



Comité d'évaluation des  
pratiques médicales en matière  
de médicaments

Réunion de consensus – 28 mai 2015

## L'usage rationnel du calcium et de la vitamine D



### **Rapport du jury**

Texte complet (version longue)

## Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

*Président* : M. VERMEYLEN

*Vice-président* : G. HANS

*Secrétaire* : H. BEYERS

*Membres* : J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, J. DEPOORTER, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, M. MOURAD, G. NIESTEN, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

## Comité d'organisation

*Président* : G. HANS

*Secrétaire* : H. BEYERS (RIZIV/INAMI)

*Experts* : R. BOUILLON, A. DURNEZ

*Représentant du groupe bibliographique* : L. CHRISTIAENS, B. COUNESON, G. LAEKEMAN, D. MARTENS

*Membres CEM* : P. CHEVALIER, F. NIESTEN

## Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl / KULeuven (orateurs lors de la réunion de consensus : L. CHRISTIAENS, B. COUNESON, G. LAEKEMAN)

## Experts (orateurs)

R. BOUILLON, O. BRUYÈRE, E. CAVALIER, A. DURNEZ, JM KAUFMAN, P. LIPS, M. NAEGELS, R. RIZZOLI

## Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

28 mai 2015

## L'usage rationnel du calcium et de la vitamine D

### Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be) : Thèmes – Qualité de soins - Médicaments - Réunions de consensus : <http://www.riziv.fgov.be/fr/themes/qualite-soins/medicaments/Pages/default.aspx> ).  
Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : [consensus@inami.fgov.be](mailto:consensus@inami.fgov.be)).

# Composition du jury

## Représentants des médecins

Hugo D'aes (médecin généraliste)  
Thomas de Cartier (médecin généraliste)  
Pierre Drielsma (médecin généraliste) Vice-président  
Kéziah Korpak (spécialiste)  
Frank Raeman (spécialiste) Président  
Thibault Richard (spécialiste)  
Raf Van Hoeyweghen (spécialiste)

## Représentants des organismes assureurs

Bart Demyttenaere  
Kris Van haecht

## Représentants des pharmaciens

Nathalie Duquet  
Charlotte Verrue

## Représentants des paramédicaux

Anne-Marie Lauwers  
Anne-Bérangère Van Damme

## Représentant du public

Maurice Vanbellinghen

## Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

# Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>INTRODUCTION .....</b>  | <b>3</b>  |
| 1. Méthodologie de la réunion de consensus .....   | 4         |
| 2. GRADE .....   | 5         |
| 3. Aperçu des questions .....  | 6         |
| 4. Définitions .....   | 8         |
| 5. Aperçu des spécialités .....  | 10        |
| 6. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique .....                               | 11        |
| 6.1. Population .....  | 11        |
| 6.2. Interventions .....   | 12        |
| 6.3. Résultats .....   | 13        |
| 6.4. Méthodologie et qualité des études .....  | 14        |
| 6.5. Guides de pratique .....  | 14        |
| 6.6. Autres considérations .....   | 15        |
| 7. Chiffres sur l'utilisation du calcium et de la vitamine D .....   | 16        |
| 7.1. Spécialités pharmaceutiques contenant du calcium avec ou sans vitamine D .....  | 16        |
| 7.2. Préparations magistrales à base de calcium et de vitamine D remboursables .....                                       | 17        |
| 7.3. Spécialités pharmaceutiques remboursables qui contiennent du calcium ou la vitamine D .....                           | 18        |
| 7.4. A titre d'information pour le jury, d'autres médicaments dans le cadre de l'ostéoporose .....                         | 19        |
| 7.5. Conclusion pour les chiffres .....  | 20        |
| <b>CONCLUSIONS .....</b>   | <b>21</b> |
| 1. Prévention de l'ostéoporose et des fractures de fragilité .....   | 21        |
| 1.1. Vitamine D (25(OH)D) .....  | 21        |
| 1.1.1. Dosage sanguin .....  | 21        |
| 1.1.1.1. Question 1 : Quelles sont les normes et les méthodes de dosage correctes ? .....                                  | 21        |
| 1.1.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....   | 21        |
| 1.1.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....   | 21        |
| 1.1.1.1.1.2. Que disent les études ? .....   | 21        |
| 1.1.1.1.2. Avis des experts ? .....  | 21        |
| 1.1.1.1.2.1. Cavalier .....  | 21        |
| 1.1.1.1.2.2. Bouillon .....  | 23        |
| 1.1.1.1.2.3. Lips .....  | 24        |
| 1.1.1.1.3. Conclusion du jury .....  | 24        |
| 1.1.1.2. Question 2 : Chez quels patients un premier dosage sanguin de la vitamine D est-il indiqué ? .....                | 25        |
| 1.1.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....   | 25        |
| 1.1.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....   | 25        |
| 1.1.1.2.1.2. Que disent les études ? .....   | 25        |
| 1.1.1.2.2. Avis des experts .....  | 26        |
| 1.1.1.2.2.1. Cavalier .....  | 26        |
| 1.1.1.2.2.2. Bouillon .....  | 28        |
| 1.1.1.2.2.3. Lips .....  | 28        |
| 1.1.1.2.3. Conclusion du jury .....  | 29        |
| 1.1.1.3. Question 3 : Une répétition des dosages de la vitamine D est-elle justifiée et dans quelles circonstances ? ..... | 29        |
| 1.1.1.3.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....   | 29        |
| 1.1.1.3.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....   | 29        |

|  |    |
|--|----|
| 1.1.1.3.1.2. Que disent les études ? .....   | 29 |
| 1.1.1.3.2. Avis des experts .....  | 29 |
| 1.1.1.3.2.1. Cavalier .....  | 29 |
| 1.1.1.3.2.2. Bouillon .....  | 30 |
| 1.1.1.3.1. Conclusion du jury .....  | 30 |
| 1.1.2. Administration de suppléments de vitamine D .....   | 31 |
| 1.1.2.1. Question 4 : Quelles sont les indications validées d'administration de suppléments de vitamine D chez un adulte ? .....   | 31 |
| 1.1.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....   | 31 |
| 1.1.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....   | 31 |
| 1.1.2.1.1.2. Que disent les études ? .....   | 32 |
| 1.1.2.1.2. Avis de l'expert .....  | 35 |
| 1.1.2.1.3. Conclusion du jury .....  | 35 |
| 1.1.2.2. Question 5 : Un dosage sanguin de la vitamine D est-il nécessaire avant l'administration de suppléments de vitamine D ? .....   | 36 |
| 1.1.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....   | 36 |
| 1.1.2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....   | 36 |
| 1.1.2.2.1.2. Que disent les études ? .....   | 36 |
| 1.1.2.2.2. Avis des experts .....  | 36 |
| 1.1.2.2.2.1. Cavalier .....  | 36 |
| 1.1.2.2.2.2. Bouillon .....  | 36 |
| 1.1.2.2.3. Conclusion du jury .....  | 36 |
| 1.1.2.3. Question 6 : Quelles sont les doses de suppléments de vitamine D à recommander pour la prévention de l'ostéoporose et des fractures de fragilité ? .....  | 37 |
| 1.1.2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....   | 37 |
| 1.1.2.3.1.1. Que disent les guides de pratiques ? .....  | 37 |
| 1.1.2.3.1.2. Que disent les études ? .....   | 38 |
| 1.1.2.3.2. Avis des experts .....  | 39 |
| 1.1.2.3.2.1. Lips .....  | 39 |
| 1.1.2.3.2.2. Bruyère .....   | 39 |
| 1.1.2.3.2.3. Bouillon .....  | 39 |
| 1.1.2.3.3. Conclusion du jury .....  | 39 |
| 1.2. Calcium .....   | 40 |
| 1.2.1. Question 7 : Quelles sont les doses de suppléments calciques à administrer en complément à l'administration de suppléments de vitamine D et cet apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ? ..... | 40 |
| 1.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....   | 40 |
| 1.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....   | 40 |
| 1.2.1.1.2. Que disent les études ? .....   | 41 |
| 1.2.1.1.2.1. Vitamine D plus calcium versus placebo en prévention des fractures .....  | 42 |
| 1.2.1.2. Avis des experts .....  | 43 |
| 1.2.1.2.1. Bouillon .....  | 43 |
| 1.2.1.2.2. Rizzoli .....   | 43 |
| 1.2.1.3. Conclusion du jury .....  | 44 |
| 2. Traitement de l'ostéoporose .....   | 45 |
| 2.1. Question 8 : Des suppléments de vitamine D et de calcium doivent-ils toujours être administrés en complément d'un traitement (bisphosphonates ou autres) d'une ostéoporose ? .....  | 45 |
| 2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....   | 45 |
| 2.1.2. Avis des experts .....  | 45 |
| 2.1.2.1. Rizzoli .....   | 45 |
| 2.1.2.2. Lips .....  | 45 |
| 2.1.2.3. Bouillon .....  | 45 |
| 2.1.3. Conclusion du jury .....  | 46 |
| 2.2. Question 9 : L'apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ? .....  | 46 |

|   |    |
|---|----|
| 2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....   | 46 |
| 2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....   | 46 |
| 2.2.1.2. Que disent les études ? .....  | 47 |
| 2.2.2. Avis des experts.....  | 47 |
| 2.2.2.1. Rizzoli.....   | 47 |
| 2.2.2.2. Lips.....  | 47 |
| 2.2.2.3. Bouillon.....  | 48 |
| 2.2.2.4. Kaufman .....  | 48 |
| 2.2.3. Conclusion du jury .....   | 48 |
| 2.3. Question 10 : Un dosage initial de la vitamine D et une répétition des dosages de la vitamine D sont-ils justifiés ? .....                             | 48 |
| 2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....   | 48 |
| 2.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....   | 48 |
| 2.3.1.2. Que disent les études ? .....  | 49 |
| 2.3.2. Avis des experts.....  | 49 |
| 2.3.2.1. Lips.....  | 49 |
| 2.3.2.2. Bouillon.....  | 49 |
| 2.3.2.3. Cavalier .....   | 49 |
| 2.3.3. Conclusion du jury .....   | 50 |
| 3. Prévention des chutes chez la personne âgée .....  | 51 |
| 3.1. Question 11 : L'apport de suppléments de vitamine D et de calcium est-il à recommander en prévention des chutes chez la personne âgée et si oui :..... | 51 |
| - avec un dosage préalable de la vitamine D ?.....  | 51 |
| - à quelles doses ?.....  | 51 |
| - avec quelle surveillance ?.....   | 51 |
| 3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....   | 51 |
| 3.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....   | 51 |
| 3.1.1.2. Que disent les études ? .....  | 52 |
| 3.1.1.2.1. Vitamine D3 versus placebo .....   | 52 |
| 3.1.1.2.1.1. Vitamine D versus placebo chez des patients au domicile.....   | 52 |
| 3.1.1.2.1.2. Vitamine D versus placebo chez des patients institutionnalisés .....   | 52 |
| 3.1.1.2.2. Vitamine D3 plus calcium versus placebo .....  | 53 |
| 3.1.1.2.2.1. Vitamine D3 plus calcium versus placebo chez des patients au domicile .....  | 53 |
| 3.1.1.2.2.2. Vitamine D3 plus calcium versus placebo chez des patients institutionnalisés .....   | 53 |
| 3.1.1.2.3. Vitamine D3 plus calcium versus calcium .....  | 54 |
| 3.1.1.2.3.1. Vitamine D3 plus calcium versus calcium chez des patients au domicile .....  | 54 |
| 3.1.1.2.3.2. Vitamine D3 plus calcium versus calcium chez des patients institutionnalisés.....  | 54 |
| 3.1.1.2.4. Différents schémas posologiques de vitamine D .....  | 54 |
| 3.1.1.2.4.1. Schémas posologiques non habituels de vitamine D3 chez des sujets au domicile .....  | 55 |
| 3.1.1.2.4.2. Comparaison de différentes doses de vitamine D ajoutées à une supplémentation calcique chez des patients au domicile.....                      | 55 |
| 3.1.1.2.4.3. Schémas posologiques inhabituels de vitamine D chez des patients institutionnalisés .....  | 55 |
| 3.1.1.2.5. Vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autres traitements .....  | 55 |
| 3.1.1.2.5.1. Vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autre traitement chez des patients au domicile .....  | 55 |
| 3.1.1.2.5.2. Vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autre traitement chez les patients institutionnalisés.....                                    | 56 |
| 3.1.1.2.6. Eléments apportés par d'autres méta-analyses renseignées par le comité de lecture .....  | 57 |
| 3.1.1.2.6.1. Prévention des chutes en général.....  | 57 |
| 3.1.1.2.6.2. Différences dans les méta-analyses .....   | 57 |
| 3.1.2. Avis des experts .....   | 58 |
| 3.1.2.1. Bruyère .....  | 58 |
| 3.1.2.1.1. Vitamine D et calcium en prévention des chutes chez la personne âgée .....   | 58 |
| 3.1.2.1.1.1. Les méta-analyses .....  | 59 |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.1.2.1.1.2. Les études individuelles ou les études randomisées contrôlées.....  | 60        |
| 3.1.2.1.1.3. Conclusions .....   | 62        |
| 3.1.2.1.2. Besoin d'un dosage préalable de la vitamine D .....   | 62        |
| 3.1.2.1.3. Recommandation sur les doses à utiliser.....  | 62        |
| 3.1.2.1.4. Surveillance lors de la prise de vitamine D et de calcium .....   | 63        |
| 3.1.2.1.5. Conclusion .....  | 63        |
| 3.1.2.2. Bouillon.....   | 63        |
| 3.1.3. Conclusion du jury .....  | 64        |
| 4. Sécurité de l'administration de suppléments de vitamine D et de calcium.....  | 65        |
| 4.1. <i>Question 12 : Quelle est la sécurité cardiovasculaire de l'administration de suppléments calciques ?</i> 65  |           |
| 4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....  | 65        |
| 4.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....  | 65        |
| 4.1.1.2. Que disent les études ? .....   | 65        |
| 4.1.2. Avis des experts.....   | 67        |
| 4.1.2.1. Kaufman .....   | 67        |
| 4.1.2.1.1. Introduction.....   | 67        |
| 4.1.2.1.2. Preuve indiquant un risque cardiovasculaire possiblement accru associé à l'usage des<br>suppléments de calcium .....  | 68        |
| 4.1.2.1.3. Preuve plaidant pour la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium (+ vitamine D) 73  |           |
| 4.1.2.1.4. Preuves relatives aux critères d'évaluation intermédiaires/mécanismes potentiels de risque<br>cardiovasculaire accru associé au calcium (+vitamine D) .....                 | 81        |
| 4.1.2.1.5. Discussion et conclusions générales .....   | 81        |
| 4.1.2.1.6. Remarques finales.....  | 83        |
| 4.1.2.2. Bouillon .....  | 84        |
| 4.1.3. Conclusion du jury .....  | 84        |
| 4.2. <i>Question 13 : Comment le pharmacien (d'officine publique) peut-il contribuer à la bonne gestion de<br/>l'administration de suppléments de vitamine D et de calcium ?</i> ..... | 84        |
| 4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....  | 84        |
| 4.2.2. Avis de l'expert.....   | 85        |
| 4.2.2.1. Introduction.....   | 85        |
| 4.2.2.2. Cadre légal .....   | 85        |
| 4.2.2.3. Stratégies et moyens .....  | 87        |
| 4.2.2.3.1. Accompagnement des première et deuxième délivrances.....  | 87        |
| 4.2.2.3.1.1. Accompagnement de la première délivrance .....  | 87        |
| 4.2.2.3.1.2. Accompagnement d'une deuxième délivrance.....   | 88        |
| 4.2.2.3.2. Contrôle des interactions.....  | 88        |
| 4.2.2.3.3. Historique médicamenteux et schéma de médication .....  | 89        |
| 4.2.2.3.4. Enregistrement des effets indésirables .....  | 91        |
| 4.2.2.3.5. Clinical Decision Support Systems .....   | 92        |
| 4.2.2.4. Décision .....  | 92        |
| 4.2.3. Conclusion du jury .....  | 92        |
| <b>CONCLUSION GÉNÉRALE .....</b>   | <b>93</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>  | <b>95</b> |



# Liste des abréviations utilisées

|            |  |
|------------|--|
| 1,25(OH)2D | 1,25-dihydroxyvitamine D   |
| 25(OH)D    | 25-hydroxyvitamine D   |
| AIT        | Accident ischémique transitoire  |
| AVC        | Accident vasculaire cérébral   |
| CBIP       | Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique   |
| CDC        | Centers for Disease Control and Prevention   |
| CEM        | Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments                    |
| CI         | Cardiopathie ischémique  |
| DDD        | Dose moyenne journalière (Defined Daily Dose)  |
| DEQAS      | Vitamin D External Quality Assessment Scheme   |
| DMO        | Densité minérale osseuse   |
| EBM        | Evidence Based Medecine  |
| EMA        | European Medicines Agency  |
| FRAX       | Fracture Risk Assessment Tool  |
| GnRH       | Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (Gonadotropin-releasing hormone) |
| GPC        | Guide de pratique clinique (guideline)   |
| HPLC       | Chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)                              |
| HPP        | Hyperparathyroïdies primitives   |
| HPT        | Hyperparathyroïdie   |
| HR         | Rapport de Hasards (Hazard ratio)  |
| IC         | Intervalle de confiance (Confidence limits)  |
| IGF I      | Insulin-like growing factor de type 1  |
| IM         | Infarctus du myocarde  |
| IMC        | Indice de masse corporelle   |
| INAMI      | Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité   |
| IRC        | Insuffisance rénale chronique  |
| IU         | International unit (= UI : unité internationale)   |
| L          | Litre  |
| LCMS/MS    | Liquid Chromatographie Tandem Mass Spectroscopy  |
| MCV        | Maladie cardiovasculaire   |
| mg         | Milligramme ( $10^{-3}$ g)   |
| mL         | Millilitre ( $10^{-3}$ L)  |
| ndlr       | Note de la rédaction   |
| ng         | Nanogramme ( $10^{-9}$ g)  |
| nmol       | Nanomole ( $10^{-9}$ mol)  |
| OMS        | Organisation mondiale de la Santé  |
| OR         | Rapport de cotes (Odds ratio)  |
| PIM        | Préparation de médication individuelle   |
| PTH        | Hormone parathyroïdienne   |
| RANKL      | Receptor activator of nuclear kappa B ligand   |
| RCT        | Randomized Controlled Trial (Essai contrôlé randomisé ou aléatoire)                      |
| RR         | Risque relatif   |
| SERM       | Modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques (Selective estrogen receptor modulator) |
| THS        | Traitement hormonal substitutif (HRT : Hormone replacement therapy)                      |
| UI         | Unité internationale   |
| VDBP       | Protéine de liaison de la vitamine D (Vitamin D binding protein)                         |

|      |  |
|------|--|
| VDSP | Programme de standardisation des mesures de la vitamine D (Vitamine D Standardization Program) |
| WHI  | Woman's Health Initiative (programme de recherche de 15 ans sur la santé féminine)             |



# Introduction

Le jeudi 28 mai 2015, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel du calcium et de la vitamine D.

