



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**ÉVALUER**

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Utilité clinique du dosage de la vitamine B1

Validé par le Collège le 18 mars 2021

---

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Utilité clinique du dosage de la vitamine B1</b>
<b>Méthode de travail</b>	Analyse critique de la littérature identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, position d'un groupe d'experts individuels et point de vue des organismes professionnels et associations de patients
<b>Objectif(s)</b>	Évaluer l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1
<b>Cibles concernées</b>	Professionnels de santé, patients, industriels, institutionnels
<b>Demandeur</b>	Union nationale des caisses d'assurance maladie
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
<b>Pilotage du projet</b>	Coordination : Marie Simon, cheffe de projet, SEAP (chef de service : Cédric Carbonneil, adjoint au chef de service : Denis-Jean David) Secrétariat : Suzie Dalour, assistante, SEAP
<b>Recherche documentaire</b>	Systematique
<b>Auteurs</b>	Marie Simon, cheffe de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean David, adjoint au chef de service, SEAP
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – mars 2021 – ISBN : 978-2-11-162635-5

# Sommaire

---

<b>Résumé</b>	<b>5</b>
<b>Introduction</b>	<b>6</b>
<b>Contexte</b>	<b>7</b>
<b>1. Méthode de travail</b>	<b>14</b>
1.1. Recherche et sélection documentaire, et analyse de la qualité méthodologique de la littérature	15
1.1.1. Stratégie de recherche	15
1.1.2. Critères de sélection	16
1.1.3. Analyse de la qualité méthodologique des revues systématiques	16
1.2. Recueil de la position d'experts individuels (groupe de travail)	17
1.2.1. Constitution du groupe	17
1.2.2. Déclarations publiques d'intérêts (DPI)	18
1.2.3. Composition	18
1.2.4. Recueil de la position argumentée des experts	18
1.3. Recueil du point de vue des parties prenantes	19
1.3.1. Organismes professionnels et associations de patients consultés	19
1.3.2. Modalités de consultation	19
<b>2. Résultats de l'évaluation : vitamine B1 et risque neurologique</b>	<b>21</b>
2.1. Caractéristiques et résultats des revues systématiques	21
2.1.1. Association entre concentration sanguine en vitamine B1 et risque neurologique	23
2.1.2. Effet de la supplémentation en vitamine B1 sur le risque de complications neurologiques	23
2.2. Éléments complémentaires de la littérature	25
2.2.1. Association entre concentration en vitamine B1 et risque neurologique	26
2.2.2. Effet de la supplémentation en vitamine B1 sur le risque de complications neurologiques	26
2.3. Synthèse de la position du groupe de travail	27
2.3.1. Préambule	27
2.3.2. Données issues de la littérature scientifique	27
2.3.3. Données issues de la pratique clinique	27
<b>3. Résultats de l'évaluation : vitamine B1 et risque cardiaque</b>	<b>30</b>
3.1. Caractéristiques et résultats des revues systématiques	30
3.1.1. Association entre concentration en vitamine B1 et risque cardiaque	32
3.1.2. Effet de la supplémentation en vitamine B1 sur le risque de complications cardiaques	32

3.2.	Éléments complémentaires de la littérature	33
3.2.1.	Association entre concentration en vitamine B1 et risque cardiaque	33
3.2.2.	Effet de la supplémentation en vitamine B1 sur le risque de complications cardiaques	34
3.3.	Synthèse de la position du groupe de travail	35
3.3.1.	Préambule	35
3.3.2.	Données issues de la littérature scientifique	35
3.3.3.	Données issues de la pratique clinique	35
<b>4.</b>	<b>Résultats de l'évaluation : toxicité de la vitamine B1</b>	<b>37</b>
4.1.	Caractéristiques et résultats des revues systématiques	37
4.2.	Éléments complémentaires	37
4.3.	Synthèse de la position du groupe de travail	39
<b>5.</b>	<b>Recommandations de bonne pratique et rapports d'évaluation technologique</b>	<b>40</b>
5.1.	Recommandations françaises	40
5.2.	Recommandations européennes	41
5.3.	Recommandations internationales	42
<b>6.</b>	<b>Synthèse du point de vue des parties prenantes</b>	<b>46</b>
<b>7.</b>	<b>Conclusion générale</b>	<b>48</b>
	<b>Table des annexes</b>	<b>50</b>
	<b>Références bibliographiques</b>	<b>125</b>
	<b>Participants</b>	<b>128</b>
	<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>129</b>

# Résumé

## Objectifs

L'Assurance maladie a saisi la HAS pour savoir si la prise en charge du dosage de la vitamine B1, actuellement limitée aux seuls hôpitaux publics, devait être ou pas étendue aux autres lieux de soins. Cette évaluation se place donc dans le contexte de maîtrise médicalisée des dépenses.

Deux questions principales ont été retenues pour évaluer l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 :

- Question n°1 : Existe-t-il une valeur seuil consensuelle pour définir un état de carence en vitamine B1 ? 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 n°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 ?

## Conclusion et résultats

**L'ensemble des données recueillies lors de cette évaluation ne permettent pas de déterminer une utilité clinique suffisante du dosage de vitamine B1 justifiant sa prise en charge par la collectivité.**

En effet, il ressort de l'analyse de la littérature et de la position des experts que :

- il n'existe pas à ce jour de valeur seuil consensuelle et cliniquement pertinente pour définir un état de carence en vitamine B1 ;
- il n'existe pas d'études ayant comparé l'effet d'une supplémentation prescrite sans dosage de vitamine B1 à une supplémentation orientée par des dosages, que ce soit pour le risque neurologique et/ou pour le risque cardiaque de patients carencés en vitamine B1. Les experts considèrent cependant que, malgré l'absence de valeur seuil consensuelle et de données probantes, le dosage de la vitamine B1 peut être utile en pratique clinique, pour déterminer l'étiologie de certaines pathologies neurologiques, et pour l'initiation d'une supplémentation à visée préventive ou curative, en particulier dans des contextes médico-sociaux difficiles.

Par ailleurs, en ce qui concerne la toxicité de la vitamine B1, le peu de littérature identifiée et la position des experts indiquent que le profil de tolérance de la vitamine B1 semble satisfaisant et ce que quel que soit le mode d'administration (PO, IM, IV). De plus, les recommandations de bonne pratique et rapports d'évaluation technologique analysés, sont hétérogènes et réservés dans l'ensemble sur l'intérêt de doser la vitamine B1 en routine chez ces patients.

Les complications de la carence en vitamine B1 étant graves, il convient d'être attentif aux situations à risque et aux signes cliniques de carence, en vue d'une **supplémentation systématique** empirique en vitamine B1, le risque de toxicité étant faible.

## Méthode

Les conclusions de ce rapport se fondent sur :

- l'analyse critique des données de la littérature identifiée par une recherche documentaire systématique et sélectionnée sur des critères explicites ;
- la position d'un groupe pluridisciplinaire d'experts individuels ;
- le recueil du point de vue collectif des organismes professionnels et des associations de patients, interrogés comme parties prenantes.

# Introduction

L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) a saisi la HAS pour évaluer l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1. Le demandeur 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. L'enjeu de l'évaluation est la prise en charge financière de l'acte quel que soit le lieu de sa réalisation (LBM d'hôpitaux publics, d'hôpitaux privés ou 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.

L'objectif de cette évaluation est de préciser les situations cliniques pour lesquelles la mesure de la concentration sanguine en vitamine B1 est cliniquement utile.

# Contexte

## Sources d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature et des données des bases de l'Assurance maladie.

## La vitamine B1

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

### 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 thiamine est absorbée dans l'intestin grêle au niveau jéjunal par des transporteurs THTR actifs saturables. À plus forte dose ingérée, l'absorption de la thiamine se fait par diffusion partielle et passive sur tout le tube digestif. Les tissus les plus concentrés en thiamine sont le foie, les muscles, les reins et le système nerveux. La thiamine captée par les cellules *via* le récepteur THTR, est phosphorylée par la thiamine pyrophosphokinase en présence d'ATP et de magnésium, pour obtenir plusieurs esters de phosphate : la thiamine monophosphate (TP), le coenzyme thiamine pyrophosphate (TPP) synonyme de thiamine diphosphate (TDP), et la thiamine triphosphorylée (TTP).

Le TPP est présent dans le sang et à 80 % en intra-érythrocytaire. Le TTP est retrouvé dans les tissus nerveux (2, 3). 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, les réserves tissulaires en thiamine, évaluées à 30 mg chez un adulte, permettent un métabolisme pour trois semaines<sup>1</sup>.

### 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. Le TPP est le coenzyme des décarboxylases d'acides alpha-cétoniques issus du métabolisme des acides aminés et du glucose qui conduisent à la production d'ATP (nécessaire à la survie cellulaire), ainsi que le coenzyme des transcétolases de la voie des pentoses phosphates issue de la glycolyse, qui permet la biosynthèse des acides gras, des hormones stéroïdes, des précurseurs de l'ADN et le maintien du couple NADP/NADPH. La forme triphosphate TTP intervient également comme neuromodulateur (2, 3).

## 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.

<sup>1</sup> Les parties du contexte relatives au métabolisme, rôle physiologique et facteurs influençant le statut de la vitamine B1, ont été complétées par un des membres du groupe d'experts individuels (groupe de travail) consulté pour cette évaluation.

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 oculo-motrices. 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 (3, 4).

### **| 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.

Il est à noter que certains aliments et médicaments peuvent influencer le statut vitaminique en B1. Ainsi, la thiamine alimentaire est protégée d'une thiaminase contenue dans certains aliments (poissons) par le pH acide gastrique. La prise au long cours d'inhibiteurs de pompe à proton en modifiant le pH gastrique en favorisant le catabolisme de la thiamine alimentaire, peut diminuer sa biodisponibilité. L'efficacité du coenzyme TPP peut être diminuée par des antimétabolites (5 fluorouracile). L'élimination de la thiamine peut être majorée par certains diurétiques (furosémide, thiazidiques).

### **| Populations à risque de carence en vitamine B1**

Les situations cliniques (non mutuellement exclusives) à risque de carence en vitamine B1 sont principalement (4-6) : 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 cirrhose (y compris en dehors d'alcoolisme chronique), l'hémodialyse et l'épuration 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 (4-7).

### **| Prévalence de la carence en vitamine B1**

Il est à rappeler que la prévalence de la carence en vitamine B1 varie selon la technique employée pour le dosage et selon les seuils retenus pour définir la carence (voir ci-dessous p. 10-13). Les écarts dans les données ainsi produites rendent donc difficile l'estimation de la prévalence de la carence en vitamine B1 (8).

Dans la population alcoolique chronique, la prévalence de l'encéphalopathie de GW a été estimée entre 35 et 80 % en se basant sur les signes cliniques ou l'autopsie cérébrale (5).

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 pré-opératoire de la carence en vitamine B1 entre 16 et 29 %, et la prévalence postopératoire entre 1 et 49 % (sources non précises) (9). À noter qu'une étude observationnelle rétrospective, celle de Tang *et al.* (10) publiée en 2018 et communiquée par un expert du GT constitué pour cette évaluation, avait pour objectif de décrire la prévalence de carences postopératoires en thiamine dans l'année suivant une chirurgie de type *sleeve* gastrectomie : l'étude incluait 105 patients et les résultats indiquaient une prévalence de carence en

vitamine B1 de 26 % après l'intervention et ce malgré une bonne compliance à la supplémentation (80 %). Les auteurs identifiaient des facteurs de risques tels que la nausée, les vomissements.

Une revue systématique portant sur la supplémentation en vitamine B1 chez les patients insuffisants cardiaques chroniques estime la prévalence de carence en vitamine B1 dans cette population entre 3 et 91 % (7). Les auteurs expliquent cette large fourchette d'estimation par les variations de l'état nutritionnel sous-jacent des sujets, la présence de comorbidités, l'utilisation concomitante de médicaments (diurétiques), l'utilisation rapportée de suppléments nutritionnels et les techniques de mesure pour l'évaluation de l'état de la vitamine B1.

### **|** *Supplémentation en vitamine B1*

Dans la majorité des situations cliniques à risque de carence (voir ci-dessus), le bénéfice d'une supplémentation en vitamine B1 fait l'objet d'un consensus pour prévenir ou traiter le tableau clinique carenciel. La vitamine B1 peut être administrée par voie parentérale ou par voie orale.

À titre d'exemple, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la Thiamine Chlorhydrate (BEVITINE 100 mg/2 ml®) précise comme indication le traitement des carences en vitamine B1 (béribéri) lorsque la voie orale n'est pas possible (en particulier en cas de syndrome de Gayet-Wernicke qui est une urgence thérapeutique, ou en cas de vomissements (4, 5)). Cette forme injectable B1 est inscrite sur la liste de la Sécurité sociale et donc prise en charge à un taux de 65 % par la collectivité. Le RCP de ce médicament sous forme orale (BÉVITINE 250 mg®) fournit les mêmes indications thérapeutiques que la forme injectable : béribéri et encéphalopathie de GW, en relais d'un traitement parentéral. Cette forme orale est inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

À noter que les RCP de ces produits ne mentionnent pas le dosage biologique de la vitamine B1.

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).

### **|** *Toxicité*

Le risque d'intoxication en vitamine B1 en cas de supplémentation semble très faible, du fait de son mode d'administration et de sa demi-vie courte (1). Le RCP de la Thiamine Chlorhydrate sous forme injectable (BEVITINE 100 mg/2 ml®) 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 sur la liste de la Sécurité sociale, par la Commission de la transparence de la HAS en 2018, n'a pas relevé d'éléments modifiant le profil de tolérance. Le RCP de la Thiamine Chlorhydrate sous forme orale (BÉVITINE 250 mg®), fait état de cas isolés de réactions allergiques et d'évènements gastro-intestinaux bénins.

## **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 (la thiamine ou ses esters phosphorylés) 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*) (5, 8).

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 ( $\alpha$ -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 (6). 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 présentée comme plus fiable que la fluorimétrie mais également comme plus coûteuse, bien qu'un certain nombre d'étapes manuelles soient automatisées ce qui réduit alors le temps technicien. La revue systématique de Collie *et al.* consacrée aux méthodes de CLHP publiée 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 le plasma ou sur le compartiment 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 le cadrage de cette évaluation (6), la technique majoritairement utilisée par les LBM en France est la CLHP sur sang total avec détection par fluorescence, avec le recours à deux kits de dosage. 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 réactifs non commercialisés (préparations maisons) (6). Le groupe de travail (GT) constitué d'experts individuels et consulté pour cette évaluation (voir ci-dessous p. 17) a confirmé cet état des lieux des pratiques de dosage en France et ajoute que le type de calibration (externe ou interne) n'est pas le même selon le kit ou la méthode de CLHP utilisé, ce qui compromet les comparaisons inter-centres.

### **Fiabilité des mesures**

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

Il a ainsi été montré que le dosage urinaire de la vitamine B1 manque de sensibilité diagnostique (12). De plus, comme rappelé dans la note de cadrage de cette évaluation, l'excrétion urinaire de thiamine est dépendante de l'apport alimentaire récent et ne reflète pas les stocks de l'organisme en vitamine B1 (6).

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 autres qu'une carence en vitamine B1 (diabète, alcoolisme chronique avec dénutrition) (5).

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) (13) ; la mesure directe de la vitamine B1 par

CLHP érythrocytaire y apparaît comme une méthode plus sensible que la mesure indirecte par ETKA. Herve et Baines arrivaient à la même conclusion à partir de leurs séries 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 dans le sang total était fortement corrélée à la concentration du TDP érythrocytaire (0,97). Selon cette étude, réaliser la mesure du TPP dans le sang total simplifie la phase pré-analytique du dosage, et permet un rendu des résultats plus rapide (13).

Les coefficients de variation (CV) inter-laboratoires observés en 2013 lors d'un contrôle externe de la qualité réalisé par le programme d'assurance qualité international RCPA QAP, sur 12 échantillons auprès de neuf laboratoires, s'étendaient 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, toutes techniques confondues, de 14,5 % (6).

Le GT a ajouté que le type d'anticoagulant utilisé pour le prélèvement sanguin, sur lequel est réalisé le dosage en TPP, peut être aussi une source de variabilité inter-laboratoires, tout comme le manque d'homogénéisation des méthodes de calibration de la CLHP.

### *Technique de référence en France et standardisation des techniques de dosage*

Selon des études, il y a actuellement un manque d'homogénéité dans les techniques de dosage à travers le monde, ce qui peut être est à l'origine de différences de mesures observées entre laboratoires et entre méthodes, rendant ainsi la détermination du statut vitaminiq ue B1 des patients dépendante du laboratoire où il est réalisé (8, 11).

En France, la démarche d'accréditation des LBM selon la norme ISO 15189 les a conduits à utiliser des kits commercialisés CLHP IVD plutôt que des méthodes « maisons » plus difficiles à accréditer : ainsi, deux kits sont principalement utilisés pour le dosage la vitamine B1 en France. La méthode de dosage par CLHP permet par ailleurs 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 (6).

### *Valeurs de référence et valeur seuil*

L'Académie nationale de médecine américaine définissait en 1997 deux classes d'hypovitaminose B1 : la carence marginale et la carence (17). Ainsi, une concentration sanguine (CLHP sang total) comprise entre 70 et 90 nmol/L définissait un état de carence marginale, et une concentration sanguine inférieure à 70 nmol/L, un état de carence en vitamine B1. D'après la littérature scientifique plus récente identifiée, une classification simplement dichotomique est aujourd'hui privilégiée, la carence étant définie comme une concentration sanguine en vitamine B1 inférieure à une valeur seuil. Le CNP de biologie médicale interrogé lors du cadrage de cette évaluation (6), puis le GT, ont précisé qu'en France certains laboratoires conservent toutefois une classification multiple, distinguant : déficit avéré, déficit potentiel, statut normal, statut optimisé.

Une méthode classique pour déterminer les valeurs de référence (ou valeurs normales) 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 référence pour la forme TPP (Tableau 1) mesurée dans le sang. D'après la littérature scientifique identifiée, la borne inférieure des valeurs de référence en population saine s'étend de 61 à 90 nmol/L pour la technique CLHP sang

total. Cette borne inférieure n'est cependant pas liée à l'apparition de symptômes de carence ni à une augmentation de risque de développer des complications carencielles.

**Tableau 1. Synthèse de la littérature : valeurs de référence de la concentration sanguine en vitamine B1.**

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

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 une telle valeur, avec la technique CLHP sur sang total et dans des populations cibles à risque de carence en vitamine B1 (8, 11). À défaut, la plupart des auteurs utilisent comme valeur seuil la borne inférieure des valeurs de référence déterminée en population saine (13, 18-21).

La détermination de valeur(s) seuil(s) cliniquement pertinente(s) apparaît donc aujourd'hui comme un sujet de débat ; en conséquence, les définitions d'une carence en vitamine B1 et du taux optimal à atteindre ne semblent pas consensuelles.

De plus, 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. Dans leur revue générale de 2012, 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 (22).

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 (6).

### **Unités des résultats du dosage**

L'unité des valeurs de référence utilisée la plus fréquemment pour le dosage de la vitamine B1 par CLHP sang total est le nmol/L (Tableau 1). 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 (6). En particulier, les vomissements peuvent entraîner une hémococoncentration pouvant masquer certaines carences nutritionnelles (23).

#### **Au total, en ce qui concerne la technique de dosage,**

La CLHP sur sang total, avec détection par fluorescence, dosant la forme TPP de la vitamine B1 est la technique de dosage qui semble la plus fiable d'après la littérature disponible, et celle majoritairement utilisée en France. Ainsi, deux kits sont majoritairement commercialisés en France pour le dosage de la vitamine B1, ce qui tend à homogénéiser les pratiques. Un certain nombre de paramètres peuvent toutefois influencer sur le résultat du dosage (calibration, seuil, variabilité individuelle des normes).

#### **Indications potentielles du test**

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

### **Volume actuel de réalisation du dosage de la vitamine B1**

La volumétrie de réalisation de l'acte de dosage de la vitamine B1, dans le cadre de la liste complémentaire (LC) pour les années 2017 et 2018 (ce sont les deux dernières années disponibles), est présentée ci-dessous.

**Tableau 2. Volumétrie de l'acte de dosage de la vitamine B1.**

Code acte LC	Libellé de l'acte	Nombre total d'actes déclarés à la DGOS pour l'activité 2018	Nombre total d'actes déclarés à la DGOS pour l'activité 2017
K088	Vitamine B1 (thiamine diphosphate)	87 292	74 973

L'acte de dosage de la vitamine B1 représente donc un volume non négligeable, volume qui est en augmentation de 16 % comparé à l'année 2017. À noter que sur ces 87 292 actes déclarés en 2018, 33 % ont été externalisés hors des hôpitaux où a eu lieu la prescription (29 % en 2017). Par ailleurs, ce sujet de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 représente également un enjeu financier, le tarif unitaire de l'acte étant d'environ 30 euros dans la LC.

À titre informatif, un membre du GT constitué pour cette évaluation, a également communiqué la répartition par spécialité médicale des quelque 10 000 prescriptions du dosage réalisées au CHU de Toulouse en 2019 : 23 % proviennent de l'unité transversale de nutrition, 15 % de neurologie, 5 % de cardiologie, 5 % des urgences adultes, 3 % pour chacune des spécialités psychiatrie, médecine interne, gériatrie, diabétologie, 2,5 % pour chacune des spécialités dermatologie, obstétrique (le reste de la distribution n'a pas été communiqué).

# 1. Méthode de travail

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport suit la méthode conventionnelle des actes professionnels de la HAS (24) et a été définie lors du cadrage de cette évaluation (6) ; elle consiste en :

- une analyse critique de la littérature identifiée après une recherche systématique, et sélectionnée sur les critères explicites, définis dans la grille PICOTS présentée ci-dessous ;
- la consultation de professionnels de santé sollicités en tant qu'expert individuel, en lien avec le sujet d'évaluation ; ces experts ont été réunis dans un groupe de travail (consulté à distance) afin de recueillir leurs positions argumentées et fondées sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques au regard des données de la littérature ;
- la consultation des organismes professionnels et associations de patients concernés par le sujet, interrogés comme partie prenante<sup>2</sup> afin de recueillir leur point de vue à titre collectif sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis (analyse critique des données et position des experts) et les conclusions pouvant en être tirées.

Afin d'évaluer l'utilité clinique de la vitamine B1, il a été proposé lors du cadrage de cette évaluation de répondre successivement aux deux questions suivantes (6) :

- ➔ 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 ?

Lors du cadrage, il avait aussi été précisé que l'utilité clinique du dosage en vitamine B1 serait validée par une réponse positive à chacune de ces questions ; réponses fournies par l'analyse critique de la littérature et/ou le recueil de la position des professionnels de santé. Ces questions d'évaluation étant déclinées pour les différentes populations à risque de carence en vitamine B1 définies lors du cadrage de l'évaluation : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, et l'insuffisance cardiaque.

Le cadrage prévoyait également que si l'utilité clinique était démontrée, une partie additionnelle de cette évaluation porterait sur les performances analytiques des tests utilisés en France.

<sup>2</sup> Au sens du décret 2013-413 du 21 mai 2013, JO RF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5.

## 1.1. Recherche et sélection documentaire, et analyse de la qualité méthodologique de la littérature

### 1.1.1. Stratégie de recherche

La revue générale de la littérature effectuée lors du cadrage de cette évaluation (6) avait permis de constater :

- l'absence d'étude ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenue de complications carencielles neurologiques ou cardiaques ;
- 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.

Il avait donc été décidé lors du cadrage de cette évaluation de limiter la recherche documentaire aux publications de type revue systématique (avec ou sans analyse quantitative des résultats), portant sur l'intérêt d'une supplémentation en vitamine B1 dans la prévention ou le traitement d'un des cinq risques carenciels identifiés (encéphalopathie de Gayet-Wernicke, syndrome de Korsakoff, neuropathie périphérique, insuffisance cardiaque, ou plus généralement béribéri) et de les exploiter pour apporter des éléments de réponse quant à l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1.

Afin de compléter les données apportées par les quelques revues systématiques identifiées dans la littérature, trois analyses complémentaires ont été menées :

- une portant sur les études avec un schéma de type essai contrôlé randomisé ou étude observationnelle (prospective ou rétrospective) portant sur l'intérêt d'une supplémentation en vitamine B1 dans la prévention ou le traitement d'un des cinq risques carenciels identifiés ;
- une portant spécifiquement sur la toxicité de la vitamine B1 ;
- une portant sur les recommandations de bonne pratique (RBP) en matière de supplémentation en vitamine B1.

Ces recherches documentaires ont été conduites de la manière suivante :

#### Tableau 3. Sources bibliographiques.

<b>Sources interrogées</b>	<i>Medline, Embase, Cochrane central database.</i> Sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites Internet de sociétés savantes françaises et étrangères ; références des publications identifiées.
<b>Période de recherche</b>	Recherche initiale : 2000 - 2020. Veille bibliographique : jusqu'au 01/2021.

La sélection bibliographique a été bornée à l'année 2000 afin d'exclure les études utilisant des techniques de dosage de la vitamine B1 obsolètes. La technique de dosage d'intérêt est en effet la CLHP sang total.

Les équations de recherche, les mots-clés utilisés et la liste des sites Internet consultés figurent en Annexe 1.

### 1.1.2. Critères de sélection

Les études identifiées par cette recherche documentaire ont été sélectionnées sur les critères suivants, issus du diagramme PICOTS de la note de cadrage (6) :

**Tableau 4. Critères de l'évaluation (diagramme PICOTS).**

<b>Patients</b>	Patients suspectés de carence de vitamine B1. Patients supplémentés par la vitamine B1.
<b>Intervention</b>	Dosage de la vitamine B1.
<b>Comparateurs</b>	Absence de dosage de la vitamine B1.
<b>Critères de jugement</b>	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.
<b>Délai de suivi</b>	Sans limite.
<b>Schéma d'étude</b>	Revue systématique, avec ou sans analyse quantitative des résultats, d'essais contrôlés randomisés, études observationnelles ou séries de cas. À défaut, essais contrôlés randomisés, études observationnelles prospectives ou rétrospectives.

Cette sélection a d'abord été réalisée sur titre et résumé, puis sur la publication *in extenso*.

Au total, ont été retenues 11 références portant sur l'intérêt d'une supplémentation en vitamine B1 dans la prévention ou le traitement d'un des cinq risques carenciels identifiés : huit revues systématiques non quantitatives et trois méta-analyses.

Concernant la recherche complémentaire, il a été retenu :

- trois essais contrôlés randomisés et trois études observationnelles portant sur l'intérêt d'une supplémentation en vitamine B1 dans la prévention ou le traitement d'un des cinq risques carenciels identifiés ;
- trois essais contrôlés randomisés et deux études observationnelles pour l'analyse de la toxicité.

Par ailleurs, 13 recommandations de bonne pratique et rapports d'évaluation technologique, évoquant le dosage de la vitamine B1, ont été identifiés après une recherche systématique réalisée pour cette évaluation. Leurs éventuelles préconisations relatives à ce dosage sont présentées en complément de la littérature scientifique précédemment analysée.

### 1.1.3. Analyse de la qualité méthodologique des revues systématiques

La qualité des revues systématiques incluses dans cette évaluation (revues systématiques non quantitatives ou méta-analyses) a été évaluée avec l'outil AMSTAR 2 (Annexe 2). Cet outil comporte 16 items pour mesurer la qualité méthodologique de ces revues. Le résultat de cette évaluation figure en Annexe 3. L'outil AMSTAR 2 n'a pas été utilisé dans cette évaluation pour inclure ou exclure des

revues ou publications, il cherche simplement à mesurer la qualité méthodologique de la littérature sur laquelle les conclusions se fondent.

## 1.2. Recueil de la position d'experts individuels (groupe de travail)

### 1.2.1. Constitution du groupe

Les disciplines suivantes ont été sollicitées *via* leurs organismes professionnels, pour indiquer des noms de professionnels de leur spécialité, susceptibles de participer comme expert individuel, au groupe de travail : biologie médicale, nutrition, chirurgie digestive (bariatrique), urgence, médecine interne, cardiologie, neurologie, gastroentérologie, gériatrie, médecine générale. Le Tableau 5 ci-dessous présente les organismes professionnels sollicités pour constituer le groupe de travail ; il présente aussi le nombre de participants qui était souhaité lors du cadrage de cette évaluation (6).

