

Indications du dosage de la 25-hydroxyvitamine D

Jean-Claude Souberbielle ¹ * Georges Deschenes ² Denis Fouque ³ Lionel Groussin ⁴
Pascal Guggenbuhl ⁵ Guillaume Jean ⁶ Agnès Linglart ⁷ Thierry Thomas ⁸

1 Service des explorations fonctionnelles, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris AP-HP, France

2 Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris, AP-HP, France

3 Service de néphrologie-dialyse-nutrition, Centre hospitalier Lyon-Sud, Hospices civils de Lyon, Pierre Bénite, France

4 Service d'endocrinologie, Hôpital Cochin, Paris, AP-HP, France

5 Service de rhumatologie, CHU de Rennes, France

6 Centre de rein artificiel de Tassin, Sainte-Foy-lès-Lyon, France

7 Service d'endocrinologie pédiatrique et Centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore, Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP, France

8 Service de rhumatologie, CHU de Saint-Étienne, France

* Tirés à part

Mots-clés : vitamine D, dosage de 25-hydroxyvitamine D, Haute autorité de santé, biologie clinique

Le nombre considérable d'articles sur la vitamine D publiés récemment a attisé l'intérêt de la communauté médicale et scientifique avec, parmi les conséquences, une augmentation très importante du nombre de dosages de vitamine D prescrits en pratique clinique. Comme ces dosages sont remboursés par l'assurance-maladie (B42, soit 11,34 euros en France en janvier 2015), il est légitime d'évaluer si ces prescriptions sont réellement justifiées.

Il ne faut bien sûr pas doser la vitamine D à tout le monde et il existe un certain nombre de recommandations, parfois discordantes, issues de sociétés savantes définissant les indications du dosage de

25OHD. Parmi les recommandations dirigées vers la prise en charge des patients (on ne parle pas là des recommandations pour la population générale [1] où il n'y a pas d'intérêt à doser), certaines sont restrictives et limitent les indications alors que d'autres suggèrent une liste plus longue de situations où il faut doser la 25OHD. Il existe toutefois un socle commun de situations où le dosage est recommandé par tous les experts.

On peut proposer de doser la 25OHD chez les patients qui ont une maladie (ou une anomalie) pour laquelle une concentration cible de 25OHD associée à des effets favorables est définie avec un niveau de preuves suffisant et lorsque cette cible de concentrations ne peut pas être atteinte sans dosage préalable et/ou sans doser sous supplémentation (ou risque d'être dépassée si on donne des doses trop fortes). La notion de niveau de preuves suffisant peut être soumise à controverse. Elle signifie, pour la majorité des experts, un niveau de 25OHD basé sur les concentrations mesurées dans les groupes ayant reçu de la vitamine D dans des essais d'intervention contrôlés qui ont montré des effets positifs (résultats meilleurs dans le groupe vitamine D que dans le groupe placebo). Il faut reconnaître que ce type d'information n'est réellement disponible que pour les effets musculo-squelettiques (effet sur les chutes et les fractures non vertébrales) et phosphocalciques (contrôle de la calcémie/phosphatémie et de la sécrétion de PTH) de la vitamine D. On peut par ailleurs proposer de doser la 25OHD chez des patients qui présentent des signes cliniques pouvant évoquer une carence profonde ou une intoxication à la vitamine D (après avoir bien sûr éliminé les autres explications possibles), et dans ce cas il n'y a pas de cible particulière (on veut seulement éliminer une concentration effondrée ou très élevée), ainsi que lorsque ce dosage peut aider à interpréter un bilan biologique plus complexe comme c'est le cas dans le cadre des explorations du métabolisme phosphocalcique qui incluent (au moins) le dosage de la PTH.

Dosage de 25OH vitamine D (25OHD) dans les situations de fragilités osseuses

Le dosage de la 25OHD est indiqué dans les situations de fragilité osseuse et en particulier dans l'ostéoporose par de nombreuses sociétés savantes et groupes d'experts internationaux et nationaux,

soit dans le cadre d'articles de recommandations pour le diagnostic et le management de l'ostéoporose en général ou liée plus particulièrement à certaines situations cliniques (dans ce cas, le dosage de la 25OHD est un item recommandé et discuté parmi de nombreux autres) [2-14], soit dans le cadre de recommandations spécifiquement ciblées sur la vitamine D [15-26].