La présente réunion de consensus est la 33<sup>e</sup> de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

Cette réunion de consensus abordera plus spécifiquement (liste non limitative)

- des recommandations concernant la détermination sérique de la vitamine D
- le rôle du calcium dans la prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures
- le rôle de la vitamine D dans la prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures
- le rôle de la vitamine D dans la prévention des chutes chez les personnes âgées
- la sécurité des suppléments calciques
- des recommandations concernant l'administration correcte de ce type de préparation dans la pratique clinique
- le rôle du pharmacien dans la dispensation de la vitamine D et des suppléments calciques.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, celle-ci cible la première ligne de soins. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont donc pas abordés.

Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature.

# 1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>1</sup>).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/reunions-consens-methodologie.pdf>

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 28 mai 2015. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5



## 2. GRADE

### Niveaux de preuve

#### A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Essais Contrôlés Randomisés) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

#### B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

#### C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

### Niveaux de recommandation

#### 1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

#### 2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.



## 3. Aperçu des questions

### 1. Prévention de l'ostéoporose et des fractures de fragilité

#### 1.1. Vitamine D (25(OH)D)

- Dosage sanguin

Question 1

Quelles sont les normes et les méthodes de dosage correctes ?

Question 2

Chez quels patients un premier dosage sanguin de la vitamine D est-il indiqué ?

Question 3

Une répétition des dosages de la vitamine D est-elle justifiée et dans quelles circonstances ?

- Administration de suppléments de vitamine D

Question 4

Quelles sont les indications validées d'administration de suppléments de vitamine D chez un adulte ?

Question 5

Un dosage sanguin de la vitamine D est-il nécessaire avant l'administration de suppléments de vitamine D ?

Question 6

Quelles sont les doses de suppléments de vitamine D à recommander ?

#### 1.2. Calcium

Question 7

Quelles sont les doses de suppléments calciques à administrer en complément à l'administration de suppléments de vitamine D et cet apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ?

### 2. Traitement de l'ostéoporose

Question 8

Des suppléments de vitamine D et de calcium doivent-ils toujours être administrés en complément d'un traitement (bisphosphonates ou autres) d'une ostéoporose ?

Question 9

L'apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ?



#### Question 10

Un dosage initial de la vitamine D et une répétition des dosages de la vitamine D sont-ils justifiés ?

### **3. Prévention des chutes chez la personne âgée**

#### Question 11

L'apport de suppléments de vitamine D et de calcium est-il à recommander en prévention des chutes chez la personne âgée et si oui :

- avec un dosage préalable de la vitamine D ?
- à quelles doses ?
- avec quelle surveillance ?

### **4. Sécurité de l'administration de suppléments de vitamine D et de calcium**

#### Question 12

Quelle est la sécurité cardiovasculaire de l'administration de suppléments calciques ?

#### Question 13

Comment le pharmacien (d'officine publique) peut-il contribuer à la bonne gestion de l'administration de suppléments de vitamine D et de calcium ?



## 4. Définitions

### Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

#### Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ;1996)

#### Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

#### Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient.

#### Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

### Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

*L'incidence cumulée (synonyme : le risque)* est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.



## Ostéoporose secondaire

Contrairement à une ostéoporose primaire, pour laquelle on ne peut identifier aucune maladie initiale, dans le cas d'une ostéoporose secondaire, on envisage son apparition comme la conséquence d'une autre maladie (ex. arthrite rhumatoïde, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, syndromes de malabsorption, etc.) et/ou de la prise de certains médicaments (ex. corticostéroïdes, traitement continu à l'héparine).

## Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation :  $P = I \times D_m$ , soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.



## 5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

# 6. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

## 6.1. Population

La majorité des études cliniques a lieu sur des femmes âgées, post-ménopausées, certaines vivant au domicile et d'autres dans des maisons de repos. Certaines études ont une population mixte, et une seule étude avait une population uniquement masculine. On dispose donc de moins de données en ce qui concerne les effets du calcium et de la vitamine D sur les hommes. Comme la majorité des patients sont des femmes, il faut tenir compte du problème de la perte osseuse post-ménopausique, qui peut faire qu'il y a plus facilement une fracture en cas de chute de la personne. (Il faut cependant bien garder à l'esprit qu'une fracture n'est pas toujours la conséquence d'une chute). Une mesure de la densité minérale osseuse ou des fractures précédentes (ce qui donne une estimation de la santé du squelette du patient) n'est pas toujours effectuée ou rapportée.

Les critères d'inclusion et d'exclusion varient beaucoup entre les études. Cette variabilité crée des groupes hétérogènes, et il est difficile de tirer des conclusions pour les applications pratiques.

**Age:** La population incluse dans les études est typiquement une population plus âgée, mais il y a beaucoup d'hétérogénéité entre les âges inclus dans les études. Il y a souvent une limite inférieure à 50 ans, ou à la ménopause, mais au delà de cela les études couvrent une large fourchette d'âges. Cela provoque un certain manque de précision, car le profil médical de quelqu'un de 50 ans ne sera pas le même que celui d'une personne de 80 ans. Néanmoins, les résultats de ces populations diverses sont en général regroupés.

Chez la personne âgée, la différence entre les personnes au domicile et celles vivant en maison de repos devient importante. Certaines interventions qui n'ont pas d'effet sur les personnes au domicile semblent avoir un effet sur ceux en maison de repos.

Une dernière remarque concernant l'âge est que la santé osseuse chez la personne âgée dépend directement de la santé osseuse à un âge plus jeune. Peut-être que les bénéfices et effets majeurs de la vitamine D et du calcium ne sont visibles qu'au long terme, ce qui est plus ardu à étudier et bien plus coûteux.

**Polypharmacie:** Une population âgée est en général polymédiquée. Cependant, les autres médicaments que prennent les participants (outre ceux de l'intervention) ne sont que rarement rapportés, même si certains de ces médicaments ont un effet sur les chutes (BCFI 2003). Un exemple typique de cela est le cas des benzodiazépines, et il est utile de préciser qu'une réduction de la prescription de benzodiazépines est une autre intervention possible pour prévenir les chutes. Certains médicaments ont aussi des effets sur les taux de vitamine D, comme les thérapies antiépileptiques, et d'autres médicaments pourraient encore augmenter le risque de fracture (par exemple les inhibiteurs de la pompe à protons). La prise de ces médicaments constitue parfois un critère d'exclusion, mais pas toujours.

Les personnes qui prennent des médicaments avec un effet sur le métabolisme ostéocalcique (thérapie hormonale de remplacement, modulateur sélectif des récepteur d'œstrogènes, etc.) sont souvent exclues des études, sauf dans certains cas comme l'étude "Women's Health Initiative". Cette dernière est une des plus larges études et est souvent citée ou incluse dans les méta-analyses. Cela augmente l'imprécision et rend les résultats plus difficiles à interpréter.

**Prévention primaire ou secondaire:**

Les études ne font pas toujours la différence entre prévention primaire et secondaire des fractures ostéoporotiques. Parfois, une étude est clairement configurée pour examiner les effets de la prévention primaire ou secondaire, mais cela n'est pas toujours le cas et souvent les populations sont mélangées. Il n'est donc pas toujours possible de clairement séparer les preuves ne concernant que la prévention primaire (ou la prévention secondaire). Par contre, certaines études se focalisent sur la prévention secondaire. Cela aurait sans doute plus de sens de classer les patients ou les populations par risque de fracture plutôt que prévention primaire ou secondaire, mais très peu d'études sont configurées ainsi.

En plus de cela, les patients qui ont eu des fractures ostéoporotiques reçoivent généralement un traitement agissant sur le métabolisme osseux, comme les bisphosphonates. Il n'a pas été demandé que cette étude de la littérature se penche sur la question si oui ou non le calcium et la vitamine D étaient des suppléments utiles à ces médicaments. Il est cependant nécessaire de mentionner que dans presque toutes les études sur les effets des médicaments contre l'ostéoporose (comme les bisphosphonates) aussi bien le groupe d'intervention que le groupe de contrôle recevaient du calcium et de la vitamine D (CBO 2011). Compte tenu de cette configuration, il est difficile d'investiguer l'effet de la supplémentation avec du calcium et de la vitamine D (donc si oui ou non ils sont utiles en plus d'un traitement de bisphosphonates). De plus, dans la plupart des études rapportées ici, la prise de tels médicaments est considérée comme un critère d'exclusion.

**Niveau de vitamine D:** On ne tient généralement pas compte du fait que le niveau de vitamine D varie avec le pourcentage de graisse (Baeyens 2011). L'indice de masse corporelle (IMC) est parfois donné dans les caractéristiques de la population, mais on ne donne que très rarement le pourcentage de graisse. Aussi, parfois le niveau de vitamine D n'est pas mesuré et on ne sait pas si la population étudiée est généralement déficiente en vitamine D ou non. Une dernière remarque est que la probabilité qu'une population soit déficiente dépend aussi de la latitude et de l'exposition au soleil.

**Sous-groupes:** Dans le chapitre sur les fractures bon nombre de résultats de sous-groupes sont rapportés. Parfois l'analyse se fait post-hoc, parfois les sous-groupes sont définis au préalable, ou la population de l'étude est sélectionné dans un sous-groupe spécifique (comme par exemple dans le cas de la prévention secondaire, ou l'on ne sélectionne que les personnes ayant déjà subi une fracture auparavant). Puisque l'effet du calcium et de la vitamine D est souvent à la limite du seuil de signification, ces analyses de sous-groupes peuvent permettre de mieux définir la population qui pourrait bénéficier des interventions, mais il faut rester prudent quand on généralise ces résultats.

## 6.2. Interventions

Bien que les interventions analysées par les méta-analyses ou les articles soient toujours le calcium et/ou la vitamine D, elles divergent entre elles.

**Vitamine D:** La vitamine D existe sous la forme de colécalciférol (Vitamine D3) et d'ergocalciférol (vitamine D2). L'accent dans le rapport du groupe bibliographique est mis sur le colécalciférol, car cette forme de vitamine est largement disponible en tant que médicament ou complément alimentaire en Belgique. Il n'y a pas de médicaments contenant uniquement de l'ergocalciférol en première ligne. Les deux formes sont néanmoins considérées et regroupées dans les méta-analyses.

Différentes comparaisons sont possibles et se retrouvent dans la littérature: calcium versus placebo, calcium + vitamine D versus placebo, calcium + vitamine D versus vitamine D, etc. Cela entraîne une fragmentation des preuves disponibles.



En Belgique les schémas posologiques classiques sont plutôt de l'ordre de l'hebdomadaire, bimensuel, mensuel etc. Beaucoup d'études emploient un schéma journalier, surtout quand la vitamine D est combinée à du calcium. Il y aussi quelques études qui se penchent sur des schémas posologiques très différents, où une large dose est administrée une fois par an ou une fois tous les quatre mois. Quand ces dernières sont compilées, elles vont tendre à montrer un risque plus élevé de chutes.

Récemment, l'accent a été mis sur la vitamine D. Il existe plus d'études récentes sur des interventions à base de vitamine D (avec ou sans calcium) que d'études où le calcium est l'intervention évaluée.

**Formes galéniques de la vitamine D:** Ce rapport de la littérature se base principalement sur des interventions par voie orale, et celles-ci ne sont peut-être pas parfaitement adaptées aux personnes souffrant de malabsorptions chroniques (by-pass gastrique, pancréatite chronique etc.). Des injections intramusculaires de vitamine D3 ou une administration orale de 25(OH)D3 peuvent être une option pour ce groupe de patients. Ce n'était cependant pas le but de ce rapport de se pencher sur d'autres interventions que celles par voie orale. Cela dit d'autres formes d'intervention sont parfois regroupées avec les formes orales.

**Calcium:** La supplémentation de calcium se fait dans les études surtout avec du carbonate de calcium en doses suffisantes (1.000 à 1.200 mg/jour). Cependant le citrate de calcium est parfois employé. Par unité de poids le citrate de calcium contient moins de calcium élémentaire que le carbonate. Par exemple, 500 mg de citrate de calcium ne contient que 120 mg de calcium. Cette dose peut à peine être distinguée de l'apport alimentaire.

Beaucoup d'études font état d'une mauvaise adhérence au traitement. Ceci est souvent dû au fait que les patients prennent déjà beaucoup de comprimés chaque jour. Il faut aussi garder à l'esprit que les suppléments de calcium peuvent causer de la constipation et entraîner un goût désagréable. Ceci est particulièrement néfaste chez les personnes déjà à risque de malnutrition, comme les personnes âgées et fragiles.

**Calcium alimentaire:** Les études vont souvent rapporter la moyenne du calcium alimentaire ingéré, mais pas toujours. Les doses des suppléments ne sont généralement pas adaptées à la dose de calcium alimentaire.

Le groupe de recherche bibliographique désire mentionner le fait que différentes études présentant des interventions sur base de produits alimentaires fortifiés existent. Cependant, elles furent exclues de ces recherches puisque le rôle du groupe de recherche bibliographique était d'investiguer les suppléments de calcium. Nous souhaitons néanmoins insister sur le fait que l'alimentation a un rôle important, comme reflété dans de nombreux guides de pratique.

## 6.3. Résultats

La densité minérale osseuse (DMO) est souvent rapportée, mais constitue au final un critère d'évaluation substitutif pour définir l'ostéoporose (ainsi que le risque de fracture). L'EMA (European Medicines Agency) déconseille l'emploi de la DMO comme seul marqueur d'évaluation pour l'ostéoporose et le risque de fracture (CMPH 2007). Pour cette raison, les études où celle-ci constituait le seul marqueur mesuré furent exclues.

En ce qui concerne la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium, seul les marqueurs liés aux maladies cardiovasculaires ont été pris en compte. Les études divergent dans leurs conclusions quant à savoir si le calcium peut ou non augmenter le risque cardiovasculaire. Il existe beaucoup de discussions concernant cet aspect spécifique de la sécurité du calcium, mais le groupe bibliographique souhaite insister sur le fait qu'il est capital de bien analyser les populations incluses. De nouveau, les populations



sont hétérogènes et il est donc difficile de formuler une conclusion ferme quand on considère les résultats sur plusieurs études. Certains groupes semblent à plus haut risque que d'autres, mais il reste nécessaire de disposer de davantage d'études, avec des populations bien définies.

Un autre aspect de la sécurité cardiovasculaire souvent discuté est l'effet hypotenseur des suppléments de calcium (van Mierlo 2006, Dickinson 2006).

Les effets positifs de la vitamine D sur la santé en général ont reçu beaucoup d'attention. Des études examinent l'impact possible de la vitamine D pour de nombreux aspects (Theodoratou 2014), parmi ceux-ci l'effet sur le cancer voire même la mortalité (Bjelakovic 2014). Après débat avec le comité d'organisation, il fut décidé que ces sujets pourraient faire l'objet d'une opinion d'expert mais pas de cette revue de la littérature.

Les suppléments calciques sont connus pour augmenter le risque de lithiases urinaires et autres problèmes rénaux. Cet aspect n'a pas été investigué puisqu'il n'était pas relié à une des questions du comité d'organisation, et pourrait être considéré comme un manquement de cette étude de la littérature.

## 6.4. Méthodologie et qualité des études

Les études ont en général des risques de biais assez faibles. La randomisation, la mise en aveugle et le secret de l'attribution sont en général présentés et définis.

Les études n'ont souvent pas une puissance statistique suffisante pour détecter un effet du traitement sur les fractures. Ceci est particulièrement vrai quand les études ont été conçues pour détecter des changements dans la DMO et en plus rapportent également des données sur les fractures. Les petites études en particulier manquent de puissance (et ont tendance à être de moins bonne qualité). Un problème récurrent avec les études est le suivant : dans les premiers essais sur le calcium et la vitamine D (vers la fin des années 80 – début des années 90) les résultats semblaient encourageants. Les études ultérieures se sont basées sur ces résultats prometteurs, cependant le nombre d'événements (chutes ou fractures) était en général bien plus faible. Le nombre de patients étant calculé en fonction de ces estimations trop élevées, les études n'ont pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une réduction.

Un grand nombre d'études sont financées par des organismes officiels de santé publique.

La principale remarque au niveau de la méthodologie et de la qualité est que les populations des études sont diverses et quand elles sont considérées ensemble, cela affaiblit la puissance des méta-analyses.