**Tableau 5. Composition du groupe de travail - Conseils nationaux professionnels (CNP) et associations de patients sollicités.**

Spécialités	Effectifs	CNP et associations de patients	Dates de sollicitation(s)
Biologiste	2	Conseil national professionnel de biologie médicale	28/05/2020 Réponse le 18/06/2020
Nutritionniste	2	Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et nutrition	28/05/2020 Relancé le 22/06/2020 et 23/07/2020 Réponse le 05/10/2020
Chirurgien digestif - bariatrique	1	Société française et francophone de chirurgie de l'obésité et des maladies métaboliques (SOFFCO-MM)	28/05/2020 Relancé le 19/06/2020 Réponse le 22/06/2020
Urgentiste	1	Conseil national professionnel de médecine d'urgence	28/05/2020 Réponse le 08/06/2020
Interniste	1	Société nationale française de médecine interne	28/05/2020 Relancé le 19/06/2020
Cardiologue	1	Conseil national professionnel de cardiologie	28/05/2020 Relancé le 19/06/2020 Réponse le 23/06/2020
Neurologue	1	Conseil national professionnel de neurologie	28/05/2020 Réponse le 09/06/2020 Relancé le 02/07/2020 Réponse le 29/07/2020
Gastroentérologue	1	Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie	28/05/2020 Relancé le 22/06/2020
Gériatre	1	Conseil national professionnel de gériatrie	28/05/2020 Relancé le 19/06/2020
Médecin généraliste	1	Collège de la médecine générale	28/05/2020 Réponse le 08/06/2020
Patients/aidants	1	Collectif national des associations d'obèses	03/06/2020 Réponse le 18/06/2020 Relancé le 18/06/2020

Les dates de réponse indiquent la date à laquelle les CNP ont communiqué des noms de professionnels de leur spécialité. À noter que les CNP de médecine générale, gériatrie, gastroentérologie, cardiologie et la Société nationale française de médecine interne n'ont pas indiqué de noms de professionnels. Le CNP de médecine générale a indiqué devoir prioriser les travaux en lien avec la HAS face à l'augmentation du nombre de consultations liées à la crise sanitaire du COVID-19, et ainsi ne pas retenir cette évaluation dans ses sujets prioritaires à traiter. Le CNP de cardiologie a indiqué ne pas avoir de compétences particulières dans ce domaine, les demandes de dosage de vitamine B1 demeurant exceptionnelles dans le cadre de cardiomyopathies par intoxication alcoolique aiguë.

L'association de patients Collectif national des associations d'obèses a également été sollicitée mais n'a pas indiqué de noms de patients pouvant faire partie d'un groupe de travail.

Parallèlement, un appel public à candidatures d'experts a été effectué sur le site de la HAS et relayé par l'association de patient Collectif national des associations d'obèses le 28 mai 2020 et relancé le 22 juin 2020. Une candidature a été reçue, celle d'un biologiste médical, le 18 juin 2020.

### **1.2.2. Déclarations publiques d'intérêts (DPI)**

Chaque membre du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts (DPI) qui a été examinée par la HAS selon la charte de déontologie de la HAS<sup>3</sup>. En cas d'intérêts déclarés, la HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec la participation des personnes concernées, au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet. Les DPI des membres du groupe de travail sont consultables sur le site [www.dpi.sante.gouv.fr](http://www.dpi.sante.gouv.fr) ; le cas échéant, les intérêts déclarés pouvant avoir un lien avec le sujet évalué, sont présentés dans le rapport.

Le Comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI) a été consulté le 27 juillet 2020, puis une seconde fois le 09 octobre 2020 pour les candidatures tardives d'experts.

### **1.2.3. Composition**

Les experts retenus pour participer au groupe de travail ont été les suivants :

- Dr Emilie Blond, biologiste médical, Hospices Civils de Lyon, Lyon (69) ;
- Dr Régine Minet-Quinard, biologiste médical, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand (63) ;
- Dr Anne Galinier, biologiste médical-nutrition, Institut Fédératif de Biologie - CHU Purpan, Toulouse (31)
- Dr Muriel Coupaye, nutritionniste, Hôpital Louis Mourier (AP-HP), Colombes (92)
- Dr Séverine Gosselin, urgentiste, Centre Régional Universitaire des Urgences, Dijon (21)
- Dr Aurélie Siri, neurologue, Cabinet de neurologie, Maxeville (54)
- Dr Daniela Calabrese, chirurgienne digestive, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris (75)

### **1.2.4. Recueil de la position argumentée des experts**

La position des experts a été recueillie à distance par questionnaire. Ainsi, un questionnaire standardisé et une version provisoire du rapport d'évaluation, présentant la problématique, le champ, la méthode et l'analyse critique de la littérature ont été envoyés aux experts membres du groupe de travail. Le questionnaire envoyé est présenté en Annexe 4 ; il s'agissait de recueillir l'expertise individuelle des membres du groupe sur le champ de l'évaluation, fondée sur leurs connaissances, leurs expériences et leurs pratiques. Les réponses individuelles des membres du groupe de travail sont

<sup>3</sup> [https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_dpi.pdf](https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf)

reproduites en Annexe 5 et la synthèse de ces réponses, effectuée par la HAS, figure dans les chapitres 2.3, 3.3, 4.3 respectivement p. 27, 35 et 39 de ce rapport.

À noter que le Dr Emilie Blond n'a pas répondu au questionnaire.

## 1.3. Recueil du point de vue des parties prenantes

### 1.3.1. Organismes professionnels et associations de patients consultés

Le point de vue des organismes professionnels et des associations de patients concernés par le sujet a été recueilli, en tant que partie prenante. Ont ainsi été sollicités : les Conseils nationaux professionnels de biologie médicale, d'endocrinologie diabétologie et nutrition, de cardiologie, de neurologie, d'hépatogastroentérologie, de gériatrie, de médecine d'urgence, de médecine générale, la Société nationale française de médecine interne, la Société française et francophone de chirurgie de l'obésité et des maladies métaboliques, les associations France Assos Santé et le Collectif national des associations d'obèses.

Les CNP de médecine générale et de cardiologie n'ont pas souhaité répondre au questionnaire envoyé, ne s'estimant pas compétents sur le sujet traité. Le CNP d'endocrinologie, diabétologie et nutrition et les deux associations de patients sollicitées n'ont pas répondu à notre demande.

### 1.3.2. Modalités de consultation

Ces différents organismes professionnels et associations de patients ont été sollicités en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>2</sup>, dans le cas présent, pour les organismes professionnels, comme groupe concerné par la réalisation ou la prescription du dosage de la vitamine B1. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>4</sup>.

En pratique, les présidents des organismes et associations ont été sollicités afin que les groupes qu'ils représentent expriment leurs points de vue argumentés. Il leur a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire du présent rapport d'évaluation de la HAS contenant une présentation du contexte, l'analyse bibliographique, la position argumentée des experts individuels du groupe de travail, et les conclusions qui en étaient issues. Les questions à destination des professionnels portaient sur le caractère complet du rapport, la pertinence de l'analyse, la cohérence entre la conclusion et les données recueillies, les conséquences de la conclusion provisoire proposée, ainsi que sur la lisibilité du rapport. Les questions à destination des associations de patients portaient sur le caractère complet du rapport, la conclusion proposée et la lisibilité du rapport.

Cette sollicitation a été envoyée le 18 décembre 2020. Les organismes professionnels ont répondu entre le 30 décembre 2020 et le 28 janvier 2021. Les associations d'usagers n'ont pas donné suite à notre sollicitation.

Les réponses sont présentées *in extenso* en Annexe 6 et une synthèse, réalisée par la HAS, est présentée dans le chapitre 6 du présent rapport.

---

<sup>4</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

NB : Les chapitres suivants de ce rapport présentent, pour chacune des situations cliniques étudiées (voir ci-dessus, Tableau 4, page 16), l'analyse critique de la littérature identifiée et sélectionnée et la synthèse de la position du groupe de travail, en ce qui concerne le risque neurologique (chapitre 2, page 22), le risque cardiaque (chapitre 3, page 31) et la toxicité (chapitre 4, page 38). Une synthèse des recommandations de bonne pratique est également présentée (chapitre 5, page 41).

## 2. Résultats de l'évaluation : vitamine B1 et risque neurologique

Ce chapitre du rapport porte sur l'évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de prévention, diagnostic et traitement des pathologies neurologiques suivantes : encéphalopathie de Gayet Wernicke, syndrome de Korsakoff, neuropathies périphériques, et ce pour les situations cliniques à risque de carence en vitamine B1 définies lors du cadrage de l'évaluation : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque.

### 2.1. Caractéristiques et résultats des revues systématiques

La recherche de littérature a identifié huit revues systématiques portant sur la supplémentation en vitamine B1 dans la prévention ou le traitement des complications neurologiques associées à une carence en vitamine B1 : sept revues systématiques non quantitatives (25-31) et une méta-analyse (32).

Les revues systématiques non quantitatives incluaient des séries de cas ou des recommandations de sociétés savantes et étaient donc de faible niveau de preuve. La méta-analyse incluait deux essais contrôlés randomisés mais l'analyse quantitative n'a porté que sur un seul, le second comportant un trop petit nombre de patients selon les auteurs de la méta-analyse.

La qualité méthodologique de ces revues a été appréciée avec la grille d'analyse AMSTAR 2 en évaluant 16 critères (Annexe 2). Cette analyse indique une qualité méthodologique d'élaboration très faible pour sept d'entre elles et moyenne pour une. La plupart des revues systématiques ne décrivaient pas clairement leur protocole, ni la liste des études exclues ; le risque de biais des études individuelles n'était pas évalué ni discuté.

Les populations étudiées étaient les suivantes : patients alcooliques chroniques (n=1 revue systématique), patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique (n=4 revues systématiques), femmes enceintes (n=1 revue systématique), anorexie (n=1 revue systématique).

Les revues systématiques non quantitatives s'intéressaient aux caractéristiques cliniques des patients atteints d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke dans les différentes populations étudiées ou à la description de leur prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique.

L'intervention des deux essais contrôlés randomisés répertoriés dans la méta-analyse, consistait en une supplémentation en vitamine B1 intramusculaire (IM). Cette intervention était comparée à une supplémentation en vitamine B1 IM à un dosage inférieur. Le critère de jugement était une différence moyenne d'un score cognitif entre les deux bras de l'étude.

**Tableau 6. Caractéristiques des huit revues systématiques identifiées et sélectionnées - Vitamine B1 et risque neurologique.**

Auteur	Année	Type de revue systématique et Période d'inclusion	Nombre et type d'études incluses	Effectifs (N)	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Durée suivie	Score AMSTAR 2 *
<b>Oudman</b>	2019	Revue systématique non quantitative < 05/2018	146 études Cas et séries de cas	N = 177	Femmes enceintes atteintes d'encéphalopathie de GW	-	> Signes cliniques de GW > Prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique	-	Très faible
<b>Oudman</b>	2018	Revue systématique non quantitative	12 études Cas	N = 12	Patients anorexiques atteints d'encéphalopathie de GW	-	> Signes cliniques de GW	-	Très faible
<b>Boulangier</b>	2015	Revue systématique non quantitative 01/2000-12/2015	20 études Recommandations internationales	-	Encéphalopathie de GW	-	> Posologie du traitement prophylactique et curatif de l'encéphalopathie de GW	-	Très faible
<b>Kroll</b>	2015	Revue systématique non quantitative	13 études Cas	N = 13	Patients développant une encéphalopathie de GW après une chirurgie bariatrique de type sleeve gastrectomie	-	> Signes cliniques de GW > Prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique > Devenir clinique (guérison, séquelles, décès)	-	Très faible
<b>Aasheim</b>	2008	Revue systématique non quantitative < 05/2008	58 études Cas et séries de cas	N = 84	Patients développant une encéphalopathie de GW après une chirurgie bariatrique	-	> Signes cliniques de GW > Prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique > Devenir clinique	-	Très faible
<b>Milone</b>	2014	Revue systématique non quantitative	15 études Cas et séries de cas	N = 16	Patients développant une encéphalopathie de GW après une chirurgie bariatrique	-	> Signes cliniques de GW > Prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique > Devenir clinique	180 jours	Très faible
<b>Stroh</b>	2014	Revue systématique non quantitative < 2013	Non précisé Cas et séries de cas	N = 255	Patients développant une encéphalopathie de GW après une chirurgie bariatrique restrictive	-	> Signes cliniques de GW > Prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique	-	Très faible
<b>Day</b>	2004	Revue systématique quantitative 12/2005-01/2008	2 études Essais contrôlés randomisés (1 seul essai inclus pour l'analyse quantitative)	N = 177 (N=107 pour la méta-analyse)	Patients alcooliques chroniques développant une encéphalopathie de GW	Supplémentation en vitamine B1 (comparaison de 5 doses de thiamine IM)	> Score cognitif après test de mémoire et d'apprentissage	3 jours	Moyen

### 2.1.1. Association entre concentration sanguine en vitamine B1 et risque neurologique

La revue systématique de Milone *et al.* (31) reportait les valeurs seuils retenues pour définir une carence en vitamine B1 dans les six études incluses qui évaluaient biologiquement le statut vitaminique (six parmi les 15 études incluses dans cette revue). Les techniques utilisées (dosage urinaire ou dosage sanguin) et l'unité du résultat du dosage, étaient hétérogènes d'une étude à l'autre, ce qui limitait la comparabilité des résultats entre les études. D'après les éléments descriptifs fournis par cette revue, il ne semble pas exister de valeur seuil consensuelle pour définir un état de carence en vitamine B1.

Aucune de ces huit revues systématiques ne s'est intéressée au lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de complications neurologiques. Ces revues systématiques ne permettent donc pas d'identifier une valeur seuil cliniquement pertinente, c'est-à-dire une concentration sanguine en vitamine B1 en dessous de laquelle il existe un risque significatif de complications neurologiques. La littérature identifiée n'apporte donc pas d'éléments pour répondre à la question 1 en ce qui concerne le risque neurologique.

### 2.1.2. Effet de la supplémentation en vitamine B1 sur le risque de complications neurologiques

#### Population alcoolique chronique

Dans leur méta-analyse, Day *et al.* concluent à un niveau de preuve insuffisant pour guider la supplémentation en vitamine B1 et recommander les doses, fréquences et modalités d'administration de thiamine pour prévenir ou traiter un syndrome de Korsakoff induit par l'alcool (32).

Cette supplémentation était réalisée, dans les deux essais répertoriés par cette méta-analyse, sans dosage préalable et *a fortiori* avec une dose de vitamine B1 délivrée à chaque patient, non adaptée en fonction de son taux initial. Ainsi, le dosage de la vitamine B1 semble avoir un intérêt limité pour la prévention et le traitement de complications neurologiques dans la population alcoolique chronique.

#### Population bariatrique

Si les auteurs des quatre revues systématiques portant sur la population bariatrique, s'accordent sur l'urgence thérapeutique en cas de suspicion d'encéphalopathie de GW et la nécessité d'administrer de la vitamine B1 à haute dose initialement par voie parentérale, il n'existe pas entre eux de consensus sur la posologie et la durée de la supplémentation en vitamine B1 à **visée thérapeutique** (26, 27, 30, 31). La place du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de supplémentation (décision d'initiation du traitement, détermination de posologies, suivi) n'est pas abordée.

En ce qui concerne la supplémentation en vitamine B1 à **visée prophylactique**, administrée en prévention de complications neurologiques, elle est recommandée par les auteurs des quatre revues systématiques, mais de la même façon, le peu de données disponibles et le manque d'essais contrôlés randomisés n'ont pas permis à ces auteurs de recommander un schéma prophylactique précis. La revue systématique de Milone *et al.* (31) détaillant la supplémentation reçue pour les 16 patients inclus, et celle de Boulanger *et al.* (29) incluant des recommandations internationales sur la supplémentation en thiamine à visée préventive et thérapeutique, témoignent de cette hétérogénéité des prescriptions, faute de données scientifiques solides. Aucune des revues systématiques identifiées ne fournit de données quantitatives sur la réduction de risque de complications neurologiques induite par la supplémentation préventive en vitamine B1.

À noter qu'aucune des revues systématiques identifiées ne s'est intéressée à la place du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de supplémentation, qu'elle soit à visée préventive ou à visée thérapeutique (décision d'initiation du traitement, détermination de posologies, suivi).

Les revues systématiques identifiées fournissaient des données descriptives sur les tests biologiques réalisés à visée **diagnostique** chez les patients bariatriques ayant développé un syndrome de GW.

La revue systématique de Kroll *et al.* (26) indique ainsi que le diagnostic de l'encéphalopathie de GW est un diagnostic clinique. Les auteurs précisent que, même si la plupart des patients atteints ont des concentrations en vitamine B1 basses, les tests sanguins et urinaires de dosage de la vitamine B1 sont non reproductibles, présentent une sensibilité et spécificité limitées, et leur réalisation est techniquement complexe et chronophage. Ils s'appuient sur une revue systématique (Singh *et al.* de 2007) et une revue générale (Secci *et al.* de 2007). Les auteurs concluaient qu'un dosage en vitamine B1 normal n'excluait pas le diagnostic d'encéphalopathie de GW. Il est à noter que les méthodes de dosage utilisées dans cette étude sont aujourd'hui obsolètes, car remplacées par la chromatographie liquide à haute performance (CLHP).

La revue systématique de Aasheim *et al.* (30) reportait 13 cas pour lesquels un dosage sanguin de vitamine B1 avait été réalisé, sur les 84 inclus dans l'étude. Les résultats du dosage étaient bas dans 77 % des cas testés. Les auteurs mentionnaient l'étude de Tallaksen *et al.* (20) qui déterminait la concentration sanguine des esters de thiamine par CLHP dans une population saine, et pointait le manque de preuve sur l'intérêt clinique de cette technique, et le délai de rendu des résultats ne permettant pas un diagnostic immédiat.

La revue systématique de Milone *et al.* (31) indiquait qu'un dosage de la vitamine B1 avait été réalisé pour six patients sur les 16 inclus (cinq dosages sanguins et un dosage urinaire), les valeurs étaient basses pour les six prélèvements. L'unité du résultat du dosage était hétérogène d'une étude à l'autre. Les auteurs précisaient que l'intérêt du dosage sanguin en tant que test diagnostique était limité du fait d'une disponibilité limitée du test et du délai de rendu des résultats non immédiat.

La revue systématique de Stroh *et al.* (27) indiquait que le dosage sanguin de la vitamine B1 devait être réalisé avant une chirurgie bariatrique afin de déclencher la supplémentation vitaminique si une carence était détectée, et être réalisé régulièrement après la chirurgie pour adapter les posologies et ainsi prévenir les complications carenciales. Les auteurs reprenaient une recommandation européenne sur la chirurgie bariatrique de 2014. Cette revue systématique était cependant de mauvaise qualité méthodologique et de faible niveau de preuve.

Ainsi, après analyse de ces revues systématiques, l'intérêt du dosage pour le diagnostic de l'encéphalopathie de GW dans une population bariatrique semble limité.

### **Femmes enceintes**

La revue systématique de Oudman *et al.* de 2019 (28) incluait 177 femmes enceintes avec présence de vomissements gravidiques et encéphalopathie de GW. Les auteurs indiquaient qu'aucune femme incluse dans l'étude n'avait bénéficié d'un traitement prophylactique en vitamine B1 alors que la supplémentation est pourtant recommandée en cas de vomissements chez la femme enceinte, par le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist*.

Les femmes enceintes, qui développaient des troubles cognitifs persistants en lien avec un syndrome de Korsakoff-Wernicke, avaient bénéficié d'une dose curative quotidienne plus faible de thiamine comparé aux femmes enceintes sans troubles cognitifs persistants après encéphalopathie de GW ( $p < 0,05$ ).

Les auteurs n'évoquaient à aucun moment le dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de prise en charge de ces patientes. Ainsi, le dosage de la vitamine B1 semble avoir un intérêt limité pour la prévention et le traitement de l'encéphalopathie de Gayet Wernicke chez les femmes enceintes.

### ■ Dénutrition – Anorexie

La revue systématique de Oudman *et al.* (25) de 2018 incluait 12 patients anorexiques et atteints d'encéphalopathie de GW. Bien que la supplémentation en vitamine B1 et le dosage de la vitamine B1 ne fussent pas l'objet de l'étude, les auteurs indiquaient cependant qu'une supplémentation préventive en vitamine B1 chez ces patients permettrait d'éviter les complications carencielles neurologiques.

Les auteurs n'évoquaient à aucun moment le dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de prise en charge de ces patientes.

#### **Au total, en ce qui concerne le risque neurologique,**

Cette analyse des revues systématiques identifiées et sélectionnées n'indique pas de valeur seuil consensuelle pour définir un état de carence en vitamine B1. En effet, aucune des huit revues ne s'est intéressée au lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de complications neurologiques. De plus, ces revues ne permettent pas d'identifier une valeur de concentration sanguine en vitamine B1 en dessous de laquelle le risque de complications neurologiques augmente significativement. Il n'est donc pas possible de répondre positivement à la question 1 de cette évaluation sur cette base.

Par ailleurs, aucune donnée comparant la supplémentation sans dosage initial de vitamine B1 par rapport à une supplémentation effectuée après dosage n'a été identifiée. En effet, les revues ayant montré l'efficacité de la supplémentation en vitamine B1 sur la prévention ou le traitement de complications neurologiques carencielles reposent sur des études où cette supplémentation a été réalisée sans dosage préalable et *a fortiori* où la dose de vitamine B1 délivrée à chaque patient n'était pas adaptée en fonction de son taux initial. Le dosage de la vitamine B1 semble également peu utile pour le diagnostic de l'encéphalopathie de GW qui est clinique. En se basant sur cette littérature, la réponse à la question 2 de cette évaluation est donc négative.

## **2.2. Éléments complémentaires de la littérature**

Pour compléter l'analyse de la littérature dans le but d'apporter de nouveaux éléments, ont également été recherchés et analysés les essais contrôlés randomisés et études observationnelles portant sur la supplémentation en vitamine B1 dans la prévention ou le traitement des complications neurologiques associées à une carence en vitamine B1 et ce pour les situations cliniques à risque de carence en vitamine B1 définies lors du cadrage de l'évaluation : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque.

La recherche de littérature n'a identifié aucun essai contrôlé randomisé, mais trois études observationnelles ont été retenues pour cette analyse complémentaire. Les populations étudiées étaient les suivantes : patients hospitalisés ayant reçu un traitement par vitamine B1 IV (alcoolisme chronique ou suspicion d'encéphalopathie de GW) (n=1 étude), patients alcooliques chroniques (n=1 étude), patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique (n=1 étude).

Les études s'intéressaient aux habitudes de prescription de vitamine B1 et aux effets de la supplémentation sur des paramètres cliniques ou biologiques.

### **2.2.1. Association entre concentration en vitamine B1 et risque neurologique**

Aucun autre élément n'a été identifié pour apprécier la pertinence clinique des valeurs seuils du dosage dans les populations cibles de cette évaluation. Les études complémentaires identifiées ne traitaient pas cette question.

### **2.2.2. Effet de la supplémentation en vitamine B1 sur le risque de complications neurologiques**

L'étude observationnelle rétrospective de Alim *et al.* (33) publiée en 2017 avait pour objectif de décrire les schémas thérapeutiques de supplémentation IV en vitamine B1 de patients hospitalisés en médecine interne pour alcoolisme chronique ou suspicion d'encéphalopathie de GW, et d'évaluer la disparition des signes cliniques de l'encéphalopathie (confusion, ataxie, troubles oculaires) en fonction de la dose prescrite de vitamine B1 IV (haute dose si >100 mg IV par jour au moins un jour ; faible dose si 100 mg IV par jour au moins un jour). Entre 2014 et 2015, 141 patients ayant reçu de la vitamine B1 par voie IV ont été inclus dans l'étude. Les habitudes de prescriptions étaient hétérogènes, avec un total de 18,4 % de patients ayant reçu une supplémentation en vitamine B1 à haute dose (parmi lesquels 50 % avaient été admis pour alcoolisme). Les patients pour lesquels un diagnostic d'encéphalopathie de GW était évoqué (consultation par le neurologue) bénéficiaient d'une supplémentation à haute dose, 70,6 % des cas vs 11,3 des patients sans diagnostic d'encéphalopathie de GW. L'étude ne mettait pas en évidence de différence de délai de guérison (disparition des signes cliniques neurologiques) selon la dose de vitamine B1 reçue. Les auteurs ne reportaient pas le dosage de la vitamine B1 dans les résultats biologiques décrits dans l'étude et la place du dosage dans la stratégie thérapeutique (posologie, durée) n'était pas discutée par les auteurs.

#### **Population alcoolique chronique**

Ambrose *et al.* (34) ont réalisé en 2001 une étude interventionnelle pour évaluer la relation thérapeutique entre dose délivrée de vitamine B1 intramusculaire (IM) et performance de la mémoire de travail chez des patients en détoxification alcoolique. Cet essai contrôlé randomisé incluait 169 patients répartis en cinq groupes de posologies différentes de vitamine B1 IM. Le critère de jugement était évalué après trois jours de supplémentation (pour 107 patients). Une dose élevée de vitamine B1 IM (200 mg) semblait être associée à de meilleures performances cognitives, bien que cette étude présente de nombreux biais méthodologiques (attrition, faible durée de suivi). Cette étude ne s'intéressait pas au dosage de la vitamine B1 ; la stratégie de prise en charge évaluée ne comprenait en effet pas de dosage de la vitamine B1.

#### **Population bariatrique**

L'étude comparative observationnelle rétrospective de Smelt *et al.* (35) publiée en 2020 comparait deux stratégies de supplémentation multivitaminique pour prévenir ou corriger une carence en vitamine B1 après une chirurgie bariatrique de type *sleeve*. Entre 2011 et 2016, 970 patients ont été inclus rétrospectivement, 291 dans le groupe « supplémentation renforcée », et 679 dans le groupe « supplémentation classique » et suivis cinq ans. Le type de supplémentation, renforcée ou classique, semblait être laissé au choix du patient et n'était pas orienté par le résultat d'un dosage en vitamine B1. La concentration en vitamine B1 était mesurée en pré-opératoire et au cours du suivi, par CLHP sang total, pour mesurer l'effet biologique de la supplémentation vitaminique : un résultat du dosage inférieur

à 90 nmol/L définissait un état de carence en vitamine B1 (valeur du seuil non documentée). Tous les patients inclus dans l'étude avaient eu un dosage de la vitamine B1 en pré-opératoire, et étaient suivis au minimum six mois. La prévalence de carence pré-opératoire était comparable dans les deux groupes (4 et 3,4 %). Le nombre de carence *de novo*, c'est-à-dire apparue au cours du suivi, et mesurée biologiquement, était significativement plus faible dans le groupe « supplémentation renforcée » comparé au groupe « supplémentation classique » à six mois (1,8 vs 4,2 %), un an (0,5 vs 2,6 %) et deux ans (0,7 vs 6,0 %). Les auteurs précisait qu'aucun patient du groupe « supplémentation renforcée » n'avait développé de symptômes cliniques carenciels. Cette information n'était pas précisée pour le groupe « supplémentation classique ». La pertinence clinique du seuil de 90 nmol/L utilisé pour classer les patients en état de carence en vitamine B1, n'était pas discutée.

#### **Au total, en ce qui concerne le risque neurologique,**

Cette analyse complémentaire de la littérature n'apporte pas d'éléments nouveaux quant à la réponse à la question 1 de cette évaluation.

Les études observationnelles de cette analyse complémentaire portaient sur la supplémentation en vitamine B1 à visée prophylactique ou curative, et n'utilisaient pas le dosage dans leur stratégie de prise en charge des patients. Cette analyse complémentaire de la littérature va donc, comme l'analyse des revues systématiques, dans le sens d'une réponse négative à la question 2 de cette évaluation.

## **2.3. Synthèse de la position du groupe de travail**

### **2.3.1. Préambule**

Pour rappel, la réponse *in extenso* des différents membres du groupe de travail (GT) se trouve en Annexe 5 (p. 66) et quatre experts étaient concernés par la partie clinique du questionnaire.

