suffisante une concentration de 50 nmol/L et estiment qu'une concentration de 75 nmol/L n'est pas toujours associée à un meilleur bénéfice (1,34) (cf Tableau 3 et 4).

**Tableau 3 : Valeurs de référence (nmol/L) définissant la carence, l'insuffisance, les taux recommandés et la toxicité de la vitamine D retrouvées dans la littérature**

Définitions	ANZBMS, ESA, OA <sup>4</sup> (2005) (34)	ENNS <sup>5</sup> (2006) (35)	Conseil supérieur de la santé (Belgique) (2009) (17)	IOF <sup>3</sup> (2010) (36)	Canadian médical association Osteoporosis Canada (2010) (18)	IOM <sup>1</sup> (2011) (1)	GRIO <sup>2</sup> (2011) (13)	US Endocrine society (2011) (37)	Académie nationale de médecine (2012) (8)
<b>Carence</b>	< 12,5 <sup>†</sup>	< 12,5 <sup>†</sup>	NR	NR	< 25	NR	< 25	< 50	< 30
<b>Insuffisance</b>	12,5 – 25 <sup>‡</sup>	12,5 – 25 <sup>‡</sup>	< 30	NR	25 - 75	NR	25 - 75	52,5-72.5	
	25 - 50 <sup>§</sup>	25 – 50 <sup>§</sup>		NR		NR			
<b>Taux reco.</b>	> 50	NR	> 50	> 75 <sup>#</sup>	> 75	> 50	75 -175	75 - 250	≈ 50** 75 - 80 <sup>††</sup>
<b>Toxicité</b>	NR	NR	NR	NR	> 250	125*	> 375	> 250	> 250

1 : Australian New Zealand bone and mineral society, Endocrine society of Australia ostéoporosis Australia ; 2 : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses; 3 :International osteoporosis foundation ; 4 : Institute of medicine ; 5 : Etude nationale nutrition santé

\* Suspicion d'effet indésirable ; <sup>†</sup>insuffisance sévère ; <sup>‡</sup> Insuffisance modérée ; <sup>§</sup> Insuffisance légère ; <sup>#</sup> Position non consensuelle au sein de l'IOF, deux experts recommandant un taux compris entre 50 et 75 nmol/L ; \*\* si apports calciques moyens de l'ordre de 1200 – 1500 mg/j ; <sup>††</sup> si apports calciques moyens de l'ordre de 700 – 1000 mg/j.

**Tableau 4 : Critères sur lesquels de fondent les valeurs spécifiées par les différents organismes mentionnés dans le tableau 3**

Méthode de définitions des valeurs de références	ANZBMS, ESA, OA <sup>4</sup> (2005) (34)	ENNS <sup>5</sup> (2006) (35)	Conseil supérieur de la santé (Belgique) (2009) (17)	IOF <sup>3</sup> (2010) (36)	Canadian médical association Osteoporosis Canada (2010) (18)	IOM <sup>1</sup> (2011) (1)	GRIO <sup>2</sup> (2011) (13)	US Endocrine society (2011) (37)	Académie nationale de médecine (2012) (8)
PTH Iliaire	x			x	x		x	x	x
Absorption Ca					x		x	x	
Chutes					x	x <sup>†</sup>	x		x
Fractures	x			x	x		x	x	
DMO	x				x				
Rachitisme Ostéomalacie	x				x				
Avis d'expert(s)		x <sup>*</sup>	x <sup>†</sup>	x			x		
Autres						x <sup>†</sup>			

1 : Australian New Zealand bone and mineral society, Endocrine society of Australia ostéoporosis Australia ; 2 : Etude nationale nutrition santé ; 3 : International osteoporosis foundation ; 4 : Institute of medicine ; 5 : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses

\*Lips P Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89-90:611-4.

† Considérations sur des bases épidémiologiques et en raison du accru de maladies cardiovasculaires, de chutes, de fragilité, cancer du pancréas, et de mortalité toute cause (effets non squelettique) avec des concentrations élevées de 25(OH)D (courbes en U)

‡ Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 103(3-5):204-5.

## 2.3 Carence, insuffisance et toxicité de la vitamine D

### 2.3.1 Epidémiologie

#### ► Prévalence de l'hypovitaminose D

La prévalence du déficit en vitamine D varie selon les seuils retenus pour définir la carence ou l'insuffisance. Toutefois, quel que soit le seuil retenu, l'insuffisance en vitamine D serait largement répandue à travers le monde. (3,4,12)

Une revue de la littérature s'intéressant au statut vitaminique D des populations de 6 régions du monde (Asie, Europe, Moyen-Orient, Amérique du Nord, Amérique du Sud et Océanie), rapporte que l'hypovitaminose D est un phénomène très répandu. Les niveaux de 25(OH)D sériques inférieurs à 75 nmol/L sont répandus dans toutes les régions tandis que les taux sériques les plus bas (< 25 nmol/L) touchent davantage les populations de l'Asie du Sud et du Moyen-Orient (38).

En France, selon l'étude nationale Nutrition Santé 2006-2007, la prévalence des déficiences sévères en France (< 12,5 nmol/L) était quasi nulle, les déficiences modérées (12,5 - 25 nmol/L) s'élevaient à 4,4 % et le risque de déficit (25 - 50 nmol/L) atteignait 36,7 % de la population française adulte âgée de 18 à 74 ans. Plus de la moitié de la population avait un statut vitaminique jugé normal (> 50 nmol/L) (35). Une seconde analyse de cette même étude

avec des seuils de définition de l'insuffisance en vitamine D différents montre que 79 % des hommes et 81 % des femmes avaient une concentration sérique en 25(OH)D inférieure à 75 nmol/L (seuil optimal). Pour 36 % des hommes et 49 % des femmes elle était inférieure à 50 nmol/L (déficit modéré) et inférieure à 25 nmol/L (déficit sévère) pour 4 % des hommes et 6 % des femmes (39) (Cf Tableau 5)

**Tableau 5 : Etude nationale nutrition santé 2006-2007 : Statut en vitamine D de la population française âgée de 18 à 74 ans**

Concentration en 25(OH)D (nmol/L)	< 12,5	12,5–25	25-50	> 50	< 25	< 50	< 75
ENNS 2006-2007 Premiers résultats (2007)	0	4,4	36,7	58,9			
ENNS 2006-2007 Résultats définitifs (2012)					4,8	42,5	80,1

### ► Facteurs influençant la prévalence de la vitamine D

L'exposition solaire représente la principale source de vitamine D.

Ainsi, la prévalence des déficits en vitamine D est influencée par la durée moyenne d'ensoleillement du département de résidence et elle est plus importante dans le nord que dans le sud de la France (31,39). L'étude nationale Nutrition Santé 2006-2007 montre également que cette prévalence est fonction de la période des prélèvements biologiques, le risque d'insuffisance étant plus important en hiver et au début du printemps. Cette même étude montre que le niveau d'activité physique, la sédentarité, l'âge, le lieu de naissance et même l'IMC sont corrélés aux concentrations de 25(OH)D (39). De même, Mithal *et al.* rapporte des différences selon la pigmentation de la peau et les habitudes culturelles des populations testées (38).

## 2.3.2 Risques associés (établis ou supposés) à une insuffisance en vitamine D

### ► Risques osseux

#### Rachitisme

Le rachitisme est un syndrome résultant d'un défaut de minéralisation osseuse. Il existe plusieurs formes étiologiques de rachitisme dont la principale est liée à une carence en vitamine D. Le rachitisme carenciel peut survenir pour des concentrations sériques de 25(OH)D inférieures à 25 nmol/L (15,40).