## 6.5. Guides de pratique

Les guides de pratique ont souvent des approches différentes, parfois ils fournissent des recommandations concernant les apports journaliers recommandés, incluant aussi bien l'alimentation que les suppléments, parfois uniquement pour les suppléments. La population considérée dans les guides de pratique diffère également ; parfois c'est une population saine qui est considérée, parfois une population avec une déficience en vitamine D, mais peu considèrent spécialement les patients ostéoporotiques. Cela rend la comparaison de ces guides de pratique et de leurs valeurs recommandées difficile.

Les guides de pratique mentionnent souvent le fait qu'il n'y a pas assez de preuves pour faire des recommandations. Plus d'études sur des populations spécifiques sont nécessaires. Par exemple, il



manque de guides de pratique spécifiques pour les personnes de 80 ans ou plus, en faisant particulièrement attention aux aspects tels que la morbidité, l'autonomie ou la polymédication.

L'âge avancé et la situation de vie peuvent aussi avoir un impact sur les limites supérieures des niveaux de toxicité. Pour la vitamine D, on les fixe en général à 2.000 UI /jour, mais cette limite n'a pas été posée en prenant en compte des patients qui n'ont presque pas d'exposition au soleil, comme par exemple les personnes âgées et fragiles.

Généralement, le cycle sinusoïdal annuel de la vitamine D n'est pas pris en compte dans les recommandations et celles-ci ne varient pas en fonction de la saison. Il n'est pas clair que cela puisse avoir un impact sur la santé osseuse.

Le groupe de recherche bibliographique n'était pas spécifiquement mandaté pour investiguer les deux remarques ci-dessus, mais le groupe ainsi que le comité de lecture trouvaient utile de les mentionner.

## 6.6. Autres considérations

Les niveaux de vitamine D (taux sériques de 25(OH)D) sont influencés par l'exposition au soleil, qui est difficile à mesurer.

Il existe des différences d'un laboratoire à l'autre dans les techniques utilisées pour mesurer la vitamine D. Cela rend l'interprétation par un clinicien plus difficile.

## 7. Chiffres sur l'utilisation du calcium et de la vitamine D (Van de Castele 2015 (CBIP 2013, Farmaka Geneesmiddelenbrief 2015, Khosla 2009, Yasothan 2008))

### 7.1. Spécialités pharmaceutiques contenant du calcium avec ou sans vitamine D

Les spécialités pharmaceutiques contenant du calcium ou du calcium + vitamine D ne sont pas remboursées par l'INAMI. D'où la raison de consulter la base de données IMS Retail, qui nous fournit les achats des médicaments par des pharmacies ouvertes au public en Belgique. Les chiffres IMS sont arrondis dans le Tableau 1. Une hypothèse est le fait que ces médicaments servent aux patients ostéoporotiques.

La banque de données Pharmanet de l'INAMI enregistre les délivrances du calcium et de la vitamine D non-remboursables en cas de prescription sur ordonnance. Comme leur volume ne représente qu'un tiers des volumes retrouvés par la banque de données IMS, les données Pharmanet ne sont pas données dans le Tableau 1.

**Tableau 1**

| par année   | Nombre de conditionnements |                      | Chiffres d'affaires (millions €) |                    |             |
|-------------|----------------------------|----------------------|----------------------------------|--------------------|-------------|
|             | Calcium sans vit D         | Calcium avec vit D   | Calcium sans vit D               | Calcium avec vit D | Total       |
| <b>2004</b> | 334.000                    | 634.000              | 2,9                              | 8,5                | <b>11,4</b> |
| <b>2005</b> | 268.000                    | 757.000              | 2,5                              | 10,6               | <b>13,1</b> |
| <b>2006</b> | 227.000                    | 836.000              | 2,2                              | 12,0               | <b>14,2</b> |
| <b>2007</b> | 206.000                    | 969.000              | 2,1                              | 14,5               | <b>16,6</b> |
| <b>2008</b> | 191.000                    | 970.000              | 2,0                              | 16,0               | <b>18,0</b> |
| <b>2009</b> | 161.000                    | 963.000              | 1,7                              | 17,5               | <b>19,2</b> |
| <b>2010</b> | 142.000                    | 966.000              | 1,5                              | 19,4               | <b>20,9</b> |
| <b>2011</b> | 124.000                    | 978.000              | 1,4                              | 21,7               | <b>23,1</b> |
| <b>2012</b> | 106.000                    | 964.000              | 1,2                              | 23,5               | <b>24,7</b> |
| <b>2013</b> | 95.000                     | 931.000              | 1,2                              | 23,9               | <b>25,1</b> |
| <b>2014</b> | 88.000 <sup>2</sup>        | 906.000 <sup>3</sup> | 1,2                              | 24,3               | <b>25,5</b> |

Le chiffre d'affaire a considérablement augmenté ces 10 dernières années. L'utilisation du calcium sans vitamine D a diminué, tandis que le chiffre de vente des associations fixes de calcium et de vitamine D a augmenté. La part de marché des associations fixes en 2014 était de 91 % en termes de nombre de conditionnements et de 95 % en termes de chiffres d'affaires. L'utilisation des associations fixes, néanmoins, a connu récemment une diminution légère.

Les données du Tableau 2 sont déduites de celles du Tableau 1. La quantité de calcium élémentaire dans les officines publiques belges a été calculée. Elle est exprimée en tonnes de calcium élémentaire. Même calcul pour la vitamine D, exprimé en milliard d'Unités Internationales (UI).

<sup>2</sup> Les 3 conditionnements les plus vendus en 2014 sont Sandoz Calcium 500 mg effervescens; Sandoz Calcium 500 mg Citron; Cacit 500 mg effervescens. © IMS Health Inc

<sup>3</sup> Les 3 conditionnements les plus vendus en 2014 sont Steovit D3 1.000/800 (1 co/jour); D-Vital Will Pharma 1.000/880 (1 sachet/jour); Cacit Vit D3 1.000/880 (1 sachet/jour) sont des formes à administration quotidienne. © IMS Health Inc

**Tableau 2**

| par année | Quantité de calcium élémentaire (tonnes) |                    |       | Quantité de vitamine D (milliard UI) |                    |       |
|-----------|--|--------------------|-------|--------------------------------------|--------------------|-------|
|           | Calcium sans vit D                       | Calcium avec vit D | Total | Calcium sans vit D                   | Calcium avec vit D | Total |
| 2004      | 7  | 44                 | 51    | 0                                    | 34                 | 34    |
| 2005      | 6  | 51                 | 57    | 0                                    | 41                 | 41    |
| 2006      | 5  | 56                 | 61    | 0                                    | 45                 | 45    |
| 2007      | 5  | 64                 | 69    | 0                                    | 52                 | 52    |
| 2008      | 5  | 71                 | 76    | 0                                    | 59                 | 59    |
| 2009      | 4  | 77                 | 81    | 0                                    | 64                 | 64    |
| 2010      | 4  | 80                 | 84    | 0                                    | 67                 | 67    |
| 2011      | 4  | 81                 | 85    | 0                                    | 68                 | 68    |
| 2012      | 3  | 81                 | 84    | 0                                    | 68                 | 68    |
| 2013      | 2  | 79                 | 81    | 0                                    | 66                 | 66    |
| 2014      | 2  | 76                 | 78    | 0                                    | 63                 | 63    |

Les données confirment la récente tendance d'une consommation moindre de calcium observée dans le premier Tableau. Cette diminution récente est difficilement conciliable avec une prévalence présumée croissante d'ostéoporose en Belgique.

## 7.2. Préparations magistrales à base de calcium et de vitamine D remboursables

L'INAMI rembourse les préparations magistrales à base de calcium (-acétate, -carbonate, -citrate), quelle que soit l'indication. La vitamine D3 n'est remboursée, en préparation magistrale, que dans le cas d'une mucoviscidose (conditions chapitre IV). La banque de données Pharmanet de l'INAMI, qui se base sur des données anonymisées de patients, nous donne pour les années 2011-2013 les données du tableau 3. Nous attirons votre attention sur le fait qu'il s'agit des données concernant les officines publiques et non les centres hospitaliers.

**Tableau 3**

| par année | Préparations magistrales à base de calcium ou de colécalciférol |                            |                            |                    |
|-----------|---|----------------------------|----------------------------|--------------------|
|           | nombre de préparations  | nombre de patients uniques | nombre de modules délivrés | dépenses INAMI (€) |
| 2011      | 816.092   | 198.998                    | 4.838.229                  | 7.874.867          |
| 2012      | 838.098   | 205.920                    | 4.985.630                  | 8.211.525          |
| 2013      | 842.057   | 205.242                    | 5.042.183                  | 8.533.121          |
| 2014      | données incomplètes   |                            |                            |                    |

Ensuite, nous voudrions écarter les données venant de patients en insuffisance rénale. Pour cette raison, nous éliminons, toujours dans la banque de données Pharmanet, les données de patients qui ont pris au cours de l'année au moins un des médicaments typiquement liés à l'insuffisance rénale<sup>4</sup>. Il s'agit de la prise d'au moins un des médicaments de la liste suivante : les dérivés de la vitamine D alfacalcidol 1-ALPHA LEO, calcitriol ROCALTROL, calcifédiol DEDROGYL; les chélateurs de phosphate sévélamer RENAGEL, RENVELA, lanthane FOSRENOL, la spécialité calcium acétate PHOSLO, la spécialité calcium acétate + magnésium carbonate RENEPHO; les chélateurs de potassium polystyrène sulfonate

<sup>4</sup> INAMI Conférence de consensus du 27.11.2014 sur les médicaments en cas d'insuffisance rénale

CALCIUM KAYEXALATE, SODIUM KAYEXALATE, SORBISTERIT, le calcimimétique cinacalcet MIMPARA uniquement s’il est remboursé en catégorie B (ostéodystrophie rénale).

Ainsi, approximativement 6.000 patients par an ont pu être identifiés comme prenant aussi bien des préparations magistrales de calcium et des médicaments dans le cadre d’une insuffisance rénale. Les chiffres d’utilisation de préparations magistrales de calcium ou colécalciférol sans eux deviennent alors :

**Tableau 4**

| par année   | Préparations magistrales à base de calcium (ou de colécalciférol <sup>°</sup> ), après avoir exclus des patients « identifiables » avec un profil d’insuffisance rénale |                            |                            |                       |
|-------------|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------|
|             | nombre de préparations  | nombre de patients uniques | nombre de modules délivrés | dépenses INAMI (€)    |
| <b>2011</b> | 761.734<br>(3.200)  | 191.486<br>(666)           | 4.515.838<br>(18.688)      | 7.319.847<br>(55.851) |
| <b>2012</b> | 789.153<br>(3.337)  | 199.049<br>(719)           | 4.684.589<br>(19.718)      | 7.701.327<br>(61.441) |
| <b>2013</b> | 796.012<br>(3.127)  | 198.757<br>(690)           | 4.766.944<br>(18.443)      | 8.034.614<br>(60.548) |
| <b>2014</b> | données incomplètes   |                            |                            |                       |

(°) les données sur le colécalciférol se trouvent entre parenthèses

Il reste possible que le tableau 4 reprenne toujours des patients qui utilisent une préparation magistrale de calcium pour leur insuffisance rénale. Néanmoins, nous faisons l’hypothèse qu’au moins 170.000 à 180.000 patients prennent une préparation magistrale à base calcium dans le cadre d’une ostéoporose ou ostéopénie. Leur nombre semble être stable.

### 7.3. Spécialités pharmaceutiques remboursables qui contiennent du calcium ou la vitamine D

La banque de données consultée était Pharmanet pour l’utilisation dans les officines publiques. Remarque préalable sur l’abréviation DDD. Il s’agit de Defined Daily Dose et elle est établie par l’Organisation Mondiale de la Santé pour chaque principe actif.

**Tableau 5**

| par année            | Combi-bisphosphonates <sup>5</sup> |                            |                    |
|----------------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------|
|                      | nombre de DDD                      | nombre de patients uniques | dépenses INAMI (€) |
| <b>2011</b>          | 16.311.120                         | 57.769                     | 11.651.709         |
| <b>2012</b>          | 13.823.544                         | 48.007                     | 9.228.898          |
| <b>2013</b>          | 10.902.360                         | 38.452                     | 6.595.804          |
| <b>jan-août 2014</b> | 6.113.520                          | 31.180                     | 3.726.018          |

Les spécialités pharmaceutiques concernées sont détaillées dans le Tableau 6.

<sup>5</sup> Il s’agit des spécialités pharmaceutiques ACTONEL COMBI D, ALENCA D3, FOSAVANCE en RISEDRONAAT CaVit D SANDOZ.



Tableau 6

| par année            | Combi-bisphosphonates <sup>6</sup>         |                            |                    |
|----------------------|--|----------------------------|--------------------|
|                      | spécialité pharmaceutique                  | nombre de patients uniques | dépenses INAMI (€) |
| <b>2011</b>          | FOSAVANCE 2.800 UI sans calcium            | 33.742                     | 6.328.130          |
| “                    | FOSAVANCE 5.600 UI sans calcium            | 23.002                     | 3.846.107          |
| “                    | ACTONEL COMBI D 1 g/800 UI                 | 7.911                      | 1.477.879          |
| <b>2012</b>          | FOSAVANCE 2.800 UI sans calcium            | 24.765                     | 4.533.552          |
| “                    | FOSAVANCE 5.600 UI sans calcium            | 21.343                     | 3.591.258          |
| “                    | ACTONEL COMBI D 1 g/800 UI                 | 6.093                      | 1.103.906          |
| <b>2013</b>          | FOSAVANCE 2.800 UI sans calcium            | 18.305                     | 3.133.041          |
| “                    | FOSAVANCE 5.600 UI sans calcium            | 18.065                     | 2.829.026          |
| “                    | ACTONEL COMBI D 1 g/800 UI                 | 4.757                      | 603.182            |
| “                    | RISEDRONAAT CaVit D SANDOZ                 | 1                          | 9                  |
| <b>jan-août 2014</b> | FOSAVANCE 2.800 UI sans calcium            | 13.227                     | 1.611.483          |
| “                    | FOSAVANCE 5.600 UI sans calcium            | 14.055                     | 1.599.021          |
| “                    | ACTONEL COMBI D 1 g/800 UI                 | 3.671                      | 484.119            |
| “                    | ALENCA D3 1 g/800 UI                       | 33                         | 760                |
| “                    | ALENCA D3 1 g/800 UI grand conditionnement | 194                        | 9.443              |

L'utilisation de tous les combi-bisphosphonates est en diminution dans notre pays, et particulièrement celle du leader du marché FOSAVANCE, qui a été réduite de moitié en 3 ans.

## 7.4. A titre d'information pour le jury, d'autres médicaments dans le cadre de l'ostéoporose

Source de la banque de données consultée : Pharmanet, officines publiques.

Tableau 7

| par année   | Mono-bisphosphonates <sup>7</sup> après exclusion de ZOMETA |                    |
|-------------|---|--------------------|
|             | nombre de patients uniques                                  | dépenses INAMI (€) |
| <b>2011</b> | 129.020   | 22.361.425         |
| <b>2012</b> | 115.279   | 16.489.021         |
| <b>2013</b> | 102.973   | 12.824.823         |

Comme il s'agit de l'utilisation hors hôpital, les indications sont l'ostéoporose et la maladie de Paget.

<sup>6</sup> code ATC M05BB

<sup>7</sup> code ATC M05BA

**Tableau 8**

| par année | PROTELOS ranélate de strontium <sup>8</sup> |                    |
|-----------|---|--------------------|
|           | nombre de patients uniques                  | dépenses INAMI (€) |
| 2011      | 9.013                                       | 2.343.696          |
| 2012      | 7.937                                       | 2.150.121          |
| 2013      | 6.218                                       | 1.655.997          |

Remboursables par l'INAMI pour les femmes âgées d'au moins 80 ans.

**Tableau 9**

| par année | CONBRIZA bazédoxifène<br>EVISTA et génériques de raloxifène |                    |
|-----------|---|--------------------|
|           | nombre de patients uniques                                  | dépenses INAMI (€) |
| 2011      | 11.663  | 3.411.099          |
| 2012      | 10.335  | 2.797.059          |
| 2013      | 9.288   | 1.922.727          |

Il s'agit de la classe médicamenteuse des modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes.

**Tableau 10**

| par année | FORSTEO tériparatide <sup>9</sup> |                    |
|-----------|-----------------------------------|--------------------|
|           | nombre de patients uniques        | dépenses INAMI (€) |
| 2011      | 387                               | 993.051            |
| 2012      | 377                               | 854.699            |
| 2013      | 366                               | 855.610            |

Le tériparatide est la seule hormone parathyroïdienne recombinante.

**Tableau 11**

| par année | PROLIA dénosumab <sup>10</sup> , après exclusion de XGEVA |                    |
|-----------|---|--------------------|
|           | nombre de patients uniques                                | dépenses INAMI (€) |
| 2011      | 5.567   | 1.173.930          |
| 2012      | 21.873  | 6.963.459          |
| 2013      | 30.085  | 10.268.525         |

Cette classe médicamenteuse est la plus récente dans le traitement de l'ostéoporose. Dénosumab est un anticorps monoclonal humain contre le récepteur Receptor Activator of Nuclear Kappa Ligand. De tous les médicaments abordés ici, le dénosumab est le seul dont l'utilisation augmente nettement.

## 7.5. Conclusion pour les chiffres

L'utilisation du calcium et de vitamine D non-remboursables est stable, voire diminue depuis peu. Le remboursement du calcium en préparation magistrale est, pour autant que notre interprétation des chiffres soit correcte, stable.

L'utilisation des bisphosphonates contenant du calcium et la vitamine D est en baisse.

Pour information, l'utilisation de toutes les autres classes de médicaments utilisés contre l'ostéoporose connaît également une diminution, à l'exception de la classe la plus récente celle du dénosumab dont l'utilisation augmente dans notre pays.