### **2.3.2. Données issues de la littérature scientifique**

Le GT confirme l'absence d'études scientifiques ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenue de complications carencielles neurologiques ; ainsi que l'absence d'études ayant comparé l'effet d'une supplémentation prescrite sans dosage de vitamine B1 à une supplémentation orientée par des dosages, sur le risque neurologique de patients à risque de carence en vitamine B1.

Le GT confirme ainsi le fait que les données de littérature ne permettent pas de conclure quant à une valeur seuil de vitamine B1 consensuelle et cliniquement pertinente, ni à l'utilité clinique du dosage dans la stratégie de prise en charge diagnostique, préventive ou curative des patients à risque de carence en vitamine B1.

### **2.3.3. Données issues de la pratique clinique**

Certains experts considèrent que la réalisation du dosage de la vitamine B1 est utile dans certaines situations cliniques neurologiques.

### **Dans la stratégie diagnostique,**

Le dosage de la vitamine B1 est utile au diagnostic différentiel d'encéphalopathie de GW et au diagnostic différentiel de neuropathie périphérique. En effet, le résultat du dosage permet d'éliminer un autre déficit vitaminique causal ou encore d'exclure d'autres étiologies. En pratique, le dosage est réalisé, en particulier dans les services de neurologie, puis la supplémentation vitaminique initiée avant l'obtention du résultat du dosage.

Le dosage de la vitamine B1 peut également être utile face à un syndrome démentiel pour exclure une cause carencielle.

À noter qu'au service des urgences, selon les experts du groupe, ce dosage ne semble pas être réalisé en routine.

### **Dans la stratégie thérapeutique,**

Pour vérifier la pertinence de la prescription de supplémentation vitaminique, certains experts justifient la réalisation d'un dosage de la vitamine B1, en particulier pour les personnes défavorisées, le traitement de supplémentation vitaminique n'étant pas remboursé et donc présentant un coût non négligeable pour certains patients. Le dosage est ainsi perçu comme utile pour initier un traitement de supplémentation en vitamine B1, que ce soit à visée préventive ou curative. Le dosage peut également être utile d'un point de vue pédagogique pour convaincre certains patients, en particulier les patients en situation de précarité, de la nécessité d'une supplémentation vitaminique pour leur santé.

Dans le contexte de pathologies neurologiques, des protocoles de supplémentation en vitamine B1 peuvent exister pour le traitement de l'encéphalopathie de GW et des neuropathies périphériques ; cependant, la posologie n'est pas adaptée au résultat du dosage vitaminique.

Dans le contexte spécifique de la chirurgie bariatrique, le dosage est perçu par les experts du groupe comme utile pour la prévention des carences en pré-opératoire et pour l'adaptation du traitement de supplémentation vitaminique en postopératoire.

En pré-bariatrique, le dosage de la vitamine B1 est selon eux systématiquement réalisé pour détecter une carence avant l'opération et la corriger. L'indication opératoire peut être discutée si existence d'une carence préalable, qui pourrait s'aggraver après la chirurgie avec un risque de carence chronique à terme.

En post-bariatrique, les experts du groupe estiment que le dosage de la vitamine B1 n'est pas utile pour initier une supplémentation vitaminique puisque tous les patients après chirurgie bariatrique ont une supplémentation (en particulier après chirurgie malabsorptive). Une fois un traitement initié, l'adaptation posologique et de la durée du traitement peuvent se faire en fonction du taux sanguin en vitamine B1, bien qu'ils précisent qu'il n'existe pas de consensus national sur les doses de vitamine B1 à administrer après une chirurgie bariatrique, ni sur la durée de traitement.

Le dosage de la vitamine B1, en particulier le dosage du dérivé thiamine d'origine non alimentaire, peut également être intéressant pour évaluer la compliance au traitement, en particulier pour les personnes défavorisées et précaires susceptibles de ne pas être observantes.

### **Au total, en ce qui concerne le risque neurologique,**

Le GT confirme l'absence de valeur seuil consensuelle pour définir un état de carence en vitamine B1 (question 1 de l'évaluation).

Malgré cette absence de valeur seuil consensuelle, pour ce qui est de la question 2 de l'évaluation, les experts du GT considèrent que le dosage de la vitamine B1 peut être utile en pratique clinique pour le diagnostic de certaines pathologies, et pour l'initiation d'une supplémentation en vitamine B1 à visée préventive ou curative. Ainsi, selon eux, le dosage de la vitamine B1 peut aider au diagnostic de certaines pathologies neurologiques, et ce quelles que soient les populations à risque, en particulier pour éliminer des diagnostics différentiels présentant des symptomatologies similaires à celle d'une carence en vitamine B1. Concernant le traitement, la supplémentation en vitamine B1 est le plus souvent empirique mais des protocoles adaptés au résultat du dosage peuvent exister, en particulier pour la prise en charge nutritionnelle des patients bariatrique en pré-opératoire et postopératoire, bien qu'il n'existe pas de consensus national sur les posologies et durée de traitement. De plus, le contexte médico-social peut également justifier le dosage pour améliorer l'adhérence au traitement et l'observance des patients, notamment pour les patients les plus précaires qui constituent des populations particulièrement à risque de carence en vitamine B1.

Le GT insiste par ailleurs sur le fait que l'interprétation du résultat du dosage de la vitamine B1 doit être faite au regard du tableau clinique et du contexte de prescription, en particulier pour les valeurs non extrêmes.

## 3. Résultats de l'évaluation : vitamine B1 et risque cardiaque

Ce chapitre du rapport porte sur l'évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de prévention, diagnostic et traitement de l'insuffisance cardiaque, et ce pour les situations cliniques à risque de carence en vitamine B1 définies lors du cadrage de l'évaluation : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque.

### 3.1. Caractéristiques et résultats des revues systématiques

La recherche de littérature a identifié trois revues systématiques portant sur la supplémentation en vitamine B1 dans la prévention ou le traitement des complications cardiaques associées à une carence en vitamine B1 : une revue systématique non quantitative (36) et deux méta-analyses (7, 37).

Leur qualité méthodologique a été appréciée avec la grille d'analyse AMSTAR 2 en évaluant 16 critères (Annexe 3). Cette analyse indiquait une qualité méthodologique d'élaboration très faible pour deux revues systématiques, moyenne pour une revue systématique. Les deux revues systématiques de faible qualité méthodologique (36, 37) ne décrivaient pas clairement leur protocole ; la liste des études exclues n'était pas toujours fournie ; le risque de biais des études individuelles et le risque de biais de publication n'étaient pas évalués ni discutés.

Les populations étudiées étaient des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique congestive.

L'intervention des essais contrôlés randomisés inclus dans les méta-analyses consistait en une supplémentation en vitamine B1, qui était comparée à un traitement placebo. Le résultat clinique observé était la fonction cardiaque, mesurée le plus souvent par la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

**Tableau 7. Caractéristiques des trois revues systématiques identifiées et sélectionnées – Vitamine B1 et risque cardiaque.**

Auteur	Année	Type de revue systématique et Période d'inclusion	Nombre et type d'études incluses	Effectifs (N)	Population	Intervention	Résultat clinique observé	Durée suivi	Score AMSTAR 2*
<b>DiNicolantonio</b>	2013 July	Revue systématique non quantitative	20 études Essais contrôlés randomisés, études observationnelles, evues générales, séries de cas	Non précisé	IC chronique congestive	Supplémentation en vitamine B1	> Prévalence, facteurs de risques de carence en vitamine B1 > Prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique > Fonction cardiaque (LVEF), Qualité de vie	-	Très faible
<b>DiNicolantonio</b>	2013 Winter	Revue systématique Quantitative 1966-2012	2 études Essais contrôlés randomisés	N=9 vs 9 et N=29 vs 15	IC chronique congestive	Supplémentation en vitamine B1	> Fonction cardiaque (LVEF)	6 S	Très faible
<b>Jain</b>	2015	Revue systématique non quantitative	Prévalence : 13 études  FdR : 35 études Supplémentation : 6 études (3 essais contrôlés randomisés et 3 études observationnelles)		IC chronique congestive	Supplémentation en vitamine B1	> Prévalence de la carence en vitamine B1 <sup>1</sup> > FdR carence vit B1 > Fonction cardiaque (LVEF), score NYHA, durée séjour hospitalier	7-28 jrs	Moyen
		Revue systématique quantitative	9 études Etudes observationnelles				> Prévalence de la carence en vitamine B1 <sup>2</sup>		

### 3.1.1. Association entre concentration en vitamine B1 et risque cardiaque

La revue systématique de Jain *et al.* (7) rapportait les valeurs seuils retenues pour définir biologiquement une carence en vitamine B1 dans les études incluses pour leur analyse de la prévalence de la carence en vitamine B1 chez les insuffisants cardiaques. Les valeurs seuils étaient hétérogènes, tant pour la méthode ETKA (*cutoff* entre 15 et 30 %) que pour la méthode de dosage du TPP par CLHP sanguine (valeur seuil entre 26-78 ng/ml ou entre 180-184 nM/L selon l'unité des résultats fournis). Ainsi, il ne semble pas exister de valeur seuil consensuelle pour définir un état de carence en vitamine B1. De plus, cette hétérogénéité des seuils utilisés limite la comparabilité des résultats entre les études.

Aucune de ces trois revues systématiques ne s'est intéressée au lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de complications cardiaques. Ces revues systématiques ne permettent donc pas d'identifier une valeur seuil cliniquement pertinente, c'est-à-dire une concentration sanguine en vitamine B1 en dessous de laquelle il existe un risque significatif de complications cardiaques. La littérature identifiée n'apporte donc pas d'éléments pour répondre positivement à la question 1 en ce qui concerne le risque cardiaque.

### 3.1.2. Effet de la supplémentation en vitamine B1 sur le risque de complications cardiaques

#### Insuffisance cardiaque chronique

La méta-analyse de DiNicolantonio *et al.* (37) évaluait l'effet d'une supplémentation en vitamine B1 *versus* placebo sur la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) dans une population d'insuffisants cardiaques chroniques, et incluait deux essais contrôlés randomisés de respectivement 44 et 18 patients. Les auteurs indiquaient un délai de suivi moyen de six semaines. Les auteurs concluaient à une augmentation statistiquement significative de la FEVG dans le bras expérimental supplémenté en vitamine B1 comparé au bras contrôle sous placebo : 3,28 % (IC95 % 0,64-5,93),  $I^2=0,0$  %. Cette méta-analyse présente de nombreuses limites : petit nombre de patients inclus, protocole de supplémentation en vitamine B1 et durées de suivi différentes entre les études incluses, rendant difficile l'interprétation des résultats fournis par les auteurs. Bien que statistiquement significatif, la question de la significativité clinique des résultats peut être posée devant une augmentation de 3 % de FEVG.

La revue systématique de Jain *et al.* (7) a porté sur trois essais contrôlés randomisés et trois études observationnelles évaluant l'impact d'une supplémentation en vitamine B1 sur la fonction cardiaque dans une population d'insuffisants chroniques (dont les deux études de la méta-analyse de DiNicolantonio discutée précédemment)<sup>5</sup>. Les études ne renseignaient pas systématiquement le statut vitaminique des patients à l'inclusion (étaient-ils carencés à leur inclusion dans l'étude ?). Les auteurs n'ont pas réalisé d'analyse quantitative des résultats étant donné l'hétérogénéité des critères de jugement des études (FEVG, stade NYHA, qualité de vie). Les résultats des études individuelles étaient donc discutés par les auteurs qui pointaient les discordances et hétérogénéités des conclusions quant à l'effet de cette supplémentation, avec des petites tailles d'effets en cas de significativité statistique.

De plus, dans les essais contrôlés randomisés inclus par ces revues systématiques, la supplémentation en vitamine B1 était réalisée sans dosage préalable et *a fortiori* la dose de vitamine B1 délivrée à

<sup>5</sup> La méta-analyse de Dinicolantonio *et al.*, bien que de très faible qualité méthodologique, est plus homogène sur les critères de jugement des études incluses (FEVG) ce qui permet aux auteurs de donner un résultat quantitatif. Ainsi, malgré le fait que les études de cette méta-analyse soient incluses dans la revue systématique de Jain *et al.*, elle a tout de même été analysée séparément dans ce rapport d'évaluation.

chaque patient n'était pas adaptée en fonction de son taux initial. Ainsi, le dosage de la vitamine B1 semble avoir un intérêt limité chez les patients insuffisants cardiaques.

#### **Au total, en ce qui concerne le risque cardiaque,**

Cette analyse des revues systématiques identifiées et sélectionnées n'indique pas de valeur seuil consensuelle pour définir un état de carence en vitamine B1. En effet, aucune des trois revues ne s'est intéressée au lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de complications cardiaques. De plus, ces études ne permettent pas d'identifier une valeur de concentration sanguine en vitamine B1 en dessous de laquelle le risque de complications cardiaques augmente significativement. Il n'est donc pas possible de répondre positivement à la question 1 de cette évaluation sur cette base.

Par ailleurs, aucune donnée comparant la supplémentation sans dosage initial de vitamine B1 par rapport à une supplémentation effectuée après dosage n'a été identifiée dans une population d'insuffisants cardiaques. En effet, les revues évaluant l'efficacité de la supplémentation en vitamine B1 sur le traitement de l'insuffisance cardiaque reposent sur des études où cette supplémentation a été réalisée sans dosage préalable et *a fortiori* où la dose de vitamine B1 délivrée à chaque patient n'était pas adaptée en fonction de son taux initial. En se basant sur cette littérature, la réponse à la question 2 de cette évaluation est donc négative.

## **3.2. Éléments complémentaires de la littérature**

Pour compléter l'analyse de la littérature dans le but d'apporter de nouveaux éléments, ont également été recherchés et analysés les essais contrôlés randomisés (ECR) publiés depuis la dernière revue systématique d'ECR datant de 2015, et ayant pour objectif d'évaluer l'effet d'une supplémentation en vitamine B1 sur la fonction cardiaque.

La recherche de littérature a identifié trois essais contrôlés randomisés pour cette analyse complémentaire. Les populations étudiées étaient des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique congestive (n=1 étude) ou des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë (n=2 études).

Comme dans les revues systématiques précédemment analysées, l'intervention de ces trois essais consistait en une supplémentation en vitamine B1, comparé à un traitement placebo, et le résultat clinique observé était la fonction cardiaque mesurée par la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ou par la sévérité de la dyspnée.

### **3.2.1. Association entre concentration en vitamine B1 et risque cardiaque**

L'essai contrôlé randomisé de Keith *et al.* (38) publié en 2019 (voir ci-dessous), ne mettait pas en évidence de lien entre l'augmentation de la concentration sanguine en vitamine B1 et l'amélioration de la fonction cardiaque. En effet, il n'y avait pas de corrélation significative entre l'augmentation de concentrations intra-érythrocytaire en TPP et l'augmentation de FEVG entre la date d'inclusion et la date de fin de suivi à six mois (P de Spearman=-0,080, P=0,54). La supplémentation orale en vitamine B1 augmentait donc significativement les concentrations sanguines en vitamine B1 mais pas la fonction cardiaque.

### 3.2.2. Effet de la supplémentation en vitamine B1 sur le risque de complications cardiaques

#### Insuffisance cardiaque chronique

L'essai contrôlé randomisé de Keith *et al.* (38) publié en 2019, évaluait l'effet d'une supplémentation en vitamine B1 sur la fonction cardiaque de patients insuffisants cardiaques chroniques avec FEVG altérée, et pris en charge en ambulatoire. Entre 2010 et 2015, 69 patients ont été inclus, respectivement 34 dans le bras expérimental (supplémentation orale quotidienne en vitamine B1), et 35 dans le bras contrôle (placebo) et suivis pendant six mois. La randomisation était stratifiée sur le statut carenciel en vitamine B1 à l'inclusion, mesuré par CLHP intra-érythrocytaire et en appliquant les valeurs seuils définies par Mancinelli *et al.* (39) : une concentration en TPP intra-érythrocytaire inférieure à 180 nmol/L définissait un état de carence en vitamine B1. Le dosage du TPP était également réalisé à six mois de suivi afin de comparer les effets biologiques et cliniques de la supplémentation en vitamine B1. Le critère de jugement principal était la FEVG. Les critères de jugement secondaires étaient la qualité de vie (questionnaire) et la tolérance à l'effort (test de marche). Les caractéristiques initiales des patients étaient comparables entre les deux groupes, en particulier la concentration à l'inclusion en vitamine B1 et la FEVG. Un total de 12 patients (17,4 %) étaient carencés en vitamine B1 à l'inclusion. A six mois, après ajustement sur la FEVG à l'inclusion, la différence de FEVG entre les deux groupes était de 2,44 % (IC95 % : 0,03-4,80 et p-value=0,047). Les auteurs concluaient à une absence d'effets de la supplémentation en vitamine B1 sur la FEVG, la qualité de vie ou encore la tolérance à l'effort, et ce malgré une augmentation des concentrations plasmatiques en vitamine B1 dans le bras expérimental supplémenté. D'après les résultats de cette étude, monitorer la concentration en vitamine B1 chez les patients insuffisants cardiaques pris en charge en ambulatoire semble peu intéressant.

Un essai contrôlé randomisé canadien, THIAMINE-HF (40), dont le protocole a été publié en 2018, est en cours de réalisation/publication (NCT03228030). Il vise à étudier la causalité entre insuffisance cardiaque et carence en vitamine B1.

#### Insuffisance cardiaque aiguë

L'essai contrôlé randomisé de Smithline *et al.* (41) publié en 2019, évaluait l'effet d'une supplémentation en vitamine B1 sur la fonction cardiaque de patients hospitalisés en urgence pour insuffisance cardiaque aiguë. Un total de 130 patients ont été randomisés, respectivement 70 dans le bras expérimental (supplémentation en thiamine IV), et 60 dans le bras contrôle (placebo) et suivis pendant 30 jours. Le critère de jugement principal était la sévérité de la dyspnée, évalué par échelle visuelle analogique à J1, J2 et J30. Les critères de jugement secondaires étaient biologiques avec en particulier la concentration sanguine en vitamine B1, mesurée par CLHP sang total. Les résultats étaient exprimés en nmol/L/gramme d'hémoglobine ; un dosage inférieur à 66,5 nmol/L définissait un état de carence en vitamine B1. Les deux groupes ne présentaient pas de différence de concentration à l'inclusion en vitamine B1 ; en effet, un seul patient, appartenant au groupe expérimental, était carencé. L'étude ne mettait pas en évidence de bénéfice clinique lié à la supplémentation en vitamine B1, et ce malgré une augmentation des concentrations plasmatiques en vitamine B1 dans le bras expérimental supplémenté. Les auteurs concluaient à une absence d'effets de la supplémentation en vitamine B1 sur l'évolution clinique des patients en insuffisance cardiaque aiguë indemnes de carence en vitamine B1. D'après les résultats de cette étude, monitorer la concentration en vitamine B1 chez des patients hospitalisés en urgence pour insuffisance cardiaque aiguë semble peu utile.

### **Au total, en ce qui concerne le risque cardiaque,**

Cette analyse complémentaire de la littérature n'apporte pas d'éléments nouveaux quant à la réponse à la question 1 de cette évaluation.

Elle va aussi dans le sens d'une réponse négative à la question 2 de cette évaluation. En effet, les essais portant sur la supplémentation en vitamine B1 à visée curative n'utilisaient pas le dosage dans leur stratégie de prise en charge des patients insuffisants cardiaques.

## **3.3. Synthèse de la position du groupe de travail**

### **3.3.1. Préambule**

Pour rappel, la réponse *in extenso* des différents membres du groupe de travail (GT) se trouve en Annexe 5 (p. 66) et quatre experts étaient concernés par la partie clinique du questionnaire.

Pour rappel, le CNP de cardiologie n'a pas indiqué de noms de cardiologues susceptibles de participer au groupe de travail sur l'évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1. Il avait en effet indiqué ne pas avoir de compétences particulières dans ce domaine, les demandes de dosage de vitamine B1 demeurant selon lui exceptionnelles en cardiologie et limitées au cadre des cardiomyopathies par intoxication alcoolique aiguë. Par ailleurs, aucun cardiologue n'avait répondu à l'appel à candidatures.

### **3.3.2. Données issues de la littérature scientifique**

Le GT confirme l'absence d'études scientifiques ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenue de complications carentielles cardiaques.

Le GT confirme l'absence d'études scientifiques ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenue de complications carentielles cardiaques ; ainsi que l'absence d'études ayant comparé l'effet d'une supplémentation prescrite sans dosage de vitamine B1 à une supplémentation orientée par des dosages, sur le risque cardiaque de patients à risque de carence en vitamine B1.

Le GT confirme ainsi le fait que les données de littérature ne permettent pas de conclure quant à une valeur seuil de vitamine B1 consensuelle et cliniquement pertinente, ni à l'utilité clinique du dosage dans la stratégie de prise en charge diagnostique, préventive ou curative des patients à risque de carence en vitamine B1.

### **3.3.3. Données issues de la pratique clinique**

Un seul clinicien du GT s'est exprimé sur cette partie de l'évaluation portant sur vitamine B1 et risque cardiaque dans une population à risque de carence en vitamine B1.

Dans un contexte d'urgence, devant un tableau d'insuffisance cardiaque chez une population à risque de carence en vitamine B1, le dosage de la vitamine B1 ne semble pas nécessaire ni pour la stratégie diagnostique, ni pour la stratégie thérapeutique, les patients à risque étant supplémentés systématiquement. L'expert insiste sur deux populations à risque important : la femme enceinte et le patient alcoolique chronique.

**Au total, en ce qui concerne le risque cardiaque,**

La position du GT va, comme les données de la littérature, dans le sens d'une réponse négative aux questions 1 et 2 de cette évaluation.

## 4. Résultats de l'évaluation : toxicité de la vitamine B1

Ce chapitre du rapport d'évaluation porte sur les potentiels effets indésirables liés à une supplémentation en vitamine B1.

### 4.1. Caractéristiques et résultats des revues systématiques

La recherche de littérature n'a pas identifié de revues systématiques portant spécifiquement sur la toxicité d'une supplémentation en vitamine B1.

Les revues systématiques identifiées précédemment, portant sur la supplémentation en vitamine B1 dans la prévention ou le traitement des complications neurologiques ou cardiaques associées à une carence en vitamine B1, apportent cependant quelques éléments de réponse quant à la question de la toxicité de la vitamine B1.

Ainsi, Boulanger *et al.* (29) considéraient que compte tenu du profil d'innocuité favorable de la vitamine B1, la moindre suspicion clinique de complications carenciales neurologiques devrait imposer un traitement prophylactique ou curatif. Ils se basaient sur la revue générale de Thomson *et al.* de 2002 (42), qui estimait sur la période de 1970 à 1988 le taux de réactions anaphylactiques de 4 cas/1 million de personnes traitées avec vitamine B1 IV et de 1 cas/5 millions avec vitamine B1 IM.

À noter que Day *et al.* (32) pointaient eux le manque d'études sur les risques anaphylactiques de l'administration parentérale de vitamine B1, ce qui pourrait être un frein à la mise en place d'un traitement prophylactique ou curatif chez le patient alcoolique chronique (43).

### 4.2. Éléments complémentaires

Pour compléter l'analyse de la littérature dans le but d'apporter de nouveaux éléments par rapport aux revues systématiques, ont également été recherchés et analysés les essais contrôlés randomisés et les études observationnelles prospectives ou rétrospectives apportant des éléments de réponse quant à la toxicité de la vitamine B1.

La recherche de littérature a identifié trois essais contrôlés randomisés (44-46) et deux études observationnelles (47, 48). Les populations étudiées étaient des patients en état de choc septique (n=1 étude), des patients alcooliques chroniques (n=1 étude), des patients ayant subi une chirurgie gastro-intestinale (n=1 étude), des patients admis aux urgences (n=1 étude) ou encore tout patient hospitalisé ayant reçu une dose de vitamine B1 IV (n=1 étude).

L'intervention de ces études consistait en une supplémentation en vitamine B1, seule ou en association (vitamine C et hydrocortisone pour les patients en choc septique) qui était comparée à un traitement placebo, ou à l'hydrocortisone pour les patients en choc septique. La supplémentation en vitamine B1 n'était pas orientée par des dosages.

Fujii *et al.* (44) ont ainsi mené un essai contrôlé randomisé pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la vitamine C, vitamine B1 et hydrocortisone *versus* hydrocortisone seule chez des patients en choc septique. Entre 2018 et 2019, 216 patients en choc septique (sepsis de grade 3) ont été randomisés : 109 dans le bras expérimental (administration IV de vitamine C 1,5 g toutes les 6h, hydrocortisone 50 mg toutes les 6h, et vitamine B1 200 mg toutes les 12h), et 107 dans le bras contrôle (hydrocortisone 50 mg toutes les 6h) et suivis pendant 90 jours. Le critère de jugement principal était le temps avant administration de vasopresseurs. Concernant la sécurité du traitement, les auteurs rapportaient

deux effets indésirables dans le bras expérimental (hyperglycémie et surcharge de fluide) et un dans le groupe contrôle (saignement gastro-intestinal), et concluaient en une absence de survenue d'effets indésirables graves liés aux vitamines B1 et C.

Manzardo *et al.* (45) ont mené un essai contrôlé randomisé pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'administration de benfotiamine chez des patients alcooliques chroniques. L'hypothèse formulée par les auteurs était que l'administration de benfotiamine, de par son action sur le système nerveux central, pourrait entraîner une réduction de la consommation d'alcool chez les patients dépendants en améliorant le contrôle comportemental. Entre 2008 et 2011, 120 patients ont été randomisés, 60 dans le bras expérimental (supplémentation orale quotidienne en benfotiamine 600 mg), et 60 dans le bras contrôle (placebo) puis suivis pendant six mois. Le critère de jugement principal était la différence de consommation moyenne quotidienne d'alcool entre l'inclusion et la fin du suivi, et la consommation d'alcool totale. Le suivi était complet chez 53 % des patients du bras expérimental et 47 % du bras contrôle. Il n'y avait aucun effet indésirable grave observé. La fréquence des effets indésirables mineurs mesurés (tel que les troubles gastro-intestinaux, céphalée, urticaire) n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Molesmi *et al.* (46) ont mené un essai contrôlé randomisé pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la vitamine B1 dans la prévention du délirium postopératoire *versus* placebo chez des patients opérés pour chirurgie gastro-intestinale. Un total de 96 patients ont été randomisés : 48 dans le bras expérimental (administration de 200 mg de vitamine B1 IV), et 48 dans le bras contrôle (placebo). La confusion était évaluée deux fois par jours après l'opération. Les auteurs indiquaient qu'aucun effet indésirable n'était reporté pendant l'étude.

Wrenn *et al.* (48) ont évalué prospectivement la sécurité de la supplémentation en vitamine B1 IV sur 989 patients admis dans un service d'urgence et recevant de la vitamine B1 par voie parentérale (quel qu'en soit le motif). Un total de 1 070 doses de 100 mg IV en bolus ont été injectées et les effets indésirables étaient observés sur une période maximale de 12h après administration (jusqu'à la sortie du patient du service d'urgence). Un total de 1,1 % des patients (n=12) présentaient un effet indésirable, dont un prurit généralisé, le reste étant des irritations locales bénignes.

McLaughlin *et al.* (47) ont réalisé une étude rétrospective monocentrique sur la période 2015-2017 à partir des bases de données médico-administratives d'un hôpital de Boston, pour estimer l'incidence des effets indésirables associés à une administration IV de vitamine B1. Un total de 8 606 administrations ont été recensées chez 2 595 patients, dont 65 % par voie périphérique. Les doses étaient de 100 mg en bolus (88,4 % des administrations), 200 mg (5,0 %), 250 mg (6,4 %) ou 500 mg (0,2 %). Aucune réaction anaphylactique n'a été observée. Des réactions au niveau du site d'injection étaient décrites dans 0,3 % des administrations par voie périphérique (19 patients), telles que des phlébites ou infiltrations. Compte tenu de l'absence de réactions anaphylactiques quelle que soit la dose administrée, et la faible incidence des réactions locales, les auteurs concluaient à la sécurité de l'administration IV de thiamine à des doses allant jusqu'à 250 mg.