#### Ostéomalacie

L'ostéomalacie est une ostéopathie métabolique étendue à l'ensemble du squelette. Elle correspond à un défaut de minéralisation osseuse conduisant à une accumulation de tissu ostéoïde. Le tissu osseux devient fragile et le risque de fracture important. L'ostéomalacie se manifeste par des douleurs osseuses diffuses et une difficulté à la marche liée à une faiblesse musculaire. L'étiologie la plus fréquente des ostéomalacielles est la carence en vitamine D. Une concentration de 25(OH)D inférieure à 25nmol/L est constamment retrouvée dans l'ostéomalacie carencielle (41).

#### Ostéoporose et fractures osseuses

La vitamine D joue un rôle important dans le métabolisme phosphocalcique. Lorsqu'il existe un déficit en vitamine D, l'absorption intestinale de calcium est diminuée et la tendance à l'hypocalcémie induite stimule la sécrétion de PTH favorisant le remodelage et la fragilité osseuse qui, à long terme, contribuent à l'installation d'une ostéoporose.



### ► Risques extra-osseux

Sur la base d'études épidémiologiques et observationnelles, des liens entre des concentrations basses de vitamine D et des maladies non osseuses ont été suggérés. Les actions paracrine, autocrine et le rôle physiologique extraosseux de la vitamine D confortent la plausibilité de ces associations. Toutefois, les valeurs de référence de 25(OH)D liées à l'apparition ou l'aggravation de pathologies non osseuses sont rarement précisées.

### Chutes

L'ostéomalacie et le rachitisme s'accompagnent d'une faiblesse musculaire contribuant à des performances physiques moindres. Il a été ainsi suggéré une possible association entre le taux de vitamine D et les performances physiques et/ou les chutes, confortée par le fait que le récepteur de vitamine D (VDR) est présent dans les cellules musculaires (1,12).

### Cancer

Des enquêtes épidémiologiques ont également suggéré des associations possibles entre les concentrations basses de vitamine D et la survenue de certains cancers (colorectal, prostate, pancréas, poumons...). L'effet anti tumoral serait lié au fait que la forme active de la vitamine D [1,25 (OH)<sub>2</sub>D] régulerait des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire (9,12).

### Système immunitaire

Le VDR et la 1- $\alpha$ -hydroxylase sont présents dans les lymphocytes T et B. Il est supposé que la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D pourrait atténuer voire prévenir l'apparition de maladies telles que la sclérose en plaques, le lupus systémique, le diabète de type 1 et la polyarthrite rhumatoïde. Des études épidémiologiques seraient en faveur d'associations entre la fréquence de ces maladies auto-immunes et de faibles apports en vitamine D ou des concentrations sériques basses de 25(OH)D (9,12).

### Risques cardiovasculaires

Des études observationnelles suggèrent également une association entre la vitamine D et le risque cardiovasculaire qui serait liée à l'effet de la vitamine D sur la pression artérielle (8).

### Liste des effets potentiels répertoriés

Le tableau 6 recense l'ensemble des associations supposées, évaluées ou non, entre la vitamine D et certaines maladies retrouvées dans la littérature et sur lesquelles l'*Institute of Medicine* (IOM), l'*Agency for Healthcare Research And Quality* (AHRQ) et de l'Académie Nationale de Médecine (ANM) ont souhaité s'arrêter afin de les étudier. Ce tableau n'atteste pas de la réalité de l'association entre la vitamine D et les observations qui y sont recensées, il se propose simplement d'établir une liste des associations potentielles listées par les organismes cités précédemment (1,8,42,43).

Tableau 6 : Listes des résultats cliniques évalués par l'IOM, l'AHRQ et l'ANM.

EFFETS POTENTIELS, OBSERVATIONS	IOM	AHRQ	ANM
Cancer			
Tout cancer	R	R	R
Cancer du sein	R	R	R
Cancers colorectal et polypes	R	R	R
Cancer de la prostate	R	R	R
Cancer du pancréas	R	R	R
Maladies cardiovasculaires et hypertension	R	R	R
Diabète (type 2) et syndrome métabolique (obésité)	R	R	R
Chutes	R	R	R
Allergie (alimentaire)	NR	NR	R
Réponse immunitaire	R	R	R
Asthme	R	NR	NR
Maladies autoimmunes	R	R	R
<i>Diabète (type 1)</i>	R	R	R
<i>Maladie inflammatoire intestinale et maladie de Crohn</i>	R	R	NR
<i>Sclérose en plaque</i>	R	R	R
<i>Polyarthrite rhumatoïde</i>	R	R	R
<i>Lupus érythémateux</i>	R	NR	R
Maladies infectieuses	R	R	R
<i>Tuberculose / infections respiratoires hautes</i>	NR	NR	R
<i>Grippe</i>	NR	NR	R
<i>SIDA</i>	NR	NR	R
Fonctionnement neuropsychologique	R	NR	NR
Autisme	R	NR	NR
Fonction cognitive	R	NR	NR
Dépression	R	NR	NR
Performance physique	R	R	NR
Prééclampsie, hypertension gestationnelle	R	R	NR
Santé osseuse			
Rachitisme / Ostéomalacie	R	R	R
Risque de fractures	R	R	R
Densité minérale osseuse	R	R	NR
Hyperparathyroïdie secondaire	R	R	R
Absorption de calcium	R	R	NR
Balance calcique	R	R	NR

R : Recensé ; NR : Non recensé



### 2.3.3 Toxicité de la vitamine D

La vitamine D peut être toxique à hautes doses. Elle entraîne alors une hypercalcémie qui peut se caractériser notamment par une anorexie, des nausées, une polyurie, une constipation, de la fatigue, une perte de poids, des céphalées, une dépression, des calcifications rénales et vasculaires, de l'hypertension et une anémie. Lors d'intoxications sévères, l'hypercalcémie peut conduire à une insuffisance rénale irréversible et à une insuffisance cardiaque pouvant entraîner le coma et la mort (5,34).

L'intoxication à la vitamine D est rare mais peut être provoquée par une supplémentation quotidienne à des doses trop élevées (1,4,9,13,14).

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 (8,44).

### 2.3.4 Recommandations françaises sur les dosages de la vitamine D

#### ► HAS

La HAS n'a pas émis de recommandations spécifiques concernant les dosages de vitamine D. Toutefois, ils sont préconisés par d'autres instances.

#### **Evaluation et prise en charge des personnes âgées présentant des chutes répétées (2009)**

Cette recommandation a été réalisée par la HAS selon la méthode d'élaboration des recommandations professionnelles disponible sur le site de la HAS. Elle fait appel à deux approches complémentaires :

- une analyse et une synthèse critiques de la littérature médicale disponible ;
- l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

Dans cette recommandation il était précisé de rechercher les signes de gravité, notamment par des examens biologiques où le dosage sérique de la vitamine D, 25(OH)D, est recommandé (recommandation non gradée) (45).

#### **Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée (2005)**

Cette recommandation émane de la Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale (SFDRMG). Elle a été élaborée avec le soutien méthodologique de la HAS selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES en 1999.

Elle recommande une supplémentation en vitamine D, sans qu'il soit nécessaire de prouver la carence biologique, pour la prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée (grade B<sup>3</sup>) (46).