<sup>8</sup> code ATC M05BX03

<sup>9</sup> code ATC H05AA02

<sup>10</sup> code ATC M05BX04



# Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 28 mai 2015, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

## 1. Prévention de l'ostéoporose et des fractures de fragilité

### 1.1. Vitamine D (25(OH)D)

#### 1.1.1. Dosage sanguin

##### 1.1.1.1. Question 1 : Quelles sont les normes et les méthodes de dosage correctes ?

###### 1.1.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

###### 1.1.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Les guides de pratique clinique (GPC) ne donnent aucune recommandation formelle par rapport aux valeurs minimale et cible de la vitamine D. Ils mentionnent toutefois que le niveau de vitamine D optimal est :

- Chez l'adulte : au moins 30 nmoles/L (12 ng/mL) (HGR NL 2012)
- Chez la femme et l'homme de plus de 70 ans, au moins 50 nmoles/L (20 ng/mL) (HGR NL 2012)
- L'ICSI manie des valeurs cibles plus élevées : 30 ng/mL (ICSI 2013)

L'USPSTF estime qu'il n'existe pas de consensus au sujet de la définition de la carence en vitamine D ni du niveau optimal de 25(OH)D. Dès lors, l'USPSTF n'utilise pas de seuil spécifique pour identifier cette carence, ni de valeur cible pour la vitamine D. Un taux de vitamine D de 50 nmoles/L (20 ng/mL) suffit aux besoins de la quasi-totalité de la population. (USPSTF screening 2014, IOM 2011a)

###### 1.1.1.1.1.2. Que disent les études ?

Il n'existe aucune étude disponible.

###### 1.1.1.1.2. Avis des experts ? (Bouillon 2015a, Cavalier 2015, Lips 2015)

###### 1.1.1.1.2.1. Cavalier

**Quelles sont les normes et les méthodes de dosage correctes ?**

#### **a) Les méthodes de dosage de la vitamine D**

(...) suite à l'augmentation très importante du nombre de demandes pour le dosage de la 25(OH)D, les laboratoires ont opté ces dernières années pour des méthodes totalement automatisées et, au jour d'aujourd'hui, 95% des laboratoires belges utilisent une méthode automatisée pour ce dosage. Ces méthodes se basent soit sur une compétition entre une vitamine D marquée (à un traceur



chémiluminescent, fluorescent ou une phosphatase alcaline) et la vitamine D endogène pour un anticorps anti-vitamine D ou bien encore sur la compétition entre la vitamine D endogène et une vitamine D marquée pour une VDBP (vitamin D binding protein) recombinante. Dans toutes ces méthodes automatisées, l'équilibre n'est plus atteint vu la rapidité de la réaction d'incubation et il n'y a plus nécessairement destruction totale de la VDBP endogène. Enfin, si des méthodes chromatographiques (et notamment des méthodes HPLC utilisant une détection UV) sont présentes depuis pas mal de temps dans certains laboratoires, ces cinq dernières années ont vu l'émergence de méthodes chromatographiques couplées à deux spectromètres de masse en tandem (LCMS/MS) dans les laboratoires de biologie de clinique de routine. Ces méthodes de dosage de la 25(OH)D par LCMS/MS, lorsqu'elles sont bien utilisées, sont (en théorie) plus précises et plus spécifiques que les immunodosages.

Contrairement à de nombreux autres dosages de biologie clinique, il existe une méthode reconnue comme méthode de référence pour le dosage de la 25(OH)D ainsi que des standards internationaux humains contre lesquels les fournisseurs peuvent calibrer leurs trousse. Il existe également de nombreux contrôles externes internationaux (DEQAS, CAP, Probioqual,...) auxquels les laboratoires peuvent (ou doivent, s'ils sont accrédités selon la Norme ISO 15189) participer. L'Institut de la Santé Publique belge vient également d'ajouter très récemment la 25(OH)D dans son contrôle national auquel les laboratoires de biologie clinique belges sont obligés de participer. Un énorme travail de standardisation des méthodes de dosage, appelé Vitamin D Standardization Program (VDSP) a été entrepris en 2012 par le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) et l'Université de Gand (Professeur Thienpont) (Thienpont 2012). L'objectif de ce travail est d'amener à ce que les méthodes disponibles sur le marché pour le dosage de la 25(OH)D présentent, en moyenne, un biais inférieur à 5% par rapport à la méthode de référence et un coefficient de variation inférieur à 10%. Même si on ne puisse pas (encore) dire que tous les dosages de 25(OH)D soient parfaitement standardisés en 2015, il faut cependant bien admettre que les résultats montrent que nous sommes proches de cet objectif. (...)

En conclusion, même si des efforts doivent toujours être faits, nous pouvons dire que la variabilité entre les méthodes de dosage s'est fortement amenuisée suite aux efforts fournis par le consortium du VDSP et par l'industrie du diagnostic in-vitro. A (très) peu de choses près, nous pouvons dire que la plupart des kits ayant pignon sur rue sont tous « corrects » (Cavalier 2014).

### ***b) Les normes de 25(OH)D***

Nous ne reviendrons pas ici sur le débat qui existe entre les opposants et les partisans de l'Institute of Medicine (IOM) (Ross 2011) ou de l'Endocrine Society (Holick 2012), qui se déchirent (en montrant les mêmes papiers) sur la dose « optimale » à atteindre pour les taux de 25(OH)D. Ce débat n'a pas, a priori, de raison d'être puisque ces deux sociétés savantes s'adressent à des populations différentes (l'ensemble de la population pour l'IOM, des patients malades ou à risque pour l'Endocrine Society). Nous préférons retenir que tous les experts s'accordent pour dire qu'il vaut mieux être au-dessus de 20 ng/mL qu'en dessous et qu'il s'agit là à peu près du seul consensus qui peut être retiré de ces débats.

(...)

Dans ces conditions, les valeurs affichées par le laboratoire devraient être comprises entre 30 et 60 ng/mL en précisant qu'il s'agit là, non pas de valeurs de référence, mais de cibles à atteindre pour un traitement par vitamine D (Rizzoli 2014). La valeur de 30 ng/mL est celle généralement retrouvée comme étant la valeur minimale obtenue dans les études randomisées contre placebo ayant montré un effet positif de la vitamine D sur la fonction osseuse ou musculaire et nous limitons la valeur supérieure à 60 ng/mL d'un côté par simple prudence, et de l'autre, à cause du risque potentiel d'une courbe en « U » lorsque des doses trop importantes de vitamine D sont administrées.



### 1.1.1.1.2.2. Bouillon

Concernant les résultats intermédiaires en matière d'homéostasie calcique, notre étude (Bouillon 2013, Bouillon 2015b) démontre qu'un taux sérique de 25(OH)D supérieur à 20 ng/mL (= 50 nmol/L) suffit pour 1) produire une quantité normale de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 2) régulariser le taux PTH ainsi que 3) le taux d'absorption de calcium dans l'intestin et pour 4) améliorer la densité minérale osseuse (Tableau 12). Les plus fortes doses de vitamine D génèrent bien un taux de concentration sérique de 25(OH)D plus élevé, mais n'améliorent pas ces critères de substitution dans les RCTs. Lorsqu'on examine la fréquence des fractures comme un critère d'évaluation majeur, il en ressort qu'un traitement combinant le calcium (500-1.200 mg/jour) et la vitamine D3 (dose médiane d'environ 800 UI/jour) peut réduire la fréquence des fractures (celles de la hanche et les non vertébrales) d'environ 20 %. Cette conclusion est le résultat de l'interprétation de nombreuses RCTs et de multiples méta-analyses (contribution distincte de P. Lips lors du présent symposium). Une telle dose de vitamine D pourrait entraîner un taux de concentration de 25(OH)D dépassant les 20 ng/mL chez plus de 90 % des femmes postménopausées ou âgées (Gallagher 2012). Par conséquent, il y a une cohérence interne entre les résultats des études à résultat intermédiaire ou critères d'évaluation forts. Notre propre analyse a exclusivement été faite sur la base d'essais randomisés (Bouillon 2013, El-Fuleihan 2015) et notre interprétation va dans le même sens que les conclusions de l'IOM (Institute of Medicine, 2010) ainsi que celles d'autres études (Conseil de la santé au Pays-Bas ; GPC des Nordic countries et DACH - cf. infra). Cependant, d'autres groupes ont donné plus de poids aux résultats des études transversales ou longitudinales et ont finalement recommandé un apport plus important en vitamine D par personne présentant un plus grand risque d'insuffisance en vitamine D (apport journalier recommandé de 800-2.000 UI) ainsi que des taux sériques plus élevés (30 ng/mL ou 75 nmol/L) (Holick 2011). Il n'existe pas d'études randomisées ayant utilisé des doses flexibles de vitamine D afin d'atteindre un certain taux sérique de 25(OH)D pour permettre de déterminer l'efficacité du traitement à l'aide des différentes doses.

**Tableau 12** : Stratégies et études cliniques randomisées destinées à déterminer le statut optimal de vitamine D pour la santé osseuse

#### Critères d'évaluation

Études d'intervention contrôlées versus placebo pour prévenir les fractures : supplément quotidien de 800 UI de vitamine D3 (en plus d'une prise adéquate de calcium qui mènera la valeur sérique de 25(OH)D à plus de 20 ng/mL chez la plupart des femmes de race blanche ménopausées, tout en réduisant le risque de fracture et de chute d'environ 20%.

#### Critères d'évaluation substitutifs pour les valeurs sériques optimales basées sur les ERC.

25(OH)D ou > 15 ng/mL normalise les niveaux sériques de 1,25(OH)<sub>2</sub>D chez les adultes dont la fonction rénale est normale

25(OH)D ou > 20 ng/mL normalise les niveaux sériques de PTH chez les adultes normaux

25(OH)D > 10-20 ng/mL optimise l'absorption intestinale active du calcium

25(OH)D > 20 ng/mL optimise la DMO des sujets adultes/âgés (pas d'autre amélioration en cas de supplémentation en vitamine D).

CMO, Contenu minéral osseux ; DMO, densité minérale osseuse ; PTH, hormone parathyroïdienne.

Source: R. Bouillon: *Vitamin D chapter 59 in Endocrinology, Eds Jameson, De Groot et al., ELSEVIER 2015 – copyright: Elsevier*

Quelles sont les valeurs de référence et quelle est la détermination du taux standard (dosage) ?

1. Le dosage de la 25(OH)D sérique constitue le meilleur paramètre pour évaluer le statut nutritionnel de la vitamine D (somme de l'apport et de sa propre synthèse).
2. Le dosage doit être effectué par un laboratoire qui prend part à un contrôle de qualité international (type DEQAS) et la « précision » doit avoir un écart inférieur à 5% par rapport à la norme internationale.



3. Pour les adultes, il est préférable que la 25(OH)D sérique atteigne au moins 20 ng/mL (= 50 nmol/L). Si on parle d'une marge, l'expert préférera 20 - 40 ng/mL. Des taux sériques plus élevés ne présentent aucun avantage et les données révélant que les taux élevés sont aussi associés à des effets indésirables sont de plus en plus fréquentes. Des valeurs allant jusqu'à 60 ng/mL sont encore éventuellement acceptables en l'état actuel des connaissances. (Tableau 13)

**Tableau 13 : Statut nutritionnel de la vitamine D tel que décrit par les niveaux circulants de 25(OH)D**

| 25(OH)D sérique |        | Statut nutritionnel         |
|-----------------|--------|-----------------------------|
| ng/mL           | nmol/L |                             |
| <10             | <25    | Carence grave en vitamine D |
| 10-20           | 25-50  | Carence en vitamine D       |
| >20             | >50    | Taux normal de vitamine D   |
| > ~ 100         | >~250  | Risque de toxicité          |

**Source : R. Bouillon: Vitamin D chapter 59 in Endocrinology, Eds Jameson, De Groot et al., ELSEVIER 2015 – copyright: Elsevier**

#### 1.1.1.1.2.3. Lips

Valeurs de référence selon l'Institute of Medicine, Dutch Health Council :

- Carence en vitamine D : 25(OH)D < 30 nmol/L
- Taux normal de vitamine D chez > 95% de la population : 25(OH)D > 50 nmol/L

La valeur optimale pour la santé osseuse et autres critères se situe au-dessus de 50 nmol/L (Bouillon 2013).

#### 1.1.1.1.3. Conclusion du jury

##### Valeurs de référence

Contrairement à de nombreux autres paramètres biochimiques, les valeurs de référence pour la vitamine D ne sont pas des valeurs normales pour la population moyenne (*population based*), mais des valeurs cibles (*health based*) qui indiquent les niveaux nécessaires ou suffisants pour générer les fonctions physiologiques de cette vitamine.

Ni ces valeurs cibles ni la teneur sanguine en dessous de laquelle on parle de « carence » ne font l'unanimité, mais le jury considère toutefois que les recommandations suivantes s'appliquent :

Chez les adultes, on doit viser un taux sérique d'au moins 20 ng/mL (= 50 nmol/L) pour la 25(OH)D. (*Forte recommandation*)

Ce taux est probablement suffisant pour toutes les fonctions physiologiques connues de la vitamine D, bien qu'on vise un taux de 30 ng/mL (= 75 nmol/L) dans certaines études.

Les taux sériques élevés ne présentent aucun avantage.

##### Détermination du niveau

Le dosage du niveau sérique de la 25(OH)D constitue le meilleur paramètre pour évaluer le bilan en vitamine D (somme de l'apport et de sa propre synthèse).

Le dosage doit être effectué par un laboratoire qui prend part à un contrôle de qualité international.



L'objectif est d'obtenir un écart par rapport à la norme qui soit inférieur à 5% et un coefficient de variation de moins de 10%.

Le dosage du taux de 25(OH)D appartient à l'ensemble des contrôles de qualité de l'Institut belge de Santé publique pour l'accréditation des laboratoires reconnus.

### 1.1.1.2. Question 2 : Chez quels patients un premier dosage sanguin de la vitamine D est-il indiqué ?

#### 1.1.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### 1.1.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

#### **CBO 2011**

Chez des patients présentant une ostéoporose, celle-ci se révèle fréquemment être secondaire (30-60%). Parfois, les causes sont connues, mais souvent, une mise au point révèle de nouvelles causes sous-jacentes. (*Level 2*)

Chez des patients de 50 ans et plus, ayant présenté une fracture et avec indication de traitement sur base du score T et/ou d'une fracture vertébrale, il est recommandé de rechercher et de traiter des causes amendables d'ostéoporose secondaire avant de commencer un traitement médicamenteux visant à prévenir des fractures. A côté d'autres examens de laboratoire, le CBO conseille de mesurer le taux sérique de 25(OH)D avant de mettre en route le traitement médicamenteux. Ce groupe de travail conseille, en cas d'anomalies dans ces résultats de laboratoire, de traiter l'affection sous-jacente ou d'adresser si nécessaire le patient à la deuxième ligne.

#### **ICSI 2013**

Une prise de sang initiale de dépistage est à envisager pour tous les patients atteints d'ostéoporose. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*). Selon ICSI, cette évaluation doit comporter les taux sériques de 25(OH)D, de calcium et l'excrétion urinaire de calcium sur 24 heures.

#### **USPSTF Screening 2014**

L'USPSTF conclut que les preuves actuelles sont insuffisantes pour peser les avantages et les inconvénients de dépister une carence en vitamine D chez des sujets adultes asymptomatiques. (*statement*)

#### **Synthèse**

Les guides de pratique recommandent de mesurer les taux de calcium et de vitamine D avant le début du traitement chez des patients atteints d'ostéoporose. Le suivi de la vitamine D au cours du traitement ou après avoir atteint les valeurs cibles n'est pas nécessaire. (CBO 2011, ICSI 2013)

Les preuves actuelles sont insuffisantes pour peser les avantages et les inconvénients de dépister une carence en vitamine D chez des sujets adultes asymptomatiques. (USPSTF screening 2014)

##### 1.1.1.2.1.2. Que disent les études ?

Il n'existe aucune étude disponible.



### 1.1.1.2.2. Avis des experts (Bouillon 2015a, Cavalier 2015, Lips 2015)

#### 1.1.1.2.2.1. Cavalier

La position de l'expert est la suivante : le dosage de la 25(OH)D n'est pas un dosage de « screening » de population et il est absolument inutile de doser ce paramètre « chez tout le monde » (comme cela a parfois tendance à se faire) et ceci pour deux raisons. La première est que la déficience en vitamine D en population générale, quels que soient les seuils décisionnels que nous prenons, est importante et est un problème connu. Il ne sert à rien de multiplier les dosages à l'infini pour le montrer. La seconde raison est que personne ne connaît avec précision les valeurs que cette population générale devrait atteindre. En effet, il n'existe, à l'heure actuelle, aucune étude prospective randomisée vitamine D contre placebo avec un « hard outcome » en population générale.

Pour l'expert, le dosage de la 25(OH)D doit avoir une indication clinique claire : on dose la vitamine D dans les situations de fragilité osseuse (pour éliminer ou identifier une cause secondaire de fragilité osseuse comme, par exemple, une hyperparathyroïdie), chez des patients traités par vitamine D pour obtenir un taux de 25(OH)D dans une zone considérée comme optimale pour la pathologie envisagée (il s'agit alors là d'un monitoring thérapeutique) ou bien encore pour surveiller la compliance du patient.

Un premier dosage de vitamine D sera indiqué, comme expliqué plus haut, chez tout patient présentant une situation de fragilité osseuse, chez les patients souffrant de malabsorption (maladie de Crohn, bypass gastrique), chez les patients souffrant de maladie rénale chronique et chez les patients souffrant d'hyperparathyroïdie (primaire ou secondaire) (Adams 2010).