#### **Au total, en ce qui concerne la toxicité de la vitamine B1,**

Au total, malgré le peu de littérature identifiée traitant spécifiquement du profil de tolérance de la vitamine B1, celui-ci semble satisfaisant, notamment dans des études où la supplémentation n'est pas orientée par des dosages sanguins.

### 4.3. Synthèse de la position du groupe de travail

Aucun des cinq professionnels de santé cliniciens ayant répondu aux questions relatives à la toxicité de la vitamine B1, n'a rencontré de cas de toxicité de vitamine B1 dans sa pratique et expérience clinique, et ce quel que soit le mode d'administration (PO ou IV) ou le lieu d'exercice (ville ou hôpital).

#### **Au total, en ce qui concerne la toxicité de la vitamine B1,**

La position du GT, sur la base de l'expérience clinique de ses experts, confirme le profil de tolérance satisfaisant de la vitamine B1 quel que soit son mode d'administration.

## 5. Recommandations de bonne pratique et rapports d'évaluation technologique

Ce chapitre présente les éventuelles préconisations concernant le dosage de la vitamine B1, contenues dans les recommandations de bonne pratique (RBP) de sociétés savantes françaises et étrangères, ainsi que dans les rapports d'évaluation d'agences d'évaluation de technologies de santé, identifiés lors des recherches documentaires réalisées pour cette évaluation.

### 5.1. Recommandations françaises

La HAS n'a pas émis de recommandations spécifiques sur le dosage de la vitamine B1. Ce dosage est cependant évoqué dans certaines autres de ses recommandations :

#### ***Chirurgie de l'obésité : recommandations sur la prise en charge pré- et postopératoire (2009) (49)***

En pré-opératoire, la HAS recommande la réalisation d'un bilan nutritionnel et vitaminique comprenant les vitamines D, B1, B9, B12 (grade C, indiquant un faible niveau de preuve). Des dosages supplémentaires pourront être réalisés en cas de point d'appel clinique ou biologique, sans qu'ils soient précisés, et en cas de déficit, ceux-ci devront être corrigés avant l'intervention et des facteurs favorisant 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 matière 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 recommandation ne donne pas plus de précision quant à l'usage qui doit être fait du résultat de ce dosage, ou autrement dit quel est son impact dans la prise en charge thérapeutique.

#### ***Recommandation pour les femmes candidates en chirurgie bariatrique, grossesse et prise en charge post-partum après une chirurgie bariatrique (50)***

Le groupe BARIA-MAT a publié des recommandations nationales sur la prise en charge de la grossesse et du post-partum dans le contexte de la chirurgie bariatrique. Le dosage de la vitamine B1 y est recommandé systématiquement en début de grossesse (ou en pré-conceptionnel si la femme est vue avant la grossesse). Le dosage de la vitamine B1 doit être répété en cas de carence en début de grossesse et en cas de vomissements répétés au cours de la grossesse. Cette recommandation a été établie sur accord d'experts.

## 5.2. Recommandations européennes

### ***European Association for the Study of Obesity (EASO) : recommandations sur la prise en charge postopératoire des patients traités par chirurgie bariatrique (2017) (51)***

Selon ces recommandations, 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, indiquant un faible niveau de preuve ou une opinion d'experts), et ce en l'absence ou avant confirmation biologique. Une surveillance biologique régulière des carences nutritionnelles doit également être réalisée selon l'EASO, qui pour autant n'inclut pas le dosage de la vitamine B1 dans le 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).

### ***British Obesity & Metabolic Surgery Society (BOMSS) : recommandations sur la surveillance biologique en pré- et post-chirurgie bariatrique (2020) (52)***

En pré-opératoire, la BOMSS considère qu'il n'y a pas de preuves solides issues de la littérature permettant de recommander en routine le dosage de la thiamine.

En postopératoire, une supplémentation multivitaminique et minéraux est recommandée par la BOMSS 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 aussi être administrée pour les patients à risque d'encéphalopathie de Gayet Wernicke (vomissements prolongés, apport nutritionnel insuffisant, perte de poids rapide, consommation d'alcool élevée) selon cette société savante.

Ainsi, le dosage de la vitamine B1 ne fait pas partie du bilan biologique pré-opératoire recommandé par la BOMSS, ni du bilan postopératoire systématique ; le dosage doit être réalisé sur point d'appel clinique (vomissements prolongés, apport nutritionnel insuffisant, perte de poids rapide, consommation d'alcool élevée, signes neurologiques, œdèmes), après gastrectomie longitudinale, *bypass* gastrique ou dérivation biliopancréatique. Le niveau de preuve de cette préconisation est faible (grade D et accord d'experts). Elle s'appuie notamment sur les études de Aasheim *et al.*, Milone *et al.*, et Stroh *et al.*, qui font partie des études analysées dans le chapitre 2 (voir p. 22-24) de cette évaluation (27, 30, 31).

### ***European Federation of Neurological Society (EFNS) : recommandations sur le diagnostic, traitement et prévention de l'encéphalopathie de Gayet Wernicke (2010) (53)***

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 (accord d'experts). Elle identifie le test CLHP comme le plus précis pour évaluer le statut en vitamine B1 (accord d'experts). Elle s'appuie sur les publications de Tallasken *et al.* (20) et de Lu *et al.* (18), citées dans le contexte de ce rapport (voir p. 12).

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, indiquant une présomption scientifique).

Dans ces deux situations où elle retient le dosage de la vitamine B1, l'EFNS ne donne pas la valeur seuil signant une carence et n'explique pas à quoi sert le résultat de ce dosage dans la stratégie thérapeutique.

***European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) : recommandations sur la prise en charge nutritionnelle de la population gériatrique (2018) et sur la prise en charge nutritionnelle du patient cirrhotique (2019) (54, 55)***

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 (accord d'experts), en particulier dans les trois premiers jours, afin de supplémer les patients en cas de carence biologique, même modérée. La recommandation ne donne pas plus de précision quant aux valeurs seuils pertinentes.

Dans ses recommandations de 2019, la Société européenne de nutrition recommande chez le patient atteint de stéatohépatite alcoolique et chez le patient cirrhotique la supplémentation en vitamine B1, et ce sans diagnostic biologique préalable car selon elle, le dosage est coûteux et retarde 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 (accord d'experts). Elle indique qu'en cas de supplémentation multivitaminique à long terme, un monitoring biologique des concentrations sanguines en vitamines peut être utile pour éviter d'être délétère (elle ne précise cependant pas quelle(s) vitamine(s) précisément, ni les concentrations délétères).

***KCE (2020) : recommandation sur la chirurgie bariatrique en Belgique : organisation et paiement des soins avant et après chirurgie bariatrique (56)***

Le KCE, homologue belge de la HAS, dans son rapport d'évaluation de 2020 sur la prise en charge des patients bariatriques, ne recommande pas le dosage de la vitamine B1 en routine, mais dans des cas spécifiques telles que : une perte de poids rapide, des apports alimentaires insuffisants, des vomissements prolongés, une nutrition parentérale, une consommation excessive d'alcool, une neuropathie ou une encéphalopathie, un œdème ou une insuffisance cardiaque. Leur synthèse des recommandations en matière de supplémentation vitaminique ne tenait pas compte du résultat d'un dosage en vitamine B1.

### **5.3. Recommandations internationales**

***American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), The Obesity Society (TOS), American College of Endocrinology, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS), Obesity Medicine Association (OMA), and American Society of Anesthesiologists (ASA) : recommandations sur la chirurgie bariatrique et support nutritionnel péri-opératoire (2019) (57)***

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.

En pré-opératoire, tous les patients doivent bénéficier d'une évaluation nutritionnelle adaptée (grade A, indiquant un niveau de preuve élevé) selon ces recommandations, et le dosage sanguin de la vitamine B1 doit « être considéré », en particulier avant une chirurgie de type gastrique ou dérivation biliopancréatique (grade C, indiquant un faible niveau de preuve).

En postopératoire, le dépistage précoce d'un déficit en vitamine B1 (supposé par un dosage sanguin d'après la formulation de la recommandation) 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 risques pré-opératoires établis de carence en vitamine B1, les femmes, les afro-américains, les patients sans suivi nutritionnel après la chirurgie, les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, de neuropathie ou encéphalopathie, les patients ayant une faible prolifération bactérienne intestinale, les

vomissements prolongés, la nutrition parentérale (grade C). Les recommandations précisent que la malnutrition, la perte excessive et/ou rapide de poids et la consommation excessive d'alcool sont également des facteurs de risque de 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, et est mis au même plan que la supplémentation empirique. De plus, les patients présentant une carence présumée en vitamine B1 doivent être traités selon ces RBP, avant ou en l'absence de confirmation de carence, et suivis/évalués par la résolution des signes cliniques et symptômes.

Ces recommandations américaines sur la chirurgie bariatrique sont fréquemment citées (1 898 citations d'après Google Scholar pour la version de 2013), et il est important de noter qu'en matière de dosage de la vitamine B1, les recommandations émises s'appuient sur des pratiques cliniques empiriques ou des avis d'experts. Les références citées sont en effet des études observationnelles, rétrospectives ou prospectives, portant sur la prévalence du déficit en vitamine B1 en pré-opératoire ou postopératoire dans la population bariatrique. Ces études constituent ainsi une base scientifique limitée : (i) elles ne documentent pas la plupart du temps le seuil de dosage utilisé (58-62) ou (63) utilisent comme valeur seuil la borne inférieure des valeurs de référence déterminée en population saine (14) sans que la pertinence clinique de la valeur seuil du dosage dans une population à risque de carence, n'ait été étudiée ; (ii) elles ne s'intéressent pas à l'utilité clinique du dosage dans la prise en charge préventive, diagnostique ou thérapeutique des patients bariatriques.

Concernant la supplémentation vitaminique, ces recommandations américaines préconisent de compléter quotidiennement et au long cours, les patients en fer, folate et vitamine B1 *via* des compositions multivitaminiques (grade D, indiquant une absence de preuve scientifique ou une opinion d'experts).

À noter qu'une étude observationnelle prospective, celle d'Aron-Wisniewsky *et al.* (64) en 2016, portant sur le suivi post-chirurgie bariatrique, concluait même que l'orientation de la stratégie de supplémentation par un dosage étant selon eux coûteuse et consommatrice de temps.

***American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) : recommandations sur le support nutritionnel des patients hospitalisés (2016) et sur le syndrome de renutrition (2020) (65, 66)***

Dans ses recommandations de 2016 portant sur le support nutritionnel pour les patients adultes obèses hospitalisés, l'ASPEN recommande de rechercher une carence en vitamine B1 à la suite d'une chirurgie bariatrique de type *sleeve*, *bypass* et dérivation biliopancréatique (*Evidence Grade : Low*, consensus d'experts), en particulier avant injections glucosées ou nutrition parentérale. L'ASPEN note par ailleurs l'absence de consensus sur la supplémentation en micronutriments (dont la vitamine B1) après chirurgie bariatrique et précise qu'une fois normalisées, les concentrations plasmatiques doivent être monitorées annuellement (consensus d'experts). L'ASPEN ne précise cependant pas les valeurs devant entraîner une supplémentation vitaminique.

Dans ses recommandations de 2020 sur le syndrome de renutrition, cette même société savante indique que le dosage de la vitamine B1 n'est pas approprié pour orienter la prise en charge thérapeutique des patients admis aux urgences, la décision de compléter en vitamine B1 devant être prise sur la base de la clinique. En effet, l'ASPEN indique que le délai d'obtention des résultats biologiques, qui peuvent prendre plusieurs jours, n'est pas compatible avec l'urgence thérapeutique et donc la prise en charge d'un syndrome de renutrition. Elle indique que le dosage biologique peut être utile pour les soins ultérieurs des patients (sans précisions).

### **Endocrine Society : recommandations sur le suivi nutritionnel des patients après chirurgie bariatrique (2010) (67)**

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 préopératoire comme en postopératoire, est un dosage optionnel. Si nécessité (non explicitée) d'évaluer le statut en vitamine B1, elle préconise l'utilisation du test fonctionnel ETKA (sources non précisées).

### **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) (68)**

Dans ce rapport sur ce test, l'INESSS propose d'inscrire à son répertoire (c'est-à-dire de le rendre plus accessible au Québec), un test sanguin permettant une mesure quantitative de cinq vitamines hydrosolubles (B1, B2, B3, B6, C) par chromatographie liquide haute performance (HLPC) sur plasma. L'INESSS s'appuie sur les recommandations de la EFNS (voir ci-dessus, page 31) pour l'indication du dosage sanguin par CLHP (toute suspicion d'encéphalopathie de GW, avec dosage réalisé avant administration de vitamine B1) et sur une étude de Giorgi *et al.* (69) concernant la validité technique du dosage sanguin par CLHP. L'INESSS reconnaît ainsi 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 (effectuée sur la base de l'étude de Giorgi *et al.*) doit être complétée notamment avec l'utilisation d'échantillons cliniques (pas de précisions supplémentaires). Comme le précisent les auteurs, les données présentées dans ce rapport ne démontrent que la faisabilité de l'analyse par CLHP.

#### **Remarque :**

Le *National Health Service* britannique (NHS) a émis en 2019 des recommandations sur la supplémentation orale en vitamine B1 chez les patients alcooliques, en tenant compte notamment des directives du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) : le dosage de la vitamine B1 n'était pas mentionné (70). Les recommandations ne s'intéressaient qu'à la supplémentation seule et donc non orientée par le résultat d'un dosage préalable.

**Au total, la synthèse qui peut être tirée de l'analyse de ces recommandations et rapports d'évaluation quant au dosage de la vitamine B1 dans la population bariatrique (pré-opératoire, et en postopératoire pour les patients obèses bénéficiant d'une chirurgie bariatrique), est la suivante :**

	<b>Dosage vitamine B1 préopératoire</b>	<b>Dosage vitamine B1 post opératoire</b>
<b>HAS 2009</b>	Systématique	Non systématique (orienté par la clinique et le type chirurgie)
<b>EASO 2017</b>	-	Dosage non inclus dans le bilan biologique systématique
<b>BOMMSS 2020</b>	Non systématique	Non systématique (sur point d'appel clinique)
<b>NICE 2014</b>	-	-
<b>EFNS 2010</b>	-	Systématique
<b>ASMBS, AACE, TOSS 2019</b>	Systématique	Non systématique (fonction du niveau de risque clinique)
<b>ASPEN 2014</b>	-	A considérer
<b>Endocrine Society</b>	Non systématique	Non systématique
<b>KCE,2020</b>	Non systématique	Non systématique (orienté par la clinique et le type chirurgie)

Le sigle « - » indique que cette situation clinique n'a pas été abordée par la recommandation en question.

Les conclusions des recommandations sont hétérogènes mais tout de même réservées dans l'ensemble sur l'intérêt de doser la vitamine B1 en routine chez les patients bariatriques, en particulier pour le suivi postopératoire, dosage qui devrait être orienté par les points d'appels cliniques et le type de chirurgie dont bénéficient les patients.

**Dans les autres populations**, le petit nombre de recommandations identifiées et le faible apport de celles-ci quant aux questions d'évaluation, ne permettent pas d'en faire une synthèse globale.

**Quelle que soit la population, dans les cas où le dosage est recommandé de façon systématique**, les recommandations s'appuient sur une base scientifique limitée : elles sont fondées sur des pratiques cliniques empiriques et des avis d'experts. Elles ne précisent pas le seuil cliniquement pertinent de concentration sanguine en vitamine B1, ni l'intégration du résultat du dosage dans la prise en charge préventive ou thérapeutique des patients.

## 6. Synthèse du point de vue des parties prenantes

Pour rappel, le point de vue in extenso des différents organismes professionnels se trouve en Annexe 6 (p. 108).

**Concernant le contenu du rapport d'évaluation**, le CNP de neurologie, le CNP de médecine d'urgence, la Société nationale de médecine interne et le CNP d'hépatogastroentérologie, indiquent que le travail bibliographique effectué reflète bien l'état actuel des connaissances sur le sujet traité et que l'analyse réalisée dans ce rapport d'évaluation permet de mieux préciser l'utilité, limitée en routine, du dosage de la vitamine B1 plasmatique. Le CNP de biologie médicale confirme également l'absence de publications scientifiques ayant étudié le lien entre la concentration plasmatique en vitamine B1 et le niveau de risque de complications carenciales. Le CNP d'hépatogastroentérologie propose d'ajouter la revue systématique réalisée par Calderon-Ospina *et al.* sur le profil de tolérance des vitamines B, article additionnel en faveur du profil de tolérance satisfaisant de la vitamine B1 compte tenu de la littérature disponible (71)<sup>6</sup>.

Le CNP de neurologie précise que dans un contexte d'encéphalopathie de GW, les patients sont traités sans que les doses de vitamine B1 ne soient ajustées sur des critères autres que cliniques. Dans le cadre d'un traitement préventif, l'absence de consensus sur les critères biologiques d'une carence en vitamine B1 ne permet pas selon lui d'utiliser le dosage de la vitamine B1 pour guider la stratégie de traitement préventif. Le CNP de neurologie estime cependant que le dosage de la vitamine B1 est utile pour confirmer un diagnostic face à un trouble neurologique pouvant être causé par différentes étiologies, ainsi que pour s'assurer de la compliance d'un traitement vitaminique chez les patients pour lesquels il est prescrit, position partagée par le CNP de gériatrie.

Le CNP de gériatrie rappelle que les complications d'une carence en vitamine B1 sont graves, entraînent une perte d'autonomie parfois majeure avec une dégradation de la qualité de vie, et sont donc responsables d'un coût humain et financier important. De plus, selon ce CNP, la fréquence de ces complications va probablement augmenter, principalement en raison de l'augmentation du nombre de personnes bénéficiant d'une chirurgie bariatrique et de l'augmentation du nombre de personnes âgées à risque de dénutrition.

Le CNP de médecine d'urgence confirme que le dosage de la vitamine B1 n'est pas utilisé aux urgences pour guider les prescriptions de supplémentation en vitamine B1 qui elles sont très fréquentes.

**Concernant la conclusion du rapport d'évaluation**, le CNP d'hépatogastroentérologie, la SOFFCO-MM et le CNP de biologie médicale, ne sont que partiellement d'accord avec les conclusions formulées dans le rapport transmis pour relecture, car ils estiment que le dosage de la vitamine B1 peut avoir une utilité dans certaines circonstances, sans cependant apporter d'éléments probants additionnels pour étayer ce point de vue.

Ainsi, le CNP d'hépatogastroentérologie indique que le dosage peut aider à la prise en charge en cas de valeur très basse car selon lui, le traitement des patients diffère selon que la concentration plasmatique en vitamine B1 soit effondrée ou sub-normale, ceci en particulier pour le diagnostic, l'initiation du

---

<sup>6</sup> A noter que cette revue systématique porte essentiellement sur les vitamines B6 et B12 en ciblant certains de leurs effets indésirables potentiels.

traitement et le suivi des patients concernés par les situations cliniques suivantes : les atteintes neurologiques sévères, l'insuffisance cardiaque, la chirurgie bariatrique en l'absence de traitement préventif, les dénutritions sévères et les patients en nutrition parentérale exclusive où le risque de carence et de carence sévère est parfois élevé surtout en cas de non-supplémentation systématique. À noter que dans cette réponse, ne sont pas définies, même approximativement, les concentrations « très basses », « effondrées » et « sub-normales », et que s'agissant de l'insuffisance cardiaque, le CNP de cardiologie n'a pas répondu à notre questionnaire, ne s'estimant pas compétent sur le sujet.

La SOFFCO-MM suggère que le dosage de la vitamine B1 pourrait être utilisé dans certaines circonstances, en particulier : en cas de conditions sociales précaires, suivi impossible ou difficile, grossesse, vomissements après chirurgie bariatrique ; et en cas d'initiation à la supplémentation à visée curative ou préventive.

Le CNP d'hépatogastroentérologie et la SOFFCO-MM évoquent également l'impact financier pour ces patients de la non-prise en charge de cet acte.

Par le biais de ce questionnaire, le CNP de biologie médicale, après avoir consulté quelques-uns de ses membres, a proposé des réponses aux questions d'évaluation. Il estime ainsi que pour tenir compte des différences entre les techniques de dosage et les laboratoires, un seuil de 60 nmol/L de sang total pourrait être retenu comme un seuil de carence consensuel pour la vitamine B1, fixant ainsi une valeur légèrement inférieure aux valeurs basses de concentration indiquées par les kits commercialisés (67 nmol/L) ou certaines publications (70 nmol/L) (18). Ce seuil pourrait selon le CNP être légèrement modulé en fonction du laboratoire, de sa population de patients et de la technique utilisée. Le CNP de biologie médicale propose également que le dosage de la vitamine B1 pourrait être utilisé pour éliminer des diagnostics différentiels et confirmer un diagnostic clinique, prenant l'exemple de l'insuffisance cardiaque. Il confirme par ailleurs l'absence de consensus quant aux posologies à délivrer dans le cadre d'une supplémentation en vitamine B1. Dans le cas du suivi d'une supplémentation au long court, comme pour la chirurgie bariatrique, le CNP estime que le dosage pourrait permettre de vérifier si les concentrations sanguines sont dans les limites attendues et alors de conserver la même posologie ou bien de l'augmenter en cas de carence, ou de veiller à une meilleure observance du patient.

Enfin, ces trois CNP avertissent sur les conséquences potentielles d'un non-remboursement du dosage de la vitamine B1 : un non-dosage pouvant entraîner selon eux une perte de chance pour les patients ; ou bien un risque d'augmentation des hospitalisations de jours pour réaliser le dosage de la vitamine B1 en milieu hospitalier pour le suivi des patients, faute de prise en charge en ville.

Le CNP de gériatrie indique que la gravité des complications de la carence en vitamine B1 n'est pas assez soulignée dans les conclusions du rapport et qu'il ne faudrait pas que le message retenu soit le suivant : « il n'est pas utile de doser la vitamine B1, donc la carence en vitamine B1 n'est pas un sujet important » ; car il est bien sûr faux. Il semble alors important pour ce CNP d'insister sur la nécessité de supplémenter les patients à risque carentiel, le risque de toxicité étant très faible aux posologies de vitamine B1 habituellement proposées.

À noter que le CNP de neurologie indique lui que les conclusions du rapport permettent de mieux préciser l'utilité, limitée en routine, du dosage de la vitamine B1 plasmatique ; et que la Société nationale de médecine interne anticipe quant à elle un faible impact des conclusions du rapport sur la prise en charge médicale actuelle tant diagnostique que thérapeutique.

## 7. Conclusion générale

L'objectif de cette évaluation était de préciser les situations cliniques pour lesquelles la mesure de la concentration sanguine de la vitamine B1 est cliniquement utile.

Pour ce faire, le cadrage de l'évaluation prévoyait d'évaluer l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 en considérant successivement les deux questions suivantes :

- ➔ 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 cadrage prévoyait également que le dosage de la vitamine B1 serait considéré si une réponse positive à chacune de ces questions était obtenue, sur la base des éléments recueillis au cours de l'évaluation.

Pour compléter ces deux questions, deux autres points ont été investigués : d'une part la toxicité de la vitamine B1 et d'autre part les éventuelles préconisations des recommandations de bonne pratique quant au dosage de cette vitamine.

En préliminaire de cette conclusion, trois points sont à rappeler :

1. pour évaluer le statut en vitamine B1, c'est le dosage sang total des concentrations en TPP par chromatographie liquide haute performance (CLHP) qui est habituellement réalisé ;
2. l'objectif de ce travail n'était pas de définir les indications de la supplémentation en vitamine B1 ;
3. compte tenu des critères de sélection de la bibliographie, seuls les risques carenciels suivants ont été analysés : encéphalopathie de Gayet-Wernicke, syndrome de Korsakoff-démence, neuropathies périphériques, béribéri, insuffisance cardiaque, et ce pour les principales situations cliniques à risque de carence en vitamine B1 : l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque.

En réponse à la question d'évaluation n°1, l'analyse de la littérature identifiée et sélectionnée ainsi que la position des experts du GT, indiquent l'absence de valeur seuil consensuelle et cliniquement pertinente pour définir un état de carence en vitamine B1. La réponse à la question 1 de cette évaluation est donc négative.

En réponse à la question d'évaluation n°2, l'analyse de la littérature identifiée et sélectionnée indique l'absence d'études ayant comparé l'effet d'une supplémentation prescrite sans dosage de vitamine B1 à une supplémentation orientée par des dosages, que ce soit pour le risque neurologique et/ou pour le risque cardiaque de patients carencés en vitamine B1. Les experts du GT considèrent cependant que, malgré l'absence de valeur seuil consensuelle et de données probantes, le dosage de la

vitamine B1 peut être utile en pratique clinique, pour déterminer l'étiologie de certaines pathologies neurologiques, et pour l'initiation d'une supplémentation en vitamine B1 à visée préventive ou curative, en particulier dans des contextes médico-sociaux difficiles afin d'améliorer l'adhésion au traitement et son observance chez les patients les plus précaires qui constituent des populations particulièrement à risque de carence en vitamine B1. La réponse à la question 2 de cette évaluation est donc positive, basée sur position d'experts.

Par ailleurs, en ce qui concerne la toxicité de la vitamine B1, le peu de littérature identifiée et la position des experts du groupe de travail indiquent que le profil de tolérance de la vitamine B1 semble satisfaisant et ce que quels que soient le mode d'administration (PO, IM, IV) et le protocole de supplémentation. De plus, les recommandations de bonne pratique et rapports d'évaluation technologique analysés, et portant majoritairement sur la population bariatrique, sont hétérogènes et réservés dans l'ensemble sur l'intérêt de doser la vitamine B1 en routine chez ces patients.

**Par conséquent, l'ensemble des données recueillies lors de cette évaluation ne permettent pas de déterminer une utilité clinique suffisante du dosage de vitamine B1 justifiant sa prise en charge par la collectivité.**

Les complications de la carence en vitamine B1 sont graves ; il convient donc d'être attentif aux situations à risque et aux signes cliniques de carence, en vue d'une supplémentation systématique empirique en vitamine B1, le risque de toxicité étant faible comme indiqué dans ce rapport.

Les organismes professionnels sollicités pour la relecture de ce rapport n'ont pas signalé d'éléments manquants concernant l'analyse de la littérature réalisée pour ce rapport. Ils approuvent donc, pour la plupart, la conclusion formulée par la HAS. Trois ont cependant suggéré une conclusion en faveur de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 dans certaines situations, principalement pour déterminer l'étiologie de certaines pathologies neurologiques et afin de permettre une prise en charge financière et éviter une perte de chance pour les patients concernés, sans cependant apporter de données probantes additionnelles sur la pertinence clinique d'un seuil, ni sur des schémas thérapeutiques définis selon les résultats du dosage de la vitamine B1. Lors de cette sollicitation, le CNP de biologie médicale a proposé une réponse à la première question de l'évaluation, celle portant sur la valeur seuil définissant un état de carence en vitamine B1. Le CNP de gériatrie a insisté sur la gravité des complications carenciales, coûteuses d'un point de vue humain et financier.

En perspective, les données recueillies lors de cette évaluation indiquent qu'une homogénéisation des pratiques serait souhaitable (notamment le recours aux mêmes méthodes de dosage et à une méthode de calibration commune). De plus, des études validant la pertinence clinique d'une valeur seuil, et comparant l'efficacité d'une supplémentation vitaminique guidée ou non par le résultat d'un dosage de la vitamine B1 sont nécessaires pour acquérir des données probantes permettant de répondre aux deux questions posées par cette évaluation, et donc de définir les indications dans lesquelles le dosage de la vitamine B1 aurait une utilité clinique, comme par exemple pour les patients obèses en chirurgie bariatrique. À défaut de telles études, certaines réponses pourraient être consensuellement apportées par les professionnels sur la base de leur expertise collective (biologique et clinique), comme ce qu'a initié le CNP de biologie médicale, par une méthode adaptée permettant de les recueillir (consensus formalisé d'experts, recommandations par consensus formalisé...).