Dans cette indication « fragilité osseuse » (définie par une densité minérale osseuse [DMO] basse et/ou une ou plusieurs fractures « basse énergie », mais aussi par des pathologies ou des traitements potentiellement inducteurs de fragilité osseuse), le dosage de la 25OHD a trois objectifs :

- le dosage de 25OHD fait partie du bilan biologique destiné à éliminer ou identifier une cause secondaire de fragilité osseuse. De très nombreuses conditions peuvent fragiliser l'os. À côté des situations facilement identifiables (pathologie connue, traitement potentiellement délétère pour l'os comme les glucocorticoïdes, les inhibiteurs de l'aromatase, les analogues de la GnRH...), de nombreuses pathologies sont en général asymptomatiques au moment du diagnostic de DMO basse ou de fracture, et ne peuvent être détectées qu'en effectuant des examens biologiques comportant (entre autres) une exploration du métabolisme phospho-calcique qui inclut un dosage de 25OHD. Cette étape est fondamentale pour la prise en charge des patients car le traitement spécifique (par exemple) d'une ostéomalacie, d'une hyperparathyroïdie primitive ou secondaire, d'une maladie cœliaque, d'une tubulopathie induisant une fuite rénale de calcium ou de phosphate aura en général pour conséquence une amélioration de l'état osseux avec un gain de DMO [27-34], alors que les traitements de fond habituels de l'ostéoporose ne sont pas adaptés. Les différentes études qui ont cherché des causes secondaires de fragilité osseuse ont mis en évidence une fréquence importante de ces anomalies [35-40] et plusieurs articles scientifiques et chapitres dans des « textbooks » ont proposé des stratégies pour explorer ces anomalies où le dosage de la 25OHD fait partie des explorations recommandées [41-47] ;
- le dosage de la 25OHD permet d'identifier les patients ostéoporotiques déficitaires en vitamine D et de leur prescrire

une supplémentation personnalisée afin d'obtenir une concentration de 25OHD située dans une zone considérée comme optimale pour les pathologies osseuses. Depuis la première implication, il y a 40 ans, du déficit en vitamine D dans le risque de fracture de hanche [48], plusieurs études observationnelles ont démontré une association entre le déficit (pas forcément sévère) en vitamine D et le risque de fracture périphérique [49] et d'autres ont démontré que la supplémentation en vitamine D (associée à du calcium en général) permettait de réduire le risque relatif de fractures périphériques et en particulier de hanche [50]. De très nombreux experts considèrent que pour la prise en charge des patients porteurs d'une maladie osseuse, rénale, ou phosphocalcique, un statut vitaminique D optimal correspond à une concentration de 25OHD entre 30 et 60 ng/mL (c'est-à-dire 75-150 nmol/L) [15-25]. Ces valeurs de 25OHD sont associées à une réduction du risque de fractures non vertébrales dans des essais contrôlés contre placebo, ainsi qu'à une optimisation des traitements de l'ostéoporose en termes de réduction du risque de fracture (les Résumés des caractéristiques du produit [RCP] de ces médicaments mentionnent d'ailleurs tous au minimum une supplémentation adéquate en vitamine D, ce qui implique un dosage préalable à l'instauration du traitement). Cette zone cible de concentrations de 25OHD pour les patients fracturés ou à risque de fracture (30-60 ng/mL) ne pourra pas être atteinte chez une majorité de patients avec les doses dites « nutritionnelles » ou « physiologiques » de vitamine D (600-800 UI/jour), en particulier chez ceux qui ont une concentration basse de 25OHD (rappelons qu'alors que nous visons une concentration de 25OHD > 30 ng/mL, environ 50 % de la population générale française en bonne santé a une concentration < 20 ng/mL [51], et que ce pourcentage passe à 80 % chez des patients consultant en médecine générale [52]). La capacité à élever sa concentration sérique de 25OHD en réponse à une dose donnée de vitamine D est extrêmement variable d'un individu à un autre comme on peut le constater dans de très nombreuses publications (par exemple [53-55]). La dose de vitamine D qui devrait permettre d'atteindre cette concentration de 25OHD de 30 ng/mL chez quasiment tout le monde (à l'exception des patients obèses ou souffrant d'une

malabsorption ou d'une insuffisance hépatique sévère qui peuvent nécessiter des doses encore plus fortes) sera responsable de concentrations (parfois très) supérieures à 60 ng/mL chez beaucoup de patients. Pour ces différentes raisons, des protocoles de supplémentation incluant une phase dite « d'attaque » ou de « correction » basée sur la concentration de 25OHD initiale et nécessitant donc un dosage de 25OHD sont proposés pour les patients à risque de fracture élevé afin de faire monter rapidement la concentration de 25OHD entre 30 et 60 ng/mL (on donne des doses plus fortes à ceux qui ont les concentrations de 25OHD les plus basses). Il n'existe toutefois pas de protocole universel car les formes/posologies médicamenteuses disponibles varient grandement d'un pays à un autre. En France, le GRIO a proposé un protocole de supplémentation pour ces patients [15] ;