#### **a) Dosage de 25OH vitamine D (25(OH)D) dans les situations de fragilités osseuses**

Le dosage de la 25(OH)D est indiqué dans les situations de fragilité osseuse et en particulier dans l'ostéoporose par de nombreuses sociétés savantes et groupes d'experts internationaux et nationaux, soit dans le cadre d'articles de recommandations pour le diagnostic et le management de l'ostéoporose. Dans cette indication « fragilité osseuse » (définie par une densité minérale osseuse [DMO] basse et/ou une ou plusieurs fractures « basse énergie », mais aussi par des pathologies ou des traitements potentiellement inducteurs de fragilité osseuse), le dosage de la 25(OH)D fait partie du bilan biologique destiné à éliminer ou identifier une cause secondaire de fragilité osseuse (Rizzoli 2013). En effet, de très nombreuses conditions peuvent fragiliser l'os. A coté des situations facilement identifiables (pathologie connue, traitement potentiellement délétère pour l'os comme les glucocorticoïdes, les inhibiteurs de l'aromatase, les analogues de la GnRH...), de nombreuses pathologies sont en général asymptomatiques au moment du diagnostic de DMO basse ou de fracture, et ne peuvent être détectées qu'en effectuant des examens biologiques comportant (entre autres) une exploration du métabolisme phospho-calcique et singulièrement un dosage de 25(OH)D. Cette étape est fondamentale pour la prise en charge des patients car le traitement spécifique (par exemple) d'une ostéomalacie, d'une hyperparathyroïdie primitive ou secondaire, d'une maladie coeliaque, d'une tubulopathie induisant une fuite rénale de calcium ou de phosphate aura en général pour conséquence une amélioration de l'état osseux avec un gain de DMO alors que les traitements de fond habituels de l'ostéoporose ne sont pas adaptés.

#### **b) Dosage de la vitamine D dans les malabsorptions**

De nombreuses publications récentes ont souligné l'intérêt de doser la 25(OH)D après une chirurgie bariatrique et en particulier un bypass gastrique. Les obèses sont très fréquemment déficitaires en vitamine D mais n'ont en général pas d'ostéoporose. Cependant après chirurgie bariatrique « malabsorptive » type bypass, on observe fréquemment une perte osseuse accélérée. Ces patients cumulent deux raisons d'être déficitaires en vitamine D : 1) même s'ils ont perdu 50 kg, ils sont très souvent encore obèses et séquestrent donc une partie de leur vitamine D dans leur masse grasse, et



2) ils ont un certain degré de malabsorption due à l'acte chirurgical lui-même et peuvent présenter un défaut d'absorption de la vitamine D mais aussi du calcium. Mais l'évaluation du statut vitaminiq ue D par dosage de la 25(OH)D est également important dans toutes les situations de malabsorption, et pas seulement après chirurgie bariatrique « malabsorptive ». En effet, il existe d'une part une grande fréquence d'ostéoporoses/ostéomalacies chez les patients souffrant de ces pathologies, et d'autre part il est plus difficile chez eux d'atteindre et/ou de maintenir une concentration de 25(OH)D optimale lors d'une supplémentation orale par la vitamine D du fait de la malabsorption. Les valeurs seuil de 25(OH)D à atteindre seront donc les mêmes que dans les autres situations de fragilité osseuse mais les doses de vitamine D utilisées seront souvent plus fortes.

Ces situations de malabsorption partagent certains facteurs de risque de fragilité osseuse. Tout d'abord, le déficit d'absorption calcique induit une tendance hypocalcémique compensée par une hyperparathyroïdie secondaire, elle-même délétère pour le squelette. Le déficit en vitamine D (très fréquent) ne permet pas un rétro-contrôle optimal de la sécrétion de PTH qui est alors exacerbée. L'inflammation et un IMC fréquemment bas associé à une concentration basse d'IGF I et à une aménorrhée chez la femme (voire à une ménopause précoce) ou à un certain degré d'hypogonadisme chez l'homme lié à une résistance relative aux androgènes sont des facteurs aggravants. Dans ces pathologies, le remodelage osseux est en général caractérisé par une diminution de l'activité ostéoblastique (formation osseuse) et une augmentation de l'activité ostéoclastique (résorption osseuse) aboutissant à une perte osseuse nette. D'autres facteurs de risque de fragilité osseuse sont plus particulièrement spécifiques de l'une ou l'autre de ces pathologies digestives : l'utilisation de corticoïdes dans la maladie de Crohn ou après transplantation dans la mucoviscidose (Ferguson 2014), ou la coexistence de différentes pathologies auto-immunes associées à une augmentation du risque d'ostéoporose (thyroïdite, diabète de type 1, anticorps anti-ostéoprotégérine...) dans la maladie cœliaque.

### **c) Dosage de la 25(OH)D chez les patients souffrant de maladie rénale chronique, y compris les dialysés et les transplantés**

Les données épidémiologiques nous montrent que la carence et l'insuffisance en vitamine D sont très fréquentes (> 70%) à tous les stades de la maladie rénale chronique, mais surtout au stade de la dialyse (80%) (Jadoul 2006). Cependant, les valeurs de 25(OH)D sériques sont très variables selon les patients. Parmi les facteurs associés à la carence en vitamine D on peut citer le diabète, le sexe féminin et l'ancienneté en dialyse. Il existe des recommandations internationales KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) qui mentionnent : « 3.1.3. *A tous les stades de l'IRC, surtout en raison de son rôle dans la genèse de l'hyperparathyroïdie (HPT), il est recommandé de rechercher et de corriger une carence ou une insuffisance en vitamine D (Dosage de 25(OH)D), comme pour la population générale* » (KDIGO 2009). En octobre 2013, lors d'une conférence d'actualisation des recommandations KDIGO, cette phrase a été modifiée de la façon suivante en raison des recommandations récentes pour la prise en charge du déficit en vitamine D faisant la distinction entre population générale et patients ostéoporotiques : « 3.1.3. *A partir du stade 3b de l'IRC, surtout en raison de son rôle dans la genèse de l'hyperparathyroïdie (HPT), il est recommandé de rechercher et de corriger une carence ou une insuffisance en vitamine D (Dosage de 25(OH)D), comme pour la population ostéoporotique* ». En 2012, en France, les Hautes Autorités de la Santé (HAS) ont publié un Guide du parcours de soins pour la maladie rénale chronique de l'adulte. Dans ce guide, il est recommandé de doser la 25(OH)D dans le bilan initial (médecin généraliste). Puis il est indiqué : « *Le traitement des carences en vitamine D, fréquentes dans le cas de l'insuffisance rénale, commence à partir de 30 ng/ml ou 75 nmol/l de 25(OH)vitamine D, sous contrôle de dosage annuel.* » Il est aussi précisé qu'avant le stade de la dialyse, « *un dosage annuel est recommandé en l'absence de carence* » (Haute Autorité de Santé 2012).



#### **d) Autres situations où le dosage de 25(OH)D est indiqué**

##### *- Hyperparathyroïdies primitives (HPP)*

Le groupe d'experts qui a rédigé les dernières recommandations sur la prise en charge de l'HPP asymptomatique recommande de doser la 25(OH)D chez les patients porteurs d'une HPP et de traiter par vitamine D tous les patients qui sont aussi déficitaires en vitamine D (Eastell 2014).

- On peut aussi conseiller de doser la vitamine D chez les patients présentant des *symptômes persistants et compatibles avec un déficit profond en vitamine D* (par exemple douleurs musculaires diffuses, sujets âgés faisant des chutes à répétition sans explication...) *ou une intoxication à la vitamine D* (par exemple calcifications extra-squelettiques, néphrocalcinose ou lithiase rénale à répétition) *ainsi que chez ceux recevant un traitement connu pour modifier le métabolisme de la vitamine D* (certains anticonvulsivants et barbituriques comme le phénobarbital ou antifongiques comme le ketokonazole). Chez ces patients il n'y a pas de cible particulière à recommander car le but du dosage est d'éliminer une anomalie très franche, carence profonde ou intoxication.

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

##### 1.1.1.2.2.2. Bouillon

1. Il n'existe aucun avantage prouvé pour le fait d'effectuer un dépistage de routine chez les sujets sains.
2. Un dosage de la 25(OH)D est peu utile s'il existe un consensus clair concernant l'intérêt de l'administration de suppléments oraux de calcium et de vitamine D. C'est le cas pour tous les patients âgés de plus de 70 ou 75 ans, et certainement chez tous les individus qui résident dans une maison de repos (ou équivalent).
3. Le dosage de la 25(OH)D est toutefois recommandé en cas de maladie allant de pair avec des problèmes de calcium, de phosphate ou d'homéostasie osseuse (ex. problèmes rénaux, troubles gastro-intestinaux et pontage, ostéoporose ou fractures, insuffisance rénale chronique, etc.).
4. Les personnes s'exposant très peu au soleil ou à la peau plus foncée présentent un risque accru de carence en vitamine D. Celle-ci doit être corrigée et dans certains cas, il est souhaitable de déterminer préalablement le niveau de 25(OH)D.

##### 1.1.1.2.2.3. Lips

Il convient d'évaluer la 25(OH)D sérique si l'on suspecte une carence en vitamine D chez les personnes âgées cloîtrées chez elles et s'exposant peu au soleil, mais aussi en cas de malabsorption, de maladie coeliaque, de maladies intestinales inflammatoires et chez les patients âgés en institution lorsque la vitamine D n'est pas déjà prescrite. Lorsque l'on dose la 25(OH)D sérique, la saison importe. Les variations durant l'année s'élèvent environ à 20-30 nmol/L (van Schoor 2014). Un niveau de 52 nmol/L (~20 ng/mL) en août laisse présager une carence en vitamine D en automne et en hiver, alors qu'un niveau de 48 en mars indique une suffisance au printemps, en été, en automne et pour la majeure partie de l'hiver. On peut faire appel à un profil de risque à partir de simples



caractéristiques du patient pour prédire le risque d'un niveau de 25(OH)D descendant sous la barre des 30 ou 50 nmol/L (12 ou 20 ng/mL) (Sohl 2014).

### 1.1.1.2.3. Conclusion du jury

1. Dans le cadre de la prévention primaire, il n'existe aucun avantage prouvé lié au dépistage de routine. Ce dépistage n'est donc pas recommandé. (*Forte recommandation*)
2. Les *maladies ou facteurs de risque* suivants augmentent le risque de carence en vitamine D, ce qui peut justifier le dosage de la 25(OH)D :
  - a) Traitement prolongé avec certains médicaments, comme certains antiépileptiques.
  - b) Syndromes de malabsorption comme après une chirurgie bariatrique.
  - c) Insuffisance rénale chronique (IRC). Il n'existe cependant pas de consensus quant à savoir à partir de quel stade d'IRC il est utile ou recommandé de déterminer le taux de vitamine D.
  - d) Hyperparathyroïdie.
3. Un dosage préalable n'est pas utile en *prévention primaire chez les personnes âgées en institution*, parce qu'une combinaison de suppléments oraux en calcium et en vitamine D est de toute façon souhaitable (voir ci-dessous pour d'autres recommandations).

### 1.1.1.3. Question 3 : Une répétition des dosages de la vitamine D est-elle justifiée et dans quelles circonstances ?

#### 1.1.1.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### 1.1.1.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Le suivi de la vitamine D au cours du traitement ou après avoir atteint les valeurs cibles n'est pas nécessaire. (CBO 2011, ICSI 2013)

##### 1.1.1.3.1.2. Que disent les études ?

Il n'existe aucune étude disponible.

#### 1.1.1.3.2. Avis des experts (Bouillon 2015a, Cavalier 2015)

##### 1.1.1.3.2.1. Cavalier

###### **a) Répétitions du dosage afin d'adapter la dose aux normes voulues**

Comme nous l'avons souligné plus haut, le dosage de la 25(OH)D est un dosage de monitoring pour lequel de très nombreux experts considèrent que, pour la prise en charge des patients porteurs d'une maladie osseuse, rénale, ou phospho-calcique, un statut vitaminique D optimal correspond à une concentration de 25(OH)D entre 30 et 60 ng/mL. Cette zone cible ne pourra pas être atteinte chez une majorité de patients avec les doses dites « nutritionnelles » ou « physiologiques » de vitamine D (600-800 UI/jour), en particulier chez ceux qui ont une concentration basse de 25(OH)D. La capacité à élever sa concentration sérique de 25(OH)D en réponse à une dose donnée de vitamine D est extrêmement variable d'un individu à un autre. La dose de vitamine D qui devrait permettre d'atteindre cette concentration de 25(OH)D de 30 ng/mL chez quasiment tout le monde (à l'exception des patients obèses ou souffrant d'une malabsorption ou d'une insuffisance hépatique sévère qui peuvent nécessiter des doses encore plus fortes) sera responsable de concentrations (parfois très) supérieures à 60 ng/mL chez beaucoup de patients. Pour ces différentes raisons, des protocoles de supplémentation incluant une phase dite « d'attaque » ou de « correction » basée sur



la concentration de 25(OH)D initiale et nécessitant donc un dosage de 25(OH)D sont proposés pour les patients à risque de fracture élevé afin de faire monter rapidement la concentration de 25(OH)D entre 30 et 60 ng/mL (on donne des doses plus fortes à ceux qui ont les concentrations de 25(OH)D les plus basses). Pour rappel, il n'existe actuellement pas de protocole universel pour traiter un patient par vitamine D.

**b) Répétition du dosage chez les patients traités au long cours par vitamine D afin de vérifier que la concentration de 25(OH)D a bien atteint la zone optimale de concentration et/ou est maintenue dans cette zone de concentration.**

Comme on peut le comprendre dans le paragraphe précédent, la phase de « correction » des protocoles de supplémentation utilisés en pratique clinique ne permet pas toujours d'atteindre cette valeur de 25(OH)D de 30 ng/mL. En effet, d'une part le principe de précaution incite à ne pas donner des doses trop fortes pour ne pas risquer d'amener les patients à des concentrations trop élevées (>60 ng/mL), et d'autre part, il existe une très grande variabilité de l'élévation de la concentration de 25(OH)D d'un individu à un autre due à différents facteurs dont certains ne sont pas identifiables à l'examen clinique. Cette phase de supplémentation dite de « correction » est suivie d'un traitement (au long cours) dit de « maintien » dont le but est de stabiliser la concentration de 25(OH)D dans cette zone de concentrations. Ce traitement de « maintien » peut être proposé sous forme de supplémentation par des doses journalières, théoriquement plus physiologiques ou par des doses plus fortes et espacées permettant en général une meilleure observance. Le dosage de la 25(OH)D sous traitement de « maintien » permet de vérifier que la concentration de 25(OH)D s'est bien stabilisée dans la zone 30-60 ng/mL et ainsi d'adapter si besoin la posologie (augmenter la dose en cas prise journalière ou rapprocher les prises en cas de prises intermittentes si la 25(OH)D est <30 ng/mL, le contraire si elle est >60 ng/mL). On prescrit le dosage de 25(OH)D 3 à 6 mois après la phase de « correction » en cas d'administration journalière, ou juste avant la 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> dose du traitement de « maintien » en cas de prise intermittente. Il n'est pas indiqué de renouveler les dosages une fois le taux cible atteint si l'observance à la supplémentation est bonne. En se basant sur une réduction du risque de fracture de hanche de 20% grâce à une supplémentation en vitamine D permettant d'atteindre une concentration de 30 ng/mL, ainsi que sur le coût d'une fracture de hanche et sur le prix de la supplémentation en vitamine D et du dosage de la 25(OH)D, cette stratégie (doser la vitamine D, supplémenter ceux qui sont en insuffisance et doser sous supplémentation pour adapter éventuellement la posologie) a été comparé à 3 autres stratégies (1-traiter tout le monde et doser sous traitement pour adapter la posologie ; 2-traiter tout le monde sans doser ; 3-ne pas traiter) dans un modèle médicoéconomique et s'est avérée être la plus « cost-effective » (Zarca 2014).

**c) Répétition du dosage chez les patients souffrant de granulomatose et, en particulier, de sarcoïdose**

Chez ces patients, il est conseillé de maintenir les concentrations de 25(OH)D entre 15 et 20 ng/mL afin d'éviter d'une part les risques d'hypercalcémie due à une synthèse non contrôlée de calcitriol et d'autre part un déficit sévère en vitamine D, fréquent chez ces patients en raison du risque d'induire une hypercalcémie.

1.1.1.3.2.2. Bouillon

Il est légitime de déterminer à nouveau la 25(OH)D pour certaines affections médicales, en cas de doute par rapport à l'observance thérapeutique ou à l'absorption.

1.1.1.3.1. Conclusion du jury

Si le patient reçoit des suppléments en vitamine D selon les doses recommandées (voir plus loin la réponse à la question 6 (point 1.1.2.3.)), il n'est pas nécessaire de réévaluer le taux de 25(OH)D. (*Forte recommandation*)



## 1.1.2. Administration de suppléments de vitamine D

### 1.1.2.1. Question 4 : Quelles sont les indications validées d'administration de suppléments de vitamine D chez un adulte ?

#### 1.1.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### 1.1.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

#### **CBO 2011**

Chez des personnes âgées (> 65 ans) la supplémentation de 400 à 800 UI de vitamine D par jour, associée à du calcium, produit une réduction relative de l'apparition de fractures non vertébrales de 10 à 20%. (*HIGH quality of evidence*)

Une réduction de fractures non vertébrales plus importante chez des sujets institutionnalisés par rapport à des personnes âgées vivant à domicile n'est pas franche. (*MODERATE quality of evidence*)

Il est souhaitable que des résidents de maisons de repos et de soins prennent un supplément de vitamine D de 800 UI par jour.

Les patients atteints d'ostéoporose devraient prendre un supplément en vitamine D de 800 UI par jour.

En cas de traitement à base de médicaments anti-ostéoporotiques, un apport suffisant de calcium et de vitamine D est nécessaire.