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Equations de recherche bibliographique	51
Annexe 2.	Grille AMSTAR 2	55
Annexe 3.	Analyse de la qualité des revues systématiques selon la grille AMSTAR 2	58
Annexe 4.	Questionnaire GT	59
Annexe 5.	Réponses individuelles des experts du groupe de travail	66
Annexe 6.	Réponses des parties prenantes	108

## Annexe 1. Equations de recherche bibliographique

<b>Contexte</b>	Sources : <i>Medline + Embase ; Période : 01/2000 – 01/2021</i>
<b>Thème : Dosage</b>	(Thiamine/cerebrospinal fluid OR Thiamine/analysis OR Thiamine/blood OR Thiamine/urine)/de OR ((Thiamine! OR Thiamine Deficiency!/diagnosis)/de maj) AND (Urinalysis! OR Urine OR Blood Analysis! OR Blood! OR Vitamin Blood Level OR Cerebrospinal Fluid OR Cerebrospinal Fluid Analysis)/de maj) OR ((thiamin* OR vitamin B1)/ti AND (concentration OR quantification* OR measurement* OR status OR assay OR monitoring OR blood OR urin* OR plasma OR serum OR cerebrospinal fluid)/ti) AND (Sensitivity and Specificity OR Limit of Detection! OR Gold Standard OR Standard OR Predictive Value OR False Positive Result OR False Negative Result OR Observer Variation OR Reproducibility OR Evaluation Study)/de maj OR (Sensitivity and Specificity! OR Limit of Detection OR Reference Standards!) OR Predictive Value of Tests OR False Positive Reactions OR False Negative Reactions OR Reproducibility of Results! OR Observer Variation OR Evaluation Studies)/de OR (false negative* OR false positive* OR predictive value* OR prognostic value*)/ti,ab OR (prognosis OR reliabilit* OR reliable OR reproducibility OR sensibility OR sensitiv* OR specific* OR efficient OR effective* OR accuracy OR evaluat* OR feasible OR feasibility OR performance*)/ti
<b>Thème : Toxicité</b>	((Thiamine! OR Thiamine!)/de maj OR (thiamin* OR vitamin B1/ti) AND ((Adverse Drug Reaction! OR Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions!)/de maj OR (adverse OR side OR adverse OR toxicity)/ti) OR (Thiamine/adverse effects OR Thiamine/toxicity OR Thiamine!/adverse drug reaction OR Thiamine!/drug toxicity)/de maj

<b>Contexte</b>	Sources : <i>Medline + Embase ; Période : 01/2000 – 01/2021</i>
<b>Thème : Recommandations de sociétés savantes ou d'agences HTA</b>	(Thiamine! OR Thiamine Deficiency!)/de OR (thiamin* OR vitamin B1 OR thiamin* deficienc* OR vitamin B1 deficienc*)/ti,ab OR (thiamin* OR vitamin B1)/if AND (consensus OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR (Health Planning Guidelines OR Consensus Development OR Practice Guideline)/de OR (Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Guideline OR Practice Guideline)/pt

<b>Évaluation</b>	Sources : <i>Medline + Embase ; Période : 01/2000 – 01/2021</i>
<b>Thème : Dosage de la vitamine B1 et risque de complications carencielles</b>	Thiamine Deficiency/complication*/de OR ((Wernicke Encephalopathy OR Heart Failure!)/de maj AND (Thiamine Deficiency! OR Thiamine Deficiency!)/de) OR ((vitamin B1 OR thiamin*)/ti AND (complication* OR neurotoxicity OR neurodegenerative OR beriberi OR wernick OR alcoholic syndrome* OR heart failure OR cardiac insufficienc*)/ti) AND (Thiamine/cerebrospinal fluid OR Thiamine/analysis OR Thiamine/blood OR Thiamine/urine)/de OR ((Thiamine! OR Thiamine Deficiency!/diagnosis)/de maj) AND (Urinalysis! OR Urine OR Blood Analysis! OR Blood! OR Vitamin Blood Level OR Cerebrospinal Fluid OR Cerebrospinal Fluid Analysis)/de maj) OR ((thiamin* OR vitamin B1)/ti AND (concentration OR quantification* OR measurement* OR status OR assay OR monitoring OR blood OR urin* OR plasma OR serum OR cerebrospinal fluid)/ti)  <b>Recherche complémentaire</b> (Thiamine Deficiency/complication" OR Thiamine Deficiency/complications)/de OR ((Peripheral Neuropathy OR Beriberi OR Wernicke Encephalopathy OR Heart Failure! OR Peripheral Nervous System Diseases!)/de AND Thiamine Deficiency!)/de

OR  
((vitamin B1 OR thiamin\*)/ti AND (complication\* OR neuropath\* OR beriberi OR wernicke OR heart failure OR cardiac failure OR cardiac insufficienc\*)/ti)

Recherche complémentaire

((Korsakoff Syndrome ! OR Korsakoff psychosis)/de AND Thiamine Deficiency !/de) OR ((vitamin B1 OR thiamin\*)/ti AND (Korsakoff OR Wernicke-Korsakoff)/ti)

de : descriptor ; de maj : descripteur majoré ; ti : title ; ab : abstract ; ! : explosion du terme générique ; if : mot clé auteur

## Sites consultés

Dernière consultation : juin 2020

- Association Française d'Étude et de Recherche sur l'Obésité
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef
- Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
- Expertise collective de l'INSERM
- Fédération française de nutrition
- Société française d'endocrinologie – SFE
- Société Française et Francophone de Chirurgie de l'Obésité et des Maladies Métaboliques
- Société Française de Médecine Générale
- Société française de nutrition
- Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme
- Société Francophone Vitamines et Biofacteurs
- Société Nationale Française de Gastro-Entérologie – SNFGE
  
- *Academy of Nutrition and Dietetics*
- *Adelaide Health Technology Assessment – AHTA*
- *Agency for Care Effectiveness*
- *Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*
- *Alberta Medical Association*
- *Allied Health Evidence*
- *Alberta Health - HTA provincial reviews*
- *American Association of Clinical Endocrinologists*
- *American College of Gastroenterology – ACG*
- *American College of Physicians – ACP*
- *American Gastroenterological Association – AGA*
- *American Geriatrics Society*
- *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery*
- *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*
- *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network*
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical*

- *BMJ Best Practice*
- *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*
- *British Columbia Guidelines*
- *British Geriatrics Society*
- *British Obesity and Metabolic Surgery Society*
- *British Pharmaceutical Nutrition Group*
- *British Society of Gastroenterology*
- *British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*
- *California Technology Assessment Forum – CTAF*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*
- *Canadian Task Force on Preventive Health Care*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE*
- *Centre for Clinical Effectiveness – CCE*
- *Centers for Disease Control and Prevention – CDC*
- *Centre for Effective Practice*
- *Centre for Reviews and Dissemination databases*
- *CMA Infobase*
- *Cochrane Library*
- *Endocrine Society*
- *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*
- *European Geriatric Medicine Society*
- *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism*
- *European Society of Endocrinology*
- *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*
- *Euroscan*
- *GeriatricsCareOnline.org*
- *Gerontological Society of America*
- *Guidelines International Network – GIN*
- *Health Services Technology Assessment Text – HSTAT*
- *Health Technology Wales*
- *Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES*
- *Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS*
- *Institute for Health Economics Alberta – IHE*
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA*
- *Malaysian Health Technology Assessment Section – MaHTAS*
- *McGill University Health Centre / Technology Assessment Unit*
- *Medical Services Advisory Committee – MSAC*
- *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA*
- *National Health and Medical Research Council – NHMRC*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*
- *New Zealand Guidelines Group – NZGG*

- *NHS Evidence*
- *NHS Innovation Observatory*
- *North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*
- *Nutrition Society*
- *Obesity Medicine Association*
- *Obesity Society*
- *Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC*
- *Public Health Agency of Canada*
- *Scottish Health Technologies Group*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Tripdatabase*
- *United European Gastroenterology*
- *U.S. Preventive Services Task Force*
- *Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*
- *Veterans Affairs (VA) Evidence-based Synthesis Program (ESP)*
- *Washington Health Care Authority*
- *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*
- *World Gastroenterology Organisation – WGO*

## Annexe 2. Grille AMSTAR 2

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?		
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Population</li> <li><input type="checkbox"/> Intervention</li> <li><input type="checkbox"/> Comparator group</li> <li><input type="checkbox"/> Outcome</li> </ul>	<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?		
<p>For Partial Yes:</p> <p>The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> review question(s)</li> <li><input type="checkbox"/> a search strategy</li> <li><input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</li> <li><input type="checkbox"/> a risk of bias assessment</li> </ul>	<p>For Yes:</p> <p>As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, and</li> <li><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</li> <li><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> Partial Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Explanation for including only RCTs</li> <li><input type="checkbox"/> OR Explanation for including only NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> OR Explanation for including both RCTs and NRSI</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)</li> <li><input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy</li> <li><input type="checkbox"/> justified publication restrictions (eg, language)</li> </ul>	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> searched the reference lists/bibliographies of included studies</li> <li><input type="checkbox"/> searched trial/study registries</li> <li><input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field</li> <li><input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature</li> <li><input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> Partial Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include</li> <li><input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder selected by one reviewer</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies</li> <li><input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 per cent), with the remainder extracted by one reviewer</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>

<b>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</b>		
<p>For Partial Yes:</p> <input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full text form but excluded from the review	<p>For Yes, must also have:</p> <input type="checkbox"/> justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<b>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</b>		
<p>For Partial Yes (ALL the following):</p> <input type="checkbox"/> described populations <input type="checkbox"/> described interventions <input type="checkbox"/> described comparators <input type="checkbox"/> described outcomes <input type="checkbox"/> described research designs	<p>For Yes, should also have ALL the following:</p> <input type="checkbox"/> described population in detail <input type="checkbox"/> described intervention and comparator in detail (including doses where relevant) <input type="checkbox"/> described study's setting <input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<b>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</b>		
<p>RCTs</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB from</p> <input type="checkbox"/> unconcealed allocation, and <input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all cause mortality)	<p>For Yes, must also have assessed RoB from:</p> <input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, and <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
<p>NRSI</p> <p>For Partial Yes, must have assessed RoB:</p> <input type="checkbox"/> from confounding, and <input type="checkbox"/> from selection bias	<p>For Yes, must also have assessed RoB:</p> <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, and <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs
<b>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</b>		
<p>For Yes</p> <input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</b>		
<p>RCTs</p> <p>For Yes:</p> <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<p>NRSI</p> <p>For Yes:</p> <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</li> <li><input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</li> </ul>	<input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<b>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</b>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</li> <li><input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<b>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</b>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</li> <li><input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</b>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results</li> <li><input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</b>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted
<b>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</b>	
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR</li> <li><input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

### Annexe 3. Analyse de la qualité des revues systématiques selon la grille AMSTAR 2

AMSTAR 2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	SCORE
Oudman 2019	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui partiel	Non	Non	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse	Oui	Non	Pas de méta-analyse	Oui	Très faible
Oudman 2018	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse	Non	Non	Pas de méta-analyse	Oui	Très faible
Boulangier 2015	Oui	Non	Non	Non (une seule base)	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse	Non	Oui	Pas de méta-analyse	Non	Très faible
Kroll 2015	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse	Oui	Non	Pas de méta-analyse	Oui	Très faible
Asheim 2008	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse	Oui	Non	Pas de méta-analyse	Oui	Très faible
Milone 2014	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse	Non	Non	Pas de méta-analyse	Oui	Très faible
Stroh 2014	Oui	Non	Non	Oui partiel (pas de liste)	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse	Non	Non	Pas de méta-analyse	Non	Très faible
Day 2004	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Moyen
DiNicolantonio 2013, july	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Pas de méta-analyse	Pas de méta-analyse	Oui	Non	Pas de méta-analyse	Oui	Très faible
DiNicolantonio 2013, winter	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Très faible
Jain	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Moyen

## Annexe 4. Questionnaire GT

### Évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1

**Octobre 2020**

La HAS vous remercie d'avoir accepté de participer en tant qu'expert au groupe de travail pour l'évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1.

La position des experts de ce groupe de travail servira, avec les faits issus de l'analyse critique de la littérature, à fonder les conclusions de la HAS.

Compte tenu du contexte sanitaire rendant difficile une réunion physique, nous avons fait le choix de recueillir votre position argumentée et indépendante par questionnaire, adressé à chacun des experts retenus pour participer à cette évaluation.

Nous vous demandons s'il vous plaît de nous retourner vos réponses au plus tard le 28 octobre 2020.

Une synthèse de vos réponses sera rédigée par la HAS et intégrée au rapport d'évaluation. Jusqu'à publication de celui-ci, le questionnaire qui vous est transmis, vos réponses et leur synthèse demeurent strictement confidentiels.

Une version complète du rapport d'évaluation sera envoyée aux organismes professionnels pour relecture avant sa validation finale et sa publication.

## QUESTIONNAIRE

Veillez noter que l'ensemble des experts du groupe de travail a reçu ce même questionnaire ; en fonction de votre domaine d'expertise, vous pouvez donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre.

Nous vous demandons de bien vouloir argumenter vos réponses, en citant le cas échéant les publications sur lesquelles votre argumentaire s'appuie.

### Méthodes de dosage

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) permet de mesurer la concentration en vitamine B1 dans le sang, soit par le dosage de la forme TPP de la vitamine B1, soit par le dosage de l'ensemble de ses dérivés phosphorilés, dans le sang total ou en intra-érythrocytaire. En France, deux kits de dosage CLHP sang total semblent être utilisés majoritairement par les laboratoires de biologie médicale : un kit commercialisé par Chromsystem et un kit commercialisé par Recipe. La détection est faite par fluorescence ou par spectrométrie de masse.

**Q0** Confirmez-vous l'état actuel des pratiques en France ?

Réponse :

**Q1a** Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ou de données permettant d'apprécier les performances analytiques de ces deux kits de dosage utilisés en France ?

**Q1b** Quel est votre avis personnel concernant les méthodes de dosage utilisées en France d'un point de vue analytique (variabilité, reproductibilité) ?

Réponse :

**Q2** Auriez-vous connaissance de données, en particulier via l'assurance qualité des laboratoires de biologie médicale, sur lesquelles l'évaluation pourrait s'appuyer pour mesurer les conséquences des variations de pratique (si elles existent) sur les résultats fournis par les laboratoires en France ?

Réponse :

**Q3** Avez-vous des commentaires à faire sur les méthodes de dosage de la vitamine B1 utilisées en France ?

Réponse :

## Valeur(s) seuil(s) utilisée(s) pour définir un état de carence en vitamine B1

Après analyse de la littérature scientifique, la détermination des valeurs de référence pour la concentration en vitamine B1 semble être encore aujourd'hui un sujet de débat. La borne inférieure des valeurs de référence en population saine est généralement prise comme seuil pour identifier les personnes carencées en vitamine B1. Cependant, aucune étude s'intéressant au lien entre la concentration du paramètre sanguin et le niveau de risque de survenue de complications neurologiques ou cardiaques, n'a été identifiée. La pertinence clinique des valeurs de référence utilisées en pratique ne peut donc pas être démontrée sur cette base.

En France, deux kits de dosage CLHP sang total sont majoritairement utilisés par les laboratoires de biologie médicale, ce qui réduit *a priori* l'hétérogénéité des valeurs seuils utilisées en France. Les valeurs de référence de ces kits sont les suivantes : 66,5 et 200 nmol/L sang total.

### Q4 Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenue de complications carenciales ? (neurologiques ou cardiaques)

*Autrement dit, auriez-vous connaissance d'études qui permettent de conclure qu'en dessous d'une certaine valeur (connue) de concentration sanguine en vitamine B1, le risque de complications neurologiques ou cardiaques augmente significativement.*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Une méthode classique pour déterminer les valeurs de référence (ou valeurs normales) 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).

### Q5 Que pensez-vous de la pertinence clinique de ces valeurs seuils définies à partir des valeurs de référence en population saine ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

### Q6 Dans votre pratique clinique, quel(s) seuil(s) utilisez-vous ?

*Autrement dit, quelle valeur seuil ? et comment est-elle définie ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

### Q7 Avez-vous d'autres commentaires à faire sur ce(s) seuil(s) ?

Réponse :

## Toxicité de la vitamine B1

Après analyse de la littérature scientifique disponible, il semblerait que la survenue d'effet(s) indésirable(s) grave(s) associé(s) à une supplémentation en vitamine B1 soit rare(s). Quelques cas d'anaphylaxie ont été décrits lors de l'administration parentérale (IV ou IM) de vitamine B1. L'administration de vitamine B1 semble présenter un profil de tolérance satisfaisant.

**Q8** Avez-vous des commentaires à faire sur l'éventuelle toxicité de la vitamine B1 et sur la sécurité de son administration (IV, IM ou PO) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

## Supplémentation en vitamine B1

Les seules études comparatives identifiées par la recherche de littérature, portant sur la supplémentation en vitamine B1 dans une population à risque de carence, évaluent l'effet d'une supplémentation systématique empirique *versus* un traitement placebo. Aucune étude identifiée ne s'est intéressée à la place du dosage dans la stratégie de supplémentation en vitamine B1 à visée préventive ou curative.

**Q9** Auriez-vous connaissance d'études scientifiques comparant l'effet d'une supplémentation prescrite sans dosage de vitamine B1 à une supplémentation orientée par des dosages, sur le risque neurologique ou cardiaque de patients à risque de carence en vitamine B1 ?

Réponse :

## Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies neurologiques

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q10** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, de syndrome de Korsakoff, de neuropathie périphérique, ou de béribéri dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q11** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q12** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies neurologiques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications neurologiques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q13** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies neurologiques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q14** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q15** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

## Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies cardiaques

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q16** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q17** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q18** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies cardiaques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications cardiaques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q19** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies cardiaques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q20** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q21** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

### Commentaires libres

**Q22** Avez-vous d'autres informations qu'il vous semble utile de nous communiquer pour cette évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q23** Avez-vous des commentaires à faire sur le contenu et la forme du rapport d'évaluation provisoire qui vous a été communiqué ? (lisibilité, complétude, références manquantes..)

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

## Annexe 5. Réponses individuelles des experts du groupe de travail

Dr Régine Minet-Quinard, biologiste médical, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand (63)

### Méthodes de dosage

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) permet de mesurer la concentration en vitamine B1 dans le sang, soit par le dosage de la forme TPP de la vitamine B1, soit par le dosage de l'ensemble de ses dérivés phosphorilés, dans le sang total ou en intra-érythrocytaire. En France, deux kits de dosage CLHP sang total semblent être utilisés majoritairement par les laboratoires de biologie médicale : un kit commercialisé par Chromsystem et un kit commercialisé par Recipe. La détection est faite par fluorescence ou par spectrométrie de masse.

#### Q0 Confirmez-vous l'état actuel des pratiques en France ?

*Réponse : À ma connaissance, les deux kits de dosage utilisés majoritairement par les laboratoires de biologie médicale en France sont commercialisés par Chromsystem et Recipe. D'après les résultats d'assurance qualité, d'autres techniques (techniques maison ?) sont utilisées. Toutefois, la spécialité des laboratoires (recherche, biologie médicale, vétérinaire...) les utilisant n'est pas précisée.*

#### Q1a Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ou de données permettant d'apprécier les performances analytiques de ces deux kits de dosage utilisés en France ?

#### Q1b Quel est votre avis personnel concernant les méthodes de dosage utilisées en France d'un point de vue analytique (variabilité, reproductibilité) ?

*Réponse : HOAD KE et coll. ont étudié les performances analytiques des méthodes de dosage de la vitamine B1, en particulier celle du kit Chromsystem, à partir des résultats d'assurance qualité du programme Royal College of Pathologists of Australia.*

*Du fait de l'accréditation des LBM selon la norme ISO15189, les laboratoires utilisent majoritairement un des deux kits commerciaux, ce nombre limite de technique permet une standardisation des méthodes.*

*Les CV de reproductibilité sont généralement inférieurs à 15 % (interlaboratoire) et inférieurs à 10 % en intralaboratoire : ces valeurs de CV sont satisfaisantes pour ce type de paramètre.*

#### Q2 Auriez-vous connaissance de données, en particulier via l'assurance qualité des laboratoires de biologie médicale, sur lesquelles l'évaluation pourrait s'appuyer pour mesurer les conséquences des variations de pratique (si elles existent) sur les résultats fournis par les laboratoires en France ?

*Réponse : Pour évaluer les différences de pratique, il est intéressant de connaître les types de calibration (interne et/ou externe) et de dérivation (pré- ou post-colonne).*

**Q3** | **Avez-vous des commentaires à faire sur les méthodes de dosage de la vitamine B1 utilisées en France ?**

Réponse :

**Valeur(s) seuil(s) utilisée(s) pour définir un état de carence en vitamine B1**

Après analyse de la littérature scientifique, la détermination des valeurs de référence pour la concentration en vitamine B1 semble être encore aujourd'hui un sujet de débat. La borne inférieure des valeurs de référence en population saine est généralement prise comme seuil pour identifier les personnes carencées en vitamine B1. Cependant, aucune étude s'intéressant au lien entre la concentration du paramètre sanguin et le niveau de risque de survenue de complications neurologiques ou cardiaques, n'a été identifiée. La pertinence clinique des valeurs de référence utilisées en pratique ne peut donc pas être démontrée sur cette base.

En France, deux kits de dosage CLHP sang total sont majoritairement utilisés par les laboratoires de biologie médicale, ce qui réduit *a priori* l'hétérogénéité des valeurs seuils utilisées en France. Les valeurs de référence de ces kits sont les suivantes : 66,5 et 200 nmol/L sang total.

**Q4** | **Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenue de complications carencielles ? (neurologiques ou cardiaques)**

*Autrement dit, auriez-vous connaissance d'études qui permettent de conclure qu'en dessous d'une certaine valeur (connue) de concentration sanguine en vitamine B1, le risque de complications neurologiques ou cardiaques augmente significativement.*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Une méthode classique pour déterminer les valeurs de référence (ou valeurs normales) 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).

**Q5** | **Que pensez-vous de la pertinence clinique de ces valeurs seuils définies à partir des valeurs de référence en population saine ?**

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q6** | **Dans votre pratique clinique, quel(s) seuil(s) utilisez-vous ?**

*Autrement dit, quelle valeur seuil ? et comment est-elle définie ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q7** | **Avez-vous d'autres commentaires à faire sur ce(s) seuil(s) ?**

Réponse :

**Toxicité de la vitamine B1**

Après analyse de la littérature scientifique disponible, il semblerait que la survenue d'effet(s) indésirable(s) grave(s) associé(s) à une supplémentation en vitamine B1 soit rare(s). Quelques cas d'anaphylaxie ont été décrit lors de l'administration parentérale (IV ou IM) de vitamine B1. L'administration de vitamine B1 semble présenter un profil de tolérance satisfaisant.

**Q8** | **Avez-vous des commentaires à faire sur l'éventuelle toxicité de la vitamine B1 et sur la sécurité de son administration (IV, IM ou PO) ?**

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Supplémentation en vitamine B1**

Les seules études comparatives identifiées par la recherche de littérature, portant sur la supplémentation en vitamine B1 dans une population à risque de carence, évaluent l'effet d'une supplémentation systématique empirique *versus* un traitement placebo. Aucune étude identifiée ne s'est intéressée à la place du dosage dans la stratégie de supplémentation en vitamine B1 à visée préventive ou curative.

**Q9** | **Auriez-vous connaissance d'études scientifiques comparant l'effet d'une supplémentation prescrite sans dosage de vitamine B1 à une supplémentation orientée par des dosages, sur le risque neurologique ou cardiaque de patients à risque de carence en vitamine B1 ?**

Réponse :

**Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies neurologiques**

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q10** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, de syndrome de Korsakoff, de neuropathie périphérique, ou de béribéri dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q11** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q12** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies neurologiques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications neurologiques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q13** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies neurologiques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q14** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q15** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

### **Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies cardiaques**

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q16** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q17** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q18** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies cardiaques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications cardiaques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

**Q19** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies cardiaques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q20** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q21** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

## Commentaires libres

**Q22** Avez-vous d'autres informations qu'il vous semble utile de nous communiquer pour cette évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q23** Avez-vous des commentaires à faire sur le contenu et la forme du rapport d'évaluation provisoire qui vous a été communiqué ? (lisibilité, complétude, références manquantes..)

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

## Méthodes de dosage

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) permet de mesurer la concentration en vitamine B1 dans le sang, soit par le dosage de la forme TPP de la vitamine B1, soit par le dosage de l'ensemble de ses dérivés phosphorilés, dans le sang total ou en intra-érythrocytaire. En France, deux kits de dosage CLHP sang total semblent être utilisés majoritairement par les laboratoires de biologie médicale : un kit commercialisé par Chromsystem et un kit commercialisé par Recipe. La détection est faite par fluorescence ou par spectrométrie de masse.

### Q0 Confirmez-vous l'état actuel des pratiques en France ?

*Réponse : Il faut préciser ce que l'on entend par kit. La technique d'HPLC peut être combinée par un système analytique (extraction de l'échantillon, phase mobile, choix de la colonne) mis au point par le laboratoire, en particulier dans les CHU, avec des calibrants et des contrôles internes intra-série de fournisseurs (en effet principalement ChromSystem et RECIPE). Les laboratoires peuvent également utiliser une technique clef en main, le kit fournisseur contenant les réactifs d'extraction, la phase mobile, la colonne et du petit matériel de connexion (tubulures, préfiltres par exemple). Ces différents protocoles d'analyse sont source de variabilité, la participation à un ou des programmes de qualité externe permet d'évaluer la variabilité et de se situer par rapport à un groupe. Les rapports de contrôle de qualité externe font état, quand le nombre de laboratoires participants est suffisant, de comparaison au sein d'un même groupe de protocole d'analyse et donnent également la variabilité des participants dans leur totalité.*

### Q1a Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ou de données permettant d'apprécier les performances analytiques de ces deux kits de dosage utilisés en France ?

### Q1b Quel est votre avis personnel concernant les méthodes de dosage utilisées en France d'un point de vue analytique (variabilité, reproductibilité) ?

*Réponse : Je ne connais pas de travaux qui comparent dans un même essai les deux systèmes ChromSystem et RECIPE. Un travail récent (Nguyen, 2020) compare une technique de laboratoire (optimisation de l'extraction et de la révélation fluorimétrique) pour le dosage de la thiamine pyrophosphate et du pyridoxal phosphate simultanée par HPLC et détection fluorimétrique avec le kit ChromSystem.*

*En 2010, nous avons comparé les calibrants et les contrôles internes de ChromSystem et RECIPE avec un système analytique (extraction, phase mobile et colonne) interne au laboratoire pour le dosage de la thiamine pyrophosphate afin de répondre à un appel d'offres. Nous avons réalisé une comparaison croisée entre calibration et mesure des contrôles internes et comparé les deux calibrations sur les échantillons de 17 adultes volontaires, en bonne santé. Bien que les concentrations calculées avec un calibrant RECIPE soient plus élevées que celles obtenues avec le calibrant ChromSystem, nous n'avons pas mis en*

évidence de différence significative (test Wilcoxon) (je souhaite contrôler cette conclusion avec les données brutes archivées). Ces données ne sont pas publiées.

La technologie des techniques séparatives est à un tournant analytique, la détection fluorimétrique étant fortement concurrencée par la spectrométrie de masse, en particulier pour les molécules issues du métabolisme et en particulier les vitamines du groupe B, leur pré-curseurs et les coenzymes. Les avantages de la spectrométrie de masse sont un gain de temps de la mesure, une meilleure sensibilité. Par ailleurs, les phases d'aliquotage et d'extraction, qui jusqu'à présent étaient réalisées par un technicien (étape manuelle, répétitive), sont prises en charge par des automates ce qui doit réduire les variabilités dans la préparation des échantillons. Si ces deux approches technologiques ont un coût financier, il apparaît que les laboratoires en France s'en équipent et réduisent de ce fait le temps technicien.

**Q2 Auriez-vous connaissance de données, en particulier via l'assurance qualité des laboratoires de biologie médicale, sur lesquelles l'évaluation pourrait s'appuyer pour mesurer les conséquences des variations de pratique (si elles existent) sur les résultats fournis par les laboratoires en France ?**

Réponse : L'analyse de rapports des programmes de contrôles de qualité externe INSTAND, SKML et ASQUALAB de 2019 (extraits en pièce jointe), donne une idée de la variabilité toutes techniques confondues, et pour le groupe pairs Chromsystem pour SKML et ASQUALAB. Les CV varient en fonction des concentrations mesurées, tout au long de l'année. Ces données ne sont pas constituées uniquement à partir des laboratoires français et je n'ai pas de possibilité de connaître uniquement le groupe des laboratoires français. Le tableau ci-dessous en fait la synthèse. On peut conclure que la variabilité inter-laboratoires peut atteindre 15 %.