#### **Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation (2007)**

La méthode utilisée repose sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible et sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

<sup>3</sup> Selon l'Anaes (1999), une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau de preuve intermédiaire.

Ce document recommande que le suivi osseux du transplanté rénal doit comprendre le dosage sérique de vitamine D [25(OH)D] et de parathormone à 3 mois et un an post transplantation (recommandation non gradée) (47).

### **Obésité : prises en charge chirurgicale de l'adulte (2009)**

La méthode utilisée repose sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible et sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

Dans ce document il est recommandé de préciser, avant une chirurgie bariatrique, le statut nutritionnel et vitaminique des patients : dosages de vitamine D, vitamine B1, B9, B12... Des dosages supplémentaires pourront être réalisés en cas de point d'appel clinique ou biologique (grade C<sup>4</sup>). Les déficits devront être corrigés avant l'intervention et des facteurs favorisant recherchés (accord professionnel) (48).

Par ailleurs, après chirurgie bariatrique, il est recommandé de réaliser un bilan nutritionnel et vitaminique, orienté par la clinique et la technique. Celui-ci peut comporter un dosage de vitamine D (grade C). Les dosages sont recommandés 3 et 6 mois après l'intervention, puis au moins annuellement (accord professionnel) (48).

### **► Recommandations nationales**

#### **Groupement de Recherche et d'interventions sur les Ostéoporoses (GRIO) : La vitamine D chez l'adulte : recommandation du GRIO (2011)**

Le GRIO a établi des recommandations étayées par des données de la littérature concernant la vitamine D chez l'adulte. Ces recommandations ne sont pas gradées et la méthode utilisée pour leur élaboration n'y est pas précisée (13).

Le GRIO signale que dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25(OH)D pour une prise en charge adaptée, il est nécessaire de connaître la valeur initiale pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation. Parmi ces situations on peut inclure tous les sujets ayant :

- une exposition solaire nulle ou quasi nulle ;
- des chutes à répétition quel que soit l'âge ;
- une ostéoporose avérée ;
- une maladie favorisant l'ostéoporose ;
- des médicaments inducteurs d'ostéoporose ;
- une pathologie chronique sévère favorisant l'insuffisance ou la carence.

#### **Groupement de Recherche et d'Interventions sur les Ostéoporoses (GRIO) : Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique (2012)**

Ces recommandations sont été élaborées par un groupe de travail, représentatif des spécialités médicales intervenant dans la prise en charge des patientes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, à partir d'une analyse systématique de la littérature selon la méthode HAS.

Ce groupe de travail recommande les dosages de la vitamine D dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25(OH)D pour une prise en charge adaptée, où il est nécessaire de connaître la valeur initiale du taux de 25(OH)D pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation (accord professionnel) (49).

<sup>4</sup> Une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4)

## ► Recommandations internationales

Peu de recommandations se sont intéressées spécifiquement aux indications des dosages de vitamine D.

### **British Colombia : Vitamin D testing protocol (2010)**

- Ces recommandations ont été élaborées pour définir le bon usage des dosages de vitamine D en population générale adulte ( $\geq 19$  ans). La méthode utilisée n'est pas définie et le document précise seulement que ces recommandations reposent sur des preuves scientifiques actuelles (octobre 2010) (50).
- Ces recommandations ne s'adressent pas aux patients présentant un syndrome de malabsorption, une insuffisance rénale chronique avancée ou terminale, des douleurs osseuses inexpliquées, des fractures inhabituelles, des désordres évidents du métabolisme osseux.
- Les dosages routiniers de vitamine D ne sont pas recommandés ni pour dépister une insuffisance en vitamine D, ni pendant une supplémentation en vitamine D.
- De plus, dans une population adulte à risque ou supposée être à risque de carence ou d'insuffisance en vitamine D et qui pourrait bénéficier d'une supplémentation en vitamine D, il n'y a pas d'utilité clinique au dosage de la vitamine D.

### **Canada Medical Association: Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline treatment from osteoporosis Canada (2010)**

- Ces recommandations ont été élaborées après une recherche systématique de la littérature et s'appuient principalement sur des revues d'essais contrôlés randomisés et d'études observationnelles ayant évalué les risques de fractures, de chutes, de mort et de résultats cliniques extra-squelettiques associés à la vitamine D. A partir de cette revue, des recommandations basées sur les plus hauts niveaux de preuve ont été proposées et gradées (18,51).
- Les conclusions sont les suivantes :
  - ▶ Chez les patients à faible risque de déficit en vitamine D (patients de moins de 50 ans, sans ostéoporose, ou sans troubles de l'absorption), une supplémentation en vitamine D (400-1000 UI / J) est recommandée, les dosages de 25(OH)D ne devraient pas être réalisés (niveau de preuve 5, grade D).
  - ▶ Pour les patients traités pour ostéoporose, le dosage de 25(OH)D devrait être réalisé 3 ou 4 mois après supplémentation et ne devrait pas être répété une fois que le niveau optimal est atteint ( $> 75$  nmol/L) (grade D).
  - ▶ Le dosage de 25(OH)D est recommandé pour les individus présentant des fractures à répétition, une perte osseuse malgré un traitement pour ostéoporose, ou présentant une morbidité associée qui affecte l'absorption ou l'action de la vitamine D. Dans ce cas, un besoin en vitamine D supérieur à la limite tolérable actuelle fixée au Canada à 2000 UI / J peut être nécessaire et, le suivi, par dosage, des concentrations sériques en 25(OH)D est requis (niveau de preuve 4, grade D) (18).

### **US Endocrine society (2011)**

La société d'endocrinologie américaine a émis des recommandations sur les dosages de la vitamine D. Cette société ne détaille pas la méthode utilisée pour élaborer ses recommandations mais précise simplement qu'elles sont basées sur une revue de littérature et la méthode Grade.

Dans ces recommandations, les indications du dosage de la vitamine D concernent les patients à haut risque de déficit en vitamine D et sont les suivantes :

- Rachitisme ;
- Ostéomalacie ;
- Ostéoporose ;
- Insuffisance rénale chronique ;

- Hyperparathyroïdisme ;
- Insuffisance hépato-cellulaire ;
- Syndrome de malabsorption ;
- Certaines médications ;
- Femme enceinte et allaitante ;
- Populations hispanique et afro-américaine ;
- Personnes âgées avec antécédents de chutes ;
- Personnes âgées avec des antécédents de fractures non traumatiques ;
- Obésité (IMC > 30) ;
- Certains lymphomes ;
- Maladies granulomateuses.

Pour les patients à faible risque de déficit en vitamine D (non listés), le dosage n'est pas recommandé (6).

### **Ontario Health Technology Advisory Committee OHTAC (2010)**

L'objectif de ce travail était de répondre à la question suivante : « Quelle est l'utilité clinique du dosage de la vitamine D dans une population à risque moyen (non défini) de déficit en vitamine D et chez les patients souffrant de maladie rénale ? ». Dans ce travail, l'utilité clinique est définie comme la capacité d'améliorer la santé osseuse chez des patients à risque moyen de déficit en vitamine D (ostéoporose exclue) et chez les patients souffrant de maladie rénale.

Une analyse critique de la littérature a été conduite pour élaborer les conclusions quant à l'utilité clinique des dosages de vitamine D. Les niveaux d'évidence des études ont été évalués selon la méthode Grade (haut, modéré, bas et très bas).