#### **ICSI 2013**

Un apport adéquat de calcium et de vitamine D devrait, tout comme un exercice physique régulier, être discuté avec les patients dans le cadre de la prévention primaire de l'ostéoporose. (*Strong Recommendation, Moderate Quality Evidence*)

Un régime équilibré avec des produits laitiers et une alimentation suffisante doivent être discutées avec les patients présentant un risque accru de fractures. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*)

#### **USPSTF Screening 2014**

L'USPSTF conclut que les preuves actuelles sont insuffisantes pour peser les avantages et les inconvénients de la supplémentation en vitamine D et en calcium dans la prévention primaire de fractures chez les femmes avant la ménopause ou chez les hommes. (*I statement*)

L'USPSTF conclut que les preuves actuelles sont insuffisantes pour peser les avantages et les inconvénients de la supplémentation quotidienne de plus de 400 UI de vitamine D et de plus de 1.000 mg de calcium dans la prévention primaire de fractures chez les femmes post-ménopausées non institutionnalisées. (*I statement*)

L'USPSTF déconseille la supplémentation quotidienne de 400 UI ou moins de vitamine D et de 1.000 mg de calcium ou moins en vue de la prévention primaire de fractures chez les femmes post-ménopausées non institutionnalisées. (*I statement*)



#### 1.1.2.1.1.2. Que disent les études ?

Les tableaux de preuve (evidence tables) pour ce chapitre proviennent d'une méta-analyse d'un groupe Cochrane (Avenell 2014) analysant l'efficacité des interventions avec de la vitamine D en prévention des fractures. Des comparaisons multiples sont évaluées dans cette synthèse Cochrane, telles que la vitamine D versus placebo, la vitamine D plus calcium versus placebo, etc.

Le groupe bibliographique présente dans ce chapitre les résultats pour les interventions avec de la vitamine D seule, versus placebo, ainsi que des analyses en sous-groupes pour la prévention secondaire (= participants sélectionnés sur base d'un antécédent de fracture).

Une recherche de RCTs plus récentes que la date de recherche dans la méta-analyse a été effectuée. Aucune étude supplémentaire n'a été trouvée.

|  |
|--|
| <b>Vitamine D versus placebo or no treatment</b> |
|--|

|  |
|--|
| Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 |
|--|

La méta-analyse Cochrane d'Avenell et coll. 2014 inclut de nombreuses études comparant différentes formes de vitamine D versus placebo : de la vitamine D3 mais aussi de la vitamine D2 orale et injectable. Ceci entraîne un problème d'extrapolabilité (directness). Les populations d'étude sont également différentes. Les conclusions sont cependant concordantes entre les études.

Un traitement avec de la vitamine D seule ne réduit pas significativement le risque de fracture de hanche.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec de la vitamine D seule ne réduit pas significativement le risque de fracture de hanche chez des patients ayant déjà présenté une fracture.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec de la vitamine D seule ne réduit pas significativement le risque de fracture de tout type.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec de la vitamine D seule ne réduit pas significativement le risque de fracture de tout type chez des patients ayant déjà présenté une fracture.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>Vitamine D versus calcium</b> |
|----------------------------------|

|  |
|--|
| Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 |
|--|

La méta-analyse Cochrane d'Avenell et coll. 2014<sup>9</sup> inclut 4 études comparant l'efficacité de la vitamine D seule sur la prévention des fractures, versus traitement par calcium.

Il n'y a pas de données disponibles pour la prévention primaire de la fracture de hanche avec de la vitamine D versus traitement avec du calcium.

Un traitement avec de la vitamine D seule versus traitement avec du calcium ne réduit pas significativement le risque de fracture de hanche chez des patients ayant déjà présenté une fracture.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec de la vitamine D seule versus traitement avec du calcium ne réduit pas significativement le risque de fracture non vertébrale.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*



Un traitement avec de la vitamine D seule versus traitement avec du calcium ne réduit pas significativement le risque de fracture non vertébrale chez des patients ayant déjà présenté une fracture.

*GRADE : LOW quality of evidence*

Un traitement avec de la vitamine D seule versus traitement avec du calcium n'augmente pas significativement le risque de fracture vertébrale .

*GRADE : VERY LOW quality of evidence*

Un traitement avec de la vitamine D seule versus traitement avec du calcium ne réduit pas significativement le risque de fracture vertébrale chez des patients ayant déjà présenté une fracture.

*GRADE : LOW quality of evidence*

|   |
|---|
| <b>Vitamine D plus calcium versus placebo or no treatment</b> |
|---|

|  |
|--|
| Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 |
|--|

La méta-analyse Cochrane d'Avenell et coll. 2014 fournit les résultats de 10 études évaluant l'efficacité de l'association de vitamine D et de calcium en prévention des fractures, versus placebo. Il faut souligner que les patients institutionnalisés constituent un groupe typiquement plus âgé (moyenne d'âge > 80 ans).

### **1. Risque de fracture de la hanche**

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de fracture de hanche chez des patients avec ou sans antécédent de fracture de hanche.

*GRADE : LOW quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de fracture de hanche chez des patients avec antécédent de fracture de hanche.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de fracture de hanche chez des patients résidant en maisons de soins pour personnes âgées, en appartements avec soins spécialisés ou dans une autre forme d'institutionnalisation.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit pas significativement le risque de fracture de hanche chez des patients au domicile.

*GRADE : LOW quality of evidence*

### **2. Risque de fracture non vertébrale**

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de fracture non vertébrale chez des patients avec ou sans antécédent de fracture.

*GRADE : LOW quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit pas significativement le risque de fracture non vertébrale chez des patients avec antécédent de fracture.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*



### 3. Risque de fracture vertébrale

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit pas significativement le risque de fracture vertébrale chez des patients avec ou sans antécédent de fracture.

*GRADE : LOW quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit pas significativement le risque vertébral chez des patients avec antécédent de fracture.

*GRADE : LOW quality of evidence*

### 4. Risque de fracture (tous types confondus)

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit pas significativement le risque de toute fracture chez des patients avec ou sans antécédent de fracture.

*GRADE : LOW quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de toute fracture chez des patients avec antécédent de fracture.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de toute fracture chez des patients résidant en maisons de soins pour personnes âgées, en appartements avec soins spécialisés ou dans une autre forme d'institutionnalisation.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit pas significativement le risque de toute fracture chez des patients au domicile.

*GRADE : LOW quality of evidence*

|   |
|---|
| <b>Vitamine D plus calcium versus calcium</b> |
|---|

|  |
|--|
| Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 |
|--|

La méta-analyse Cochrane d'Avenell et coll. 2014 fournit les données de 11 études évaluant l'efficacité de l'association vitamine D + calcium versus calcium seul en prévention des fractures.

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus calcium seul, ne réduit pas significativement le risque de fracture de hanche chez des patients avec ou sans antécédent de fracture.

*GRADE : MODERATE level of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus calcium seul, ne réduit pas significativement le risque de fracture de hanche chez des patients avec antécédent de fracture.

*GRADE : LOW level of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus calcium seul, ne réduit pas significativement le risque de fracture non vertébrale chez des patients avec ou sans antécédent de fracture.

*GRADE : MODERATE level of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus calcium seul, ne réduit pas significativement le risque de fracture non vertébrale chez des patients avec antécédent de fracture.



*GRADE : LOW level of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus calcium seul, ne réduit pas significativement le risque de fracture vertébrale chez des patients avec antécédent de fracture.

*GRADE : LOW level of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus calcium seul, ne réduit pas significativement le risque de toute fracture chez des patients avec ou sans antécédent de fracture.

*GRADE : MODERATE level of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus calcium seul, ne réduit pas significativement le risque de toute fracture chez des patients avec antécédent de fracture.

*GRADE : MODERATE level of evidence*

#### 1.1.2.1.2. Avis de l'expert (Bouillon 2015a)

1. Une prise suffisante de calcium (1.000-1.200 mg/jour), associée à un supplément journalier de 800 UI de vitamine D3 est recommandée comme mesure de routine chez tous les patients âgés de plus de 70 ou 75 ans, et ce d'autant plus si le patient concerné réside dans une maison de repos ou si sa mobilité est très réduite. Si les habitudes alimentaires mettent l'accent sur l'apport en calcium, il n'est pas nécessaire de faire appel à des compléments en calcium. En revanche, si l'alimentation contient moins de calcium, il est souhaitable de prendre un complément de 500 mg (ou plus), de préférence pendant le repas, en ne dépassant pas plus de 500 mg par prise. Au lieu d'une prise quotidienne de 800 UI de vitamine D, on peut aussi opter pour une dose mensuelle de 25.000 UI pour améliorer l'observance thérapeutique.

2. Chez les patients prenant des médicaments spécifiques contre l'ostéoporose (ex. bisphosphonates, RANKL, anticorps monoclonaux...), il est souhaitable de prendre du calcium (voir point 1) et un supplément quotidien de 600 à 800 UI de vitamine D3.

3. Les patients atteints d'ostéopénie ou d'ostéoporose qui ne prennent pas de médicaments spécifiques contre l'ostéoporose devraient prendre suffisamment de calcium (voir point 1) et atteindre un taux sérique de 25(OH) D de plus de 20 ng/mL (ou entre 20 et 40 ng/mL). Si nécessaire, on peut opter pour un supplément en vitamine D. Il n'y a pas de preuve EBM sur base de RCT pour étayer cette stratégie, mais elle constitue toutefois une « recommandation » solide, étant donné qu'une faible prise de calcium, de même d'un taux de vitamine D bas, augmente le renouvellement osseux, et peut donc accélérer le processus d'ostéoporose à terme.

4. Les personnes s'exposant très peu au soleil ou à la peau plus foncée présentent un risque clairement accru de carence en vitamine D modérée à grave. Si, pour quelque raison que ce soit, la synthèse endogène de la vitamine D ne peut être assurée, il est souhaitable d'opter pour la prise d'un supplément.

5. Les personnes souffrant de certaines maladies (ex. malabsorption intestinale, insuffisance rénale chronique, hyperparathyroïdie) doivent suivre une médication adaptée ou personnalisée (calcium + vitamine D ou métabolites).

#### 1.1.2.1.3. Conclusion du jury

Il n'existe aucune preuve déterminante pour réaliser une prévention primaire systématique avec supplémentation de vitamine D. (*GRADE C, forte recommandation*)

Il est prouvé qu'il faut conseiller les suppléments en vitamine D aux individus présentant un risque élevé, notamment un antécédent de fracture, aux personnes souffrant d'une carence en vitamine D (insuffisance d'exposition au soleil, bypass gastrique, insuffisance rénale chronique, maladies



intestinales inflammatoires chroniques) et aux patients âgés qui vivent en maison de repos. (*Forte recommandation*)

Si on donne de la vitamine D, il faut l'administrer en même temps que le calcium (dans la nourriture ou par le biais de suppléments, cf. question 7). (*GRADE C, forte recommandation*)

### 1.1.2.2. Question 5 : Un dosage sanguin de la vitamine D est-il nécessaire avant l'administration de suppléments de vitamine D ?

#### 1.1.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### 1.1.2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

#### **CBO 2011**

(...)

Chez des patients de 50 ans et plus, ayant présenté une fracture et avec indication de traitement sur base du score T et/ou d'une fracture vertébrale, il est recommandé de rechercher et de traiter des causes amendables d'ostéoporose secondaire avant de commencer un traitement médicamenteux visant à prévenir des fractures. A côté d'autres examens de laboratoire, le CBO conseille de mesurer le taux sérique de 25(OH)D avant de mettre en route le traitement médicamenteux.

#### **Synthèse**

Les guides de pratique recommandent de mesurer les taux de calcium et de vitamine D avant le début du traitement chez des patients atteints d'ostéoporose. Le suivi de la vitamine D au cours du traitement ou après avoir atteint les valeurs cibles n'est pas nécessaire. (CBO 2011, ICSI 2013)

Les preuves actuelles sont insuffisantes pour peser les avantages et les inconvénients de dépister une carence en vitamine D chez des sujets adultes asymptomatiques. (USPSTF screening 2014)

##### 1.1.2.2.1.2. Que disent les études ?

Il n'existe aucune étude disponible.

#### 1.1.2.2.2. Avis des experts (Bouillon 2015a, Cavalier 2015)

##### 1.1.2.2.2.1. Cavalier

L'expert a expliqué ci-dessus quelles étaient, pour lui, les circonstances dans lesquelles un dosage de 25(OH)D est justifié. Pour rappel, ces circonstances sont la fragilité osseuse, la malabsorption et l'insuffisance rénale.

##### 1.1.2.2.2.2. Bouillon

Voir réponse à la question 2 (point 1.1.1.2.2.2.).

#### 1.1.2.2.3. Conclusion du jury

Quand on décide de commencer un traitement à la vitamine D en suivant la dose recommandée, il n'est pas utile de déterminer au préalable le taux de 25(OH)D. (*Forte recommandation*)



### 1.1.2.3. Question 6 : Quelles sont les doses de suppléments de vitamine D à recommander pour la prévention de l'ostéoporose et des fractures de fragilité ?

#### 1.1.2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### 1.1.2.3.1.1. Que disent les guides de pratiques ?

#### **CBO 2011**

Chez des personnes âgées (> 65 ans) la supplémentation de 400 à 800 UI de vitamine D par jour, associée à du calcium, produit une réduction relative de l'apparition de fractures non vertébrales de 10 à 20%. (*HIGH quality of evidence*)

Une réduction de fractures non vertébrales plus importante chez des sujets institutionnalisés par rapport à des personnes âgées vivant à domicile n'est pas franche. (*MODERATE quality of evidence*)

Il est souhaitable que des résidents de maisons de repos et de soins prennent un supplément de vitamine D de 800 UI par jour.

Il est souhaitable que les patients souffrant d'ostéoporose reçoivent un supplément en vitamine D de 800 UI par jour.

En cas de traitement à base de médicaments anti-ostéoporotiques, un apport suffisant de calcium et de vitamine D est nécessaire.

#### **ICSI 2013**

Un apport adéquat de calcium et de vitamine D devrait, tout comme un exercice physique régulier, être discuté avec les patients dans le cadre de la prévention primaire de l'ostéoporose. (*Strong Recommendation, Moderate Quality Evidence*)

Un régime équilibré avec des produits laitiers et une alimentation suffisante doivent être discutées avec les patients présentant un risque accru de fractures. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*)

Si l'alimentation n'apporte pas suffisamment de calcium, des suppléments peuvent être administrés pour atteindre cet objectif. Cependant, le premier choix est d'atteindre un apport suffisant de calcium par le biais de la seule alimentation.

#### **USPSTF supplementation 2013 et screening 2014**

L'USPSTF conclut que les preuves actuelles sont insuffisantes pour peser les avantages et les inconvénients de la supplémentation en vitamine D et en calcium dans la prévention primaire de fractures chez les femmes avant la ménopause ou chez les hommes. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)

L'USPSTF conclut que les preuves actuelles sont insuffisantes pour peser les avantages et les inconvénients de la supplémentation quotidienne de plus de 400 UI de vitamine D et de plus de 1000 mg de calcium dans la prévention primaire de fractures chez les femmes post-ménopausées non institutionnalisées. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)



L'USPSTF déconseille la supplémentation quotidienne de 400 UI ou moins de vitamine D et de 1000 mg de calcium ou moins en vue de la prévention primaire de fractures chez les femmes post-ménopausées non institutionnalisées. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)

### Synthèse

Concernant l'apport quotidien recommandé de vitamine D (en UI)  
(total, par l'exposition au soleil, l'alimentation et les suppléments éventuels)

**Tableau 14**

| Population | Apport quotidien recommandé de vitamine D (différent d'un guide de pratique à l'autre) (en UI)   |
|------------|--|
| ≤ 50 ans   | 400 UI (HGR NL 2012), 600 UI (IOM 2011b, ICSI 2013, USPSTF supplementation 2013), 800 UI (ICSI 2013 en cas de risque de perte osseuse)         |
| 50-70 ans  | 400 UI (HGR NL 2012), 600 UI (IOM 2011b, ICSI 2013, USPSTF supplementation 2013), 800 à 1.000 UI (ICSI 2013 en cas de risque de perte osseuse) |
| >70 ans    | 800 UI (IOM 2011b, HGR NL 2012, ICSI 2013, USPSTF supplementation 2013)<br>800 à 1.000 UI (ICSI 2013 en cas de risque de perte osseuse)        |

Si cette quantité recommandée n'est pas atteinte par l'exposition au soleil ou par l'alimentation, les GPC ne sont pas toujours clairs au sujet de la nécessité d'une supplémentation pour la prévention primaire de fractures. Les recommandations concernant des suppléments de vitamine D diffèrent fort d'un GPC à l'autre et sont reprises dans le tableau 15.

**Tableau 15**

| Population  | HGR NL 2012 ; CBO 2011                      | USPSTF supplementation 2013  |
|---|---|--|
| ♀ < 50 ans, pré-ménopausée<br>♂ < 70 ans              | 400 UI en cas d'exposition solaire minimale | Preuves insuffisantes  |
| ♀ 50-70 ans post-ménopausée<br>Non institutionnalisée | 400 UI                                      | Preuves insuffisantes si > 400 UI<br>≤ 400 UI n'est pas recommandé |
| > 70 ans, non institutionnalisée                      | 800 UI                                      | Preuves insuffisantes si > 400 UI<br>≤ 400 UI n'est pas recommandé |
| Institutionnalisée                                    | 800 UI                                      | Population non incluse   |
| Ostéoporose   | 800 UI                                      | Population non incluse   |

#### 1.1.2.3.1.2. Que disent les études ?

### Examen des différents schémas posologiques de vitamine D

Dans la méta-analyse Cochrane de Gillespie et coll. (2012) concernant la prévention des chutes, plusieurs études comparent différents schémas posologiques de vitamine D. Une étude évalue la différence entre deux dosages (Bischoff-Ferrari et coll 2010), d'autres RCTs évaluent des schémas posologiques non conventionnels en Belgique. En Belgique, des suppléments en vitamine D sont la plupart du temps administrés tous les jours, semaines ou mois. Deux des études évaluent une seule dose par an (Latham 2003 et Sanders 2010), une autre une administration tous les 4 mois (Trivedi 2003). A noter que dans l'étude de Sanders 2010 il y a un risque accru de fractures sous vitamine D à forte dose annuelle.

