

**NOTE DE
CADRAGE**

Utilité clinique du dosage de la vitamine B1

Validée par le Collège le 20 mai 2020

Date de la saisine : 29 juillet 2019**Demandeur** : Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)**Service(s)** : Service d'évaluation des actes professionnels (SEAP)**Personne(s) chargée(s) du projet** : Marie SIMON (cheffe de projet), Denis-Jean DAVID (adjoint), Cédric CARBONNEIL (chef de service), Suzie DALOUR (assistante)

La méthode d'élaboration de cette note de cadrage est présentée en Annexe 1. Lors de l'examen de la fiche méthode par le Collège de la HAS du 30 janvier 2020, celui-ci a décidé que ce sujet serait évalué par la méthode générale d'évaluation¹ avec examen par la Commission recommandations, pertinence, parcours et indicateurs (CRPPI).

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

1.1.1. Technologie à évaluer

Il s'agit d'évaluer l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1, un examen de biologie médicale.

1.1.2. Objectif du demandeur

Il souhaite savoir si une prise en charge financière par le système de santé *via* une inscription de cet examen sur la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) est pertinente. Actuellement cette prise en charge a lieu *via* une inscription sur la liste complémentaire (LC) ; elle n'a donc lieu que lorsqu'elle est réalisée par des laboratoires de biologie médicale (LBM) d'hôpitaux publics.

1.2. Contexte

1.2.1. La vitamine B1

La vitamine B1 ou thiamine appartient au groupe des vitamines hydrosolubles.

¹ https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels

Source

L'alimentation constitue la source majoritaire d'apport en vitamine B1. La vitamine B1 est présente dans un grand nombre de produits animaux et végétaux, mais en particulier dans les graines et levures alimentaires. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande un apport alimentaire de 1,1 mg par jour chez les hommes et 1,2 mg par jour chez les femmes (1).

Métabolisme

La vitamine B1 est absorbée dans l'intestin grêle proximal par transport actif et saturable. Quand le seuil de transport actif est dépassé, une diffusion passive est possible. Après absorption intestinale, la vitamine B1 est rapidement phosphorylée au niveau du foie, donnant plusieurs esters de phosphate : la thiamine monophosphate (TP), le pyrophosphate de thiamine (TPP), et la thiamine triphosphate (TTP). Le TPP est présent dans le sang et à 80 % en intra-érythrocytaire. Le TTP est retrouvé dans les tissus nerveux.

Rôle physiologique

La vitamine B1 a une fonction co-enzymatique dans le métabolisme des carbohydrates et acides aminés. Seuls les esters di- et triphosphoriques (TPP et TTP) ont un rôle métabolique connu. Les enzymes thiamine-dépendantes interviennent dans la réaction de transcétolisation du cycle de Krebs et dans la décarboxylation des acides alpha-cétoniques, impliquées dans la synthèse et le transport des neurotransmetteurs ainsi que dans la production d'ATP, nécessaire à la survie cellulaire. La forme triphosphate TTP intervient également comme neuromodulateur. Le pic sanguin de thiamine apparaît 30 à 60 minutes après ingestion. Sa demi-vie est courte et ses réserves dans l'organisme sont faibles. Dans des conditions physiologiques et nutritionnelles normales, un adulte a environ trois semaines de réserve de thiamine hépatique.

1.2.2. Carence, insuffisance et toxicité de la vitamine B1

Risques associés

Une carence en vitamine B1, ou béribéri, peut conduire à deux tableaux cliniques différents : une forme sèche avec atteinte neurologique prédominante et une forme humide, avec atteinte cardiaque prédominante. L'atteinte neurologique peut être périphérique (polynévrite sensitivo-motrice) ou centrale (encéphalopathie de Gayet-Wernicke [GW]), associant des troubles de la vigilance, un syndrome confusionnel, des troubles de l'équilibre de type cérébelleux ainsi que des paralysies oculomotrices. L'évolution peut se faire en cas de non-correction de la carence vers un syndrome de Korsakoff, responsable d'une amnésie antérograde avec désorientation. L'atteinte myocardique est responsable d'une insuffisance cardiaque à débit élevé, évoluant vers une insuffisance cardiaque globale (2).

Facteurs influençant le statut vitaminique B1

Les mécanismes conduisant à une carence en vitamine B1 sont multiples : défaut d'apport alimentaire, trouble de l'absorption intestinale (lié à une pathologie digestive ou une chirurgie digestive), augmentation des pertes (digestives ou rénales) ou augmentation des besoins métaboliques. Ces mécanismes coexistent fréquemment, majorant le risque de complications graves.

Populations à risque de carence en vitamine B1

Les situations cliniques (non mutuellement exclusives) à risque de carence en vitamine B1 sont principalement (3, 4) (Annexe 4) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale.

D'autres situations moins fréquentes (non mutuellement exclusives de celles citées précédemment) peuvent également être à l'origine d'une carence en vitamine B1 : les pathologies gastro-intestinales malabsorptives (telles que les maladies inflammatoires chroniques intestinales [MICI], le syndrome du grêle court, l'atteinte digestive de sclérodémie systémique), l'insuffisance hépato-cellulaire et cirrhotique (y compris en dehors de l'alcoolisme chronique), l'hémodialyse et l'expulsion extrarénale, les maladies métaboliques nécessitant un régime alimentaire particulier ou encore les pathologies tumorales. Des données semblent indiquer que les patients avec une insuffisance cardiaque chronique (ICC) pourraient également être à risque de carence en vitamine B1 (3, 5).

■ *Prévalence de la carence en vitamine B1*

La prévalence de la carence en vitamine B1 varie selon les seuils retenus pour définir la carence ou l'insuffisance et selon la technique employée pour le dosage. Les écarts dans les données ainsi produites rendent difficile l'estimation de la prévalence de la carence en vitamine B1 (6).

Dans la population alcoolique chronique, la prévalence de l'encéphalopathie de GW a été estimée entre 35 et 80 % (3). Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge (KCE) a produit un rapport d'évaluation sur la chirurgie bariatrique en 2019 dans lequel il estimait la prévalence préopératoire de la carence en vitamine B1 entre 16 et 29 %, et la prévalence postopératoire entre 1 et 49 % (7). Une méta-analyse sur la supplémentation en vitamine B1 chez les patients insuffisants cardiaques chroniques estime la prévalence de carence en vitamine B1 entre 21 et 98 % (8).

■ *Supplémentation en vitamine B1*

Dans la majorité des situations cliniques à risque de carence (voir ci-dessus chapitre 1.1.1 p.2-3), le bénéfice d'une supplémentation en vitamine B1 fait l'objet d'un consensus pour prévenir ou traiter le tableau clinique carenciel. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du BÉVITINE 100 mg/2 ml®, qui est une forme injectable de la vitamine B1, précise comme indication le traitement du béribéri (synonyme de carence en vitamine B1), lorsque la voie orale n'est pas possible. Cela comprend le traitement de l'encéphalopathie de GW qui est une urgence thérapeutique. Le RCP d'une forme orale de la vitamine B1, la BÉVITINE 250 mg® fournit les mêmes indications thérapeutiques : béribéri et encéphalopathie de GW en relais d'un traitement parentéral.

Dans d'autres situations cliniques, l'intérêt d'une supplémentation en vitamine B1 est moins consensuelle, c'est par exemple le cas de l'insuffisance cardiaque chronique (5, 8, 9).