Programme	Groupe	Nbre de laboratoires	CV le plus bas	CV le plus haut
SKML	totalité	50	6,7	9,8
	ChromSystem	30	5,8	9,1
ASQUALAB	totalité	22	10,2	15,0
	ChromSystem	16	10,3	13,9
INSTAND	totalité	100	9,08	10,9

Chaque laboratoire qui participe à un programme de contrôle externe peut suivre l'incertitude de mesure globale (IMG). L'IMG sur un résultat d'analyse est obtenue en prenant la racine carrée de la somme quadratique des composantes de l'incertitude issues du suivi des contrôles internes et des contrôles externes, au cours d'une année, par exemple.

Pour le CHU de Toulouse, l'IMG pour le dosage de la thiamine pyrophosphate dans le sang total prélevé avec héparinate de lithium est suivie depuis 2014. L'IMG d'un pool de sang total à une concentration cible de 109 nmol/l est de 22 %, cela se traduit par le fait que la concentration de ce pool peut être mesurée entre 97 et 121 nmol/l.

**Q3 Avez-vous des commentaires à faire sur les méthodes de dosage de la vitamine B1 utilisées en France ?**

*Réponse : J'ai une remarque sur le type d'anticoagulant utilisé pour le prélèvement de sang pour le dosage de la thiamine pyrophosphate. Au moment de la validation de méthode (HPLC- fluorimétrie), nous avons comparé trois types d'anticoagulants : héparinate de lithium, EDTA K2 et EDTA K3. La présence d'EDTA K3 majore le résultat de 12 % par rapport à l'héparinate de lithium et l'EDTA K3. Le type d'anticoagulant utilisé peut donc engendrer une variabilité interlaboratoire.*

**Valeur(s) seuil(s) utilisée(s) pour définir un état de carence en vitamine B1**

Après analyse de la littérature scientifique, la détermination des valeurs de référence pour la concentration en vitamine B1 semble être encore aujourd'hui un sujet de débat. La borne inférieure des valeurs de référence en population saine est généralement prise comme seuil pour identifier les personnes carencées en vitamine B1. Cependant, aucune étude s'intéressant au lien entre la concentration du paramètre sanguin et le niveau de risque de survenue de complications neurologiques ou cardiaques, n'a été identifiée. La pertinence clinique des valeurs de référence utilisées en pratique ne peut donc pas être démontrée sur cette base.

En France, deux kits de dosage CLHP sang total sont majoritairement utilisés par les laboratoires de biologie médicale, ce qui réduit *a priori* l'hétérogénéité des valeurs seuils utilisées en France. Les valeurs de référence de ces kits sont les suivantes : 66,5 et 200 nmol/L sang total.

**Q4 Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenue de complications carencielles ? (neurologiques ou cardiaques)**

*Autrement dit, auriez-vous connaissance d'études qui permettent de conclure qu'en dessous d'une certaine valeur (connue) de concentration sanguine en vitamine B1, le risque de complications neurologiques ou cardiaques augmente significativement.*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*À ma connaissance, seulement des études de groupes symptomatiques ou des cas rapportés :*

*1 : Development of Beriberi heart disease 20 years after gastrojejunostomy. L. Astudillo et al. Am J Med. 2003, 115 :157-158.*

*Un homme de 65 ans développe une insuffisance cardiaque droite et un déficit neurologique associé à une concentration en thiamine pyrophosphate (sang total) de 30,5 nmol/l, dosage réalisé au CHU de Toulouse. Son principal antécédent est une chirurgie digestive. La symptomatologie cardiaque sera résolutive après une supplémentation en vitamine B1. Le dosage n'est pas renouvelé.*

2 : *Shoshin beriberi: reemergence d'une pathologie ancienne ? À propos d'une série de 11 cas à Mayotte. J Restier, GY de Carsalade, M Ahmed Abdou, L Valyi, I Cuvelier, A Dauvergne. Bull.Soc.Pathol.Exot, 2012, 105:49-57*

*Onze cas de Béribéri chez des adultes de Mayotte avec acide lactique, symptomatologie cardiaque et neurologique. Les dosages de thiamine pyrophosphate dans le sang total ont été réalisés au laboratoire Cerba (France). Cinq concentrations sont suspectes d'avoir été établies après une recharge en thiamine et sont comprises entre 86 et 215 nmol/l, un sujet n'a pas été prélevé pour ce dosage, les cinq autres concentrations sont comprises entre « <35 » et 68,8 nmol/l, trois patients vont décéder.*

3 : *Béribéri du nourrisson : à propos d'un cas. P Moulin et al. Arch Ped, 2014, 21 :392-395*

*Cas d'un enfant de 2,5 mois en allaitement maternel exclusif (de la maman à base de riz) avec acidose, cardiomégalie et insuffisance cardiaque droite dont la concentration en thiamine pyrophosphate (dosée au CHU de Toulouse) est à 74 nmol/l. Un apport de 0,4 mg/j de vitamine B1 a permis d'améliorer la fonction cardiaque en 24 heures et de la normaliser en une semaine. Le dosage n'a pas été renouvelé.*

Une méthode classique pour déterminer les valeurs de référence (ou valeurs normales) 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).

**Q5** **Que pensez-vous de la pertinence clinique de ces valeurs seuils définies à partir des valeurs de référence en population saine ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Cette façon de procéder est une base de réflexion. L'échantillon représentatif de la population devrait être minutieusement décrit et les composantes de son alimentation devraient être intégrées à l'analyse. Il serait souhaitable de pouvoir établir des valeurs de référence sur un grand, très grand échantillonnage, avec une connaissance précise de la qualité de l'alimentation : ces études n'existent pas pour la vitamine B1 pour plusieurs raisons, la logistique de l'analyse (technique complexe et chronophage) et son coût financier.*

**Q6** **Dans votre pratique clinique, quel(s) seuil(s) utilisez-vous ?**

*Autrement dit, quelle valeur seuil ? et comment est-elle définie ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Nous avons eu plusieurs approches pour proposer aux cliniciens des seuils biologiques de normalité et de niveau de carence pour la thiamine pyrophosphate.*

- 1. D Talward « Vitamin B1 status assessed by direct measurement of thiaminpyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC". Clinical Chemistry, 46:5, 704-710. 2000*

Une étude bibliographique et en particulier celle que nous avons retenue de Talwar, 2000 car indexée par le site RICOS, référentiel reconnu par les biologistes pour les cibles des paramètres (CV de répétabilité, reproductibilité, incertitude) de validation de méthodes de dosages. Talwar présente une concentration moyenne en thiamine pyrophosphate dans le sang total hépariné de 124 adultes en apparente bonne santé de 275 à 675 ng/g d'hémoglobine soit, pour une hémoglobine de 15g/dl (sujets sains), une concentration estimée de 89 à 219 nmol/l. De façon pratique et routinière, il est très difficile d'organiser un dosage d'hémoglobine concomitant dans du sang total hépariné car les automates d'hématologie dosent l'hémoglobine avec du sang prélevé avec EDTA.

2. Une étude en interne en 2012 : 19 adultes hommes et femmes, volontaires en bonne santé, la concentration moyenne en thiamine pyrophosphate (calibration ChromSystem) dans le sang total (héparine de lithium) est de 112, 16 nmol/l +/- 20,59 (71-153). Nous avons également étudié de janvier à avril 2011 les 564 dosages réalisés chez les patients du CHU, dont la moyenne était de 130 nmol/l +/- 30.

Les résultats des dosages de thiamine pyrophosphate (vitamine B1) réalisés au CHU de Toulouse sont accompagnés de ce commentaire :

- < 71 nmol/L : déficit avéré en coenzyme ;
- - 91 nmol/L : déficit potentiel en coenzyme ;
- 91 - 153 nmol/L : statut normal en coenzyme ;
- > 153 nmol/L : statut optimisé en coenzyme.

## Q7 Avez-vous d'autres commentaires à faire sur ce(s) seuil(s) ?

Réponse :

Le dosage de la thiamine pyrophosphate donne une indication sur le statut en coenzyme, le coenzyme est synthétisé à partir du précurseur thiamine. L'apport non alimentaire en vitamine B1 se fait sous forme de thiamine. Nous avons donc inclus dans notre technique d'analyse le dosage de la thiamine afin de pouvoir donner une indication supplémentaire au clinicien. En fonction du contexte de la prescription du dosage, le clinicien a donc l'indication d'une supplémentation suivie par son patient et d'autre part cela permet de valider la posologie et/ou la voie d'apport en particulier chez les patients souffrants de malabsorption par shunt anatomique et/ou inflammation entérocytaire chronique.

## Toxicité de la vitamine B1

Après analyse de la littérature scientifique disponible, il semblerait que la survenue d'effet(s) indésirable(s) grave(s) associé(s) à une supplémentation en vitamine B1 soit rare(s). Quelques cas d'anaphylaxie ont été décrit lors de l'administration parentérale (IV ou IM) de vitamine B1. L'administration de vitamine B1 semble présenter un profil de tolérance satisfaisant.

**Q8** Avez-vous des commentaires à faire sur l'éventuelle toxicité de la vitamine B1 et sur la sécurité de son administration (IV, IM ou PO) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Pas de commentaire

### Supplémentation en vitamine B1

Les seules études comparatives identifiées par la recherche de littérature, portant sur la supplémentation en vitamine B1 dans une population à risque de carence, évaluent l'effet d'une supplémentation systématique empirique *versus* un traitement placebo. Aucune étude identifiée ne s'est intéressée à la place du dosage dans la stratégie de supplémentation en vitamine B1 à visée préventive ou curative.

**Q9** Auriez-vous connaissance d'études scientifiques comparant l'effet d'une supplémentation prescrite sans dosage de vitamine B1 à une supplémentation orientée par des dosages, sur le risque neurologique ou cardiaque de patients à risque de carence en vitamine B1 ?

Réponse :

Pas de commentaire

### Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies neurologiques

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q10** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, de syndrome de Korsakoff, de neuropathie périphérique, ou de béribéri dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q11** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q12** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies neurologiques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications neurologiques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q13** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies neurologiques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q14** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q15** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

### **Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies cardiaques**

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q16** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q17** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q18** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies cardiaques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications cardiaques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q19** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies cardiaques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q20** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

**Q21** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

## Commentaires libres

**Q22** Avez-vous d'autres informations qu'il vous semble utile de nous communiquer pour cette évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Je communique les données 2019 sur les 9 789 prescriptions du dosage au CHU de Toulouse et les principales spécialités médicales concernées : 23 % unité transversale de nutrition, 15 % neurologie, 5 % cardiologie, 5 % urgences adultes, 3 % pour chacune des spécialités psychiatrie, médecine interne, gériatrie, diabétologie, 2,5 % pour chacune des spécialités dermatologie, obstétrique. Les dossiers qui sont regardés en RCP sont des situations complexes où plusieurs facteurs de carence sont présents : malabsorption avec vomissements dans un contexte d'augmentation des besoins et/ou diminution des apports. L'exemple type est la femme enceinte ayant subi une chirurgie bariatrique.

L'intérêt du dosage de la thiamine pyrophosphate dans le sang total doit faire l'objet d'une indication ciblée, il faudrait que nous puissions discuter ensemble de la liste exhaustive de ces situations cliniques afin qu'elles puissent faire l'objet d'une prise en charge afin que le dépistage ne soit pas que le fait d'une hospitalisation au CHU.

**Q23** Avez-vous des commentaires à faire sur le contenu et la forme du rapport d'évaluation provisoire qui vous a été communiqué ? (lisibilité, complétude, références manquantes..)

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Je souhaiterais pouvoir compléter et préciser certains points du métabolisme de la vitamine B1 afin de mieux comprendre l'enjeu du dépistage de la carence que cela soit par la clinique, l'anamnèse, complémentées ou non par un dosage biologique.

### Méthodes de dosage

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) permet de mesurer la concentration en vitamine B1 dans le sang, soit par le dosage de la forme TPP de la vitamine B1, soit par le dosage de l'ensemble de ses dérivés phosphorilés, dans le sang total ou en intra-érythrocytaire. En France, deux kits de dosage CLHP sang total semblent être utilisés majoritairement par les laboratoires de biologie médicale : un kit commercialisé par Chromsystem et un kit commercialisé par Recipe. La détection est faite par fluorescence ou par spectrométrie de masse.

**Q0** Confirmez-vous l'état actuel des pratiques en France ?

*Réponse : pas compétente*

**Q1a** Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ou de données permettant d'apprécier les performances analytiques de ces deux kits de dosage utilisés en France ?

**Q1b** Quel est votre avis personnel concernant les méthodes de dosage utilisées en France d'un point de vue analytique (variabilité, reproductibilité) ?

*Réponse : pas compétente*

**Q2** Auriez-vous connaissance de données, en particulier via l'assurance qualité des laboratoires de biologie médicale, sur lesquelles l'évaluation pourrait s'appuyer pour mesurer les conséquences des variations de pratique (si elles existent) sur les résultats fournis par les laboratoires en France ?

*Réponse : pas compétente*

**Q3** Avez-vous des commentaires à faire sur les méthodes de dosage de la vitamine B1 utilisées en France ?

*Réponse : pas compétente*

### Valeur(s) seuil(s) utilisée(s) pour définir un état de carence en vitamine B1

Après analyse de la littérature scientifique, la détermination des valeurs de référence pour la concentration en vitamine B1 semble être encore aujourd'hui un sujet de débat. La borne inférieure des valeurs de référence en population saine est généralement prise comme seuil pour identifier les personnes carencées en vitamine B1. Cependant, aucune étude s'intéressant au lien entre la concentration du paramètre sanguin et le niveau de risque de survenue de complications neurologiques ou cardiaques, n'a été identifiée. La pertinence clinique des valeurs de référence utilisées en pratique ne peut donc pas être démontrée sur cette base.

En France, deux kits de dosage CLHP sang total sont majoritairement utilisés par les laboratoires de biologie médicale, ce qui réduit *a priori* l'hétérogénéité des valeurs seuils utilisées en France. Les valeurs de référence de ces kits sont les suivantes : 66,5 et 200 nmol/L sang total.

**Q4 Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenue de complications carenciales ? (neurologiques ou cardiaques)**

*Autrement dit, auriez-vous connaissance d'études qui permettent de conclure qu'en dessous d'une certaine valeur (connue) de concentration sanguine en vitamine B1, le risque de complications neurologiques ou cardiaques augmente significativement.*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non*

Une méthode classique pour déterminer les valeurs de référence (ou valeurs normales) 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).

**Q5 Que pensez-vous de la pertinence clinique de ces valeurs seuils définies à partir des valeurs de référence en population saine ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : pas compétente*

**Q6 Dans votre pratique clinique, quel(s) seuil(s) utilisez-vous ?**

*Autrement dit, quelle valeur seuil ? et comment est-elle définie ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Le seuil inférieur du laboratoire avec lequel je travaille (hôpital Beaujon AP-HP) est : 126 nmol/l pour la thiamine totale intra-érythrocytaire.*

*Je ne sais pas comment cette valeur seuil a été déterminée.*

**Q7 Avez-vous d'autres commentaires à faire sur ce(s) seuil(s) ?**

*Réponse : non (je ne suis pas compétente).*

## **Toxicité de la vitamine B1**

Après analyse de la littérature scientifique disponible, il semblerait que la survenue d'effet(s) indésirable(s) grave(s) associé(s) à une supplémentation en vitamine B1 soit rare(s). Quelques cas

d'anaphylaxie ont été décrit lors de l'administration parentérale (IV ou IM) de vitamine B1. L'administration de vitamine B1 semble présenter un profil de tolérance satisfaisant.

**Q8 Avez-vous des commentaires à faire sur l'éventuelle toxicité de la vitamine B1 et sur la sécurité de son administration (IV, IM ou PO) ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Je n'ai jamais rencontré de cas de toxicité de vitamine B1 quelle que soit la voie d'administration.*

### Supplémentation en vitamine B1

Les seules études comparatives identifiées par la recherche de littérature, portant sur la supplémentation en vitamine B1 dans une population à risque de carence, évaluent l'effet d'une supplémentation systématique empirique *versus* un traitement placebo. Aucune étude identifiée ne s'est intéressée à la place du dosage dans la stratégie de supplémentation en vitamine B1 à visée préventive ou curative.

**Q9 Auriez-vous connaissance d'études scientifiques comparant l'effet d'une supplémentation prescrite sans dosage de vitamine B1 à une supplémentation orientée par des dosages, sur le risque neurologique ou cardiaque de patients à risque de carence en vitamine B1 ?**

*Réponse : Non*

### Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies neurologiques

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q10 Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, de syndrome de Korsakoff, de neuropathie périphérique, ou de béribéri dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Ma pratique est essentiellement le suivi post-chirurgie bariatrique y compris pendant la grossesse.*

*Le dosage est utile a posteriori : on traite devant la suspicion clinique mais on dose avant afin de conforter le diagnostic a posteriori car le tableau clinique n'est pas toujours clair.*

*Populations concernées : en cas de suspicion clinique en post-chirurgie bariatrique et pendant la grossesse en cas de vomissements répétés.*

**Q11 Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*En cas de neuropathie périphérique, plusieurs causes sont possibles dont plusieurs déficits vitaminiques du groupe B (B1, B6, B12 notamment), isolés ou associés.*

**Q12 Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies neurologiques ?**

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications neurologiques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Oui en pré-bariatrique, le dosage est fait systématiquement selon les recommandations HAS de 2009 pour ne pas opérer une personne déjà carencée dont la carence pourrait s'aggraver en postopératoire. S'il existe une carence, il faut comprendre son origine et la traiter, rediscuter l'indication opératoire si risque de carence chronique.*

*Oui en post-bariatrique dans certaines conditions (en accord avec les recommandations HAS) : vomissements répétés, perte de poids trop rapide ou trop importante, prise alimentaire insuffisante (complication chirurgicale ou autres causes), non compliance à la prise de multivitamine (systématique en post-bariatrique), apparition d'un alcoolisme en postopératoire, mise en place d'une nutrition entérale ou parentérale, apparition d'œdèmes des membres inférieurs témoignant d'une dénutrition (dans ce cas, indication à un bilan nutritionnel complet).*

**Q13 Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies neurologiques ?**

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Oui en post-bariatrique, l'adaptation du dosage se fait en fonction du taux sérique même s'il n'existe pas de consensus national sur les doses à administrer.*

*Même si ce n'est pas la majorité, certains patients opérés ont besoin de vitamine B1 au long cours, en plus des multivitamines, d'autres n'ont besoin que de quelques semaines de supplémentation spécifique suite à un épisode intercurrent (difficultés alimentaires transitoires par ex).*

**Q14 Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?**

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Oui, en post-chirurgie bariatrique, le dosage et la durée du traitement dépend du taux retrouvé, même s'il n'existe pas de recommandation consensuelle sur la dose ou la durée. On ne traite pas de la même façon une carence sévère (< 80 nmol/l) et une carence modérée.*

**Q15 Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Oui pour les patients en post-chirurgie bariatrique à la fois pour l'initiation, le suivi et l'arrêt de la supplémentation vitaminique.*

**Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies cardiaques**

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q16 Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Je n'ai jamais rencontré d'insuffisance cardiaque en post-bariatrique qui aurait pu avoir une origine carencielle. La problématique en post-bariatrique est d'éviter les complications neurologiques.*

**Q17** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : non concernée*

**Q18** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies cardiaques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications cardiaques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : non concernée*

**Q19** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies cardiaques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : non concernée*

**Q20** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : non concernée*

**Q21** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : oui je fais la même réponse qu'à la question 13.*

**Q22 Avez-vous d'autres informations qu'il vous semble utile de nous communiquer pour cette évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Même si la supplémentation doit débiter avant le résultat du dosage en cas d'urgence, le résultat du dosage permet de confirmer le diagnostic a posteriori et d'aider à l'adaptation du traitement pour les cas non urgents.*

*La problématique en post-bariatrique est d'éviter les complications neurologiques graves avec séquelles irréversibles. Un article a été publié à partir des cas français. A series of severe neurologic complications after bariatric surgery in France: the NEUROBAR Study.*

*Alligier M, Borel AL, Savey V, Rives-Lange C, Brindisi MC, Piguel X, Nocca D, Monsaingeon-Henry M, Montastier E, Beliard S, Bossu Estour C, Verkindt H, Coupaye M, Lemoine A, Pierre A, Laville M, Disse E, Bétry C. Surg Obes Relat Dis. 2020 Oct;16(10):1429-1435.*

*Plus de 50 % des patients ne sont pas suivis de façon adaptée après leur chirurgie bariatrique ; ce dosage doit pouvoir être réalisé avant et après chirurgie bariatrique (quelle que soit la technique) chez des patients qui présentent les signes cliniques cités à la question 12 afin d'améliorer leur prise en charge.*

*Concernant les femmes enceintes après chirurgie bariatrique, des recommandations nationales ont été publiées l'année dernière :*

*Clinical Practice Guidelines for Childbearing Female Candidates for Bariatric Surgery, Pregnancy, and Post-partum Management After Bariatric Surgery.*

*Ciangura C, Coupaye M, Deruelle P, Gascoin G, Calabrese D, Cosson E, Ducarme G, Gaborit B, Lelièvre B, Mandelbrot L, Petrucciani N, Quilliot D, Ritz P, Robin G, Sallé A, Gugenheim J, Nizard J; BARIA-MAT Group. Obes Surg. 2019 Nov;29(11):3722-3734.*

*Le dosage de la vitamine B1 y est recommandé systématiquement en début de grossesse (ou en pré-conceptionnel si la femme est vue avant la grossesse), et doit être refait en cas de carence en début de grossesse et en cas de vomissements répétés au cours de la grossesse.*

**Q23 Avez-vous des commentaires à faire sur le contenu et la forme du rapport d'évaluation provisoire qui vous a été communiqué ? (lisibilité, complétude, références manquantes..)**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Très clair mais pas totalement complet en ce qui concerne les études post-chirurgie bariatrique.*

*En effet, une grande partie des carences majeures en vitamine B1 surviennent après la sleeve gastrectomie ; je rajouterais cette étude qui ne répond pas à la question du groupe de travail mais qui permet d'alerter les médecins concernant les risques de carence en*

*vitamine B1 dans la population post-bariatrique. Les deux études observationnelles citées dans le rapport ne portent pas sur la vitamine B1 en particulier.*

*Tang L, Alsulaim HA, Canner JK, Prokopowicz GP, Steele KE. Prevalence and predictors of postoperative thiamine deficiency after vertical sleeve gastrectomy.*

*Surg Obes Relat Dis. 2018 Jul;14(7):943-950.*

## Méthodes de dosage

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) permet de mesurer la concentration en vitamine B1 dans le sang, soit par le dosage de la forme TPP de la vitamine B1, soit par le dosage de l'ensemble de ses dérivés phosphorilés, dans le sang total ou en intra-érythrocytaire. En France, deux kits de dosage CLHP sang total semblent être utilisés majoritairement par les laboratoires de biologie médicale : un kit commercialisé par Chromsystem et un kit commercialisé par Recipe. La détection est faite par fluorescence ou par spectrométrie de masse.

**Q0** Confirmez-vous l'état actuel des pratiques en France ?

*Réponse : non concernée*

**Q1a** Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ou de données permettant d'apprécier les performances analytiques de ces deux kits de dosage utilisés en France ?

**Q1b** Quel est votre avis personnel concernant les méthodes de dosage utilisées en France d'un point de vue analytique (variabilité, reproductibilité) ?

*Réponse : non concernée*

**Q2** Auriez-vous connaissance de données, en particulier via l'assurance qualité des laboratoires de biologie médicale, sur lesquelles l'évaluation pourrait s'appuyer pour mesurer les conséquences des variations de pratique (si elles existent) sur les résultats fournis par les laboratoires en France ?

*Réponse : non concernée*

**Q3** Avez-vous des commentaires à faire sur les méthodes de dosage de la vitamine B1 utilisées en France ?

*Réponse : non concernée*

## Valeur(s) seuil(s) utilisée(s) pour définir un état de carence en vitamine B1

Après analyse de la littérature scientifique, la détermination des valeurs de référence pour la concentration en vitamine B1 semble être encore aujourd'hui un sujet de débat. La borne inférieure des valeurs de référence en population saine est généralement prise comme seuil pour identifier les personnes carencées en vitamine B1. Cependant, aucune étude s'intéressant au lien entre la concentration du paramètre sanguin et le niveau de risque de survenue de complications neurologiques ou

cardiaques, n'a été identifiée. La pertinence clinique des valeurs de référence utilisées en pratique ne peut donc pas être démontrée sur cette base.

En France, deux kits de dosage CLHP sang total sont majoritairement utilisés par les laboratoires de biologie médicale, ce qui réduit *a priori* l'hétérogénéité des valeurs seuils utilisées en France. Les valeurs de référence de ces kits sont les suivantes : 66,5 et 200 nmol/L sang total.

**Q4 Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenue de complications carenciales ? (neurologiques ou cardiaques)**

*Autrement dit, auriez-vous connaissance d'études qui permettent de conclure qu'en dessous d'une certaine valeur (connue) de concentration sanguine en vitamine B1, le risque de complications neurologiques ou cardiaques augmente significativement.*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non*

Une méthode classique pour déterminer les valeurs de référence (ou valeurs normales) 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).

**Q5 Que pensez-vous de la pertinence clinique de ces valeurs seuils définies à partir des valeurs de référence en population saine ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : non concernée*

**Q6 Dans votre pratique clinique, quel(s) seuil(s) utilisez-vous ?**

*Autrement dit, quelle valeur seuil ? et comment est-elle définie ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Pas de dosage de la vitamine B1 dans ma pratique clinique car travaillant en service d'urgence (ce n'est pas un dosage que l'on réalise aux urgences).*

**Q7 Avez-vous d'autres commentaires à faire sur ce(s) seuil(s) ?**

*Réponse : Non*

## **Toxicité de la vitamine B1**

Après analyse de la littérature scientifique disponible, il semblerait que la survenue d'effet(s) indésirable(s) grave(s) associé(s) à une supplémentation en vitamine B1 soit rare(s). Quelques cas

d'anaphylaxie ont été décrit lors de l'administration parentérale (IV ou IM) de vitamine B1. L'administration de vitamine B1 semble présenter un profil de tolérance satisfaisant.

**Q8** Avez-vous des commentaires à faire sur l'éventuelle toxicité de la vitamine B1 et sur la sécurité de son administration (IV, IM ou PO) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non

### Supplémentation en vitamine B1

Les seules études comparatives identifiées par la recherche de littérature, portant sur la supplémentation en vitamine B1 dans une population à risque de carence, évaluent l'effet d'une supplémentation systématique empirique *versus* un traitement placebo. Aucune étude identifiée ne s'est intéressée à la place du dosage dans la stratégie de supplémentation en vitamine B1 à visée préventive ou curative.

**Q9** Auriez-vous connaissance d'études scientifiques comparant l'effet d'une supplémentation prescrite sans dosage de vitamine B1 à une supplémentation orientée par des dosages, sur le risque neurologique ou cardiaque de patients à risque de carence en vitamine B1 ?

Réponse : Non

### Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies neurologiques

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q10** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, de syndrome de Korsakoff, de neuropathie périphérique, ou de béribéri dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Non pas de dosage aux urgences mais supplémentation systématique si population à risque (femme enceintes, éthylisme chronique).

**Q11** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : syndrome démentiel.*

**Q12** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies neurologiques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications neurologiques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non*

**Q13** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies neurologiques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non*

**Q14** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non*

**Q15** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non*

## Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies cardiaques

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q16** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non

**Q17** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Non pas de dosage aux urgences mais supplémentation systématique si population à risque (femme enceintes, éthyliste chronique).