Ces publications concernant la prévention des chutes sont analysées au point 3.



### 1.1.2.3.2. Avis des experts (Bouillon 2015a, Bruyère 2015, Lips 2015)

#### 1.1.2.3.2.1. Lips

Le niveau visé de 25(OH)D de 50 nmol/L (20 ng/mL) ou plus peut être obtenu chez > 95% des sujets grâce à 800 UI/L (Lips 1988, Gallagher 2012), pour autant que l'observance thérapeutique soit respectée.

#### 1.1.2.3.2.2. Bruyère

Toutes les études individuelles ont évalué des doses de 800 UI par jour souvent avec succès (moderate evidence).

#### 1.1.2.3.2.3. Bouillon

**Tableau 16** : Aperçu des principaux GPCs concernant les suppléments en vitamine D (en UI)

|                                  | Age 0 - 1 ans | Age 19-70 ans  | Age > 70 ou > 75 ans |
|----------------------------------|---------------|----------------|----------------------|
| IOM 2010                         | 400           | 600            | 800                  |
| Endo Soc 2010                    | 400 -1000     | 600 -2000      | 800 -2000            |
| DACH 2012*                       | 400           | 800            | 800                  |
| EC 1993                          | 280-340       | 0-400          | 0-400                |
| Nordic countries 2012****        | -/400         | 400            | 800                  |
| WHO/FAO 2003/2012                | 200           | 200            | 200                  |
| NHMRC (Australia) 2006           | 200           | 600*****       | 800*****             |
| UK 1991<br>Revision under review | 340           | Nil – 400***** | Nil- 400*****        |
| NL** 2012                        | 400           | Nil -400 ***** | 800                  |
| Belgium*** 2009                  | 400           | 400-600        | 600                  |

\* Germany-Austria-Switzerland: (Nutritional society) "Referenzwerte für vollwertigen Ernährung"

\*\* Health council of the Netherlands

\*\*\* Health council of Belgium

\*\*\*\* Norway-Denmark-Sweden-Finland-Iceland: Nordic Council of Ministers – Nordic nutrition recommendations

\*\*\*\*\* if limited sun exposure

### 1.1.2.3.3. Conclusion du jury

Dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose et des fractures de fragilité qui y sont liées, la dose de vitamine D recommandée est de 800 UI/jour, en prise journalière ou hebdomadaire. (*Forté recommandation*)



## 1.2. Calcium

1.2.1. Question 7 : Quelles sont les doses de suppléments calciques à administrer en complément à l'administration de suppléments de vitamine D et cet apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ?

1.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

1.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

### **CBO 2011**

Une supplémentation en calcium réduit la probabilité de fractures non vertébrales, mais son effet est plus important en association avec de la vitamine D (*HIGH quality of evidence*). Le calcium réduit l'apparition de fractures de la hanche uniquement en association avec de la vitamine D. (*HIGH quality of evidence*)

### **ICSI 2013**

Un apport adéquat de calcium et de vitamine D devrait, tout comme un exercice physique régulier, être discuté avec les patients dans le cadre de la prévention primaire de l'ostéoporose. (*Strong Recommendation, Moderate Quality Evidence*)

Un régime équilibré avec des produits laitiers et une alimentation suffisante doivent être discutées avec les patients présentant un risque accru de fractures. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*)

Si l'alimentation n'apporte pas suffisamment de calcium, des suppléments peuvent être administrés pour atteindre cet objectif. Cependant, le premier choix est d'atteindre un apport suffisant de calcium par le biais de la seule alimentation.

### **USPSTF supplementation 2013 en screening 2014**

L'USPSTF conclut que les preuves actuelles sont insuffisantes pour peser les avantages et les inconvénients de la supplémentation en vitamine D et en calcium dans la prévention primaire de fractures chez les femmes avant la ménopause ou chez les hommes. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)

L'USPSTF conclut que les preuves actuelles sont insuffisantes pour peser les avantages et les inconvénients de la supplémentation quotidienne de plus de 400 UI de vitamine D et de plus de 1.000 mg de calcium dans la prévention primaire de fractures chez les femmes post-ménopausées non institutionnalisées. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)

L'USPSTF déconseille la supplémentation quotidienne de 400 UI ou moins de vitamine D et de 1.000 mg de calcium ou moins en vue de la prévention primaire de fractures chez les femmes post-ménopausées non institutionnalisées. (*I statement*) (USPSTF supplementation 2013)



## Synthèse Calcium

### Concernant l'apport journalier recommandé en calcium

**Tableau 17**

| Population                | Apport journalier recommandé selon la plupart des guides de pratique | Alternative  |
|---------------------------|--|--|
| ≤ 50 ans                  | 1.000 mg   |  |
| ♂ 50-70 ans               | 1.000 mg   | 1.200 mg/jour en cas de risque de perte osseuse (ICSI) |
| ♀ > 50 ans,<br>♂ > 70 ans | 1.200 mg   |  |

Le rôle d'un régime équilibré, comportant des produits laitiers, en vue d'atteindre cet apport journalier est mentionné par les guides de pratique. (ICSI 2013, CBO 2011).

### Concernant la prévention primaire de fractures

On retrouve deux approches dans les guides de pratique.

Un première considération d'ICSI concerne les apports quotidiens recommandés en calcium mentionnés ci-dessus, et conclut que des suppléments sont nécessaires si l'alimentation apporte insuffisamment de calcium. (ICSI 2013)

Un second point de vue de l'USPSTF se focalise sur l'apport de suppléments de calcium et conclut que

- pour les femmes avant la ménopause et pour les hommes, les preuves permettant de conseiller ou de déconseiller des suppléments de calcium sont insuffisantes.
- pour des femmes post-ménopausées non-institutionnalisées, les preuves sont insuffisantes pour des doses de > 1.000 mg de calcium. Pour ce groupe, la supplémentation de ≤ 1.000 mg de calcium n'est pas recommandée. (USPSTF supplementation 2013)

#### 1.2.1.1.2. Que disent les études ?

Le groupe bibliographique présente dans ce chapitre les résultats d'interventions avec de la vitamine D3 et du calcium associés, versus placebo ou absence de traitement.

Le groupe bibliographique présente aussi certaines analyses de sous-groupes même si les résultats ne sont pas toujours significatifs, parce qu'il pense que ceci peut influencer les recommandations. C'est le cas pour les analyses des sous-groupes des patients institutionnalisés ou vivant au domicile, ainsi que pour les sous-groupes de patients avec antécédent de fracture (prévention secondaire) ou de ceux non sélectionnés sur base d'une précédente fracture (pas nécessairement en prévention primaire, population parfois mixte en prévention primaire/secondaire).

Les données sont extraites de la méta-analyse Cochrane d'Avenell et coll. Une recherche complémentaire des études publiées après la date de recherche dans cette méta-analyse a été effectuée. Aucune étude nouvelle n'a été trouvée. Le groupe bibliographique a cependant trouvé le protocole d'une nouvelle étude, en cours, dont les résultats sont attendus (Lopez-Torres 2011).



### 1.2.1.1.2.1. Vitamine D plus calcium versus placebo en prévention des fractures

|   |
|---|
| <b>Vitamine D plus calcium versus placebo</b> |
|---|

|  |
|--|
| Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 |
|--|

La méta-analyse Cochrane d'Avenell et coll. 2014 fournit les résultats de 10 études évaluant l'efficacité de l'association de vitamine D et de calcium en prévention des fractures, versus placebo. Il faut souligner que les patients institutionnalisés constituent un groupe typiquement plus âgé (moyenne d'âge > 80 ans).

#### **1. Risque de fracture de hanche**

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de fracture de hanche chez des patients avec ou sans antécédent de fracture de hanche.

*GRADE : LOW quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de fracture de hanche chez des patients avec antécédent de fracture de hanche.

*GRADE: MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de fracture de hanche chez des patients résidant en maisons de soins pour personnes âgées, en appartements avec soins spécialisés ou dans une autre forme d'institutionnalisation.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit pas significativement le risque de fracture de hanche chez des patients au domicile.

*GRADE : LOW quality of evidence*

#### **2. Risque de fracture non vertébrale**

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de fracture non vertébrale chez des patients avec ou sans antécédent de fracture.

*GRADE : LOW quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit pas significativement le risque de fracture non vertébrale chez des patients avec antécédent de fracture.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

#### **3. Risque de fracture vertébrale**

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit pas significativement le risque de fracture vertébrale chez des patients avec ou sans antécédent de fracture.

*GRADE : LOW quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit pas significativement le risque vertébral chez des patients avec antécédent de fracture.

*GRADE : LOW quality of evidence*

#### **4. Risque de fracture (tous types confondus)**

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit pas significativement le risque de toute fracture chez des patients avec ou sans antécédent de fracture.

*GRADE : LOW quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de toute fracture chez des patients avec antécédent de fracture.



*GRADE : MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, réduit significativement le risque de toute fracture chez des patients résidant en maisons de soins pour personnes âgées, en appartements avec soins spécialisés ou dans une autre forme d'institutionnalisation.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

Un traitement avec l'association vitamine D + calcium, versus placebo, ne réduit significativement le risque de toute fracture chez des patients au domicile.

*GRADE : LOW quality of evidence*

### 1.2.1.2. Avis des experts (Bouillon 2015a, Rizzoli 2015)

#### 1.2.1.2.1. Bouillon

1. Une prise suffisante de calcium (1.000-1.200 mg/jour), associée à un supplément journalier de 800 UI de vitamine D3, est recommandée comme mesure de routine chez tous les patients âgés de plus de 70 ou 75 ans, et ce d'autant plus si le patient concerné réside dans une maison de repos ou si sa mobilité est très réduite. Si les habitudes alimentaires mettent l'accent sur l'apport en calcium, il n'est pas nécessaire de faire appel à des compléments en calcium. En revanche, si l'alimentation contient moins de calcium, il est souhaitable de prendre un complément de 500 mg (ou plus), de préférence pendant le repas, en ne dépassant pas plus de 500 mg par prise.

2. En matière de prévention des fractures et des chutes, une combinaison de suppléments en calcium et en vitamine D est probablement plus efficace que la vitamine D seule, tandis qu'une supplémentation en calcium uniquement a vraisemblablement moins d'effet (sauf si les apports ou l'absorption de calcium était auparavant très faible).

#### 1.2.1.2.2. Rizzoli

Il n'existe pas à proprement parler d'étude dose-réponse sur des variables d'importance clinique en ce qui concerne les effets de suppléments calciques. De plus, des études dont l'intervention testée est spécifiquement le calcium, sans vitamine D, sont relativement rares, de petite amplitude et parfois chez des sujets avec des déficits modérés. Les doses proposées relèvent de réunions d'experts, de réunions de consensus et sont par conséquent sujettes à imprécision. Néanmoins, ces diverses recommandations concernant les patients adultes présentent une certaine homogénéité, avec des apports recommandés de 1.000 à 1.200 mg par jour. La dose de 1.500 mg est suggérée par des études de bilans calciques avec une extrapolation très discutable.

Si pour un patient avec antécédent de fracture à basse énergie, une prévention secondaire des fractures n'est pas contestée, avec une approche incluant des apports de calcium suffisants, la notion de prévention primaire est moins précise. S'agit-il d'une ostéoporose densitométrique en appliquant les critères dits de l'OMS, ou d'un maintien du capital osseux, quelles que soient ses valeurs. Pour une ostéoporose densitométrique, l'approche est identique à celle d'une prévention secondaire. Pour une prévention primaire à l'échelle de la population générale, sans facteur de risque de fracture, une intervention pharmacologique autre que des recommandations diététiques se justifie difficilement. L'appréciation d'une probabilité de fracture à 10 ans, à l'aide de l'outil FRAX, permet d'orienter le jugement clinique, quant à une thérapie calcique, en fonction du nombre et de la gravité de facteurs de risque cliniques. Dans ces conditions, même sans fracture à basse énergie prévalente ni ostéoporose densitométrique, un risque à 10 ans de fracture, équivalent à celui d'un individu avec fracture vertébrale ou de hanche, une prévention est recommandée.



Les propos ci-dessus s'appliquent à l'association vitamine D et calcium, vu qu'il n'y a aucune indication ni intérêt à l'administration de calcium seul, ce d'autant plus que les essais thérapeutiques avec calcium seul sont rares.

Jusqu'à récemment, la facilité d'administration, les données d'efficacité et l'apparente innocuité de la calcithérapie n'offraient pas de raison pour ne pas recommander 1.000 mg de supplément par jour, de manière indépendante des apports spontanés. Cependant, la présence de doutes, certes peu étayés, d'un risque accru d'infarctus du myocarde (IM), mais pas d'autres événements cardiovasculaires, tendraient à faire adopter une attitude plus prudente, conforme au principe de précaution. En effet, les messages alarmistes du groupe néo-zélandais prônant les méfaits du calcium, concernent principalement les sujets avec apports spontanés élevés. Cependant, l'évaluation des apports calciques à l'échelle de l'individu et en pratique quotidienne est extrêmement imprécise et inexacte. Une attitude pragmatique et réalisable serait de recommander 1.000 mg de calcium à tout individu avec moins de 2 à 3 équivalents de produits laitiers par jour, et 500 mg à ceux qui régulièrement consomment 2 à 3 équivalents. Au passage, le groupe néo-zélandais n'a jamais rapporté d'augmentation du risque d'infarctus du myocarde lorsque les apports calciques étaient d'origine alimentaire. Donc, une association de 800 UI de vitamine D et de 500 mg de calcium par jour constitue une attitude préventive probablement efficace, mais avec 1.000 mg de calcium chez les sujets sans consommation de 2 à 3 équivalents de produits laitiers.

Les prises de plus de 1.400 mg et de moins de 600 mg de calcium chez les femmes sont associées à des taux plus élevés de décès toutes causes confondues et pathologies cardiovasculaires, mais pas à des accidents cérébrovasculaires. (*GRADE : moderate level of evidence*) (Michaelsson 2013)

### 1.2.1.3. Conclusion du jury

Il n'existe pas d'études dans la littérature sélectionnée où la supplémentation en vitamine D seule a été comparée aux suppléments de vitamine D associés à différentes doses de calcium. La dose de calcium à recommander n'a pu être déterminée. Cette remarque vaut à la fois pour la prévention primaire et pour la prévention secondaire.

Selon la plupart des GPCs, la prise quotidienne de calcium recommandée est de 1.000 mg pour les femmes jusqu'à 50 ans et pour les hommes jusqu'à 70 ans. Pour les femmes à partir de 50 ans et les hommes à partir de 70 ans, la dose recommandée est de 1.200 mg par jour. Pour ce faire, il faut veiller à maintenir une alimentation équilibrée (qui inclut des produits laitiers), et éventuellement y ajouter un supplément en calcium (ICSI 2013, CBO 2011).

Si la nourriture n'assure pas un apport suffisant, il est souhaitable d'opter pour une supplémentation quotidienne d'au moins 500 mg de calcium. Deux ou trois portions de produits laitiers suffisent pour un supplément de 500 mg. Dans le cas contraire, on recommande une supplémentation de 1.000 mg de calcium.

Il vaut mieux prendre le calcium pendant le repas. (*Forte recommandation*)

Sur base des études réalisées sur des femmes, il n'est pas conseillé de donner plus de 1.400 mg par jour aux sujets féminins (Michaelsson 2013). (*Forte recommandation*)

## 2. Traitement de l'ostéoporose

### 2.1. Question 8 : Des suppléments de vitamine D et de calcium doivent-ils toujours être administrés en complément d'un traitement (bisphosphonates ou autres) d'une ostéoporose ?

#### 2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune donnée disponible.

#### 2.1.2. Avis des experts (Bouillon 2015a, Lips 2015, Rizzoli 2015)

##### 2.1.2.1. Rizzoli

Tous les essais thérapeutiques évaluant l'effet anti-fracturaire d'agent agissant sur le remodelage, la masse minérale, la microstructure ou la qualité du tissu osseux ont été conduits chez des sujets recevant du calcium et de la vitamine D. Certes, les doses de cette dernière variaient de 400 à 800 UI et celles du calcium de 400 à 1.000 mg, parfois en fonction des apports spontanés. Dans ces conditions, calcium et vitamine D constituent la base nécessaire, mais aucunement suffisante, à un traitement bien ordonné des patients avec risque fracturaire augmenté.

##### 2.1.2.2. Lips

Pratiquement tous les essais cliniques impliquant des bisphosphonates, des antagonistes des estrogènes (SERM), du dénosumab et du téripératide ont été réalisés avec une administration connexe de calcium et de vitamine D. Le Dutch CBO Osteoporosis Guideline recommande un supplément de vitamine D équivalent à 800 UI par jour, mais un supplément en calcium uniquement si l'apport en calcium alimentaire est plus faible que 1.000 à 1.200 mg par jour.

Le GPC NOGG (Compston 2013) recommande d'augmenter la prise alimentaire de calcium et utilise les suppléments en vitamine D tels qu'ils sont recommandés par la National Osteoporosis Society. Le GPC NOS conseille une dose d'entretien de vitamine D de 800 à 2.000 UI par jour (Francis 2014). L'effet additionnel de la coadministration de vitamine D sur la densité minérale osseuse peut être triviale (1-2%), mais il faut à tout prix éviter une carence en vitamine D, ce qui entraîne une recommandation de 400 à 800 UI par jour (Reid 2015).