■ *Toxicité*

Le risque d'intoxication en vitamine B1 en cas de supplémentation semble très faible, du fait de son mode d'administration, sa demi-vie courte. Wren *et al.* ont évalué prospectivement la sécurité de la supplémentation intraveineuse en thiamine sur 989 patients. Un total de 1,1 % (n=12) des patients ont présenté un effet indésirable, dont un prurit généralisé, le reste étant des irritations locales bénignes (10). La forme injectable de la vitamine B1 est inscrite sur la liste de la Sécurité sociale et ainsi prise en charge à un taux de 65 % par la collectivité. Le RCP du BÉVITINE 100 mg/2 ml®, forme injectable de la vitamine B1, fait état de peu d'effets indésirables (hypotension fugace, et exceptionnellement réactions et chocs anaphylactiques). L'examen de cette spécialité en vue de son renouvellement d'inscription par la Commission de la transparence de la HAS en 2018 n'a pas relevé d'éléments modifiant le profil de tolérance. La forme orale de la vitamine B1 est inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. Le RCP de la BÉVITINE 250 mg®, fait état de cas isolés de réactions allergiques et d'évènements gastro-intestinaux bénins.

1.2.3. Dosage de la vitamine B1

Formes dosées

Le TPP est la forme de la vitamine B1 présente majoritairement dans le sang, dont 80 % en intra-érythrocytaire, et ayant un rôle métabolique connu. Les méthodes de dosage sanguin permettent de doser le TPP seul ou la thiamine totale (thiamine et ses trois esters phosphorilés) pour évaluer le statut en vitamine B1.

Méthodes de dosage

La littérature scientifique rend compte de plusieurs méthodes de dosage pour la vitamine B1. En effet, les stocks de l'organisme en vitamine B1 peuvent être appréciés directement par le dosage de la vitamine B1 dans les compartiments urinaire ou sanguin ; ou indirectement par le dosage de l'activité d'une enzyme érythrocytaire TPP dépendante, la transcétolase érythrocytaire (ETKA pour *erythrocyte transketolase activity*) (3, 6).

L'activité de l'ETKA est mesurée *in vitro* dans l'hémolysat érythrocytaire avant et après addition de TPP. Le rapport entre activité saturée (après addition de TPP) et activité basale (avant addition de TPP), appelé coefficient d'activation de l'ETK (α -ETK), exprimé en pourcentage, permet d'évaluer le « manque » de l'enzyme en thiamine.

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) est la technique la plus fréquemment utilisée pour mesurer la concentration en vitamine B1 dans le sang (voir Annexe 4). La CLHP repose sur un processus de séparation physique des molécules à analyser par chromatographie en phase liquide à haute performance. Il existe plusieurs types de chromatographie faisant intervenir des composés chimiques différents dans la composition des phases solide (stationnaire) et liquide (mobile) de la CLHP. La qualité et la durée de la séparation dépendent de plusieurs paramètres qui peuvent varier selon les laboratoires, tel que la granularité de la phase solide, son taux d'humidité, la longueur de la colonne de chromatographie et la pression appliquée. Il existe également différents systèmes de détection, les plus fréquents étant les détecteurs par spectroscopie UV ou fluorimétrie. La détection par spectrométrie de masse développée ces dernières années est plus rapide et plus fiable que la fluorimétrie mais également plus coûteuse (voir Annexe 4). La revue systématique de Collie *et al.* sur les méthodes de CLHP publiées pour le dosage de la vitamine B1 rend compte de la diversité des techniques existantes (11).

La CLHP peut être effectuée sur le sang total, sur plasma ou en intra-érythrocytaire. Le dosage intra-érythrocytaire nécessite une préparation d'échantillon plus longue et complexe que le dosage sang total, car des étapes de centrifugation et de lavages sont nécessaires.

En France, selon le Conseil national professionnel (CNP) de biologie médicale interrogé pour ce cadrage (Annexe 4), la technique majoritairement utilisée par les laboratoires de biologie est la CLHP sang total avec détection par fluorescence. Deux kits de dosage de la vitamine B1 par CLHP sont majoritairement utilisés en France. Le dosage porte sur la forme TPP de la vitamine B1. Le dosage de la vitamine B1 est fréquemment couplé à d'autres vitamines hydrosolubles, comme la vitamine B6. Certains laboratoires utilisent des préparations maisons.

Fiabilité des mesures

Plusieurs études reportent les performances pré-analytiques et analytiques des différentes méthodes de dosage de la vitamine B1.

Il a été montré que le dosage urinaire de la vitamine B1 manque de sensibilité diagnostique (12). De plus, l'excrétion urinaire de thiamine est dépendante de l'apport alimentaire récent et ne reflète pas les stocks de l'organisme en vitamine B1 (Annexe 4).

L'ETKA était la méthode de référence avant l'apparition de la CLHP. Il a été montré que le résultat du test ETKA pouvait être influencé par des situations cliniques particulières (diabète, alcoolisme chronique avec dénutrition), autres qu'une carence en vitamine B1 (3). Talwar *et al.* ont comparé les résultats de l'ETKA et de la CLHP érythrocytaire sur une série de 63 cas à risque de carence en vitamine B1 (insuffisants rénaux). Le point d'inflexion de la courbe ETKA-TDP donnait un *cutoff* ETKA à 23 % (inférieur aux 25 % admis) et un *cutoff* CLHP érythrocytaire à 280 ng/g d'hémoglobine (13). Ainsi, la mesure directe de la vitamine B1 par CLHP érythrocytaire est une méthode plus sensible que la mesure indirecte par ETKA. Herve et Baines fournissaient la même conclusion à partir de leur série de cas de patients alcooliques chroniques (14, 15).

Par ailleurs, Talwar *et al.* ont montré sur une série de 76 patients que la concentration du TPP sang total était fortement corrélée à la concentration du TDP érythrocytaire (0,97). Réaliser la mesure dans le sang total simplifie la phase pré-analytique du dosage, et permet un rendu des résultats plus rapide.

Les coefficients de variation (CV) inter-laboratoires observés en 2013 lors d'un contrôle externe de la qualité des dosages réalisé par le programme d'assurance qualité international RCPA QAP, sur 12 échantillons auprès de neuf laboratoires, étaient de 6,6 à 28,9 % (16). L'organisme de contrôle qualité ASQUALAB, sur une des dernières campagnes de contrôle, avait obtenu en France, sur les 23 réponses (dont 16 laboratoires utilisant le même kit CLHP sang total), un CV de la borne inférieure basse du dosage, toute technique confondue, de 14,5 % (Annexe 4).

Technique de référence et standardisation des techniques de dosage

Le manque actuel d'homogénéité des techniques de dosage peut être à l'origine de différences de mesures observées entre laboratoires et entre méthodes, et la détermination du statut vitaminique B1 des patients dépend ainsi du laboratoire où il est réalisé (6, 11). Le développement d'une technique de référence et des efforts de standardisation des méthodes de dosage pourront donc contribuer à améliorer la définition et la prise en charge de la carence en vitamine B1.

En France, la démarche d'accréditation des laboratoires selon la norme ISO 15189 conduit les laboratoires à utiliser des kits commercialisés CLHP IVD plutôt que des méthodes « maisons » plus difficiles à accréditer. La méthode de dosage par CLHP permet de bénéficier de contrôles externes de la qualité, ce qui facilite la mise en place des procédures habituelles de vérification des performances analytiques et conduit naturellement à une homogénéisation des pratiques (Annexe 4).