- le dosage de 25OHD chez les patients ostéoporotiques sous traitement au long cours par la vitamine D (c'est-à-dire après la phase éventuelle de correction d'un déficit) permet de vérifier que la concentration de 25OHD a bien atteint la zone optimale de concentrations et/ou est maintenue dans cette zone de concentrations. Comme on peut le comprendre dans le paragraphe précédent, la phase de « correction » des protocoles de supplémentation utilisés en pratique clinique chez les patients ostéoporotiques ne permet pas toujours d'atteindre cette valeur de 25OHD de 30 ng/mL [56]. En effet, d'une part le principe de précaution incite à ne pas donner des doses trop fortes pour ne pas risquer d'amener les patients à des concentrations trop élevées (> 60 ng/mL) et, d'autre part, il existe une très grande variabilité de l'élévation de la concentration de 25OHD d'un individu à un autre due à différents facteurs dont certains ne sont pas identifiables à l'examen clinique [57]. Cette phase de supplémentation dite de « correction » est suivie d'un traitement au long cours dit de « maintien » dont le but est de stabiliser la concentration de 25OHD dans cette zone de concentrations. Ce traitement de « maintien » peut être proposé sous forme de supplémentation par des doses journalières, théoriquement plus physiologiques [58] ou par des doses plus fortes et espacées permettant en général une meilleure observance. Le dosage de la 25OHD sous traitement de « maintien » chez des patients ostéoporotiques (ou souffrant d'un autre type de fragilité

osseuse) permet de vérifier que la concentration de 25OHD s'est bien stabilisée dans la zone 30-60 ng/mL et ainsi d'adapter si besoin la posologie (augmenter la dose en cas de prise journalière ou rapprocher les prises en cas de prises intermittentes si la 25OHD est < 30 ng/mL, le contraire si elle est > 60 ng/mL). On prescrit le dosage de 25OHD 3 à 6 mois après la phase de « correction » en cas d'administration journalière, ou juste avant la 2^e ou 3^e dose du traitement de « maintien » en cas de prise intermittente [15]. Il n'est pas indiqué de renouveler les dosages une fois le taux cible atteint si l'observance à la supplémentation est bonne. En se basant sur une réduction du risque de fracture de hanche de 20 % grâce à une supplémentation en vitamine D permettant d'atteindre une concentration de 30 ng/mL [59], ainsi que sur le coût d'une fracture de hanche et sur le prix de la supplémentation en vitamine D et du dosage de la 25OHD, cette stratégie (doser la vitamine D, supplémenter ceux qui sont en insuffisance et doser sous supplémentation pour adapter éventuellement la posologie) a été comparée à 3 autres stratégies (1-traiter tout le monde et doser sous traitement pour adapter la posologie ; 2-traiter tout le monde sans doser ; 3-ne pas traiter) dans un modèle médico-économique et s'est avérée être la plus « coût-effective » [60].

Dosage de la vitamine D dans les malabsorptions

De nombreuses publications récentes ont souligné l'intérêt de doser la 25OHD après une chirurgie bariatrique et en particulier un bypass gastrique [61-65]. Les obèses sont très fréquemment déficitaires en vitamine D mais n'ont en général pas d'ostéoporose. Cependant après chirurgie bariatrique « malabsorptive » type bypass, on observe fréquemment une perte osseuse accélérée. Ces patients cumulent deux raisons d'être déficitaires en vitamine D : 1) même s'ils ont perdu beaucoup de poids, ils sont très souvent encore obèses et séquestrent donc une partie de leur vitamine D dans leur masse grasse, et 2) ils ont un certain degré de malabsorption due à l'acte chirurgical lui-même et peuvent présenter un défaut d'absorption de la vitamine D mais aussi du calcium. Mais l'évaluation du statut vitaminique D par dosage de la 25OHD est

également important dans toutes les situations de malabsorption, et pas seulement après chirurgie bariatrique « malabsorptive ». En effet, il existe d'une part une grande fréquence d'ostéoporoses/ostéomalacies chez les patients souffrant de ces pathologies [66-85] et, d'autre part, il est plus difficile chez eux d'atteindre et/ou de maintenir une concentration de 25OHD optimale lors d'une supplémentation orale par la vitamine D du fait de la malabsorption [86, 87]. Les valeurs seuils de 25OHD à atteindre seront donc les mêmes que dans les autres situations de fragilité osseuse (voir paragraphe précédent dans ce chapitre) mais les doses de vitamine D utilisées seront souvent plus fortes.

Ces situations de malabsorption partagent certains facteurs de risque de fragilité osseuse. Tout d'abord, le déficit d'absorption calcique [88] induit une tendance hypocalcémique compensée par une hyperparathyroïdie secondaire [89] elle-même délétère pour le squelette [90, 91]. Le déficit en vitamine D (très fréquent) ne permet pas un rétro-contrôle optimal de la sécrétion de PTH qui est alors exacerbée. L'inflammation et un IMC fréquemment bas associé à une concentration basse d'IGF I et à une aménorrhée chez la femme (voire à une ménopause précoce) ou à un certain degré d'hypogonadisme chez l'homme lié à une résistance relative aux androgènes sont des facteurs aggravants. Dans ces pathologies, le remodelage osseux est en général caractérisé par une diminution de l'activité ostéoblastique (formation osseuse) et une augmentation de l'activité ostéoclastique (résorption osseuse) aboutissant à une perte osseuse nette [80, 91, 92]. D'autres facteurs de risque de fragilité osseuse sont plus particulièrement spécifiques de l'une ou l'autre de ces pathologies digestives : l'utilisation de corticoïdes dans la maladie de Crohn ou après transplantation dans la mucoviscidose, ou la coexistence de différentes pathologies auto-immunes associées à une augmentation du risque d'ostéoporose (thyroïdite [93], diabète de type 1 [94], anticorps anti-ostéoprotégérine [95]...) dans la maladie cœliaque.