Les conclusions concernant les dosages de vitamine D étaient notamment les suivantes :

- En raison des limites associées aux dosages de vitamine D, de l'ambiguïté concernant la valeur cible de 25(OH)D sérique et du manque de recommandations claires concernant la supplémentation en vitamine D au Canada, le dosage de la vitamine D n'est pas justifié pour une population à risque moyen de déficit en vitamine D.
- Les patients souffrant de maladies rénales ou hépatiques, d'ostéoporose ou de syndromes de malabsorption, aussi bien que ceux suivant un traitement susceptible d'affecter le métabolisme ou l'absorption de vitamine D, devraient suivre les conseils de leur médecin concernant à la fois les dosages de vitamine D et la supplémentation en vitamine D (52).

Sur cette base, l'OHTAC ne recommande pas les dosages de routine de vitamine D à l'exception des patients souffrant d'ostéoporose, de rachitisme, d'ostéopénie, de syndromes de malabsorption, de maladie rénale ou traités avec des médicaments affectant le métabolisme de la vitamine D (53).

Au total :

Il existe de nombreuses recommandations concernant les dosages de la vitamine D, témoignant de l'intérêt que portent les différentes nations à l'égard de la vitamine D. Les résultats de ces recommandations sont inhomogènes. Ils témoignent de la disparité des contextes dans lesquels ces recommandations ont été élaborées rendant leur applicabilité incertaine à d'autres populations et en dehors des pays pour lesquels elles ont été élaborées.

### 2.3.5 Données des pratiques françaises concernant les dosages de la vitamine D

Selon la CNAMTS, en 2011 près de 6,3 millions de dosages de vitamine D ont été réalisés. La médecine générale absorbe 74 % de ces dosages et 10 % sont réalisés en établissement. (Cf Tableau 7)<sup>5</sup>

**Tableau 7. Prescriptions des dosages de vitamine D en 2011 par professions (dosages réalisés dans des laboratoires d'analyses de biologie médicale du secteur privé) (données CNAMTS)**

<i>Prescripteurs</i>	<i>Nombre d'actes</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Toutes spécialités confondues</i>	<b>6 280 771</b>	<b>100</b>
<i>MEDECINE GENERALE</i>	4 671 555	74
<i>ETABLISSEMENT</i>	632 927	10
<i>RHUMATOLOGIE</i>	288 677	5
<i>ENDOCRINOLOGIE ET METABOLISMES</i>	147 890	2
<i>GYNECOLOGIE MEDICALE</i>	135 416	2
<i>GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE</i>	98 871	2
<i>NEPHROLOGIE</i>	82 958	1
<i>MEDECINE INTERNE</i>	38 541	1

(Source tableau de bord de la biologie – données CNAMTS)

Au cours de l'année 2011, les dosages de 25(OH)D ont été beaucoup plus fréquemment réalisés chez les femmes (77 %) que chez les hommes (23 %), et 46 % des dosages ont été réalisées chez une femme âgée de 50 à 79 ans (Fig 1 et 2)

<sup>5</sup> La CNAMTS, compte tenu du système de collecte des données en France, dispose très majoritairement des données d'activité des laboratoires d'analyse de biologie médicale privés (environ 95 % des données) et, dans une bien moindre proportion (environ 5 % des données), des données d'activité de quelques laboratoires d'analyse de biologie médicale publics (activité de sous traitance des laboratoires hospitaliers publics et activité de certains laboratoires publics à statut spécifique [laboratoires mutualistes, laboratoires de dispensaires, etc.]). L'activité des laboratoires privés contenue dans ces données correspond à des prescriptions faites en cabinet libéral de ville et en consultation externe des établissements de santé publics et privés (ces situations représentent environ 85 % des dépenses de biologie) ainsi que des prescriptions pour des patients hospitalisés en établissements de santé privés à but lucratif (10 % des dépenses de biologie).

Ainsi, ces données **ne contiennent pas** - hors activités de sous traitance - les examens réalisés par les laboratoires des établissements de santé publics, des établissements de santé privés à but non lucratif participant au service public et des établissements de santé privés à but non lucratif ayant opté pour la dotation globale de financement.

La spécialité des prescripteurs est identifiée dans les données lorsque leur exercice est libéral. Par contre, la spécialité des prescripteurs salariés n'est pas connue car ce sont les établissements où ils exercent qui sont pris en compte comme origine de la prescription lors de l'enregistrement des données.

Figure 1 : Répartition homme – femme des dosages de vitamine D

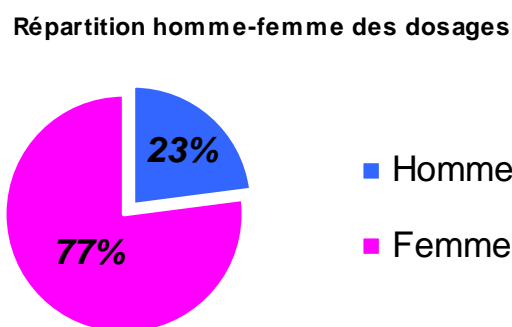
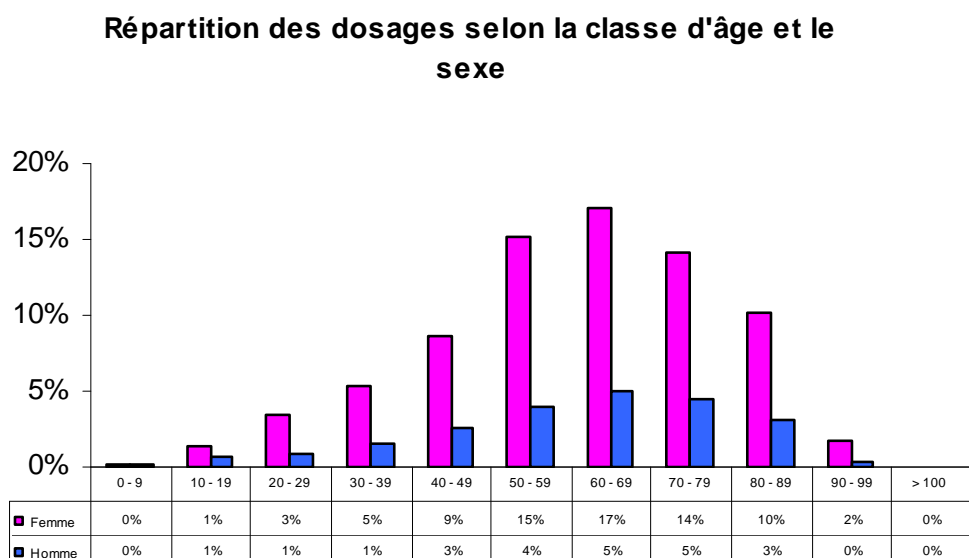


Figure 2 : Répartition des prescriptions selon l'âge et le sexe



## 2.4 Point de vue des professionnels impliqués.

Les professionnels potentiellement impliqués dans les dosages de vitamine D ont été réunis pour exprimer leur point de vue, fournir des renseignements sur leurs pratiques et *in fine* améliorer la pertinence de cette évaluation. Le compte rendu de cette réunion de cadrage figure en annexe 1 et les conclusions étaient les suivantes :

« En conclusion, pour permettre de répondre à la question des indications des dosages sériques de 25(OH)D. L'évaluation devra répondre 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 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 ? »



## 3. Protocole d'évaluation

### 3.1 Problématique

En raison des rôles physiologiques de la vitamine D, de ses effets osseux et non osseux, l'insuffisance en vitamine D, très répandue en France quelle que soit la valeur de référence retenue (< 50 nmol/L ou < 75 nmol/L) est potentiellement impliquée dans la physiopathologie d'un grand nombre de pathologies osseuses et extra-osseuses.