Valeurs de référence et valeur seuil

Une méthode classique pour déterminer les valeurs de référence d'un paramètre biologique consiste à effectuer la mesure sur un échantillon de donneurs volontaires sains. L'étendue des valeurs de référence correspond à +/- deux écarts-types autour de la moyenne (95 % de la population). Plusieurs études en population saine rapportent des valeurs de références pour la forme TPP (Annexe 2) mesurée dans le sang. D'après la littérature scientifique identifiée à ce stade de cadrage, la borne inférieure des valeurs de références en population saine s'étend de 61 à 90 nmol/L.

Il ne semble pas exister à ce jour de valeur seuil universellement acceptée et faisant consensus pour définir un état de carence en vitamine B1. Plusieurs auteurs rapportent en effet la nécessité de valider la CLHP sang total dans des populations cibles à risque de carence en vitamine B1 (6, 11). La plupart des auteurs utilisent comme valeur seuil la borne inférieure des valeurs de référence déterminée en population saine (13, 17-20). Cependant, Kuriyama *et al.* en 1980 ont comparé les résultats de différentes méthodes de dosage entre patients atteints de béribéri (n=21) et patients sains (n=36) ; or, les propriétés discriminantes des tests utilisés, aujourd'hui obsolètes, étaient insuffisantes (21).

La détermination des valeurs de référence pour la concentration en vitamine B1 apparaît donc aujourd'hui comme un sujet de débat ; en conséquence, les définitions d'une carence, d'une insuffisance et du taux optimal à atteindre ne semblent pas consensuelles. Il est à noter qu'un dosage normal n'exclut pas toujours le diagnostic de carence ; en effet, des cas d'encéphalopathie de GW ont été décrits chez des patients ayant un dosage en vitamine B1 considéré comme normal (2, 22, 23). Pour leur part, Lough *et al.* ont analysé rétrospectivement 53 rapports de cas publiés entre 2001 et 2011 et retrouvaient 8 % de patients atteints de cette encéphalopathie avec dosage en vitamine B1 normal ou élevé.

En France, les valeurs de référence des deux kits majoritairement utilisés sont les suivantes : 66,5 - 200 nmol/L sang total. Ces mesures de référence sont *a priori* définies en population saine (Annexe 4).

Unités des résultats du dosage

L'unité des valeurs de référence utilisée le plus fréquemment pour le dosage de la vitamine B1 est le nmol/L (Annexe 2). Contrairement à l'unité ng/g d'hémoglobine, l'expression des résultats en nmol/L ne tient pas compte des variations du taux d'hématocrite chez les patients dosés ; or, 80 % du TPP étant présent dans le compartiment sanguin se trouve en intra-érythrocytaire, l'expression des résultats en nmol/L peut conduire à une sous-estimation ou surestimation de la concentration sanguine en vitamine B1, impactant ainsi la pertinence du résultat donné (Annexe 4).

Indications potentielles du test

Le dosage de la vitamine B1 peut être réalisé à visée diagnostique, pour confirmer un diagnostic clinique ou exclure des diagnostics différentiels, ou à visée thérapeutique dans le cadre du suivi accompagnant une supplémentation vitaminique.

En cas de suspicion de carence (notamment en présence de signes cliniques neurologiques, de suspicion d'une encéphalopathie de GW, de tableau démentiel), le diagnostic doit être posé au regard des signes cliniques et la supplémentation doit avoir lieu immédiatement et ce, avant le dosage compte tenu de l'urgence thérapeutique. Après supplémentation en vitamine B1, les concentrations sanguines se normalisent rapidement. Doser la vitamine B1 devant un tableau clinique carenciel semble donc peu utile, sauf si le dosage est effectué juste avant la supplémentation, auquel cas le résultat obtenu *a posteriori* pourra permettre de confirmer le diagnostic clinique et exclure des diagnostics différentiels.

Monitorer la concentration en vitamine B1 pourrait avoir un intérêt pour le suivi à court, moyen et long terme des patients à risque de carence, à condition d'avoir une méthode de dosage fiable, reproductible et consensuelle, et sur laquelle s'appuieraient les protocoles de supplémentation en vitamine B1 pour adapter les posologies délivrées.

1.2.4. Synthèse de la littérature

La synthèse de la littérature identifiée et réalisée à cette phase préliminaire de l'évaluation est détaillée en Annexe 3.

En résumé, pour ce qui concerne les faits publiés issus des études cliniques, il n'a pas été identifié à ce stade de littérature synthétique (revues systématiques avec ou sans analyse quantitative des résultats) avec de telles études. En effet, la recherche bibliographique préliminaire a permis de constater notamment :

- l'absence d'étude ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenu de complications carencielles ;

- l'absence d'essai contrôlé randomisé portant spécifiquement sur l'apport du dosage dans la stratégie thérapeutique de supplémentation vitaminique dans les populations à risque de carence.

En ce qui concerne les recommandations professionnelles, la recherche bibliographique préliminaire effectuée durant cette phase de cadrage a identifié des préconisations quant au dosage de la vitamine B1 globalement peu précises et discordantes, et portant essentiellement sur la population bariatrique :

- ainsi, pour la chirurgie bariatrique, la recherche d'une carence en vitamine B1 par dosage sanguin est le plus souvent recommandé en pré-opératoire, et laissé à l'appréciation du clinicien en fonction du niveau de risque des patients en postopératoire bariatrique ;
- pour les autres populations à risque, les recommandations se focalisent sur la supplémentation en vitamine B1 sans tenir compte du dosage de la vitamine.

1.3. Enjeux

1.3.1. Volume actuel de réalisation du dosage de la vitamine B1

La volumétrie de l'acte de dosage de la vitamine B1, inscrit à la liste complémentaire (LC) pour l'année 2018, est présentée ci-dessous.

Code acte LC	Libellé de l'acte	Nombre total d'actes déclarés à la DGOS pour l'activité 2018
K088	Vitamine B1 (thiamine diphosphate)	87 292

A noter que sur ces 87 292 actes, 33 % ont été externalisés hors des hôpitaux où a eu lieu la prescription.

L'acte de dosage de la vitamine B1 représente un volume non négligeable, volume qui est en augmentation de 16 % comparé à l'année 2017 (74 973 actes de dosage de la vitamine B1 déclarés à la DGOS pour l'activité 2017). Par ailleurs, cela représente également un enjeu financier, le coût unitaire de l'acte étant d'environ 30 euros.

1.3.2. Enjeu clinique

L'enjeu consiste ici à apprécier le bénéfice potentiel pour les patients à risque de carence en vitamine B1 du dosage de la vitamine B1 dans les stratégies diagnostiques et thérapeutiques en cas de supplémentation en vitamine B1.

1.3.3. Enjeu financier

La prise en charge financière de ce dosage a actuellement lieu *via* son inscription sur la LC, donc uniquement quand il est réalisé par un hôpital (voir ci-dessus chapitres 1.1.1 p.1 et 1.3.1 p.7). L'enjeu de l'évaluation est sa prise en charge financière *via* la NABM, donc quel que soit le lieu de sa réalisation (LBM d'hôpitaux publics, d'hôpitaux privés ou LBM de ville), c'est-à-dire un élargissement de l'offre de soins « remboursée », avec en conséquence une probable augmentation de sa réalisation et donc des dépenses de santé. La définition de l'utilité clinique de ce dosage s'inscrit donc dans un objectif de maîtrise médicalisée de ces dépenses et dans une logique de pertinence des actes et de juste prescription.