**Q18** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies cardiaques ?

Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications cardiaques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non

**Q19** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies cardiaques ?

Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non

**Q20** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non*

**Q21** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non*

### Commentaires libres

**Q22** Avez-vous d'autres informations qu'il vous semble utile de nous communiquer pour cette évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non*

**Q23** Avez-vous des commentaires à faire sur le contenu et la forme du rapport d'évaluation provisoire qui vous a été communiqué ? (lisibilité, complétude, références manquantes..)

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Non*

## Méthodes de dosage

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) permet de mesurer la concentration en vitamine B1 dans le sang, soit par le dosage de la forme TPP de la vitamine B1, soit par le dosage de l'ensemble de ses dérivés phosphorilés, dans le sang total ou en intra-érythrocytaire. En France, deux kits de dosage CLHP sang total semblent être utilisés majoritairement par les laboratoires de biologie médicale : un kit commercialisé par Chromsystem et un kit commercialisé par Recipe. La détection est faite par fluorescence ou par spectrométrie de masse.

**Q0** Confirmez-vous l'état actuel des pratiques en France ?

Réponse : /

**Q1a** Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ou de données permettant d'apprécier les performances analytiques de ces deux kits de dosage utilisés en France ?

**Q1b** Quel est votre avis personnel concernant les méthodes de dosage utilisées en France d'un point de vue analytique (variabilité, reproductibilité) ?

Réponse : /

**Q2** Auriez-vous connaissance de données, en particulier via l'assurance qualité des laboratoires de biologie médicale, sur lesquelles l'évaluation pourrait s'appuyer pour mesurer les conséquences des variations de pratique (si elles existent) sur les résultats fournis par les laboratoires en France ?

Réponse : /

**Q3** Avez-vous des commentaires à faire sur les méthodes de dosage de la vitamine B1 utilisées en France ?

Réponse : /

## Valeur(s) seuil(s) utilisée(s) pour définir un état de carence en vitamine B1

Après analyse de la littérature scientifique, la détermination des valeurs de référence pour la concentration en vitamine B1 semble être encore aujourd'hui un sujet de débat. La borne inférieure des valeurs de référence en population saine est généralement prise comme seuil pour identifier les personnes carencées en vitamine B1. Cependant, aucune étude s'intéressant au lien entre la concentration du paramètre sanguin et le niveau de risque de survenue de complications neurologiques ou

cardiaques, n'a été identifiée. La pertinence clinique des valeurs de référence utilisées en pratique ne peut donc pas être démontrée sur cette base.

En France, deux kits de dosage CLHP sang total sont majoritairement utilisés par les laboratoires de biologie médicale, ce qui réduit *a priori* l'hétérogénéité des valeurs seuils utilisées en France. Les valeurs de référence de ces kits sont les suivantes : 66,5 et 200 nmol/L sang total.

**Q4 Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenue de complications carenciales ? (neurologiques ou cardiaques)**

*Autrement dit, auriez-vous connaissance d'études qui permettent de conclure qu'en dessous d'une certaine valeur (connue) de concentration sanguine en vitamine B1, le risque de complications neurologiques ou cardiaques augmente significativement.*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : /*

Une méthode classique pour déterminer les valeurs de référence (ou valeurs normales) 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).

**Q5 Que pensez-vous de la pertinence clinique de ces valeurs seuils définies à partir des valeurs de référence en population saine ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : /*

**Q6 Dans votre pratique clinique, quel(s) seuil(s) utilisez-vous ?**

*Autrement dit, quelle valeur seuil ? et comment est-elle définie ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : les valeurs de laboratoire*

**Q7 Avez-vous d'autres commentaires à faire sur ce(s) seuil(s) ?**

*Réponse : /*

### **Toxicité de la vitamine B1**

Après analyse de la littérature scientifique disponible, il semblerait que la survenue d'effet(s) indésirable(s) grave(s) associé(s) à une supplémentation en vitamine B1 soit rare(s). Quelques cas d'anaphylaxie ont été décrits lors de l'administration parentérale (IV ou IM) de vitamine B1. L'administration de vitamine B1 semble présenter un profil de tolérance satisfaisant.

**Q8** Avez-vous des commentaires à faire sur l'éventuelle toxicité de la vitamine B1 et sur la sécurité de son administration (IV, IM ou PO) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

Je n'ai pas constaté et il ne m'a pas été rapporté par le patient, de problème de tolérance en PO (hôpital ou ville) ou IV (hôpital) en lien avec la vitamine B1.

### Supplémentation en vitamine B1

Les seules études comparatives identifiées par la recherche de littérature, portant sur la supplémentation en vitamine B1 dans une population à risque de carence, évaluent l'effet d'une supplémentation systématique empirique *versus* un traitement placebo. Aucune étude identifiée ne s'est intéressée à la place du dosage dans la stratégie de supplémentation en vitamine B1 à visée préventive ou curative.

**Q9** Auriez-vous connaissance d'études scientifiques comparant l'effet d'une supplémentation prescrite sans dosage de vitamine B1 à une supplémentation orientée par des dosages, sur le risque neurologique ou cardiaque de patients à risque de carence en vitamine B1 ?

Réponse : Non

### Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies neurologiques

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q10** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, de syndrome de Korsakoff, de neuropathie périphérique, ou de béribéri dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : Oui.

Pour l'encéphalite de GW, le diagnostic n'est pas forcément simple en urgence. Il peut y avoir d'autres problématiques associées (ivresse/syndrome de sevrage par exemple) rendant l'évaluation difficile. Le contexte nutritionnel peut être précaire. La mise en place d'une perfusion de solution glucosée 5 % peut précipiter une carence. Il est donc pertinent en cas de doute de faire le dosage puis mettre en place une supplémentation « par prudence » afin de ne pas retarder la prise en charge d'une encéphalite de GW et ainsi limiter les risques de

*syndrome de Korsakoff. En l'absence de carence et en fonction du terrain, la supplémentation pourra être interrompue.*

*Pour les neuropathies périphériques, le dosage est également pertinent dans les populations à risque de carence. Il s'agit de neuropathies axonales symétriques longueur dépendante, sensibles ou sensitivomotrices. Ce profil de neuropathie n'est pas spécifique à la carence en B1 ; il est également retrouvé chez des patients alcooliques sans carence vitaminique, dans le diabète ou l'insuffisance rénale entre autres. Le bilan étiologique de ces neuropathies se fait donc en différentes étapes consistant dans un premier temps à rechercher les étiologies fréquentes et curables. Dans ce contexte, la mise en évidence d'une carence en vitamine B1 permet d'interrompre le bilan étiologique (sous réserve d'un profil évolutif concordant). Dans le cas contraire, surtout en cas d'évolutivité, le bilan est poursuivi.*

**Q11 Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Les neuropathies induites par des carences en vitamines, qu'il s'agisse de la vitamine B1, B12, B9, B6, ou en cas d'exogénose, sont similaires (profil de neuropathies axonales symétriques longueur dépendantes, sensibles ou sensitivomotrices). Le dosage spécifique de ces vitamines, en fonction du terrain, permet de mettre en place la supplémentation la plus adaptée.*

**Q12 Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies neurologiques ?**

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications neurologiques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Oui, chez les patients défavorisés, à risque, car la supplémentation en vitamine B1 en per os n'est pas pris en charge. Il est indispensable de s'assurer de la pertinence de la supplémentation avant de la prescrire.*

**Q13 Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies neurologiques ?**

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Oui, cela permet de s'assurer de la bonne prise du traitement surtout en cas de poursuite de la dégradation de la neuropathie. Cela permet de définir la nécessité ou non de poursuivre le bilan étiologique.*

**Q14 Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?**

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*Oui, pour les neuropathies, car il n'y a pas toujours de carence et donc la supplémentation dans un but curatif est inutile, une autre étiologie est à rechercher. La question préventive est à discuter en fonction du terrain (à risque de carence ou non) et si une exogénose existe, de la poursuite ou non de cette dernière. Le fait que la supplémentation per os en B1 reste à la charge du patient est limitant pour les populations défavorisées.*

**Q15 Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :*

*En cas de carence (ou en attendant le résultat en cas de suspicion/risque de GW) (pratique locale) :*

- 300mg IV 3x/j pour les GW ou suspicion de GW pendant 3 à 5j puis relai PO 100mg 3x/j.
- dans le cadre de neuropathie seule : 100mg PO 3x/j.

*Référence semblant concordée avec cette pratique locale pour l'encéphalite de GW, non citée dans votre rapport et non en accès libre : Intern Med J. 2014 Sep;44(9):911-5. doi: 10.1111/imj.12522. Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. N Latt 1, G Dore.*

**Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies cardiaques**

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q16** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : /

**Q17** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : /

**Q18** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies cardiaques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications cardiaques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : /

**Q19** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies cardiaques ?

*Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : /

**Q20** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : /

**Q21** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : /

## Commentaires libres

**Q22** Avez-vous d'autres informations qu'il vous semble utile de nous communiquer pour cette évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

*Dans les populations à risque, parfois défavorisées, il n'est pas possible de réaliser ce dosage considéré comme trop coûteux. Cela peut entraîner, quand le patient l'accepte, des adressages à l'hôpital pour réalisation de ce dosage.*

**Q23** Avez-vous des commentaires à faire sur le contenu et la forme du rapport d'évaluation provisoire qui vous a été communiqué ? (lisibilité, complétude, références manquantes..)

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

*Il faudrait peut-être également discuter de l'intérêt d'une prise en charge par la Sécurité sociale de la supplémentation per os en B1.*

*Le but de la prise en charge d'une carence en B1 est d'éviter l'apparition d'un syndrome de Korsakoff qui, lui, est irréversible. De mon expérience, ce type de patient, parfois jeune, est difficile à prendre en charge. Les solutions de placement sont peu importantes pour ces populations généralement précaires et isolées. La supplémentation tout comme le test restent actuellement à la charge du patient avec dans ce type de population un problème de coût qui ne peut être négligé et donc d'adhésion au traitement.*

*Les populations défavorisées, dénutries et/ou souffrant d'exogénose consultent peu. Nous les rencontrons souvent assez tardivement, le suivi reste précaire. Il est donc indispensable que nous puissions à ce moment mettre en place la stratégie thérapeutique la plus adaptée et cela passe aussi par la prise en charge du dosage et de sa supplémentation.*

### Méthodes de dosage

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) permet de mesurer la concentration en vitamine B1 dans le sang, soit par le dosage de la forme TPP de la vitamine B1, soit par le dosage de l'ensemble de ses dérivés phosphorilés, dans le sang total ou en intra-érythrocytaire. En France, deux kits de dosage CLHP sang total semblent être utilisés majoritairement par les laboratoires de biologie médicale : un kit commercialisé par Chromsystem et un kit commercialisé par Recipe. La détection est faite par fluorescence ou par spectrométrie de masse.

**Q0** Confirmez-vous l'état actuel des pratiques en France ?

Réponse : oui

**Q1a** Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ou de données permettant d'apprécier les performances analytiques de ces deux kits de dosage utilisés en France ?

**Q1b** Quel est votre avis personnel concernant les méthodes de dosage utilisées en France d'un point de vue analytique (variabilité, reproductibilité) ?

Réponse : non

**Q2** Auriez-vous connaissance de données, en particulier via l'assurance qualité des laboratoires de biologie médicale, sur lesquelles l'évaluation pourrait s'appuyer pour mesurer les conséquences des variations de pratique (si elles existent) sur les résultats fournis par les laboratoires en France ?

Réponse : non

**Q3** Avez-vous des commentaires à faire sur les méthodes de dosage de la vitamine B1 utilisées en France ?

Réponse : non

### Valeur(s) seuil(s) utilisée(s) pour définir un état de carence en vitamine B1

Après analyse de la littérature scientifique, la détermination des valeurs de référence pour la concentration en vitamine B1 semble être encore aujourd'hui un sujet de débat. La borne inférieure des valeurs de référence en population saine est généralement prise comme seuil pour identifier les personnes carencées en vitamine B1. Cependant, aucune étude s'intéressant au lien entre la concentration du paramètre sanguin et le niveau de risque de survenue de complications neurologiques ou

cardiaques, n'a été identifiée. La pertinence clinique des valeurs de référence utilisées en pratique ne peut donc pas être démontrée sur cette base.

En France, deux kits de dosage CLHP sang total sont majoritairement utilisés par les laboratoires de biologie médicale, ce qui réduit *a priori* l'hétérogénéité des valeurs seuils utilisées en France. Les valeurs de référence de ces kits sont les suivantes : 66,5 et 200 nmol/L sang total.

**Q4 Auriez-vous connaissance d'études scientifiques ayant étudié le lien entre la concentration sanguine en vitamine B1 et le risque de survenue de complications carenciales ? (neurologiques ou cardiaques)**

*Autrement dit, auriez-vous connaissance d'études qui permettent de conclure qu'en dessous d'une certaine valeur (connue) de concentration sanguine en vitamine B1, le risque de complications neurologiques ou cardiaques augmente significativement.*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : non*

Une méthode classique pour déterminer les valeurs de référence (ou valeurs normales) 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).

**Q5 Que pensez-vous de la pertinence clinique de ces valeurs seuils définies à partir des valeurs de référence en population saine ?**

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : pas très utile vu qu'il n'y a pas de corrélation entre le taux de Vit b1 et les éventuels symptômes.*

**Q6 Dans votre pratique clinique, quel(s) seuil(s) utilisez-vous ?**

*Autrement dit, quelle valeur seuil ? et comment est-elle définie ?*

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : dosage CLHP inférieur à 126 nmol/L.*

**Q7 Avez-vous d'autres commentaires à faire sur ce(s) seuil(s) ?**

*Réponse : non*

## **Toxicité de la vitamine B1**

Après analyse de la littérature scientifique disponible, il semblerait que la survenue d'effet(s) indésirable(s) grave(s) associé(s) à une supplémentation en vitamine B1 soit rare(s). Quelques cas

d'anaphylaxie ont été décrit lors de l'administration parentérale (IV ou IM) de vitamine B1. L'administration de vitamine B1 semble présenter un profil de tolérance satisfaisant.

**Q8** Avez-vous des commentaires à faire sur l'éventuelle toxicité de la vitamine B1 et sur la sécurité de son administration (IV, IM ou PO) ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : pas de toxicité remarquée dans ma pratique clinique.*

### Supplémentation en vitamine B1

Les seules études comparatives identifiées par la recherche de littérature, portant sur la supplémentation en vitamine B1 dans une population à risque de carence, évaluent l'effet d'une supplémentation systématique empirique *versus* un traitement placebo. Aucune étude identifiée ne s'est intéressée à la place du dosage dans la stratégie de supplémentation en vitamine B1 à visée préventive ou curative.

**Q9** Auriez-vous connaissance d'études scientifiques comparant l'effet d'une supplémentation prescrite sans dosage de vitamine B1 à une supplémentation orientée par des dosages, sur le risque neurologique ou cardiaque de patients à risque de carence en vitamine B1 ?

*Réponse : non*

### Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies neurologiques

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q10** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, de syndrome de Korsakoff, de neuropathie périphérique, ou de béribéri dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

*Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : non pour la chirurgie bariatrique.*

**Q11** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : -

**Q12** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies neurologiques ?

Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications neurologiques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : oui, pour la chirurgie bariatrique (population à risque : dénutrition, complications postopératoires, vomissements).

**Q13** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies neurologiques ?

Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : oui, pour la chirurgie bariatrique (compliance à la supplémentation vitaminique faible dans la population avec chirurgie malabsorptive).

**Q14** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : non, tous les patients après chirurgie bariatrique (en particulier malabsorptive) ont une supplémentation.

**Q15** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : en chirurgie bariatrique, on peut adapter la supplémentation vitaminique dans le temps en fonction des dosages (parfois arrêt dans la population « chirurgie non malabsorptive type sleeve »).

## Intérêt du dosage de la vitamine B1 dans la stratégie de diagnostic, prévention ou traitement de pathologies cardiaques

Lors du cadrage de cette évaluation, ont été définies les situations cliniques les plus fréquentes à risque de carence en vitamine B1 (non mutuellement exclusives) : la dénutrition de façon générale, l'alcoolisme chronique, la chirurgie bariatrique, les vomissements gravidiques, le syndrome de renutrition après nutrition parentérale, l'insuffisance cardiaque. L'évaluation porte ainsi sur ces six populations.

**Q16** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour poser le diagnostic d'insuffisance cardiaque dans les populations à risques citées ci-dessus ? Si oui, préciser quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : -

**Q17** Dans quel(s) cas d'incertitude(s) diagnostique(s) entre plusieurs pathologies, le dosage de la vitamine B1 pourrait-il aider au diagnostic différentiel selon vous ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : -

**Q18** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie de prévention de pathologies cardiaques ?

Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients à risque de carence et donc de complications cardiaques ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : -

**Q19** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 fait-il partie de la stratégie thérapeutique de pathologies cardiaques ?

Autrement dit, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour le suivi des patients bénéficiant d'une supplémentation vitaminique ? Si oui, préciser pour quelle(s) population(s), et pourquoi ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : -

**Q20** Dans votre pratique clinique, le dosage de la vitamine B1 est-il nécessaire pour initier une supplémentation en vitamine B1 ?

*Autrement dit, la décision de supplémenter en vitamine B1 (pour un traitement à visée prophylactique ou curative) et la posologie initiale délivrée sont-elles orientées par le résultat du dosage ? Si oui, pourquoi ?*

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : -

**Q21** Appliquez-vous des protocoles de supplémentation orientés par le résultat du dosage ? Pour quelle(s) population(s) ? Ces protocoles sont-ils pour le diagnostic, l'adaptation posologique au cours du suivi et/ou l'arrêt de la supplémentation vitaminique ? Quels sont ces protocoles (références) ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : -

## Commentaires libres

**Q22** Avez-vous d'autres informations qu'il vous semble utile de nous communiquer pour cette évaluation de l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

*Dans la population de patients opérés de chirurgie bariatrique, le dosage est utile en pré-opératoire, pour l'évaluation de l'état de base (les patients obèses sont souvent dénutris ou malnutris) afin de mettre en place la correction pré-opératoire.*

*En postopératoire, le dosage est utile en cas de complications postopératoires (dénutrition, vomissements, femme enceinte) pour prévenir les effets liés à la carence (en cas de manifestations cliniques de carence, pas très utile) et aussi pour évaluer la compliance à la supplémentation, parfois assez faible.*

**Q23** Avez-vous des commentaires à faire sur le contenu et la forme du rapport d'évaluation provisoire qui vous a été communiqué ? (lisibilité, complétude, références manquantes..)

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) :

## Annexe 6. Réponses des parties prenantes

### Réponses du Conseil national professionnel de neurologie

#### QUESTIONNAIRE ENVOYE AUX CONSEILS NATIONAUX PROFESSIONNELS

##### « Utilité clinique du dosage de la vitamine B1 »

18 décembre 2020

L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) a saisi la HAS pour évaluer l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1. Le demandeur 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. Cette inscription permettrait une prise en charge financière de l'acte quel que soit le lieu de sa réalisation : laboratoire de biologie médicale d'hôpitaux publics, d'hôpitaux privés ou de ville.

La HAS a retenu deux questions principales d'évaluation pour répondre à cet objectif :

- ➔ 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 bénéfice/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 ?

À ce stade, la HAS a d'ores et déjà :

- réalisé l'analyse critique des données de la littérature disponible ;
- recueilli la position argumentée d'experts individuels ;
- réalisé une synthèse et des conclusions provisoires.

Elle souhaite maintenant connaître le point de vue des organismes professionnels et des associations de patients, interrogés comme partie prenante, sur cette version intermédiaire du rapport avant son adoption définitive par le collège de la HAS, et sa publication. Le but de la relecture demandée est d'analyser la clarté, la lisibilité et la cohérence du travail. Cette consultation n'a pas vocation à remettre en question l'analyse scientifique et indépendante de la HAS.

À cette fin, nous vous prions de bien vouloir trouver ci-joint un questionnaire, ainsi que le rapport intermédiaire de la HAS.

Nous nous permettons d'insister sur le caractère confidentiel du document qui vous est adressé et vous prions de veiller à ce qu'il ne soit pas diffusé. Ce document est en effet une version provisoire non encore validé par la HAS.

Le point de vue que votre organisme aura ainsi exprimé à titre collectif, sera intégré in extenso dans la version finale du rapport d'évaluation de la HAS, qui sera rendu public.

Dans le cas où, en tant que Président de votre organisme, vous souhaiteriez désigner d'autre(s) représentant(s) que vous-même pour nous répondre, veuillez-vous assurer au préalable qu'ils n'ont, pas plus que vous-même, d'intérêts personnels qu'ils pourraient faire valoir au détriment ou en complément de ceux de votre organisme.

Nous vous saurions gré de bien vouloir nous adresser votre réponse au plus tard le 11 janvier 2021 (par voie électronique).

Dans l'attente d'un retour de votre part, nous demeurons à votre disposition pour toute précision qui vous serait utile.

PS : Cette relecture a été demandée aux organismes professionnels suivants : les Conseils nationaux professionnels (CNP) de : biologie médicale, endocrinologie diabétologie et nutrition, cardiologie, neurologie, hépato-gastroentérologie, gériatrie, médecine d'urgence et médecine générale ; la Société nationale française de médecine interne, la Société française et francophone de chirurgie de l'obésité et des maladies métaboliques ; et les associations France Assos Santé et le Collectif national des associations d'obèses.

## POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?

Réponse :

*Le travail bibliographique effectué nous paraît refléter l'état actuel de nos connaissances sur le sujet traité.*

**Q2** Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Réponse :

*Nous n'avons pas relevé d'élément significatif manquant.*

**Q3** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse : *Oui*

**Q4** Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 44) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse : *Oui*

**Q5** Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Réponse :

*Elles permettent de mieux préciser l'utilité (limitée en routine) du dosage de la vitamine B1 plasmatique.*

**Q6** Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : *Non*

Q7

**Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

*Réponse :*

*Le dosage de la vitamine B1 plasmatique a plus un intérêt a posteriori (et donc limité) dans le contexte d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke, car celle-ci est une urgence diagnostique et thérapeutique, et que les résultats du dosage de la vitamine B1 sont longs à obtenir. On est donc toujours amené à traiter a priori, avec de fortes doses de thiamine IV, sans effectuer d'ajustement ultérieur sur des critères autres que cliniques.*

*Tout traitement préventif de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, particulièrement dans un contexte de chirurgie bariatrique, de vomissements gravidiques ou d'alcoolisme chronique ne peut se faire que de façon empirique, faute d'un consensus sur les critères biologiques d'une carence en thiamine.*

*De façon générale, le recours à des traitements polyvitaminiques empiriques pour prévenir ou corriger des carences rend les dosages spécifiques de vitamines peu utiles, mais on peut regretter que des études ad hoc n'aient pas été entreprises pour rationaliser nos pratiques.*

*En pratique, on peut cependant continuer à voir un intérêt à doser la vitamine B1 plasmatique dans le bilan étiologique d'un trouble neurologique (encéphalopathie, polyneuropathie) pour lequel de nombreuses hypothèses s'affrontent ; mais aussi en prévention de complications carencielles, pour s'assurer de la compliance à un traitement substitutif.*

## Réponses du Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie

### POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?

Réponse : *Oui*

**Q2** Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Réponse :

*Oui, le document est complet. On pourrait rajouter cette référence récente : Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on Safety Profiles of Vitamins B1, B6, and B12: A Narrative Review. Ther Clin Risk Manag. 2020 Dec 22;16:1275-1288.*

**Q3** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse :

*Oui, l'analyse est précise et objective.*

**Q4** Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 44) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse :

*Pas complètement. Les experts du GT considèrent que malgré l'absence de valeur seuil consensuelle et de données probantes, le dosage de la vitamine B1 peut être utile en pratique clinique, pour le diagnostic de pathologies neurologiques, et pour l'initiation d'une supplémentation en vitamine B1 à visée préventive ou curative, en particulier dans des contextes médico-sociaux difficiles afin d'améliorer l'adhésion au traitement et son observance chez les patients les plus précaires qui constituent des populations particulièrement à risque de carence en vitamine B1.*

*La réponse à la question 2 de cette évaluation est donc positive, basée sur position d'experts. J'ajouterai que le dosage peut aider à la prise en charge par exemple en cas de valeur très basse (on ne traite pas de la même manière un patient avec des taux effondrés qu'un patient avec des taux subnormaux). Dans ces cas-là, le dosage est utile pour le diagnostic, l'initiation*

*du traitement et le suivi du patient. Les situations où le dosage se justifie le plus sont les atteintes neurologiques sévères, les insuffisances cardiaques, la chirurgie bariatrique en l'absence de traitement préventif, les dénutritions sévères et les patients en nutrition parentérale exclusive où le risque de carence et de carence sévère est parfois élevé surtout en cas de non-supplémentation systématique ce qui se voit malheureusement encore.*

**Q5 Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?**

*Réponse :*

*La non-prise en charge du dosage de la vitamine B1 dans les situations où elle peut être utile pourrait entraîner un non-dosage entraînant une perte de chance pour ces malades.*

**Q6 Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

*Réponse :*

*Dans la grande majorité des cas, la supplémentation en vitamine B1 ne nécessite pas de dosage ni pour son initiation ni pour le suivi. Par contre, elle est justifiée dans certaines situations (cf. Q4). La distinction des cas où le dosage a une utilité clinique à celle où il n'a pas d'utilité clinique serait pertinente, juste et aurait une valeur pédagogique.*

**Q7 Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

*Réponse : Non*

## Réponses de la Société nationale française de médecine interne

### POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?

*Réponse : Oui*

**Q2** Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

*Réponse : Complet*

**Q3** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

*Réponse : Oui*

**Q4** Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 44) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

*Réponse : Oui*

**Q5** Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

*Réponse :*

*Faible impact probable sur la prise en charge actuelle tant diagnostique que thérapeutique.*

**Q6** Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

*Réponse : Aucun*

**Q7**

**Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?**

*Réponse : Aucun*

## Réponses de la Société française et francophone de chirurgie de l'obésité et des maladies métaboliques

### POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?

Réponse : Oui

**Q2** Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Réponse :

*Le document est complet.*

*Toutefois, la SOFFCO-MM regrette que l'impact médico-légal de l'absence de dosage de la vitamine B1 face à une complication neurologique grave avérée, n'ait pas été abordé dans ce rapport.*

**Q3** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse :

*Pas suffisamment non ; en effet, si les conclusions rapportées par cette évaluation montrent que la réponse à la question 1 est négative, mais que la réponse à la question 2 est positive, il paraît difficile de conclure ainsi : « Par conséquent, l'ensemble des données recueillies lors de cette évaluation ne permettent pas de déterminer une utilité clinique suffisante du dosage de vitamine B1 justifiant sa prise en charge par la collectivité ».*

*La SOFFCO-MM considère que le dosage peut être utile dans certaines conditions, comme cela a été précisé dans les réponses de certains des experts (voire commentaires libres), mais aussi inutile dans d'autres.*

**Q4** Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 44) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse : Non

**Q5** Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Réponse :

Déremboursement complet et total du dosage de la vitamine B1 dans toutes les circonstances, ce qui ne paraît pas souhaitable.

**Q6** Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse :

La SOFFCO-MM suggère que le dosage de la vitamine B1 pourrait être utilisé dans certaines circonstances, en particulier : i/les situations à risque : conditions sociales précaires, suivi impossible ou difficile, grossesse, vomissements après chirurgie bariatrique ; ii/ initiation à la supplémentation à visée curative ou préventive.

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse :

**Concernant le risque neurologique, la SOFFCO-MM est complètement d'accord avec la conclusion suivante du document (page 26-27) :**

**Au total, en ce qui concerne le risque neurologique,**

Le GT confirme l'absence de valeur seuil consensuelle pour définir un état de carence en vitamine B1 (question 1 de l'évaluation).

Malgré cette absence de valeur seuil consensuelle, pour ce qui est de la question 2 de l'évaluation, **les experts du GT considèrent que le dosage de la vitamine B1 peut être utile en pratique clinique pour le diagnostic de certaines pathologies, et pour l'initiation d'une supplémentation en vitamine B1 à visée préventive ou curative.** Ainsi, selon eux, le dosage de la vitamine B1 peut aider au diagnostic de certaines pathologies neurologiques, et ce quelles que soient les populations à risque, en particulier pour éliminer des diagnostics différentiels présentant des symptomatologies similaires à celle d'une carence en vitamine B1. Concernant le traitement, la supplémentation en vitamine B1 est le plus souvent empirique mais des protocoles adaptés au résultat du dosage peuvent exister, en particulier pour la prise en charge nutritionnelle des patients bariatriques en pré-opératoire et postopératoire, bien qu'il n'existe pas de consensus national sur les posologies et durée de traitement. De plus, le contexte médico-social peut également justifier le dosage pour améliorer l'adhérence au traitement et l'observance des patients, notamment pour les patients les plus précaires qui constituent des populations particulièrement à risque de carence en vitamine B1.