Cette constatation pose la question de l'utilité clinique de son dosage sérique pour prévenir l'apparition ou le développement de pathologies susceptibles d'être associées à une hypovitaminose D.

Pour permettre de poser les indications de la mesure des concentrations sériques de vitamine D, il apparaît nécessaire de considérer successivement les questions d'évaluation suivantes

### 3.2 Questions d'évaluation

- **QUESTION 1** : Existe-t-il une association entre une hypovitaminose D et la survenue des pathologies identifiées lors de ce cadrage ?
  - Quelle est l'association entre les concentrations sériques en vitamine D et la survenue de pathologies ?
  - Quels sont les effets de la supplémentation en vitamine D 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, pour cette pathologie, une valeur de référence en deçà de laquelle le risque de développer cette pathologie est augmenté ?
- **QUESTION 3** : Lorsqu'une valeur de référence pour une pathologie donnée a été définie à la question 2, le dosage sérique de vitamine D avant supplémentation diminue-t-il la fréquence d'une pathologie donnée, en améliore-t-il les signes cliniques et diminue-t-il le risque de toxicité associé à la supplémentation en vitamine D, par comparaison à une supplémentation en vitamine D effectuée sans mesure préalable de la concentration sérique en vitamine D.

L'utilité clinique des dosages de la concentration sérique en vitamine D [25(OH)D] sera validée par une réponse positive aux trois questions suivantes à partir des données de la littérature et/ou du recueil de la position de professionnels de santé réunis en un groupe de travail.

### 3.3 Analyse de la littérature

#### 3.3.1 Recherche et sélection documentaire

##### ► Stratégie de recherche

Une recherche documentaire permettant de répondre aux questions posées sera effectuée sur les bases de données Medline, Embase et Cochrane central database. La revue générale de la littérature effectuée pour cette note de cadrage a identifié une revue systématique traitant des effets osseux et extra-osseux de la vitamine D. Il s'agit de la revue la plus exhaustive réalisée récemment (43). La recherche documentaire pour cette évaluation consistera en une mise à jour de cette revue de la littérature publiée en 2009. Ainsi, la période de recherche sera limitée à 4 ans (2009 à 2012). Une veille bibliographique sera effectuée jusqu'à validation du rapport d'évaluation.

La recherche sera limitée aux publications de langue anglaise ou française.



Pour cette recherche une restriction méthodologique aux revues systématiques et aux méta-analyses sera appliquée. En l'absence de revue systématique ou de méta-analyses pour une pathologie donnée, la recherche bibliographique pourra être étendue aux essais contrôlés randomisés publiés depuis la dernière revue systématique identifiée.

#### ► **Sélection sur titre et résumé**

Une première sélection sur titre et résumé sera effectuée par un chef de projet. Les publications permettant de répondre aux questions posées seront sélectionnées.

#### ► **Sélection sur texte intégral**

Une sélection sur texte intégral sera effectuée par un observateur. Pour être éligible, les revues systématiques et méta-analyses devront permettre de répondre à l'une des questions posées, et satisfaire les critères suivants :

- Avoir un objectif clairement défini ;
- Exposer la stratégie et période de recherche bibliographique ;
- Présenter des critères de sélections des études identifiées lors de la recherche ;
- Présenter les caractéristiques des études retenues et préciser le type de l'étude (observationnelle, interventionnelle, étude cas-contrôle ou suivi de cohorte...) ;
- Avoir évalué la qualité scientifique des études incluses ;
- Donner pour les études observationnelles incluses dans la revue les concentrations sériques en 25(OH)D (initiales, intermédiaire ou au moment du diagnostic) ;
- Donner pour les études interventionnelles incluses dans la revue systématique, les protocoles de supplémentation en vitamine D.

Si plusieurs revues systématiques sur le même centre d'intérêt avec des conclusions similaires sont identifiées, seule la revue dont la fin de recherche bibliographique est la plus récente sera sélectionnée.

Des critères de sélection spécifiques aux pathologies retenues pour évaluation pourront être appliqués.

### **3.3.2 Base documentaire disponible**

Une première recherche limitée aux recommandations de langue française ou anglaise publiées sur MEDLINE et EMBASE a identifié 87 références. Une première sélection sur titre et résumé a retenu 45 références, sous réserve de l'existence résiduelle de doublons.

Une autre recherche limitée aux revues systématiques et méta-analyses de langue française ou anglaise publiées sur la base de données MEDLINE depuis janvier 2009, a identifié 134 références. Une première sélection sur titre et résumé a permis d'isoler 102 références

Une recherche web sur les sites d'agences d'évaluation, de sociétés savantes a identifié 302 références potentiellement pertinentes.

**Tableau 8 : Résultats de la recherche bibliographique et de la première sélection**

	<b>Période de recherche</b>	<b>Publications identifiées</b>	<b>Après sélection sur titre et résumé*</b>
Recommandations (Medline)	01/2002 – 03/2012	69	39
Recommandations (Embase)	01/2009 – 08/2012	18	6
Revue systématique et méta-analyse (Medline-Embase)	01/2009 – 08/2012	134	102
Sites web	08/2012	302	57
<b>TOTAL</b>		<b>523</b>	<b>204</b>

\* N articles potentiellement pertinent avant sélection sur texte intégral

### 3.4 Groupe de travail

#### 3.4.1 Professionnels concernés

L'évaluation nécessite de constituer un groupe de travail (GT) pluridisciplinaire et multiprofessionnel de **19 membres**. Ce GT doit inclure les spécialités suivantes :

**Tableau 9. Organismes professionnels à contacter pour le(s) GT, le GL et/ou l'enquête**

Spécialités	Organismes
Médecine générale	Collège de médecine générale
Rhumatologie	Collège Français des Médecins Rhumatologues
Endocrinologie - Diabétologie	Conseil National d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques
Gynécologie obstétrique	Collège national des gynécologues et obstétriciens français
Néphrologie	Société de néphrologie
Médecine interne	Conseil National Professionnel des Internistes
Biologie médicale	Société francophone des vitamines et des bio facteurs Société française de biologie clinique
Gériatrie	Société française de gériatrie et de gynécologie Collège professionnel des gériatres français
Nutrition	Société française de nutrition fédération nationale des associations médicales de nutrition
Infectiologie	Fédération française d'infectiologie
Oncologie	Conseil national de cancérologie Fédération française des oncologues médicaux Société d'oncologie médicale
Cardiologie	Conseil national professionnel de cardiologie Société française d'hypertension artérielle
Immunologie	Société française d'immunologie
Gastroentérologie	Société nationale française de gastro-entérologie
Pédiatrie	Société française de pédiatrie
Dermatologie	Société française de dermatologie

Tableau 10. Composition du GT(s)/GL (spécialité/nombre)

Spécialités	Nombre de spécialistes
Médecine générale	2
Rhumatologie	2
Endocrinologie	2 (dont un diabétologue)
Gynécologie obstétrique	1
Néphrologie	1
Médecine interne	1
Biologie médicale	1
Gériatrie	1
Nutrition	1
Infectiologie	1
Oncologie	1
Cardiologie	1
Immunologie	1
Gastroentérologie	1
Pédiatre	1
Dermatologue	1

### 3.5 Collaboration à mener

Après définition des indications médicalement nécessaires, il est proposé de quantifier l'impact budgétaire de cette définition au regard de la situation actuelle.