Au-delà de la « santé osseuse » des patients souffrant de malabsorptions, la vitamine D pourrait avoir des effets bénéfiques sur d'autres morbidités de ces pathologies, en particulier l'inflammation et le risque infectieux (pour des revues récentes voir [96, 97]). Il faut reconnaître que ces effets potentiels extra-osseux de la vitamine D dans ces pathologies sont principalement documentés

par des études observationnelles et par des études expérimentales et ne doivent pas être considérés comme une raison de doser la vitamine D. Ils sont toutefois un « plus » potentiel pour les praticiens qui gèrent ces patients. À notre connaissance, seul un essai randomisé contrôlé évaluant l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur l'incidence des poussées dans la maladie de Crohn a été publié [98]. Les patients, en rémission, ont reçu soit 1 200 UI/J de vitamine D3 (n = 46) soit un placebo (n = 48) pendant un an. Le taux de poussées a été de 13 % dans le groupe vitamine D et de 29 % dans le groupe placebo (p = 0,06). Dans la mucoviscidose, une étude contrôlée comparant 30 patients adultes ayant reçu soit une dose de 250 000 UI de vitamine D3 soit un placebo, a montré une meilleure survie (p = 0,036) et un plus faible nombre de jours d'hospitalisation (p = 0,029) chez ceux qui avaient reçu la vitamine D [99], ce que les auteurs expliquent dans un autre article [100] par un meilleur contrôle de l'inflammation et un effet anti-infectieux objectivé par une diminution des cytokines pro-inflammatoires Il6 et TNF-alpha, et une élévation du peptide anti-microbien LL37.

On ne peut dès lors qu'être en accord avec les auteurs de la dernière revue Cochrane (mai 2014) sur la supplémentation en vitamine D dans la mucoviscidose [101] et étendre leur conclusion aux autres pathologies digestives : « ... L'adhérence aux recommandations sur la supplémentation en vitamine D dans la mucoviscidose doit être considérée tant que les preuves définitives (*de ces effets non-classiques*) ne sont pas disponibles ».

Ces recommandations et positions d'experts existent pour la mucoviscidose [102-104], mais aussi pour la maladie coéliquue [105, 106] et les maladies inflammatoires de l'intestin comme la maladie de Crohn [107, 108]. Elles concernent soit spécifiquement la prise en charge du déficit en vitamine D [104, 107], soit plus généralement la prise en charge de la « santé osseuse » dans ces pathologies [102, 103, 105, 106, 108]. Elles sont basées sur l'analyse critique de la littérature et sur l'expérience clinique des experts spécialistes de ces pathologies digestives qui les ont écrites. Elles ne reposent pas sur des études d'intervention contrôlées démontrant une réduction du risque de fracture grâce à une supplémentation en vitamine D comme cela est disponible dans l'ostéoporose en général [50]. Peut-on toutefois espérer avoir un jour la possibilité de

financer de telles études et d'avoir la capacité de recruter un nombre suffisant de patients ?

Dosage de la 25OHD chez les patients souffrant de maladie rénale chronique, y compris les dialysés et les transplantés

Jusqu'à une période récente, les néphrologues étaient habitués à traiter leurs patients par des dérivés actifs de la vitamine D (des analogues du calcitriol) et pas par de la vitamine D « native » pour contrôler la sécrétion de PTH. Ils pensaient en effet qu'en raison de la baisse (ou de l'absence) de fonctionnalité du rein, la vitamine D native ne pouvait pas être activée en calcitriol. Des études récentes ont suggéré une action propre de la vitamine D sur le récepteur et une hydroxylation locale en forme active dans les parathyroïdes, ce qui a contribué à changer les choses et la supplémentation en vitamine D des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) est devenue une pratique courante recommandée dans les recommandations internationales.