1.3.4. Difficultés d'évaluation

La recherche documentaire préliminaire de la littérature et l'analyse qui en a été faite (Annexe 3) n'ont pas permis à ce stade d'identifier des études pouvant servir à établir l'utilité clinique de ce dosage (qui est la question majeure de l'évaluation, voir ci-dessous).

1.4. Cibles

Les cibles de cette évaluation sont :

- les patients suspectés de carence en vitamine B1 et ceux supplémentés par cette vitamine ;
- les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ces patients ;
- les décideurs d'aval en charge de la décision d'inscription sur la NABM et de la fixation des tarifs de cette nomenclature (UNCAM essentiellement).

1.5. Objectifs

Il s'agit d'évaluer l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie diagnostique et thérapeutique de supplémentation vitaminique visant à prévenir cinq tableaux cliniques carenciels majeurs : l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, le syndrome de Korsakoff, la(es) neuropathie(s) périphérique(s), l'insuffisance cardiaque, ou plus généralement le béribéri.

Les objectifs de cette évaluation sont donc les suivants :

- Question 1a : Existe-t-il une valeur seuil consensuelle pour définir un état de carence en vitamine B1 ?
- Question 1b : Le fait d'avoir un dosage en vitamine B1 inférieur à cette valeur seuil est-il significatif d'une augmentation de risque de complications carencielles ?
- Question 2 : Dans le cas où une valeur seuil existe, la supplémentation en vitamine B1 orientée par le résultat de dosage améliore-t-elle la balance bénéfique/risque par rapport à une supplémentation réalisée sans cette donnée ? Et plus précisément,
- Question 2a : en ce qui concerne la décision d'initiation du traitement (dosage préalable) ?
- Question 2b : en ce qui concerne la posologie initiale (dosage préalable) ?
- Question 2c : en ce qui concerne l'adaptation de la posologie au cours du suivi (dosage en cours de supplémentation) ?
- Question 2d : en ce qui concerne la décision d'arrêt de la supplémentation ?

Le cas échéant, ces questions d'évaluation seront déclinées pour les différentes populations à risque de carence en vitamine B1 (voir ci-dessus chapitre 1.1.1 p.2-3)

Si l'utilité clinique est démontrée, alors une partie additionnelle de cette évaluation portera sur les performances analytiques des tests utilisés en France. La méthode pour traiter cette question s'appuiera principalement sur les données fournies par les laboratoires de biologie médicale et les opinions des experts du groupe de travail interrogés au cours de l'évaluation, une revue systématique de la littérature internationale ne permettant pas de répondre à une question portant spécifiquement sur les pratiques françaises.

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

1.6.1. Champ de l'évaluation

L'évaluation portera sur les patients suspectés de carence en vitamine B1 et sur les patients supplémentés avec cette vitamine. Elle aura pour but d'apprécier l'utilité clinique du dosage de cette vitamine comparativement à une prise en charge diagnostique et thérapeutique sans dosage (voir les objectifs ci-dessus, chapitre 1.5).

1.6.2. Critères de l'évaluation (diagramme PICOTS)

Le PICOTS (Patients, Intervention, Comparateurs, *Outcomes* pour critères de jugements, T pour temps (délai de suivi), et S pour le schéma des études) résume les différents critères de sélection des études identifiées par la recherche bibliographique, comme suit, afin de répondre aux objectifs de l'évaluation.

Patients	Patients suspectés de carence de vitamine B1. Patients supplémentés par la vitamine B1.
Intervention	Dosage de la vitamine B1.
Comparateurs	Absence de dosage de la vitamine B1.
Critères de jugement	Efficacité : diminution de l'incidence d'une pathologie donnée, arrêt de l'évolution de la pathologie, amélioration des signes cliniques – encéphalopathie de Gayet-Wernicke ; – syndrome de Korsakoff ; – neuropathie périphérique ; – insuffisance cardiaque ; – béribéri. Sécurité : effets indésirables en lien avec une supplémentation vitamine B1.
Délai de suivi	Sans limite
Schéma d'étude	– Revues systématiques, avec ou sans analyse quantitative des résultats, d'essais contrôlés randomisés. – À défaut, revues systématiques, avec ou sans analyse quantitative des résultats, d'études observationnelles prospectives ou rétrospectives.

2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Ce travail suivra la méthode conventionnelle d'évaluation des actes professionnels² qui consiste en :

² https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels

- une analyse critique de la littérature identifiée après une recherche systématique, et sélectionnée sur les critères explicites, définis dans la grille PICOTS présentée ci-dessus ;
- la consultation d'experts *intuitu personae* appartenant aux domaines précisés ci-dessous ; ces experts seront réunis dans un groupe de travail (en présentiel ou en téléconférence) afin de recueillir leurs avis argumentés au regard des données de la littérature et de leurs pratiques ;
- la consultation des organismes professionnels et associations de patients concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes³ afin de recueillir leur point de vue à titre collectif sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis (analyse des données et avis d'experts) et les conclusions pouvant en être tirées ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique, qui sera examiné par la Commission recommandations, pertinence, parcours et indicateurs (CRPPI) et validé *in fine* par le Collège de la HAS.

En ce qui concerne la question subsidiaire relative à l'évaluation des performances analytiques, les conclusions s'appuieront principalement sur les données fournies par les laboratoires de biologie médicale et les opinions des experts du groupe de travail, une revue systématique de la littérature internationale ne permettant vraisemblablement pas de répondre à une question portant spécifiquement sur les pratiques françaises.

2.2. Composition qualitative des groupes

Il est envisagé que le groupe de travail soit composé comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Pour le constituer, la HAS sollicitera les conseils nationaux professionnels (CNP) et les associations de patients mentionnés dans ce tableau, et publiera un appel à candidatures sur son site Internet.

Tableau 1. Composition envisagée du groupe de travail - Conseils nationaux professionnels (CNP) et associations de patients sollicités.

Spécialités	Effectifs	CNP et associations de patients
Biologiste	2	Conseil national professionnel de biologie médicale
Nutritionniste	2	Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et nutrition
Chirurgien digestif – chirurgien bariatrique	1	Société française et francophone de chirurgie de l'obésité et des maladies métaboliques
Urgentiste	1	Conseil national professionnel de médecine d'urgence
Interniste	1	Conseil national professionnel des internistes
Cardiologue	1	Conseil national professionnel de cardiologie
Neurologue	1	Conseil national professionnel de neurologie
Gastroentérologue	1	Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie
Gériatre	1	Conseil national professionnel de gériatrie
Médecin généraliste	1	Collège de la médecine générale
Patients / aidants	1	Collectif national des associations d'obèses

³ Au sens du décret 2013-413 du 21 mai 2013, JO RF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5.

Une analyse des déclarations publiques d'intérêts des professionnels et patients envisagés pour constituer le groupe de travail sera réalisée et examinée par le Comité de déontologie de la HAS qui appréciera les liens d'intérêts au regard de la réglementation en vigueur (*cf.* « Guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts »).