### 3.6 Documents à produire

L'évaluation des indications des dosages de vitamine D aboutira à :

- rapport d'évaluation technologique
- texte court résumant cette évaluation ;
- résumé INAHTA en anglais ;
- texte court en anglais.

### 3.7 Calendrier prévisionnel

Ce sujet d'évaluation a été inscrit au programme de travail de la HAS. Celui-ci prévoit :

- Date début d'évaluation : décembre 2012 ;
- Durée de réalisation : 6 mois ;
- Nombre de réunions de GT : 1 réunion ;
- Date du GT, avril 2013 ;
- Date examen du rapport en Commission : mai 2013 ;
- Date de validation par le Collège de la HAS : juin 2013 ;
- Date de publication du rapport et de l'avis de la HAS sur le site de la HAS : juillet 2013.

## **3.8 Plan de communication et diffusion**

### **3.8.1 Cibles de diffusion**

- Ministère de la santé
- Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
- Médecins, infirmiers, laboratoires d'analyse médicale

### **3.8.2 Stratégie de communication**

- Texte court publié dans la presse médicale
- Fiche de bon usage des technologies de santé

## **4. Validation**

### **4.1 CNEDiMITS**

Cette note de cadrage a été examinée par la CNEDiMITS du 4 décembre 2012.

### **4.2 Collège**

Cette note de cadrage a été validée par le Collège le 24 janvier 2013.

## Annexe 1. Compte-rendu de(s) réunion(s) de cadrage

Compte rendu des réunions de cadrage sur les indications des dosages de la vitamine D du 11/07/2012 et du 21/08/2012

### Réunion du 11/07/2012

Experts Pascal BORSOI (médecin généraliste)  
Marie-Christine CARLIER (biologiste)  
Marc DUQUENNE (endocrinologue, médecine interne)

CNAMTS Anne-Françoise KUHN

HAS (SEAP) Olivier ALLAIRE (chef de projet)  
Denis-Jean DAVID (adjoint au chef de service)

### Réunion du 21/08/2012

Experts Hubert BLAIN (gériatre)  
Jean-Louis BOUCHET (néphrologue)  
Marie-Christine CARLIER (biologiste)  
Pierre-François CECCALDI (gynécologue)  
Anne-Marie SCHOTT (rhumatologie)

CNAMTS Anne-Françoise KUHN  
Laurence ROBBA

HAS (SEAP) Olivier ALLAIRE

Rq : Compte-tenu des disponibilités des différents experts sollicités, deux réunions ont été organisées. Ce compte-rendu est une synthèse de ces deux réunions.

---

#### *Présentation de la HAS*

Les missions de la HAS et le processus d'évaluation des actes sont présentés aux experts. Il est rappelé que l'objet de cette réunion n'est pas de formuler des conclusions concernant les dosages de la vitamine D mais de formuler les questions d'évaluation qui permettent de répondre à la demande de l'assurance maladie.

#### *Présentation de la demande de la CNAMTS :*

Les représentants de la CNAMTS précisent que la demande est motivée par l'augmentation très importante des dosages de la forme monohydroxylée [25(OH)D] et dans une moindre mesure de la forme dihydroxylée mais principalement au cours des 5 dernières années (le nombre de dosages a été multiplié par 10 entre 2007 et 2011). Des questions se posent sur la justification de cette augmentation et les indications de ces dosages. Une des raisons invoquée est la forte médiatisation autour de la vitamine D.

#### *Présentation des données de l'assurance-maladie :*

##### **Les prescripteurs :**

Un tableau exposant le nombre de prescriptions par les professionnels de santé est présenté aux experts. Ce tableau montre que 74 % des dosages sont prescrits par des médecins généralistes. La rhumatologie et la gynécologie (obstétrique et médicale) absorbent 9 % des dosages.

Il est précisé que ces données ne représentent que les dosages réalisés dans les établissements de santé privés et les laboratoires d'analyses de biologie médicale privés. Les dosages de vitamine D – comme tous les actes de biologie médicale – réalisés dans les établissements publics de santé ne figurant pas dans les bases de données de l'assurance maladie.

Commentaires : Il est signalé que le dosage de vitamine D est un acte facile à prescrire pour un médecin généraliste qui peut aisément corriger l'insuffisance constatée en prescrivant de la vitamine D. Ceci d'autant plus que les valeurs de références définissant l'insuffisance ont augmenté récemment. Selon les experts présents, ces dosages seraient effectués à visée préventive. Parfois, ce dosage fait partie du bilan standard demandé à l'admission dans un établissement de santé.

#### **Population cible des dosages :**

Les données de l'assurance maladie montrent également que les 75% des dosages sont prescrits pour une femme et près de la moitié de l'ensemble des dosages est réalisée pour une femme âgée de 50 à 79 ans.

Commentaires : Ces données peuvent sembler étonnantes dans la mesure où la prévalence de la carence en vitamine D est la même chez l'homme et femme. En néphrologie, la vitamine D est autant dosée chez l'homme que chez la femme. Les experts présents semblent d'accord pour dire que ces dosages sont probablement réalisés en prévention du risque de fractures ostéoporotiques et que les femmes consultent plus souvent le médecin que les hommes. L'assurance maladie précise que les prescriptions de dosages de vitamine D ne sont pas plus fréquentes l'hiver que l'été. Malheureusement, ces données ne permettent pas de dire si les dosages sont effectués à bon escient (car le motif de la prescription n'est pas renseigné dans les bases).

#### *Techniques de dosages*

La question de la qualité des dosages est posée. Actuellement deux types de méthodes existent : les techniques « chaudes » utilisant des radioéléments (radio-immunologie) et des techniques « froides » (immuno-enzymatiques) moins lourdes et plus accessibles. Les techniques « chaudes » tendent à disparaître au profit des techniques « froides ». La chromatographie en phase liquide haute performance, est également trop longue à réaliser en pratique courante.

Les laboratoires utilisent actuellement principalement des techniques immuno-enzymatiques automatisées. Les techniques manuelles sont en voie de disparition.

Commentaires : Les experts présents lors de ces réunions de cadrage rappellent que pour évaluer le statut vitaminique D, il faut doser la forme monohydroxylée, la 25(OH)D.

Actuellement aucune étude ne permet d'apprécier les qualités métrologiques des trousse de dosage de la 25(OH)D par comparaison avec une technique ou un matériau de référence. Les contrôles externes qualité appréciant la fiabilité des mesures par comparaison avec une moyenne tronquée toute technique confondue, il ne sera pas possible d'apprécier totalement les performances analytiques des techniques de dosages.

Il est rappelé également que désormais toutes les trousse de dosages mesurent à la fois la vitamine 25(OH)D<sub>2</sub> et la vitamine 25(OH)D<sub>3</sub>. Toutefois, il existe encore des techniques qui sous-estiment ou surestiment la 25(OH)D<sub>2</sub>. Il reste beaucoup à faire pour améliorer la qualité des dosages, les contrôles externes qualité (DEQAS) montrent des coefficients de variations parfois supérieurs à 25 %. Une technique de référence et une bonne standardisation sont indispensables.