Le GT insiste par ailleurs sur le fait que l'interprétation du résultat du dosage de la vitamine B1 doit être faite au regard du tableau clinique et du contexte de prescription, en particulier pour les valeurs non extrêmes.

**Concernant l'analyse des recommandations, la SOFFCO-MM est complètement d'accord avec la conclusion suivante du document (page 42-43) :**

**Au total, la synthèse qui peut être tirée de l'analyse de ces recommandations et rapports d'évaluation quant au dosage de la vitamine B1 dans la population bariatrique (pré-opératoire, et en postopératoire pour les patients obèses bénéficiant d'une chirurgie bariatrique), est la suivante :**

Les conclusions des recommandations sont hétérogènes mais tout de même réservées dans l'ensemble sur l'intérêt de doser la vitamine B1 **en routine** chez les patients bariatriques, en particulier pour le suivi postopératoire, dosage qui **devrait être orienté par les points d'appels cliniques et le type de chirurgie dont bénéficient les patients.**

**Dans les autres populations**, le petit nombre de recommandations identifiées et le faible apport de celles-ci quant aux questions d'évaluation, ne permettent pas d'en faire une synthèse globale.

**Quelle que soit la population, dans les cas où le dosage est recommandé de façon systématique**, les recommandations s'appuient sur une base scientifique limitée : elles sont fondées sur des pratiques cliniques empiriques et des avis d'experts. Elles ne précisent pas le seuil cliniquement pertinent de concentration sanguine en vitamine B1, ni l'intégration du résultat du dosage dans la prise en charge préventive ou thérapeutique des patients.

**La SOFFCO-MM partage l'avis des experts dans leur formulation et leurs réponses aux différentes questions :**

« L'intérêt du dosage de la thiamine pyrophosphate dans le sang total doit faire l'objet d'une **indication ciblée**, il faudrait que nous puissions discuter ensemble de **la liste exhaustive** de ces situations cliniques afin qu'elles puissent faire l'objet d'une **prise en charge** afin que le dépistage ne soit pas que le fait d'une hospitalisation au CHU. »

« Le dosage (de la vitamine B1) est utile a posteriori : on traite devant la suspicion clinique mais on dose avant afin de conforter le diagnostic a posteriori car le tableau clinique n'est pas toujours clair.

Populations concernées : en cas de suspicion clinique en post-chirurgie bariatrique et pendant la grossesse en cas de **vomissements répétés**. ».

« Oui en pré-bariatrique, le dosage est fait systématiquement selon les recommandations HAS de 2009 pour ne pas opérer une personne déjà carencée dont la carence pourrait s'aggraver en postopératoire. S'il existe une carence, il faut comprendre son origine et la traiter, rediscuter l'indication opératoire si risque de carence chronique.

Oui en post-bariatrique dans certaines conditions (en accord avec les recommandations HAS) : vomissements répétés, perte de poids trop rapide ou trop importante, prise alimentaire insuffisante (complication chirurgicale ou autres causes), non compliance à la prise de multivitamine (systématique en post-bariatrique), apparition d'un alcoolisme en postopératoire, mise en place d'une nutrition entérale ou parentérale, apparition d'œdèmes des membres inférieurs témoignant d'une dénutrition (dans ce cas, indication à un bilan nutritionnel complet).

« Ce dosage **doit pouvoir être réalisé** avant et après chirurgie bariatrique (**quelle que soit la technique**) (commentaire SOFFCO-MM : le risque de vomissements est très élevé après sleeve gastrectomie) chez des patients qui présentent les signes cliniques cités à la question 12 afin d'améliorer leur prise en charge. »

« Le dosage de la vitamine B1 y est recommandé systématiquement en début de grossesse (ou en pré-conceptionnel si la femme est vue avant la grossesse), et doit être refait en cas de carence en début de grossesse et en cas de vomissements répétés au cours de la grossesse.

Dans la population de patients opérés de chirurgie bariatrique, le dosage est utile en pré-opératoire, pour **l'évaluation de l'état de base** (les patients obèses sont souvent dénutris ou malnutris) afin de mettre en place la **correction pré-opératoire**. »

« En postopératoire, le dosage est utile en cas de **complications postopératoires** (dénutrition, vomissements, femme enceinte) pour prévenir les effets liés à la carence (en cas de manifestations cliniques de carence, pas très utile) et aussi pour évaluer la compliance à la supplémentation, parfois assez faible. »

## Réponses du Conseil national professionnel de gériatrie

### POINT DE VUE DE VOTRE ORGANISME

**Q1** Votre organisme estime-t-il que le document transmis (version intermédiaire du rapport d'évaluation) reflète l'état actuel des connaissances (données publiées dans la littérature et avis d'experts) concernant l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 ?

Réponse : pas tout à fait.

**Q2** Votre organisme considère-t-il que le document transmis est complet ou que des aspects sont manquants ?

Réponse :

*Il serait intéressant de compléter le document par le coût des complications des carences en vitamine B1. Ces complications sont graves (Korsakoff, neuropathie périphérique, sd cérébelleux...), entraînent une perte d'autonomie parfois majeure et une dégradation évidente de la qualité de vie. Elles sont donc très coûteuses en termes humain et financier. À mettre en regard du coût d'un meilleur dépistage et d'une meilleure prise en charge de la carence, même si clairement, à ce jour, les études sont rares, de qualité faible et ne répondent pas à toutes les questions. Le manque d'études est probablement lié d'une part à une méthode de dosage qui a tardé à être calibrée et qui reste lente et coûteuse ; d'autre part, l'implication des professionnels dans la thématique de la dénutrition en général a besoin de progresser.*

**Q3** Selon votre organisme, l'analyse présentée dans le document transmis est-elle précise et objective ?

Réponse :

*Le document est extrêmement bien rédigé, synthétique et complet.*

**Q4** Selon votre organisme, la conclusion provisoire du document transmis (page 44) est-elle cohérente avec les données recueillies au cours de cette évaluation (littérature publiée et position du groupe de travail) ?

Réponse :

*La gravité des complications de la carence en vitamine B1 n'est pas assez soulignée. La fréquence de ces complications va augmenter, principalement en raison de l'augmentation du nombre de personnes ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique et de l'augmentation du nombre de personnes âgées à risque de dénutrition principalement. On espère que la fréquence des carences chez les personnes souffrant d'alcoolisme chronique augmentera moins vite.*

**Q5** Quelles seraient, selon votre organisme, les éventuelles conséquences de la conclusion du rapport d'évaluation telle qu'elle est formulée actuellement ?

Réponse :

*Le message qui pourrait être entendu est : il n'est pas utile de doser la vitamine B1, donc la carence en vitamine B1 n'est pas un sujet important.*

**Q6** Votre organisme aurait-il des commentaires à apporter pour améliorer la lisibilité et la clarté de cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse :

*La carence en vitamine B1 est susceptible d'entraîner des conséquences graves et prolongées. La technique de dosage est maintenant calibrée, mais elle reste lente et coûteuse. Les études cliniques sont rares et de qualité méthodologique limitée. En attendant des données scientifiques plus solides, il est important d'identifier les sujets à risque de carence en vitamine B1 et de les supplémenter, le risque de toxicité étant très faible aux posologies habituellement proposées. Le dosage de la vitamine B1 peut être utile dans le cadre d'un bilan étiologique d'une pathologie (diagnostics différentiels) et pour évaluer la compliance thérapeutique des sujets à risque de carence.*

**Q7** Votre organisme aurait-il d'autres commentaires à formuler sur cette version intermédiaire du rapport d'évaluation ?

Réponse : non

## Réponses du Conseil national professionnel de biologie médicale

**Mail envoyé le** : lundi 25 janvier 2021 18:57

**Objet** : HAS -Réponse du CNP de BM en tant que partie prenante sur l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1 - DL 25-01-21

Madame, Monsieur,

Après consultation d'experts, veuillez trouver ci-dessous les réponses du CNP de Biologie Médicale :

Question 1a : Existe-t-il une valeur seuil consensuelle pour définir un état de carence en vitamine B1 ?

Les techniques de dosage de la vitamine B1 ne sont pas standardisées et il n'existe pas à notre connaissance de matériaux de référence au niveau international de thiamine pyrophosphate (le métabolite actif de la vitamine B1). Il existe cependant des solutions certifiées à partir desquelles sont préparés les calibrants vendus par des sociétés comme Chromsystem et Recipe. Ces deux sociétés sont les principaux fournisseurs soit de kits « clé en main », soit de contrôles et calibrants pour des techniques « maison ». Les valeurs basses de concentration indiquées par les kits (par exemple 67 nmol/L pour Chromsystem) sont comparables aux valeurs de la littérature (par ex 70 nmol/L sang total ; Lu, E.L. Frank, *Rapid HPLC measurement of thiamine and its phosphate esters in whole blood*, Clin. Chem. 54 (2008) 901–906) et peuvent donc servir de base pour définir un seuil de carence. Pour tenir compte des différences entre les techniques et les laboratoires, un seuil de 60 nmol/L de sang total peut être retenu comme un seuil de carence consensuel. Il peut être légèrement modulé en fonction du laboratoire de sa population de patients et de la technique utilisée.

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 carenciales ?

Il n'existe pas à notre connaissance de publication permettant de corréler la profondeur de la carence en vitamine B1 et l'expression clinique. Cependant, les complications liées à telle carence B1 peuvent être graves et irréversibles (encéphalopathie de Gayet-Wernicke, syndrome de Korsokoff, atteintes cardiovasculaires : béribéri forme humide). À un stade précoce, les signes cliniques peuvent être frustrés (troubles cognitifs, troubles de la marche...). Un dosage de vitamine B1 permet d'objectiver la carence et l'origine du tableau clinique et permet la mise en place d'une prise en charge adaptée et d'éviter une aggravation du patient et la réalisation d'examens complémentaires non nécessaires coûteux voire traumatisants (biopsie musculaire, IRM, électroneuromyogramme...) (*Early Signs of Thiamine Deficiency: A Case Report* Jorge C. Kattah, Annals of Internal Medicine Vol. 173 No. 1 2020).

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 bénéfice/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) L'objectivation de l'origine spécifique (carence en vitamine B1) des troubles constatés chez le patient en particulier lors d'une atteinte grave comme une atteinte cardiaque rendra plus pertinente la prise en charge.

Devant la gravité d'un tableau clinique, le traitement doit être mis en place sans attendre les résultats d'un dosage qui est du domaine de la biologie spécialisée. Cependant, un prélèvement doit être effectué avant la mise en place de la supplémentation pour confirmer même rétroactivement la causalité

des atteintes du patient et donc la justesse du diagnostic. Les atteintes pouvant être irréversibles, l'apport de vitamine B1 peut reverser que partiellement les signes cliniques.

À l'opposé, si le dosage initial ne confirme pas une carence, d'autres explorations peuvent être entreprises et la supplémentation pourra être arrêtée.

Question 2b : en ce qui concerne la posologie initiale (dosage préalable) ?

À notre connaissance, il n'y a pas de consensus international pour le traitement de la carence en thiamine, il n'est donc pas possible de répondre à cette question.

Question 2c : en ce qui concerne l'adaptation de la posologie au cours du suivi (dosage en cours de supplémentation).

Dans le cas du suivi d'une supplémentation au long court comme pour la chirurgie bariatrique, le dosage permet de vérifier si les concentrations sanguines sont dans les limites attendues et alors de conserver la même posologie mais de l'augmenter en cas de carence ou de veiller à une meilleure observance. Du fait de la gravité potentielle de cette carence, la non prise en charge de ce dosage par la Sécurité sociale imposerait la mise en place d'une hospitalisation de jour avec dosage de ce paramètre en milieu hospitalier pour le suivi de ces patients.

Cordialement,

Pour le CA du CNP de Biologie Médicale,

Jean-Louis PONS, Président - Isabelle AIMONE-GASTIN, Vice-présidente

## Réponses du Conseil national professionnel de médecine d'urgence

**Mail envoyé le** : mercredi 30 décembre 2020 17:05

**Objet** : RE: HAS - Consultation du CNPMU en tant que partie prenante sur l'utilité clinique du dosage de la vitamine B1

Chère collègue,

Nous avons lu avec intérêt les documents de la HAS concernant le dosage de la vitamine B1. De façon consensuelle, nous vous indiquons que les médecins urgentistes utilisent très fréquemment la vitamine B1 dans leurs prescriptions, notamment chez l'alcoolique et ceci sans s'appuyer sur les résultats du dosage de la vitamine B1. Le dosage de la vitamine B1 n'est quasiment jamais pratiqué aux urgences.

Nous n'avons pas d'avis éclairé à donner sur la question 1 et nous n'utilisons pas le dosage pour guider nos prescriptions qui sont très fréquentes.

En espérant que cette réponse vous sera utile, soyez assurée de nos salutations les meilleures

Professeur Dominique PATERON

# Références bibliographiques

---

1. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Geneva: WHO; 2004. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42716/9241546123.pdf>
2. Sriram K, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr Clin Pract* 2012;27(1):41-50. <http://dx.doi.org/10.1177/0884533611426149>
3. Quilliot D, Micho N, Brunaud L, Malgras A. Déficit en vitamine B1 : comment prévenir et traiter. *Nutr Clin Métabol* 2017;(31):176-80.
4. Kumar N. Neurologic presentations of nutritional deficiencies. *Neuro Clin* 2010;28(1):107-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2009.09.006>
5. Frank LL. Thiamin in clinical practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(5):503-20. <http://dx.doi.org/10.1177/0148607114565245>
6. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine B1. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/cadrage\\_dosage\\_vitamine\\_b1\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/cadrage_dosage_vitamine_b1_vd.pdf)
7. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.10.005>
8. 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. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13919>
9. 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. [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_316\\_Bariatric\\_surgery\\_Report\\_0.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_316_Bariatric_surgery_Report_0.pdf)
10. Tang L, Alsulaim HA, Canner JK, Prokopowicz GP, Steele KE. Prevalence and predictors of postoperative thiamine deficiency after vertical sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14(7):943-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2018.03.024>
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. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-0054>
12. Tanphaichitr V, Vimokesant SL, Dhanamitta S, Valyasevi A. Clinical and biochemical studies of adult beriberi. *Am J Clin Nutr* 1970;23(8):1017-26. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/23.8.1017>
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. *Clin Chim Acta* 1985;153(1):43-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(85\)90137-8](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(85)90137-8)
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. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994;653(2):217-20. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-4347\(93\)e0438-v](http://dx.doi.org/10.1016/0378-4347(93)e0438-v)
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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.01.020>
17. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, Vitamin B6, folate, Vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington DC: National Academy of Sciences.; 1998.
18. Lu J, Frank EL. Rapid HPLC measurement of thiamine and its phosphate esters in whole blood. *Clin Chem* 2008;54(5):901-6. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2007.099077>
19. 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. <http://dx.doi.org/10.1177/000456328201900111>
20. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-4347\(91\)80075-n](http://dx.doi.org/10.1016/0378-4347(91)80075-n)
21. 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. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.056374>
22. Lough ME. Wernicke's encephalopathy: expanding the diagnostic toolbox. *Neuropsychol Rev* 2012;22(2):181-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-012-9200-7>
23. Folope V, Petit A, Tamion F. Prise en charge nutritionnelle après la chirurgie bariatrique. *Nutr Clin Métabol* 2012;26(2):47-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2012.02.001>
24. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has\\_methode\\_generale\\_actes\\_08\\_03\\_2018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf)
25. Oudman E, Wijnia JW, Oey MJ, van Dam MJ, Postma A. Preventing Wernicke's encephalopathy in anorexia nervosa: A systematic review. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72(10):774-9. <http://dx.doi.org/10.1111/pcn.12735>

26. Kroll D, Laimer M, Borbely YM, Laederach K, Candinas D, Nett PC. Wernicke encephalopathy: a future problem even after sleeve gastrectomy? A systematic literature review. *Obes Surg* 2016;26(1):205-12.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-015-1927-9>
27. Stroh C, Meyer F, Manger T. Beriberi, a severe complication after metabolic surgery. Review of the literature. *Obes Facts* 2014;7(4):246-52.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000366012>
28. Oudman E, Wijnia JW, Oey M, van Dam M, Painter RC, Postma A. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;236:84-93.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.03.006>
29. Boulanger AS, Paquette I, Letourneau G, Richard-Devantoy S. Thiamine et encéphalopathie de Gayet-Wernicke : quelles règles de prescription ? *Encephale* 2017;43(3):259-67.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2016.04.011>
30. Aasheim ET. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery: a systematic review. *Ann Surg* 2008;248(5):714-20.  
<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181884308>
31. Milone M, Di Minno MN, Lupoli R, Maietta P, Bianco P, Pisapia A, *et al.* Wernicke encephalopathy in subjects undergoing restrictive weight loss surgery: a systematic review of literature data. *Eur Eat Disord Rev* 2014;22(4):223-9.  
<http://dx.doi.org/10.1002/erv.2292>
32. Day E, Bentham P, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for wernicke-korsakoff syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;(1):CD004033.  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004033.pub2>
33. Alim U, Bates D, Langevin A, Werry D, Dersch-Mills D, Herman RJ, *et al.* Thiamine prescribing practices for adult patients admitted to an internal medicine service. *Can J Hosp Pharm* 2017;70(3):179-87.  
<http://dx.doi.org/10.4212/cjhp.v70i3.1657>
34. Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people: preliminary findings. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(1):112-6.
35. Smelt HJM, van Loon S, Pouwels S, Boer AK, Smulders JF, Aarts EO. Do specialized bariatric multivitamins lower deficiencies after sleeve gastrectomy? *Obes Surg* 2020;30(2):427-38.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-019-04191-x>
36. DiNicolantonio JJ, Niazi AK, Lavie CJ, O'Keefe JH, Ventura HO. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Congest Heart Fail* 2013;19(4):214-22.  
<http://dx.doi.org/10.1111/chf.12037>
37. 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. *Ochsner J* 2013;13(4):495-9.
38. Keith M, Quach S, Ahmed M, Azizi-Namini P, Al-Hesayen A, Azevedo E, *et al.* Thiamin supplementation does not improve left ventricular ejection fraction in ambulatory heart failure patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019;110(6):1287-95.  
<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqz192>
39. Mancinelli R, Ceccanti M, Guiducci MS, Sasso GF, Sebastiani G, Attilia ML, *et al.* Simultaneous liquid chromatographic assessment of thiamine, thiamine monophosphate and thiamine diphosphate in human erythrocytes: a study on alcoholics. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;789(2):355-63.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s1570-0232\(03\)00139-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1570-0232(03)00139-9)
40. Wong EKC, Lee JY, Leong DP, Mbuagbaw L, Yousuf H, Keen S, *et al.* Thiamine versus placebo in older heart failure patients: study protocol for a randomized controlled crossover feasibility trial (THIAMINE-HF). *Pilot Feasibility Stud* 2018;4:149.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s40814-018-0342-0>
41. Smithline HA, Donnino M, Blank FSJ, Barus R, Coute RA, Knee AB, *et al.* Supplemental thiamine for the treatment of acute heart failure syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2019;19(1):96.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12906-019-2506-8>
42. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol* 2002;37(6):513-21.  
<http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/37.6.513>
43. Thomson AD, Cook CC. Parenteral thiamine and Wernicke's encephalopathy: the balance of risks and perception of concern. *Alcohol Alcohol* 1997;32(3):207-9.  
<http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.alcalc.a008259>
44. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, *et al.* Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: The VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323(5):423-31.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.22176>
45. Manzardo AM, He J, Poje A, Penick EC, Campbell J, Butler MG. Double-blind, randomized placebo-controlled clinical trial of benfotiamine for severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2013;133(2):562-70.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.07.035>
46. Moslemi R, Khalili H, Mohammadi M, Mehrabi Z, Mohebbi N. Thiamine for prevention of postoperative delirium in patients undergoing gastrointestinal surgery: A randomized clinical trial. *J Res Pharm Pract* 2020;9(1):30-5.  
[http://dx.doi.org/10.4103/jrpp.JRPP\\_19\\_124](http://dx.doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_19_124)
47. McLaughlin K, Joyal K, Lee S, Corrado M, Marquis K, Anger K, *et al.* Safety of intravenous push thiamine administration at a tertiary academic medical center. *J Am Pharm Assoc* 2020.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2019.12.005>
48. Wrenn KD, Murphy F, Slovis CM. A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. *Ann Emerg Med* 1989;18(8):867-70.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s0196-0644\(89\)80215-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0196-0644(89)80215-x)
49. Haute Autorité de Santé. Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation\\_obesite\\_-\\_prise\\_en\\_charge\\_chirurgicale\\_chez\\_ladulte.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_-_prise_en_charge_chirurgicale_chez_ladulte.pdf)
50. Ciangura C, Coupaye M, Deruelle P, Gascoin G, Calabrese D, Cosson E, *et al.* Clinical practice guidelines for childbearing female candidates for bariatric surgery, pregnancy, and post-partum management after bariatric surgery. *Obes Surg* 2019;29(11):3722-34.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-019-04093-y>

51. European Association for the Study of Obesity, Busetto L, Dicker D, Azran C, Batterham RL, Farpour-Lambert N, *et al.* Practical recommendations of the obesity management task force of the European Association for the Study of Obesity for the post-bariatric surgery medical management. *Obes Facts* 2017;10(6):597-632.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000481825>
52. O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J, Welbourn R, Hughes CA, Mok J, *et al.* British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obes Rev* 2020;21(11):e13087.  
<http://dx.doi.org/10.1111/obr.13087>
53. European Federation of Neurological Societies, Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, *et al.* EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010;17(12):1408-18.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x>
54. European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2019;38(2):485-521.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>
55. European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019;38(1):10-47.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.024>
56. Van den Heede K, Ten Geuzendam B, Dossche D, Janssens S, Louwagie P, Vanderplanken K, *et al.* Bariatric surgery in Belgium: organisation and payment of care before and after surgery. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2020.  
[https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_329\\_Bariatric\\_surgery\\_in\\_Belgium\\_Report\\_0.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_329_Bariatric_surgery_in_Belgium_Report_0.pdf)
57. American Association of Clinical Endocrinologists, Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, *et al.* Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update. *Endocr Pract* 2019.  
<http://dx.doi.org/10.4158/gl-2019-0406>
58. Homan J, Betzel B, Aarts EO, Dogan K, van Laarhoven KJHM, Janssen IMC, *et al.* Vitamin and mineral deficiencies after biliopancreatic diversion and biliopancreatic diversion with duodenal switch the rule rather than the exception. *Obes Surg* 2015.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-017-2557-1>
59. Pellitero S, Martinez E, Puig R, Leis A, Zavala R, Granada ML, *et al.* Evaluation of vitamin and trace element requirements after sleeve gastrectomy at long term. *Obes Surg* 2017;27(7):1674-82.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-017-2557-1>
60. Carrodeguas L, Kaidar-Person O, Szomstein S, Antozzi P, Rosenthal R. Preoperative thiamine deficiency in obese population undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2005;1(6):517-22; discussion 22.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2005.08.003>
61. Aaseth E, Fagerland MW, Aas AM, Hewitt S, Risstad H, Kristinsson J, *et al.* Vitamin concentrations 5 years after gastric bypass. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(11):1249-55.  
<http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2015.82>
62. Homan J, Schijns W, Aarts EO, Janssen IMC, Berends FJ, de Boer H. Treatment of vitamin and mineral deficiencies after biliopancreatic diversion with or without duodenal switch: A major challenge. *Obes Surg* 2018;28(1):234-41.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11695-017-2841-0>
63. Nath A, Tran T, Shope TR, Koch TR. Prevalence of clinical thiamine deficiency in individuals with medically complicated obesity. *Nutr Res* 2017;37:29-36.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2016.11.012>
64. Aron-Wisnewsky J, Verger EO, Bounaix C, Dao MC, Oppert JM, Bouillot JL, *et al.* Nutritional and protein deficiencies in the short term following both gastric bypass and gastric banding. *PLoS ONE* 2016;11(2):e0149588.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0149588>
65. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, *et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med* 2016;44(2):390-438.  
<http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000001525>
66. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, *et al.* ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract* 2020;35(2):178-95.  
<http://dx.doi.org/10.1002/ncp.10474>
67. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):4823-43.  
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2128>
68. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Mesure quantitative des vitamines hydrosolubles (B1, B2, B3, B6 et C) par chromatographie liquide haute performance (HPLC). Avis. Québec: INESSS; 2018.  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Mars\\_2018/INESSS\\_Avis\\_Mesure-quantitative-vitamines-hydrosolubles.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mars_2018/INESSS_Avis_Mesure-quantitative-vitamines-hydrosolubles.pdf)
69. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1100/2012/359721>
70. Specialist Pharmacy Service, National Health Service England. Regional Medicines Optimisation Committee (RMOC) position statement. Oral vitamin B supplementation in alcoholism. London: NHS England; 2019.  
<https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/12/RMOC-position-statement-oral-vitamin-B-supplementation-in-alcoholism-v1.0-1.pdf>
71. Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on safety profiles of vitamins B1, B6, and B12: a narrative review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:1275-88.  
<http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.S274122>

# Participants

---

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail :

- Conseil national professionnel de biologie médicale
- Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et nutrition
- Société française et francophone de chirurgie de l'obésité et des maladies métaboliques
- Conseil national professionnel de médecine d'urgence
- Société nationale française de médecine interne
- Conseil national professionnel de cardiologie
- Conseil national professionnel de neurologie
- Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie
- Conseil national professionnel de gériatrie
- Collège de la médecine générale
- Collectif national des associations d'obèses

## Groupe de travail

- Dr Emilie Blond, biologiste médical, Hospices Civils de Lyon, Lyon (69)
- Dr Régine Minet-Quinard, biologiste médical, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand (63)
- Dr Anne Galinier, biologiste médical-nutrition, Institut Fédératif de Biologie - CHU Purpan, Toulouse (31)
- Dr Muriel Coupaye, nutritionniste, Hôpital Louis Mourier (AP-HP), Colombes (92)
- Dr Séverine Gosselin, urgentiste, Centre Régional Universitaire des Urgences, Dijon (21)
- Dr Aurélie Siri, neurologue, Cabinet de neurologie, Maxeville (54)
- Dr Daniela Calabrese, chirurgienne digestive, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris (75)

## Parties prenantes

- Conseil national professionnel de biologie médicale
- Conseil national professionnel d'endocrinologie, diabétologie et nutrition
- Société française et francophone de chirurgie de l'obésité et des maladies métaboliques
- Conseil national professionnel de médecine d'urgence
- Société nationale française de médecine interne
- Conseil national professionnel de cardiologie
- Conseil national professionnel de neurologie
- Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie
- Conseil national professionnel de gériatrie
- Collège de la médecine générale
- Collectif national des associations d'obèses
- France Assos Santé

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

<b>CLHP</b>	chromatographie liquide haute performance (CLHP)
<b>CNP</b>	Conseil national professionnel
<b>CP</b>	coefficient de variation
<b>ETKA</b>	<i>erythrocyte transketolase activity</i>
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>ICC</b>	insuffisance cardiaque chronique
<b>KCE</b>	Centre fédéral d'expertise des soins de santé belge
<b>LBM</b>	laboratoire de biologie médicale
<b>LC</b>	liste complémentaire
<b>MICI</b>	maladie inflammatoire chronique intestinale
<b>NABM</b>	nomenclature des actes de biologie médicale
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>RCP</b>	résumé des caractéristiques du produit
<b>TP</b>	thiamine monophosphate
<b>TPP</b>	pyrophosphate de thiamine
<b>TTP</b>	thiamine triphosphate
<b>UNCAM</b>	Union nationale des caisses d'assurance maladie

---

Retrouvez tous nos travaux sur

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