Lors de la finalisation de la composition du groupe de travail, un équilibre sera recherché entre femmes et hommes, entre professionnels travaillant dans le secteur privé et le secteur public, entre universitaires et non-universitaires, ainsi qu'entre celles et ceux exerçant en région parisienne ou ailleurs sur le territoire national.

Ces CNP et associations de patients seront enfin sollicités pour donner leur point de vue à titre collectif.

2.3. Productions prévues

- Un rapport d'évaluation.
- Un résumé INAHTA du rapport d'évaluation (en anglais).
- Un document d'avis à destination de l'UNCAM pour qu'elle puisse le cas échéant inscrire le dosage de la vitamine B1 sur la NABM.

3. Calendrier prévisionnel des productions

- Analyse critique de la littérature : juin 2020.
- Réunion des experts du groupe de travail : juillet 2020.
- Consultation des organismes professionnels et des associations de patients : septembre 2020.
- Passage en commission : octobre 2020.
- Validation par le Collège et rédaction d'avis : octobre 2020.

Ce calendrier prévisionnel est susceptible d'être modifié compte tenu de la situation sanitaire actuelle liée au COVID-19.

Annexes

Annexe 1.	Méthode d'élaboration de la note de cadrage	13
Annexe 2.	Synthèse de la littérature identifiée à ce stade de cadrage - valeurs de références de la concentration sanguine en vitamine B1	14
Annexe 3.	Synthèse de la littérature identifiée à ce stade de cadrage - études cliniques et recommandations professionnelles	15
Annexe 4.	Compte rendu de la réunion de cadrage organisée avec le CNP de biologie médicale (CNPBM) et le CNP d'endocrinologie, diabétologie et nutrition (CNPEDN)	19

Annexe 1. Méthode d'élaboration de la note de cadrage

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 demande 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, bénéfices et risques attendus) ;
- les contextes réglementaire et économique.

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) ;
- et 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 ; cette analyse préliminaire est présentée en Annexe 2 et Annexe 3.

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées, une réunion a été menée avec le Conseil national professionnel de biologie médicale et le Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et nutrition ; le compte rendu de cette réunion figure en Annexe 4.

Validation et diffusion

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

Annexe 2. Synthèse de la littérature identifiée à ce stade de cadrage - valeurs de références de la concentration sanguine en vitamine B1

	Population	CLHP intra-érythrocytaire Moyenne (IC95 %) - Range	CLHP sang total Moyenne (IC95 %) - Range
Floridi <i>et al.</i> 1984		113-354 nmol/l	90-140 nmol/l
Baines <i>et al.</i> 1985	Saine, N=48	223 nmol/l (165-286)	
Tallaksen <i>et al.</i> 1990	Saine, N=30 (H/F 1)	F : 299 nmol/l (159-439) H : 351 nmol/l (183-519)	F : 121 nmol/L (61-181) H : 165 nmol/l (85-245)
Shriever <i>et al.</i> 1991	Saine, N=98		115 (70 -185 nmol/L)
Talwar <i>et al.</i> 2000	Saine N=147 (H/F 1,2) N=124 (H/F1,21)	433 ng/g d'Hb (280-590)	460 ng/g d'Hb (275-675)
Talwar <i>et al.</i> 2005	Saine, N=14		501 ng/g d'hb (361-775)
Lu <i>et al.</i> 2008	Saine, N=43 (H/F 1,3)		114 nmol/l (70-180)
Mancinelli <i>et al.</i> 2003	Saine, N=103 (H/F 0,8)	222 nmol/l (166-278)	

Annexe 3. Synthèse de la littérature identifiée à ce stade de cadrage - études cliniques et recommandations professionnelles

En ce qui concerne les faits publiés issus des études cliniques, une recherche limitée aux revues systématiques avec ou sans analyse quantitative des résultats et aux essais contrôlés randomisés, de langue française ou anglaise, publiées sur les bases de données *MEDLINE* et *EMBASE* a identifié 41 références, parmi lesquelles dix revues systématiques portant sur l'intérêt d'une supplémentation en vitamine B1 dans la prévention d'un des quatre risques identifiés (encéphalopathie de Gayet-Wernicke, neuropathie périphérique, insuffisance cardiaque, ou plus généralement béri-béri) et 12 essais contrôlés randomisés.

Une première sélection sur titre et résumé n'a permis d'isoler aucune référence pertinente, dans la mesure où le dosage n'est jamais utilisé pour orienter la supplémentation en vitamine B1. Les dix revues systématiques seront exploitées dans le rapport d'évaluation pour documenter la prévalence de la carence en vitamine B1 dans les populations à risque, la diversité des valeurs seuils des tests biologiques disponibles, et la toxicité d'une supplémentation en vitamine B1.

En ce qui concerne les recommandations professionnelles, une recherche limitée aux recommandations de langue française ou anglaise publiées sur *MEDLINE* et *EMBASE* et sites Internet a identifié 151 références.

Une première sélection sur titre et résumé a retenu 17 références évoquant le dosage de la vitamine B1.

La synthèse des recommandations professionnelles sélectionnées est présentée ci-dessous.

HAS

Chirurgie de l'obésité : prise en charge pré- et postopératoire (2009)

En pré-opératoire, la HAS recommande la réalisation d'un bilan nutritionnel et vitaminique comprenant les vitamines D, B1, B9, B12 (grade C). Des dosages supplémentaires pourront être réalisés en cas de point d'appel clinique ou biologique. En cas de déficit, ceux-ci devront être corrigés avant l'intervention et des facteurs favorisants recherchés (accord professionnel).

En postopératoire, dans le cadre du suivi des patients à moyen et long terme, la HAS indique que le bilan vitaminique doit être orienté par la clinique (cinétique de la perte de poids, vomissements), et la technique chirurgicale bariatrique. Ce dernier peut comporter un dosage en vitamine D, A, B1, B9, B12, zinc et sélénium (grade C). Les dosages sont recommandés trois et six mois après l'intervention, puis au moins annuellement (accord professionnel).

En termes de supplémentation, la HAS recommande de recourir à une supplémentation systématique en vitamines, minéraux et oligo-éléments après chirurgie malabsorptive et de renforcer la supplémentation en cas de situation particulière (vomissements, complication chirurgicale avec nutrition parentérale ou amaigrissement rapide pour la vitamine B1). Après chirurgie restrictive, la supplémentation doit se discuter en fonction de la clinique et du bilan biologique (grade C).

La HAS évoquait déjà en 2009 la nécessité d'évaluer la pertinence d'une prise en charge par l'Assurance maladie du dosage de la vitamine B1 non remboursé. Elle soulignait également l'insuffisance des données de la littérature concernant les apports nécessaires en nutriments et vitamines pour prévenir et traiter les carences.

Recommandations européennes

European Association for the Study of Obesity (EASO) : recommandations sur la prise en charge postopératoire des patients traités par chirurgie bariatrique (2017)

Une supplémentation postopératoire quotidienne et à long terme, en vitamines et minéraux contenant de la vitamine B1, doit être prescrite à l'issue de la chirurgie (grade D), et ce en l'absence ou avant confirmation biologique. Une surveillance biologique régulière des carences nutritionnelles doit être réalisée. Cependant, le dosage de la vitamine B1 ne fait pas partie du bilan périodique recommandé. Une supplémentation additionnelle en vitamine B1, orale ou parentérale, est recommandée en cas de vomissements persistants, même en l'absence ou avant la confirmation par dosage biologique (grade D, selon SIGN 2008 *scoring system*).