Les données épidémiologiques nous montrent que la carence et l'insuffisance en vitamine D sont très fréquentes (> 70 %) à tous les stades de la maladie rénale chronique [109], mais surtout au stade de la dialyse (80 %) [110]. Cependant, les valeurs de 25(OH)D sériques sont très variables selon les patients. Parmi les facteurs associés à la carence en vitamine D on peut citer le diabète, le sexe féminin et l'ancienneté en dialyse. Il existe des recommandations internationales KDIGO (*Kidney disease improving global outcomes*) de 2009 qui mentionnent : « 3.1.3. À tous les stades de l'IRC, surtout en raison de son rôle dans la genèse de l'hyperparathyroïdie (HPT), il est recommandé de rechercher et de corriger une carence ou une insuffisance en vitamine D (dosage de 25(OH)D), comme pour la population générale » [111]. En octobre 2013, lors d'une conférence d'actualisation des recommandations KDIGO, cette phrase a été modifiée de la façon suivante en raison des recommandations récentes pour la prise en charge du déficit en vitamine D faisant la distinction entre population générale [1] et patients ostéoporotiques [15-25] : « 3.1.3. À partir du stade 3b (DFGe < 45 mL/min/1,73 m²) de l'IRC, surtout en raison de son rôle

dans la genèse de l'hyperparathyroïdie (HPT), il est recommandé de rechercher et de corriger une carence ou une insuffisance en vitamine D (dosage de 25(OH)D), comme pour la population ostéoporotique ». En 2012, la Haute Autorité de santé (HAS) a publié un Guide du parcours de soins pour la maladie rénale chronique de l'adulte [112]. Dans ce guide, il est recommandé de doser la 25(OH)D dans le bilan initial (médecin généraliste). Puis il est indiqué : « Le traitement des carences en vitamine D, fréquentes dans le cas de l'insuffisance rénale, commence à partir de 30 ng/mL ou 75 nmol/L de 25 (OH)D, sous contrôle de dosage annuel. Les vitamines D3 (cholécalférol) sont utilisées de préférence à la vitamine D2 (ergocalciférol). » il est aussi précisé qu'avant le stade de la dialyse, « un dosage annuel est recommandé en l'absence de carence ».

La supplémentation en vitamine D prévient et traite l'hyperparathyroïdie secondaire en faisant baisser de 40 % les valeurs de PTH (comme le Cinacalcet qui est 100 fois plus cher) [113] chez les patients non-dialysés [114-116], les dialysés [117-119] et les transplantés [120], et permet donc de réduire fortement les prescriptions de Cinacalcet [121]. Il a été également montré que la vitamine D3 permettait de réduire la protéinurie des patients diabétiques [122]. Des résultats similaires ont été trouvés dans une autre étude chez des patients aux stades 3 et 4 de la MRC dont moins de la moitié étaient diabétiques [123]. Il persiste une capacité de synthèse de calcitriol endocrine, même au stade de la dialyse, pouvant expliquer l'action frénatrice de la vitamine D sur la sécrétion de PTH [124].

Une étude a montré que la supplémentation par 100 000 unités de vitamine D3 par mois en dialyse permet de maintenir la 25(OH)D circulante dans les cibles recommandées : 30-35 ng/mL en cas de PTH < 150 pg/mL et 35-40 ng/mL en cas d'hyperparathyroïdie ([http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0945\(14\)60596-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1762-0945(14)60596-9)) Encyclopédie Medico-Chirurgicale, Complications et prises en charge thérapeutiques des anomalies du métabolisme phosphocalcique de l'insuffisance rénale chronique, Jean G *et al.* 2013) chez 80 % des patients [117] ; 10 % ont besoin de 200 000 UI par mois et 10 % de 50 000 UI par mois. Au-delà de 50 ng/mL, le risque de toxicité est accru du fait des traitements fréquemment associés par sels de calcium et dérivés du calcitriol et d'une ostéopathie adynamique

parfois associée [125]. La zone cible pour la concentration de 25(OH)D chez ces patients (30 à 45-50 ng/mL) est donc plus étroite que dans d'autres pathologies comme les ostéoporoses ou les malabsorptions (30-60 ng/mL), et le dosage de la 25(OH)D est important pour vérifier que cette cible est respectée et adapter si besoin la posologie/fréquence des prises.

Aux stades 3 à 5 de la maladie rénale chronique, une dose de 100 000 unités de vitamine D3 tous les 2 mois est le plus souvent suffisante, mais la réponse est imprévisible. Dans tous les cas, les concentrations sériques de 25(OH)D sont stables après 3 mois de traitement.

La carence en vitamine D a été associée à un mauvais pronostic dans la population générale avec une augmentation du risque de fractures, de chutes, de cancer, de maladies auto-immunes, de maladie cardiovasculaire, de tuberculose, de maladie psychiatrique [126]. De même chez le patient insuffisant rénal, il a été montré que la carence en vitamine D est associée à la mortalité [127], à une moins bonne survie rénale aux stades 3-5 [128], à la rigidité artérielle et aux calcifications vasculaires [129]. Pour une revue récente des données actuelles sur la vitamine D chez l'IRC et le dialysé, nous pouvons suggérer de consulter la référence [130]. Même si ces données sur les effets pléiotropes potentiels de la vitamine D dans la MRC ne suffisent pas à justifier le dosage de 25OHD chez ces patients, elles sont un « plus » potentiel pour les néphrologues.