Au total : Le statut vitaminique s'évalue par dosage de la forme monohydroxylée et non par le dosage de la forme dihydroxylée. Les experts présents sont d'accord pour dire qu'une évaluation des performances analytiques des méthodes de dosage ne pourra pas être réalisée en raison de l'absence d'étude fiable permettant d'étudier les performances analytiques des techniques de dosages

#### *Valeurs de référence*

Les valeurs de référence ont beaucoup évolué ces dernières années. Les définitions de l'insuffisance en vitamine D varient selon les institutions et sociétés savantes. La définition des valeurs de références n'est pas parfaitement consensuelle même si la tendance actuelle est de fixer le taux optimum de 25(OH)D à 75 nmol/L. De même, les valeurs définissant la toxicité varient selon les institutions et



certaines restent prudentes en raison de l'incertitude sur les conséquences éventuelles d'une supplémentation au long cours et la maintenance d'un taux sérique à 75 nmol/L.

Commentaires : Il sera très compliqué de définir une valeur de référence d'autant plus qu'elles changent selon la méthode utilisée pour les définir, beaucoup de recommandations se basent sur l'hyperparathyroïdie secondaire induite. Par ailleurs une définition précise du taux optimal est contradictoire avec l'incertitude qui existe sur les performances analytiques de ces dosages.

Ces valeurs de références constituent un problème pour le biologiste qui doit les mentionner sur le rendu des résultats d'analyses et dire sur quoi elles se fondent. Si les résultats rendus peuvent indiquer la nécessité d'un traitement d'attaque ils ne permettent pas de déterminer la quantité de vitamine D à prescrire.

Il apparaît également curieux que des valeurs moyennes avec écarts-types ne soient pas mentionnées et un taux inférieur à 50 nmol/L ne serait pas systématiquement associé à un problème de santé. Les valeurs de référence citées sont en général des seuils en deçà desquels un problème de santé survient. Il est alors admis qu'il puisse exister différents seuils selon la pathologie d'intérêt.

Au total : Les experts précisent que définir une valeur de référence sera difficilement réalisable et ne pourra pas faire l'objet d'une évaluation. Les membres présents sont d'accord qu'en l'absence de valeur de 25(OH)D de référence pour une pathologie donnée, il n'y a pas d'utilité clinique au dosage de 25(OH)D sérique.

<i>Pathologies susceptibles d'être associées à un déficit en vitamine D</i>
---

Un tableau de pathologies qui selon la littérature (*Institute of medicine, Agency for healthcare and research quality* et Académie nationale de médecine) sont susceptibles d'être associées à une hypovitaminose D est présenté aux experts. Il contient les effets osseux et non osseux .

Commentaires : Ce tableau suscite de nombreux commentaires. Les experts présents ne remettent pas en cause les effets osseux de la vitamine D et l'impact d'une carence en vitamine sur le métabolisme osseux est bien connu et documenté.

Cependant des interrogations subsistent concernant les effets non osseux de la vitamine D. La plupart des études montrant l'association entre une pathologie donnée et une hypovitaminose D seraient des études observationnelles où de nombreux facteurs confondants nuisent à la crédibilité de l'association retrouvée.

Certains experts pensent qu'il ne faudrait pas traiter dans l'évaluation les indications non osseuses, à l'exception des syndromes de malabsorption et de l'insuffisance rénale chronique, en raison d'une insuffisance de preuve concernant l'association entre hypovitaminose D et les pathologies non osseuses. Toutefois, en raison du nombre important de dosages réalisés en France sans que l'on connaisse le motif de la prescription, il apparaît finalement souhaitable de statuer aussi sur les effets non osseux et de faire le point sur les associations éventuelles entre ces pathologies non osseuses et l'hypovitaminose D. Certaines indications ont par ailleurs été validées par la HAS (chirurgie bariatrique et personnes âgées faisant des chutes répétées). Il est alors proposé de ne pas procéder à une nouvelle évaluation de ces indications ou d'en effectuer simplement l'actualisation.

Les participants sont d'accord pour dire que si l'association retrouvée implique une supplémentation en vitamine D, elle ne justifie pas pour autant la nécessité d'un dosage sérique de 25(OH)D. Le dosage ne pourra être justifié que s'il existe des valeurs de référence à atteindre pour une pathologie donnée.

Même si les experts présents soulignent la très faible toxicité de la vitamine D, une inquiétude est exprimée concernant les risques de toxicité de la vitamine D lorsqu'elle est associée à une supplémentation en calcium qui favoriserait l'hypercalcémie. Cette toxicité serait encore plus importante avec une prise simultanée de médicament thiazidique. Ce problème de toxicité de la vitamine D est également évoqué en cas d'insuffisance rénale chronique où l'élimination de calcium est diminuée. Le dosage de la calcémie pourrait alors être justifié.

Ce risque de toxicité devra être évoqué dans l'évaluation.

Au total : Il apparaît que les associations entre hypovitaminose D et différentes pathologies peuvent être nombreuses. Il serait souhaitable de les évaluer en totalité. Une association démontrée justifie une supplémentation en vitamine D pour les populations à risque de déficit en vitamine D sans indiquer nécessairement le dosage 25(OH)D sérique.

Le dosage de 25(OH)D sérique peut être justifié :

1. S'il existe une valeur de référence à atteindre pour un effet recherché
2. Si une supplémentation avec un dosage préalable de 25(OH)D améliore la balance bénéfice risque par rapport à une supplémentation sans dosage préalable

CONCLUSIONS : questions auxquelles l'évaluation devra répondre.
---

En conclusion, pour permettre de répondre à la question des indications des dosages sériques de 25(OH)D. L'évaluation devra répondre 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 ?

## Annexe 2. Références bibliographiques

1. Institute of Medicine, Ross,AC, Taylor,CL, Yaktine,AL, Del Valle,HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academics Press; 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/TOC.pdf>
2. World Health Organization, International Agency For Research On Cancer. Vitamin D and Cancer. Lyon: IARC; 2008. [http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report\\_VitD.pdf](http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf)
3. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
5. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364(3):248-54.
6. Endocrine Society, Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
7. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D 2009. [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/b8d261e1e6faae42c5423a93bc104224.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b8d261e1e6faae42c5423a93bc104224.pdf)
8. Académie nationale de médecine, Salle,B, Duhamel,JF, Souberbielle,J-C. Statut vitaminiq, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations. Paris: ANM; 2012. <http://www.academie-medecine.fr/Upload/rapport%20vitamine%20D.%20Juin%20docx%291.pdf>
9. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, *et al.* Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Med* 2009;38(1):43-54.
10. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-8.
11. Courbebaisse M, SOUBERBIELLE JC. Equilibre phosphocalcique: régulation et explorations. *Nephrol Ther* 2011;7(2):118-38.
12. Cavalier E, Souberbielle J-C. An update on the classical and non classical effects on vitamin D; evaluation of the patient's statuts. *Médecine Nucléaire* 2009;33:7-16.
13. Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses, Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, *et al.* La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011;40:673-82.
14. Audran M, Briot K. Analyse critique du déficit en vitamine D. *Revue du Rhumatisme* 2010;77:139-43.
15. Ontario Association of Medical Laboratories. Guideline for the appropriate ordering of serum tests for 25-hydroxy vitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D (CLP026). North York: OAML; 2010. <http://www.oaml.com/PDF/2010/OAML%20Vit%20D%20Guideline%20Jn%20162010%20FINAL.pdf>
16. Burnand B, Sloutkis D, Gianoli F, Cornuz J, Rickenbach M, Paccaud F, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the eSwiss population. *Am J Clin Nutr* 1992;56:537-42.
17. Conseil supérieur de la santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique. Révision 2009. Bruxelles: CSS; 2009. [https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET\\_PG/HOMEPAGE\\_MENU/ABOUTUS1 MENU/HOGEGEZONDHEIDSRAAD1 MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1 MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1\\_DOCS/CSS\\_8309\\_FR.PDF](https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/ABOUTUS1 MENU/HOGEGEZONDHEIDSRAAD1 MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1 MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_DOCS/CSS_8309_FR.PDF)
18. Osteoporosis Canada, Hanley DA, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, *et al.* Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010;182(12):E610-E618.
19. Hyppönen E, Turner S, Cumberland P, Power C, Gibb I. Serum 25-hydroxyvitamin D measurement in a large population survey with statistical harmonization of assay variation to an international standard. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(12):4615-22.
20. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135(2):317-22.
21. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, *et al.* Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9(11):709-15.
22. de la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet

- and Nutrition Survey. *Br J Nutr* 2010;104(4):612-9.
23. Wallace AM, Gibson S, de la HA, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 2010;75(7):477-88.
24. Ingrand J. La spectrométrie de masse et ses principales applications en biologie médicale. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2012;27(2):47-53.
25. Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010;82(5):1942-8.
26. National Institute of Standards and Technology. Standard Reference Material 972. Vitamin D in Human Serum. Gaithersburg: NIST; 2009.
27. Carter GD. Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Curr Drug Targets* 2011;12(1):19-28.
28. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, *et al.* Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3152-7.
29. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C. Accuracy and clinical implications of seven 25-hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 2008;45(Pt 2):153-9.
30. Carter GD. 25-Hydroxyvitamin D assays: the quest for accuracy. *Clin Chem* 2009;55(7):1300-2.
31. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Herberg S, *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7(5):439-43.
32. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
33. Bischoff-Ferrari H, Stähelin HB. Supplémentation en vitamine D et en calcium. Nouvelles recommandations et aspects de santé publique. *Forum Med Suisse* 2011;11(50):930-6.
34. Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia, Osteoporosis A. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2005;182(6):281-5.
35. Institut de veille sanitaire. Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Saint-Maurice: INVS; 2007. [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=3481](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3481)
36. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, *et al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1151-4.
37. Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. Chevy Chase: Endocrine Society; 2012. <http://www.endo-society.org/guidelines/upload/FINAL-Osteoporosis-in-Men-Guideline.pdf>
38. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, *et al.* Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20(11):1807-20.
39. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oléko A, Deschamps V, Malon A, *et al.* Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *BEH* 2012;(16-17):189-201.
40. David L, Salle B. Rachitismes. *Encycl Méd Chir Pédiatrie-Maladies infectieuses* 2007;4-008-A-10.
41. Lafage-Proust M-H. Ostéomalacies. *Encycl Méd Chir Appareil Locomoteur* 2000;14-024-B-10.
42. Agency for Healthcare Research and Quality. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Rockville: AHRQ; 2007. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/vitamind/vitad.pdf>
43. Agency for Healthcare Research and Quality. Vitamin D and calcium: A systematic review of health outcomes. Rockville: AHRQ; 2009. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/vitadcal/vitadcal.pdf>
44. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-8.
45. Haute Autorité de Santé, Société française de gériatrie et gérontologie. Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes\\_repetees\\_personnes\\_agees\\_-\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_argumentaire.pdf)
46. Société française de documentation et de recherche en médecine générale, Haute Autorité de Santé. Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée. Paris: SFDRMG; 2005. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Prevention>

[\\_chutes\\_recos.pdf](#)

47. Haute Autorité de Santé. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi\\_du\\_transplante\\_renal\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_recommandations.pdf)

48. Haute Autorité de Santé. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation\\_obesite\\_-\\_prise\\_en\\_charge\\_chirurgicale\\_chez\\_ladulte.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_-_prise_en_charge_chirurgicale_chez_ladulte.pdf)

49. Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses, Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, *et al.* Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du Rhumatisme* 2012;79(3):264-74.

50. BC Guidelines & Protocol Advisory Committee. Vitamin D testing protocol. 2010. <http://www.bcguidelines.ca/pdf/vitamind.pdf>

51. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada (summary). *CMAJ* 2010;182(12):1315-9.

52. Ontario Health Technology Advisory Committee, Ontario Medical Advisory Secretariat. Clinical utility of vitamin D testing. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10(2):1-95.

53. Ontario Health Technology Advisory Committee. OHTAC recommendation. Clinical utility of vitamin D testing. Toronto: OHTAC; 2010. [http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/recommend/rec\\_vitamin%20d\\_201002.pdf](http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohtac/tech/recommend/rec_vitamin%20d_201002.pdf)

### **Annexe 3. Listes des tableaux, graphiques, organigrammes, schémas, etc. (si nécessaire)**

Tableau 1 : Sources alimentaires de vitamine D (Base de données Ciqual, ANSES).....	8
Tableau 2 : Valeurs de référence (nmol/L) obtenues en fonction de la méthode utilisée. ....	11
Tableau 3 : Valeurs de référence (nmol/L) définissant la carence, l'insuffisance, les taux recommandés et la toxicité de la vitamine D retrouvées dans la littérature .....	12
Tableau 4 : Critères sur lesquels se fondent les valeurs spécifiées par les différents organismes mentionnés dans le tableau 3.....	13
Tableau 5 : Etude nationale nutrition santé 2006-2007 : Statut en vitamine D de la population française âgée de 18 à 74 ans .....	14
Tableau 6 : Listes des résultats cliniques évalués par l'IOM, l'AHRQ et l'ANM.....	16
Tableau 7. Prescriptions des dosages de vitamine D en 2011 par professions (dosages réalisés dans des laboratoires d'analyses de biologie médicale du secteur privé) (données CNAMTS).....	21
Tableau 8 : Résultats de la recherche bibliographique et de la première sélection.....	26
Tableau 9. Organismes professionnels à contacter pour le(s) GT, le GL et/ou l'enquête .....	27
Tableau 10. Composition du GT(s)/GL (spécialité/nombre).....	28



## Fiche descriptive

Intitulé	DESCRIPTIF
Méthode de travail	Cadrage d'une évaluation technologique
Date de mise en ligne	Février 2013
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	Préciser les situations cliniques pour lesquelles la mesure de la concentration sérique en 25(OH)D est indispensable, utile et inutile.... Méthode : analyse de littérature et recueil de la position argumentée d'un groupe de travail
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 3.4.1 Tableau 9, page:27
Demandeur	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
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-SURRUCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID). Secrétariat : Banedé Sako, Assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS (réunion de cadrage): Hubert BLAIN, Pascal BORSOI, Jean-Louis BOUCHET, Marie-Christine CARLIER, Pierre-François CECCALDI, Marc DUQUENNE, Anne-Françoise KUHN, Laurence ROBBA, Anne-Marie SCHOTT, Cf. Préambule page 5 et annexe 1, page 31
Recherche documentaire	Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service Cf. Préambule page 5 et chapitre 3.3.2 page 25
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: décembre 2012 Collège de la HAS : Janvier 2012
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Sans objet









Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)