British Obesity & Metabolic Surgery Society (BOMSS) : recommandations sur la surveillance biologique en pré- et post-chirurgie bariatrique (2014)

Une supplémentation multivitaminique et minéraux est recommandée après la chirurgie bariatrique, quel qu'en soit le type (restrictive et malabsorptive), et ce sans dosage biologique préalable. Une supplémentation additionnelle en vitamine B1 doit être administrée pour les patients à risque d'encéphalopathie de Gayet Wernicke (vomissements prolongés, apport nutritionnel insuffisant, perte de poids rapide, consommation d'alcool élevé). Ainsi, le dosage de la vitamine B1 ne fait pas partie du bilan biologique pré-opératoire recommandé, ni du bilan postopératoire systématique. Le dosage doit être réalisé sur point d'appel clinique après gastrectomie longitudinale, *bypass* gastrique et dérivation bilio-pancréatique.

European Federation of Neurological Society (EFNS) : diagnostic, traitement et prévention de l'encéphalopathie de Gayet Wernicke (2010)

Dans ses recommandations sur la prise en charge de l'encéphalopathie de Gayet Wernicke, l'EFNS recommande de réaliser un dosage de la vitamine B1 avant la supplémentation vitaminique. Elle identifie le test CLHP comme le plus précis pour évaluer le statut en vitamine B1 (accord d'experts). Il s'appuie sur les publications de Tallasken *et al.* (19) et de Lu *et al.* (17). Dans le contexte de la chirurgie bariatrique, l'EFNS recommande de surveiller la concentration en vitamine B1 pendant au moins six mois en postopératoire (grade B). Elle précise également que la supplémentation par voie IV est plus adaptée que par voie orale, du fait des vomissements fréquents après la chirurgie (causes mécaniques, sténose etc), et que l'administration prophylactique de vitamine B1 dans cette population n'a pas été évaluée. Pour autant, la sécurité de l'administration IV de vitamine B1 est satisfaisante (grade B, basé sur l'étude de Wren *et al.* (10)).

European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)

Dans ses recommandations de 2018 portant sur la population gériatrique, la Société européenne de nutrition indique que la concentration sanguine en vitamine B1 doit être surveillée après introduction d'une nutrition parentérale ou entérale.

Dans ses recommandations de 2019 portant sur le patient cirrhotique, elle recommande la supplémentation en vitamine B1 systématiquement pendant les deux premières semaines de renutrition, et ce sans diagnostic biologique préalable car coûteux et retardant le début de la supplémentation, dans une population où la prévalence de la malnutrition est élevée et donc le risque de carence en vitamine B1 important.

Recommandations internationales

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) : chirurgie bariatrique et support nutritionnel péri-opératoire (2019)

En 2019, le guide de pratique clinique pour le soutien nutritionnel, métabolique et non chirurgical péri-opératoire des patients subissant une intervention chirurgicale bariatrique de 2013, a été mis à jour, faisant intervenir trois sociétés savantes : Association américaine d'endocrinologie clinique (AACE), la Société de l'obésité (TOS) et la Société américaine de chirurgie métabolique et bariatrique (ASMBS).

En pré-opératoire, tous les patients doivent bénéficier d'une évaluation nutritionnelle adaptée (grade A, BEL 1). Le dosage sanguin de la vitamine B1 doit être considéré en particulier avant une chirurgie de type gastrique ou dérivation bilio-pancréatique (grade C, BEL 3).

En postopératoire, le dépistage précoce d'un déficit en vitamine B1 et/ou la supplémentation empirique précoce en vitamine B1 est indiqué pour les patients à haut risque après une intervention chirurgicale, tels que les personnes présentant des facteurs de risque pré-opératoires établis de carence en vitamine B1, les femmes, les Afro-américains, les patients ne fréquentant pas une clinique nutritionnelle, les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, les vomissements prolongés, la nutrition parentérale, la consommation excessive d'alcool, la neuropathie ou l'encéphalopathie) (grade C, BEL 3). Les recommandations précisent que la malnutrition, la perte excessive et/ou rapide de poids sont également des facteurs de risque d'une carence en vitamine B1.

Ainsi, le dosage en vitamine B1 après chirurgie bariatrique est laissé à l'appréciation du clinicien, en fonction du type de chirurgie et après évaluation du niveau de risque de carence des patients.

Concernant la supplémentation vitaminique, les recommandations américaines préconisent de supplémenter quotidiennement et au long cours, les patients en fer, folate et vitamine B1 *via* des compositions multivitaminiques (grade D). Les patients présentant une carence présumée en vitamine B1 doivent être traités avant ou en l'absence de confirmation en laboratoire et suivis/évalués par la résolution des signes cliniques et symptômes.

American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) : support nutritionnel pour les patients adultes obèses hospitalisés (2013, 2016)

L'ASPEN recommande de rechercher une carence en vitamine B1 à la suite d'une chirurgie bariatrique de type *sleeve*, *bypass* et dérivation bilio-pancréatique (*Evidence Grade : Low*), en particulier avant injections glucosés ou nutrition parentérale. L'ASPEN note par ailleurs l'absence de consensus sur la supplémentation en micronutriments après chirurgie bariatrique et précise qu'une fois normalisées, les concentrations plasmatiques doivent être monitorées annuellement.

Endocrine Society : suivi nutritionnel des patients après chirurgie bariatrique (2010)

La Société américaine d'endocrinologie, dans ses recommandations de 2010, n'inclut pas la vitamine B1 dans son bilan de surveillance biologique systématique : le dosage de la vitamine B1, en pré-opératoire comme en postopératoire, est un dosage optionnel. Si nécessité d'évaluer le statut en vitamine B1, elle préconise l'utilisation du test fonctionnel ETKA.

Institut national d'excellence en santé québécois (INESSS) : mesure quantitative des vitamines hydrosolubles (B1, B2, B3, B6 ET C) par chromatographie liquide haute performance (2018)

L'Institut national d'excellence en santé québécois a récemment inscrit à son répertoire un test sanguin permettant une mesure quantitative de cinq vitamines hydrosolubles (B1, B2, B3, B6, C) par

chromatographie liquide haute performance (HLPC) sur plasma. Pour le dosage de la vitamine B1, l'INESSS s'appuie sur les recommandations de la EFNS, et sur l'étude de Giorgi *et al.* (24) afin de se prononcer sur la faisabilité de l'analyse HLPC. Elle reconnaît l'utilité du test, dans une population présentant des signes de carence en une ou plusieurs vitamines (dont les patients ayant subi une chirurgie bariatrique), mais précise que la validation analytique doit être complétée par l'utilisation d'échantillons cliniques.