Résumé des recommandations pour le dosage de 25(OH)D dans l'IRC [111, 112]

- Lors du bilan initial de tous les patients porteurs d'une maladie rénale chronique pour vérifier l'existence d'une indication de supplémentation.
- 3 à 6 mois après le début de la supplémentation pour ajuster la posologie (cible 30-50 ng/mL).
- Une fois par an pour tous les patients, traités et non traités, de préférence en dehors des mois d'été (juillet-octobre), ce qui permet de vérifier l'observance.

- En cas de suspicion de toxicité (hypercalcémie) ou de variation inexplicée de la parathormone (hypo- et hyperparathyroïdie) potentiellement en rapport avec la concentration de 25(OH)D.

Autres situations où le dosage de 25OHD est indiqué

Hyperparathyroïdies primitives (HPP)

Si ces patients sont très souvent déficitaires en vitamine D et ostéoporotiques, ils sont aussi hypercalcémiques. Administrer à des patients hypercalcémiques un produit qui augmente l'absorption de calcium et qui, lorsqu'il est administré à des doses extrêmement fortes, peut induire une hypercalcémie, une hypercalciurie et des calcifications extra-squelettiques a longtemps été considéré avec suspicion par le corps médical. Il a été montré en 2005 que l'administration de relativement fortes doses de vitamine D3 (50 000 UI par semaine pendant un mois puis 50 000 UI par mois les 11 mois suivants) à des patients ayant une HPP et une calcémie < 3 mmol/L n'avait pas fait augmenter la calcémie ou la phosphatémie et avait permis de faire baisser la concentration de PTH d'environ 30 % [131]. Cette étude princeps a été suivie par d'autres études rapportant des résultats similaires [132], si bien que le groupe d'experts qui a rédigé les dernières recommandations sur la prise en charge de l'HPP asymptomatique recommande de doser la 25OHD chez les patients porteurs d'une HPP et de traiter par vitamine D tous les patients qui sont aussi déficitaires en vitamine D [133]. Cette recommandation a été confortée récemment par les résultats d'un essai contrôlé où 46 patients HPP ont reçu pendant un an 2 800 UI de vitamine D3 par jour ou un placebo [134]. Par rapport au groupe placebo, la 25OHD s'est élevée de 20 à 38 ng/mL en moyenne, la PTH et le CTX sériques ont diminué de 17 et 22 % (p = 0,01) respectivement, et la DMO lombaire a augmenté de 2,5 % (p = 0,01) dans le groupe qui a reçu la vitamine D.

Il est également recommandé de supplémenter tous ces patients par vitamine D (et calcium si besoin) après parathyroïdectomie afin d'éviter un « *hungry bone syndrom* » d'une part, et d'améliorer leur densité osseuse, d'autre part [135].

Patients qui ont une granulomatose et en particulier une sarcoïdose

Chez ces patients, il est conseillé de maintenir la concentration de 25OHD entre 15 et 20 ng/mL afin d'éviter d'une part, les risques d'hypercalcémie due à une synthèse non contrôlée de calcitriol et, d'autre part, un déficit sévère en vitamine D, fréquent chez ces patients en raison des recommandations d'éviter l'exposition au soleil et de ne pas consommer de vitamine D, liées à la peur d'induire une hypercalcémie.

Autres

On peut aussi conseiller de doser la vitamine D chez ceux présentant des symptômes persistants et compatibles avec un déficit profond en vitamine D (par exemple douleurs musculaires diffuses non expliquées, sujets âgés faisant des chutes à répétition sans explication...) ou une intoxication à la vitamine D (par exemple calcifications extra-squelettiques, néphrocalcinose ou lithiase rénale à répétition), ainsi que chez ceux recevant un traitement connu pour modifier le métabolisme de la vitamine D (certains anticonvulsivants et barbituriques comme le phénobarbital ou antifongiques comme le kétokonazole). Chez ces patients il n'y a pas de cible particulière à recommander car le but du dosage est d'éliminer une anomalie très franche, carence profonde ou intoxication. Il est toutefois logique de considérer que pour des concentrations entre 20 et 60 ng/mL la probabilité pour que la vitamine D soit impliquée dans ces symptômes est extrêmement faible.

Enfin, et plus généralement, le dosage de la 25OHD est utile chez n'importe quel patient chez qui une exploration du métabolisme phosphocalcique incluant au moins le dosage de la calcémie, de la phosphatémie et de la PTH est prescrite quelle qu'en soit la raison. La concentration de 25OHD sera particulièrement importante lorsqu'une concentration élevée de PTH sera détectée en présence d'une calcémie normale. Elle permettra d'aider à différencier une hyperparathyroïdie secondaire (dont l'une des causes les plus fréquentes est le déficit en vitamine D) d'une hyperparathyroïdie primitive normo-calcémique [136].

Discordances entre les indications recommandées ci-dessus et les recommandations de la HAS Que proposer en pratique clinique ?