Annexe 4. Compte rendu de la réunion de cadrage organisée avec le CNP de biologie médicale (CNPBM) et le CNP d'endocrinologie, diabétologie et nutrition (CNPEDN)

COMPTE RENDU

Type de réunion : Audition du Conseil national professionnel de biologie médicale (CNPBM) et du Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et nutrition (CNPEDN)

Titre : Demande d'évaluation de l'acte de dosage de la vitamine B1

Date : 20 et 23 mars 2020

Participants :

Mr le Dr Damien DENIMAL, biologiste médical, en qualité de représentant du CNPBM

Mr le Dr Thierry DUPRE, biologiste médical, en qualité de représentant du CNPBM

Mme la Dr Agnès DAUVERGNE, biologiste médicale, en qualité de représentante du CNPBM

Mr le Dr Pascal SCHMIDT, nutritionniste, en qualité de représentant du CNPEDN

Mme la Dr Marie SIMON, cheffe de projet scientifique, Service évaluation des actes professionnels
- HAS

Mr le Dr Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, Service évaluation des actes professionnels
- HAS

L'objectif de cette réunion est de préciser différents points de la demande d'évaluation émanant de l'Union nationale des caisses de l'assurance maladie (UNCAM). Voici la synthèse des réponses apportées par les CNP aux différents points abordés. Pour préparer cette réunion, un questionnaire avait été envoyé à ces deux CNP qui avaient retourné leurs réponses avant la réunion⁴.

1/ Méthodes de dosage

➔ Techniques utilisées en France

Le CNPBM et le CNPEDN confirment que la méthode principalement utilisée en France pour évaluer les stocks de l'organisme en vitamine B1 est le dosage sanguin de la forme thiamine pyrophosphate (TPP) de la vitamine B1 par chromatographie liquide haute performance (CLHP). Le dosage est plus souvent réalisé sur sang total qu'en intra-érythrocytaire car le dosage intra-érythrocytaire nécessite une préparation d'échantillon plus longue et complexe que le dosage sang total, avec des étapes de centrifugation et de lavages du prélèvement sanguin. La détection est principalement réalisée par fluorimétrie mais la détection par spectrométrie de masse tend à se développer et est plus spécifique.

La mesure indirecte par le dosage de l'activité d'une enzyme érythrocytaire TPP dépendante, la transcétolase (ETKA), n'est plus pratiquée en France du fait d'un manque de spécificité, sensibilité,

⁴ NB : en pratique, compte tenu du contexte sanitaire français, cette réunion s'est tenue par téléphone et de manière dissociée (réunion avec le CNPBM le 20 mars, avec le CNPEDN le 23 mars). Les points abordés étant les mêmes, le présent compte rendu reprend la position de ces deux CNP.

de standardisation possible, et d'un temps d'analyse long. Le dosage urinaire ne fait plus partie des pratiques en biologie clinique⁵.

→ Contrôles externes de la qualité des laboratoires de biologie médicale

La méthode de dosage direct par CLHP permet de bénéficier de contrôles externes de la qualité par des organismes extérieurs, ce qui facilite la mise en place des procédures habituelles de vérification des performances analytiques. Ces procédures de contrôle externe de la qualité ne semblent pas exister pour les autres méthodes de dosage. La démarche d'accréditation des laboratoires selon la norme ISO 15189 conduit ces derniers à utiliser des kits commercialisés et ayant un marquage CE-IVD, plutôt que des méthodes « maisons » plus difficiles à accréditer. Cela amène naturellement à une homogénéisation des pratiques entre les laboratoires de biologie médicale.

Le CNPBM rapporte que l'analyse rétrospective des données produites par l'organisme allemand INSTAND de comparaison inter-laboratoire montre que le coefficient de variation (CV) de la distribution des résultats des 80 à 100 laboratoires participants était entre 8 et 12 % toutes techniques confondues, le détail par technique de dosage n'était pas disponible. Le CNPBM précise que ce résultat est acceptable pour un analyte ne bénéficiant pas de matériel de référence internationale de type SRM NIST ou autre.

Le CNPBM rapporte également que l'organisme de contrôle qualité ASQUALAB, sur une des dernières campagnes de contrôle, avait obtenu, sur les 23 réponses (dont 16 laboratoires utilisant le même kit CLHP sang total), un CV sur l'échantillon de niveau bas, toutes techniques confondues, de 14,5 %.

Le CNPBM précise que plus les techniques de dosage sont diversifiées, plus les CV retrouvés à l'issue du contrôle peuvent être larges ; à l'inverse, si la majorité des participants utilise la même technique, les CV sont naturellement réduits ce qui peut entraîner un biais dans l'appréciation de la qualité de la méthode de dosage ; il est donc important que l'organisme de contrôle externe de la qualité présente un rapport avec les informations toutes techniques confondues d'une part et par pairs d'autre part.

Le CNPEDN rappelle que le fait qu'une minorité de laboratoires (une vingtaine) soient inscrits à l'organisme ASQUALAB limite la portée de ses campagnes de contrôle qualité externes pour le dosage de la vitamine B1.

2/ Les valeur(s) seuil(s) utilisée(s) pour définir un état de carence en vitamine B1

Le CNPBM rapporte la plage des valeurs normales des kits fournis par les sociétés Chromsystems et Recipe, majoritairement utilisés en France : 66,5 - 200 nmol/L sur sang total. Ces mesures de référence sont *a priori* définies en population saine (les notices des kits renvoient à une référence allemande de Gressner *et al.* renvoyant à un ouvrage imprimé en allemand). Certains laboratoires utilisent des classifications davantage stratifiées d'hypovitaminose B1 : état carenciel sévère, état carenciel potentiel, état normal.

Le CNPBM attire notre attention sur l'expression des valeurs de référence en nmol/L de sang total qui ne tiennent pas compte des variations d'hématocrite. En effet, le TPP présent dans le compartiment sanguin se trouve à 80-90 % en intra-érythrocytaire. Une expression en ng/g d'hémoglobine ou corrigé par l'hématocrite comme pour les folates érythrocytaires permettrait de palier à cette difficulté et d'éviter de déclarer à tort un patient comme étant déficitaire.

⁵ Tanphaichitr V *et al.* *Clinical and biochemical studies of adult beriberi. The American journal of clinical nutrition.* 1970;23(8):1017-26.

Le CNPEDN nous rapporte être confronté à la même valeur seuil en pratique clinique : une concentration en vitamine B1 inférieure à 66,5 nmol/L indiquerait une carence en vitamine B1. Cependant, le CNPEDN précise qu'en pratique, le dosage de la vitamine B1 est réalisé à l'hôpital, mais qu'il n'est habituellement pas tenu compte de cette valeur seuil, par défaut de fiabilité, et que le plus souvent, les patients sont traités de façon empirique et avec des schémas posologiques prédéfinis.

3/ Population(s) cible(s)

Selon les deux CNP, les situations habituelles (et non mutuellement exclusives) et majoritaires de prescription du dosage de la vitamine B1 sont la dénutrition quelle qu'en soit la cause, l'alcoolisme chronique, le(s) bilan(s) pré- et post-chirurgie bariatrique, les vomissements prolongés chez les femmes enceintes, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale.

D'autres populations (non mutuellement exclusives de celles citées précédemment) peuvent également être à risque d'hypovitaminose B1 :

- les pathologies gastro-intestinales malabsorptives tels que les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), le syndrome du grêle court, l'atteinte digestive de sclérodémie systémique ;
- l'insuffisance hépato-cellulaire / cirrhose (y compris en dehors de l'alcoolisme chronique) est une situation à inclure dans le champ de l'évaluation car la vitamine B1 est activée par phosphorylation hépatique ;
- l'hémodialyse et expuration extra-rénale ;
- les maladies métaboliques nécessitant un régime alimentaire particulier (ex : phénylcétonurie, leucinose, etc.) car le régime alimentaire particulier suivi par ces patients expose à un risque accru de carence vitamine B1 ;
- les pathologies tumorales.