Les indications pour le dosage de vitamine D listées ci-dessus peuvent paraître contradictoires avec les conclusions d'un rapport publié par la HAS [137] fin 2013 et avec le communiqué de presse qui lui est associé et qui dit « La HAS ne reconnaît pas d'utilité au dosage de la vitamine D en routine en dehors de certaines indications très spécifiques ». Ces indications résiduelles acceptées par la HAS sont la suspicion de rachitisme et d'ostéomalacie, les patients transplantés rénaux 3 mois après transplantation, les patients ayant eu une chirurgie de l'obésité, les personnes âgées faisant des chutes à répétition. Alors qu'ils sont tous d'accord pour considérer qu'il ne faut pas doser la vitamine D à tout le monde, beaucoup de médecins spécialistes se sont émus de ces directives qui ignorent totalement la pratique clinique et les recommandations internationales et nationales pour la prise en charge des patients ostéoporotiques, des patients ayant une malabsorption (autre que la chirurgie bariatrique), des patients insuffisants rénaux chroniques et des patients ayant une pathologie « phosphocalcique » (par exemple une hyperparathyroïdie primitive). Plusieurs éditoriaux cosignés par de très nombreux experts ont été publiés [138, 139]. La majorité des médecins recrutés comme experts par la HAS pour la préparation du rapport ont le sentiment de ne pas avoir été écoutés et cosignent ces éditoriaux car ils ne se reconnaissent pas dans les conclusions de la HAS. Tout le monde a compris que ce rapport n'avait pour but que de dérembourser le dosage de vitamine D et que, si la HAS continuait à accepter quelques indications résiduelles, ce n'était que parce qu'elles apparaissaient dans des textes qu'elle-même avait publiés antérieurement (sur la chirurgie bariatrique, sur la transplantation rénale, et sur la prise en charge de la fragilité et donc des chutes chez le sujet âgé) et voulait éviter de se déjuger. Les experts de la vitamine D, et plus largement les spécialistes des pathologies osseuses, rénales, digestives et « phosphocalciques » considèrent que ne pas avoir la possibilité de doser la 25OHD (ou que les patients n'en soient pas remboursés) dans les indications

listées en début de ce chapitre est un retour en arrière inacceptable. Le compare la liste des indications des dosages de 25OHD proposées par de nombreux experts français [139] et celles gardées par la HAS [137].

Même si les indications que nous proposons pour le dosage de la vitamine D sont celles que les spécialistes du monde entier soutiennent, la pression économique et la volonté de faire des économies de santé a prévalu sur le bon sens médical et l'avis des experts et le déremboursement de ce dosage, à l'exception des quelques indications retenues par la HAS (), a été publié au *Journal officiel* le 14 août 2014. Il faut donc s'adapter à cette nouvelle situation et pénaliser le moins possible les patients tout en étant capable de justifier que la raison pour laquelle un dosage de 25OHD est prescrit ne s'écarte pas des recommandations HAS. Un aspect positif est que le nombre de prescriptions de dosages de 25OHD chez des patients qui n'en ont pas besoin devrait diminuer significativement (ce n'est pour cette raison qu'il ne faudra pas donner de la vitamine D à de nombreux patients... mais sans dosage préalable). On notera que les auteurs du présent article ont participé, au nom de différentes sociétés savantes et groupes d'experts (PG pour la Société française de rhumatologie, GD pour la Société française de néphrologie pédiatrique, GJ pour la Société française de dialyse, DF pour la Société française de néphrologie, LG pour la Société française d'endocrinologie, AL pour la Société française d'endocrinologie pédiatrique, JCS pour la Société française de biologie clinique et la Société française de médecine nucléaire, TT pour le GRIIO), à une réunion avec le président de la HAS et certains de ses collaborateurs où ces points ont été discutés. Pour les indications que nous avons listées ci-dessus mais qui semblent sortir des recommandations de la HAS, on peut suggérer les pistes suivantes pour lesquels les membres de la HAS participant à cette réunion ne nous ont pas démentis :

- Devant toute situation de fragilité osseuse (voir définition plus haut), il convient, avant de la considérer comme une ostéoporose simple et la traiter en conséquence, de pratiquer un bilan biologique à visée diagnostique afin d'éliminer une pathologie pouvant être responsable de cette situation (ou y contribuer). Parmi ces (nombreuses) pathologies l'ostéomalacie a une place de choix. On justifiera donc le

remboursement du dosage de vitamine D dans ces situations par la mention « éliminer ostéomalacie ».