A noter que pour deux situations cliniques, le dosage de la vitamine B1 peut être envisagé pour confirmer *a posteriori* le diagnostic et exclure des diagnostics différentiels :

- la suspicion d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke et la présence de neuropathies périphériques ;
- l'insuffisance cardiaque.

4/ Critère(s) de jugement

Les tableaux cliniques correspondants aux complications carentielles de la vitamines B1 sont les suivants :

- l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, pouvant évoluer vers un syndrome de Korsakoff (voir vers un tableau de démence) ;
- les neuropathies périphériques ;
- l'insuffisance cardiaque ;
- le béribéri.

5/ Toxicité de la vitamine B1

Le CNPBM rapporte que les recommandations nutritionnelles, notamment de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), ne définissent pas de limite de toxicité pour la prise alimentaire de vitamine B1. Il est admis que la prise de thiamine par voie orale n'est pas toxique. Par voie parentérale, de très rares publications rapportent des réactions sur le système cardiovasculaire et neuromusculaire en dehors du risque anaphylactique. Cependant, il s'agit de publications anciennes avec

très probablement des formes pharmaceutiques obsolètes. Plus récemment, de nombreux cas d'administration de thiamine à haute dose par voie parentérale ne rapportent pas d'effets indésirables. Toutefois, la toxicité de la vitamine B1 à haute dose utilisée au-delà de quelques jours (comme dans l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke) n'est pas clairement établie.

Le CNPEDN rapporte que la vitamine B1 n'est pas toxique à haute dose et ce quel que soit son mode d'administration (IV, IM ou PO).

6/ Supplémentation de la vitamine B1

Le CNPBM différencie trois situations cliniques différentes face à la carence en vitamine B1 :

- les urgences thérapeutiques (encéphalopathie de Gayet-Wernicke, vomissements gravidiques) : le dosage de la vitamine B1 est alors utile à visée diagnostique pour confirmer *a posteriori* la pathologie et exclure des diagnostics différentiels (à condition que le dosage soit réalisé avant la supplémentation à administrer en urgence) ;
- la chirurgie bariatrique⁶ : en post-chirurgie bariatrique malabsorptive, la supplémentation à base de compléments multivitaminiques est systématique ; le résultat du dosage de vitamine B1 permet d'augmenter la dose de thiamine en cas de carence malgré la supplémentation à doses micronutritionnelles ; la supplémentation en vitamine B1 étant au long cours, le dosage permet au clinicien d'adapter les posologies lors du suivi et de mettre également en évidence des non-observances partielles ou totales de la supplémentation prescrite à vie ;
- les autres situations à risque carenciel : le dosage semble nécessaire au clinicien pour prendre la décision de supplémenter ou non le patient.

Le CNPEDN quant à lui rapporte qu'en pratique, il n'est habituellement pas tenu compte du dosage en vitamine B1 dans la stratégie thérapeutique : ni pour initier un traitement, ni pour l'adapter ou l'arrêter au cours du suivi. Quand le dosage est réalisé, le résultat sert principalement à conforter le diagnostic précédemment posé sur la clinique.

⁶ Coupaye M *et al.* Prevalence and Determinants of Nutritional Deficiencies at Mid-Term After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2020 Feb 3. doi: 10.1007/s11695-020-04425-3

Références bibliographiques

1. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Geneva: WHO; 2004.
2. Quilliot D, Micho N, Brunaud L, Malgras A. Déficit en vitamine B1 : comment prévenir et traiter. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2017;(31):176-80.
3. Frank LL. Thiamin in Clinical Practice. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2015;39(5):503-20.
4. Kumar N. Neurologic presentations of nutritional deficiencies. *Neurol Clin*. 2010;28(1):107-70.
5. Jain A, Mehta R, Al-Ani M, Hill JA, Winchester DE. Determining the Role of Thiamine Deficiency in Systolic Heart Failure: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Card Fail*. 2015;21(12):1000-7.
6. Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430(1):3-43.
7. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Louwagie P, Neyt M, Dossche D, Camberlin C, ten Geuzendam B, et al. Bariatric surgery: an HTA report on the efficacy, safety and cost-effectiveness. Brussels: KCE; 2019.
8. DiNicolantonio JJ, Niazi AK, Lavie CJ, O'Keefe JH, Ventura HO. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn)*. 2013;19(4):214-22.
9. Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, Niazi AK, O'Keefe JH, Hu T. Effects of thiamine on cardiac function in patients with systolic heart failure: systematic review and metaanalysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *The Ochsner journal*. 2013;13(4):495-9.
10. Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM. A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. *Ann Emerg Med*. 1989;18(8):867-70.
11. Collie JTB, Greaves RF, Jones OAH, Lam Q, Eastwood GM, Bellomo R. Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(11):1652-68.
12. Tanphaichitr V, Vimokesant SL, Dhanamitta S, Valyasevi A. Clinical and biochemical studies of adult beriberi. *The American journal of clinical nutrition*. 1970;23(8):1017-26.
13. Talwar D, Davidson H, Cooney J, St JRD. Vitamin B(1) status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: comparison with erythrocyte transketolase activation assay. *Clin Chem*. 2000;46(5):704-10.
14. Baines M. Improved high performance liquid chromatographic determination of thiamin diphosphate in erythrocytes. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1985;153(1):43-8.
15. Herve C, Beyne P, Delacoux E. Determination of thiamine and its phosphate esters in human erythrocytes by high-performance liquid chromatography with isocratic elution. *Journal of chromatography B, Biomedical applications*. 1994;653(2):217-20.
16. Hoad KE, Johnson LA, Woollard GA, Walmsley TA, Briscoe S, Jolly LM, et al. Vitamin B1 and B6 method harmonization: comparison of performance between laboratories enrolled in the RCPA Quality Assurance Program. *Clin Biochem*. 2013;46(9):772-6.
17. Lu J, Frank EL. Rapid HPLC measurement of thiamine and its phosphate esters in whole blood. *Clin Chem*. 2008;54(5):901-6.
18. Schrijver J, Speek AJ, Klosse JA, van Rijn HJ, Schreurs WH. A reliable semiautomated method for the determination of total thiamine in whole blood by the thiochrome method with high-performance liquid chromatography. *Ann Clin Biochem*. 1982;19(Pt 1):52-6.
19. Tallaksen CM, Bohmer T, Bell H, Karlsen J. Concomitant determination of thiamin and its phosphate esters in human blood and serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. 1991;564(1):127-36.
20. Talwar DK, Azharuddin MK, Williamson C, Teoh YP, McMillan DC, St JORD. Biological variation of vitamins in blood of healthy individuals. *Clin Chem*. 2005;51(11):2145-50.
21. Kuriyama M, Yokomine R, Arima H, Hamada R, Igata A. Blood vitamin B1, transketolase and thiamine pyrophosphate (TPP) effect in beriberi patients, with studies employing discriminant analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1980;108(2):159-68.
22. Aasheim ET. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery: a systematic review. *Ann Surg*. 2008;248(5):714-20.
23. Sriram K, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;27(1):41-50.
24. Giorgi MG, Howland K, Martin C, Bonner AB. A novel HPLC method for the concurrent analysis and quantitation of seven water-soluble vitamins in biological fluids (plasma and urine): a validation study and application. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:359721.