- Toutes les situations de malabsorption intestinale peuvent induire une fragilité osseuse et un risque d'ostéomalacie. Là encore, à l'exception de la chirurgie bariatrique où le remboursement du dosage de vitamine D est accepté par la HAS de toute façon, on justifiera le remboursement du dosage de vitamine D par la mention « éliminer ostéomalacie ».
- Chez les patients insuffisants rénaux, dialysés ou non (avec un DFGe (45 mL/min/1,73 m²) on suivra les recommandations du guide « parcours de soin dans la maladie rénale chronique » publiée en 2012 par la HAS [112] car les arguments pour doser la vitamine D chez ces patients se sont plutôt renforcés depuis 2012. L'ostéomalacie étant une des complications osseuses possibles de la MRC, on justifiera là encore le remboursement du dosage par la mention « éliminer ostéomalacie ».
- On peut aussi remarquer que dans les propositions de remboursement du dosage de vitamine D que l'assurance-maladie a fait entériner, il y a un item intitulé « respect des RCP des médicaments qui préconisent le dosage de vitamine D » qui pour de nombreux médecins semblera très sibyllin et risquera d'être interprété de différentes façons. Quels sont les médicaments dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP) préconise le dosage de la vitamine D ? On peut déjà citer tous les traitements de fond de l'ostéoporose et en particulier les bisphosphonates, mais aussi les inducteurs enzymatiques pouvant modifier le métabolisme de la vitamine D comme le phénobarbital. Avant la mise en route de tels traitements on justifiera le remboursement du dosage de vitamine D par la mention « Respect des RCP... ».

En pratique, dans le cas d'une situation de « fragilité osseuse » (voir plus haut), on peut ainsi prescrire deux dosages de 25OHD pouvant être remboursés. Le premier (dont l'indication remboursée sera « suspicion d'ostéomalacie ») se fera dans le cadre du bilan d'exclusion d'une cause secondaire de fragilité osseuse et permettra 1) d'interpréter les éventuelles anomalies (en particulier une élévation de la PTH) et 2) de corriger un éventuel déficit/insuffisance en vitamine D selon un protocole personnalisé tel que proposé par le GRIIO. Le second (dont l'indication remboursée sera « respect des RCP... ») permettra : 1) d'ajuster la

posologie de vitamine D prescrite après le premier dosage si la concentration mesurée lors de ce second dosage n'est pas comprise entre 30 et 60 ng/mL et/ou 2) d'interpréter une seconde exploration du métabolisme phosphocalcique qu'il faudra avoir prescrit après traitement par la vitamine D en cas d'anomalie phosphocalcique constatée sur la première exploration.

Conclusion

Nous continuons de déplorer que le libellé de conditions restrictives de remboursement du dosage de la 25OHD soit une telle source de confusion alors que les propositions que nous avons faites aux autorités de santé, beaucoup plus en accord avec les recommandations actuelles et la pratique clinique, ne remettent pas en cause le principe général de réduction des prescriptions de ce dosage. Nous regrettons tout particulièrement que l'intérêt du dosage de la 25OHD lors des explorations du métabolisme phosphocalcique n'ait pas été retenu alors qu'il s'agit de l'indication la plus consensuelle de ce dosage biologique, toutes spécialités médicales confondues. Nous continuons donc de militer pour plus de clarté. Dans l'immédiat et en attendant des progrès, il reste à définir à qui revient la responsabilité de déterminer le caractère remboursé ou non de la prescription du dosage. C'est le prescripteur qui est en charge de la démarche diagnostique. En conséquence, et à l'instar de ce qui se fait pour le médicament, c'est donc à lui de bien interpréter le texte et d'informer le biologiste, comme il le fait pour le pharmacien, en apposant la mention « non remboursée » sur l'ordonnance lorsqu'il considère que sa prescription ne rentre pas dans le champ décrit. Le caractère inédit de cette situation justifie certainement qu'il précise aussi dans les autres cas « condition remboursée » pour éviter toute ambiguïté. Modifier ce schéma reviendrait à bouleverser les relations actuelles entre les différents professionnels de santé ce qui, espérons-le n'est absolument pas l'esprit de la décision de l'UNCAM.

Nous souhaitons pour terminer insister sur le fait que ne pas doser la 25OHD ne veut pas dire ne pas prescrire de la vitamine D. L'insuffisance en vitamine D est en effet très fréquente en France. Nous craignons qu'une lecture rapide du rapport et surtout du communiqué de presse de la HAS fasse apparaître une réticence à une supplémentation sans dosage préalable. Ceci serait

dommageable notamment pour les populations pédiatriques et gériatriques, mais aussi pour tous les patients qui présentent des risques d'hypovitaminose D très bien définis par de nombreuses études épidémiologiques : âge supérieur à 60 ans, peau pigmentée, surpoids, port de vêtements couvrants, faible activité en extérieur, régime végétarien... et plus généralement pendant les mois les moins ensoleillés.

Liens d'intérêts

J.C. Souberbielle a été orateur pour DiaSorin, Roche Diagnostics, Abbott, Amgen, Shire, MSD, Lilly, et Rottapharm et a écrit un livre sur la vitamine D sponsorisé par DiaSorin. Aucune promotion des produits commercialisés par ces firmes n'a été faite dans ces prestations. T. Thomas : subventions reçues de Roche Diagnostics et Rottapharm pour le Groupe de recherches et d'information sur les ostéoporoses (GRIO). Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.