En conclusion, il semble prudent de prescrire 800 UI de vitamine D3 par jour quand une carence/insuffisance en vitamine D ( $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ ) n'a pas été exclue. La prise alimentaire de calcium devrait être augmentée jusqu'à atteindre 1.000-1.200 mg par jour. Si c'est impossible (ex. intolérance au lactose), un supplément en calcium doit être envisagé afin d'assurer un apport journalier total de 1.000 à 1.200 mg.

##### 2.1.2.3. Bouillon

Oui, toutes (ou presque toutes) les RCTs évaluant des médicaments spécifiques contre l'ostéoporose ont été réalisées avec une association avec du calcium et de la vitamine D. Pour ces raisons seules, une combinaison de ce type est donc légitime. Par ailleurs, on suspecte fortement que les

médicaments contre l'ostéoporose de ce type perdraient en efficacité s'ils n'étaient pas associés au calcium et à la vitamine D.

### 2.1.3. Conclusion du jury

Pratiquement tous les essais cliniques impliquant des bisphosphonates, des antagonistes des estrogènes (SERM), du dénosumab et du téripératide ont été réalisés avec une administration connexe de calcium et de vitamine D. Pour cette raison, l'association de calcium et de vitamine D est recommandée. Par ailleurs, on suspecte fortement que les médicaments contre l'ostéoporose perdraient en efficacité sans cette combinaison, bien qu'il n'existe aucune preuve solide pour étayer cette théorie. Le jury renvoie également à la réponse à la question 9 (voir point 2.2.) en cas de prise plus que suffisante de calcium via la nourriture. (*GRADE C, forte recommandation*)

## 2.2. Question 9 : L'apport de suppléments calciques doit-il être adapté à l'apport alimentaire de calcium évalué à l'anamnèse ?

### 2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 2.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

##### **CBO 2011**

Une supplémentation en calcium réduit la probabilité de fractures non vertébrales, mais son effet est plus important en association avec de la vitamine D (*HIGH quality of evidence*). Le calcium réduit l'apparition de fractures de la hanche uniquement en association avec de la vitamine D. (*HIGH quality of evidence*)

Il est souhaitable que des patients atteints d'ostéoporose prennent un supplément de 500 à 1.000 mg de calcium par jour si les apports alimentaires de calcium sont inférieurs à 1.000-1.200 mg par jour. La dose de supplémentation de 1.000 mg est surtout valable lorsque le patient ne consomme aucun produit laitier.

##### **ICSI 2013**

Un apport adéquat de calcium et de vitamine D devrait, tout comme un exercice physique régulier, être discuté avec les patients dans le cadre de la prévention primaire de l'ostéoporose. (*Strong Recommendation, Moderate Quality Evidence*)

Un régime équilibré avec des produits laitiers et une alimentation suffisante doivent être discutées avec les patients présentant un risque accru de fractures. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*)

Si l'alimentation n'apporte pas suffisamment de calcium, des suppléments peuvent être administrés pour atteindre cet objectif. Cependant, le premier choix est d'atteindre un apport suffisant de calcium par le biais de la seule alimentation.

## Synthèse calcium

**Tableau 18** (sans prévention primaire) (CBO 2011, ICSI 2013)

Concernant l'apport journalier recommandé en calcium

| Population                | Apport journalier recommandé selon la plupart des guides de pratique | Alternative  |
|---------------------------|--|--|
| ≤ 50 ans                  | 1.000 mg   |  |
| ♂ 50-70 ans               | 1.000 mg   | 1.200 mg/jour en cas de risque de perte osseuse (ICSI) |
| ♀ > 50 ans,<br>♂ > 70 ans | 1.200 mg   |  |

Le rôle d'un régime équilibré, comportant des produits laitiers, en vue d'atteindre cet apport journalier est mentionné par les guides de pratique. (ICSI 2013, CBO 2011).

Concernant des patients atteints d'ostéoporose,

Un supplément de calcium de 500 à 1.000 mg par jour est conseillé si les apports alimentaires de calcium sont inférieurs à 1.000 – 1.200 mg par jour. (CBO 2011, ICSI 2013). En cas de traitement anti-ostéoporotique, un apport suffisant de calcium est nécessaire (CBO 2011)

### 2.2.1.2. Que disent les études ?

Il n'existe aucune étude disponible.

## 2.2.2. Avis des experts (Bouillon 2015a, Kaufman 2015, Lips 2015, Rizzoli 2015)

### 2.2.2.1. Rizzoli

L'évaluation des apports calciques à l'échelle de l'individu et en pratique quotidienne est extrêmement imprécise et inexacte. Une attitude pragmatique et réalisable serait de recommander 1.000 mg de calcium à tout individu consommant moins de 2 à 3 équivalents de produits laitiers par jour, et 500 mg à ceux qui régulièrement en consomment 2 à 3 équivalents. Toute autre tentative d'adaptation des suppléments aux apports semble par trop inexacte.

### 2.2.2.2. Lips

Pratiquement tous les essais cliniques impliquant des bisphosphonates, des antagonistes des estrogènes (SERM), du dénosumab et du téripératide ont été réalisés avec une administration connexe de calcium et de vitamine D. Le Dutch CBO Osteoporosis Guideline recommande un supplément de vitamine D équivalant à 800 UI par jour, mais un supplément en calcium uniquement si l'apport en calcium alimentaire est plus faible que 1.000 à 1.200 mg par jour.

Le GPC NOGG (Compston 2013) recommande d'augmenter la prise alimentaire de calcium et utilise les suppléments en vitamine D tels qu'ils sont recommandés par la National Osteoporosis Society. Le GPC NOS conseille une dose d'entretien de vitamine D de 800 à 2.000 UI par jour (Francis 2014). L'effet additionnel de la coadministration de vitamine D sur la densité minérale osseuse peut être triviale (1-2%), mais il faut à tout prix éviter une carence en vitamine D, ce qui entraîne une recommandation de 400 à 800 UI par jour (Reid 2015).

En conclusion, il semble prudent de prescrire 800 UI de vitamine D3 par jour quand une carence/insuffisance en vitamine D (25(OH)D < 50 nmol/L (20 ng/mL)) n'a pas été exclue. La prise alimentaire de calcium devrait être augmentée jusqu'à atteindre 1000-1200 mg par jour. Si c'est impossible (ex. intolérance au lactose), un supplément en calcium doit être envisagé afin d'assurer un apport journalier total de 1.000 à 1.200 mg.

### 2.2.2.3. Bouillon

Il n'existe aucune RCT pour répondre à cette question, mais il est très logique de conseiller uniquement des suppléments de calcium si l'alimentation naturelle ne contient pas suffisamment de calcium (voir réponse à la question 4 (point 1.1.2.1.2.)).

### 2.2.2.4. Kaufman

Il semble utile d'examiner la prise calcique dans l'alimentation. Intuitivement, il paraît logique de moduler la dose de suppléments en fonction de la quantité de calcium présente dans le régime alimentaire, mais il existe peu de preuves solides allant dans ce sens.

## 2.2.3. Conclusion du jury

Concernant l'apport journalier recommandé en calcium

| Population                | Apport journalier recommandé selon la plupart des guides de pratique | Alternative  |
|---------------------------|--|--|
| ≤ 50 ans                  | 1.000 mg   |  |
| ♂ 50-70 ans               | 1.000 mg   | 1.200 mg/jour en cas de risque de perte osseuse (ICSI) |
| ♀ > 50 ans,<br>♂ > 70 ans | 1.200 mg   |  |

Le jury recommande d'effectuer une anamnèse alimentaire pour évaluer l'apport alimentaire de calcium. S'il est insuffisant (voir tableau), on peut se tourner vers des suppléments. Nous renvoyons également à la réponse à la question 7 (point 1.2.1.).

*(GRADE C, forte recommandation)*

## 2.3. Question 10 : Un dosage initial de la vitamine D et une répétition des dosages de la vitamine D sont-ils justifiés ?

### 2.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 2.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

##### **CBO 2011**

Chez des patients de 50 ans et plus, ayant présenté une fracture et avec indication de traitement sur base du score T et/ou d'une fracture vertébrale, il est recommandé de rechercher et de traiter des causes amendables d'ostéoporose secondaire avant de commencer un traitement médicamenteux visant à prévenir des fractures.

A côté d'autres examens de laboratoire, le CBO conseille de mesurer le taux sérique de 25(OH)D avant de mettre en route le traitement médicamenteux

### ICSI 2013

Une prise de sang initiale de dépistage est à envisager pour tous les patients atteints d'ostéoporose. (*Strong Recommendation, Low Quality Evidence*). Selon ICSI, cette évaluation doit comporter les taux sériques de 25(OH)D, de calcium et l'excrétion urinaire de calcium sur 24 heures.

#### 2.3.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne révèle aucune étude à ce sujet.

### 2.3.2. Avis des experts (Bouillon 2015a, Cavalier 2015, Lips 2015)

#### 2.3.2.1. Lips

La plupart des essais ne sélectionnent pas les patients présentant une carence/insuffisance en vitamine D et leur statut n'est que peu documenté dans la plupart des essais, ou il est uniquement mesuré en sous-groupes (Bouillon 2013). Le niveau de référence de la vitamine D était bon (soit une valeur sérique de 25(OH)D > 50 nmol/L) dans au moins 4 essais. On pourrait s'interroger sur l'évolution si le taux de vitamine D est bon au début de l'essai. À l'autre bout du spectre, on a constaté une baisse notable dans l'incidence des fractures (la diminution la plus élevée dans tous les essais !) dans un essai ciblant des patients institutionnalisés dont le taux de vitamine D était très faible et qui n'absorbaient que peu de calcium (Chapuy 1992).

Quand le patient est cotraité à la vitamine D, ce n'est pas nécessairement pour évaluer la valeur sérique de la 25(OH)D. Les raisons pour la mesurer sont les suivantes : suspicion de grave carence en vitamine D, malabsorption (ex. en cas de maladie intestinale inflammatoire ou maladie coeliaque), ou au contraire, pour exclure une carence/insuffisance en vitamine D quand le patient en bénéficie toute l'année et qu'il n'aura pas besoin de suppléments de vitamine D. Il est très rare de constater une non-réponse à la vitamine D (Lips 1988), mais un manque d'observance thérapeutique n'est pas rare. Doser la 25(OH)D pour évaluer l'observance thérapeutique est une mesure discutable.

#### 2.3.2.2. Bouillon

Un dosage de la 25(OH)D est peu utile s'il existe un consensus clair estimant que l'administration d'une combinaison de suppléments oraux de calcium et de vitamine D est de toute façon souhaitable. C'est le cas chez tous les patients âgés de plus de 70 ou 75 ans, et certainement chez les patients résidant en maison de repos (ou équivalent).

Il est toutefois indiqué de mesurer la 25(OH)D dans le cas d'une maladie liée à des problèmes de calcium, de phosphate ou d'homéostasie (ex. problèmes rénaux, troubles gastro-intestinaux et chirurgie de bypass, ostéoporose ou fractures, insuffisance rénale chronique...).

#### 2.3.2.3. Cavalier

Le dosage de la 25(OH)D doit avoir une indication clinique claire : on dose la vitamine D dans les situations de fragilité osseuse (pour éliminer ou identifier une cause secondaire de fragilité osseuse comme, par exemple, une hyperparathyroïdie), chez des patients traités par vitamine D pour obtenir un taux de 25(OH)D dans une zone considérée comme optimale pour la pathologie envisagée (il

s'agit alors là d'un monitoring thérapeutique) ou bien encore pour surveiller la compliance du patient.

Dans cette indication « fragilité osseuse » (définie par une densité minérale osseuse [DMO] basse et/ou une ou plusieurs fractures « basse énergie », mais aussi par des pathologies ou des traitements potentiellement inducteurs de fragilité osseuse), le dosage de la 25(OH)D fait partie du bilan biologique destiné à éliminer ou identifier une cause secondaire de fragilité osseuse (Rizzoli 2013).

### 2.3.3. Conclusion du jury

Le jury est d'avis qu'un dosage initial de la vitamine D et une répétition des dosages de la vitamine ne sont justifiés que dans les cas d'une ostéoporose secondaire.

Cette mesure répétée doit avoir lieu dans le cadre du diagnostic établi par le médecin. La littérature ne donne aucune indication quant au moment où le niveau de vitamine D doit être évalué.

*(GRADE C, forte recommandation)*



## 3. Prévention des chutes chez la personne âgée

3.1. Question 11 : L'apport de suppléments de vitamine D et de calcium est-il à recommander en prévention des chutes chez la personne âgée et si oui :

- avec un dosage préalable de la vitamine D ?
- à quelles doses ?
- avec quelle surveillance ?

3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

### **CBO 2011**

Des suppléments de vitamine D à haute dose (700 à 1.000 UI) sont efficaces dans la réduction du risque de chutes chez la personne âgée, en particulier en cas de carence avérée en vitamine D. Par contre, les doses plus faibles (200 à 600 UI) ne le sont pas. (*HIGH Quality of evidence*)

Le CBO estime que les interventions pour la prévention de chutes chez des personnes qui tombent facilement, doivent prendre en compte les facteurs de risque mis en évidence lors de l'évaluation du risque de chutes. Il s'agit en particulier d'interventions spécifiquement développées sur base individualisée (par exemple une supplémentation en vitamine D). Le CBO désire souligner que des interventions multifactorielles contre les chutes peuvent prévenir les chutes. Il n'est cependant pas (encore) démontré que la prévention de chutes peut également prévenir les fractures.

### **ICSI 2013**

L'ICSI estime que le rôle de la vitamine D reste incertain dans la prévention des chutes. Les données en ce qui concerne la supplémentation de vitamine D sont non concordantes.

### **USPSTF Supplementation 2013**

L'USPSTF recommande la supplémentation en vitamine D dans la prévention des chutes chez des adultes non institutionnalisés âgés de plus de 65 ans qui présentent un risque accru de chutes suite à des chutes récentes ou à une carence en vitamine D. (*B recommendation*) La dose médiane de la vitamine D est de 800 UI dans les études disponibles.

### **NICE 2013**

NICE ne recommande actuellement pas la mise en place d'une supplémentation en vitamine D dans la prévention des chutes chez la personne âgée. Non pas parce qu'il existe de fortes preuves contre cette recommandation, mais parce que les preuves en faveur de l'utilisation de la vitamine D sont insuffisantes ou contradictoires. Il existe des preuves que la carence et l'insuffisance en vitamine D sont très fréquentes parmi les personnes âgées et que, si elles sont présentes, elles peuvent



diminuer la force musculaire et peut-être la fonction neuromusculaire via les voies médiées par le système nerveux central. Il est en outre apparu qu'une supplémentation combinée de calcium et de vitamine D<sub>3</sub> réduisait le nombre de fractures chez les personnes âgées dans le contexte résidentiel.

Les preuves qu'une correction de la carence ou de l'insuffisance en vitamine D réduise la tendance aux chutes s'accumulent. L'incertitude persiste cependant quant à l'impact d'une telle réduction sur la réduction des fractures (malgré un bénéfice sur la masse osseuse) ainsi qu'à propos de la dose requise et des modalités d'administration. C'est pourquoi aucune recommandation solide ne peut être émise pour l'instant sur l'emploi de la vitamine D dans cette indication. [2004, amended 2013] (LEVEL I)

### Synthèse

Les opinions des guides de pratique au sujet de la supplémentation de vitamine D dans la prévention des chutes chez les personnes âgées sont divergentes.

Deux GPC estiment que les preuves sont insuffisantes pour recommander la supplémentation de vitamine D dans cette indication. (NICE 2013, ICSI 2013)

Deux autres GPC estiment que la vitamine D à haute dose peut être efficace dans la réduction du risque de chutes en cas de carence en vitamine D. (CBO 2011, USPSTF supplementation 2013)

### 3.1.1.2. Que disent les études ?

Deux synthèses de la Cochrane ont été sélectionnées comme documents sources pour évaluer le calcium et la vitamine D pour la prévention des chutes.

La synthèse de Gillespie et coll. (2012) concerne la prévention des chutes chez des personnes vivant au domicile tandis que la synthèse de Cameron et coll. (2012) concerne la prévention des chutes chez des personnes institutionnalisées. Nous n'avons sélectionné aucune référence complémentaire pour l'inclure dans cette analyse.

Sur les conseils du comité de lecture, d'autres méta-analyses ont été utilisées lors de la discussion réalisée à la fin de ce chapitre.

#### 3.1.1.2.1. Vitamine D3 versus placebo

##### 3.1.1.2.1.1. Vitamine D versus placebo chez des patients au domicile

La synthèse Cochrane de Gillespie et coll. (2012) ne mentionne aucune étude comparant la vitamine D3 (colécalciférol) à dose habituelle et un placebo chez des patients au domicile.

Un certain nombre d'études avec différents schémas posologiques sont reprises dans la section 3.1.1.2.4.

Par souci d'exhaustivité, le groupe de recherche a comparé les études reprises dans une autre méta-analyse (Murad 2011) mais n'a trouvé qu'une seule autre publication par Graafmans et coll. 1996. Cet article rapporte une étude prospective évaluant les relations entre chutes et facteurs de risque. Vu le manque de certitude en ce qui concerne le calcul de l'OR pour la corrélation entre vitamine D et chutes, ainsi que les chiffres sur lesquels ce calcul est basé, cette étude n'est pas analysée ici.

##### 3.1.1.2.1.2. Vitamine D versus placebo chez des patients institutionnalisés

Cameron et coll. (2012) ont inclus dans leur méta-analyse deux études évaluant l'ergocalciférol. Ces études ne sont pas analysées en détail, aucun médicament n'étant enregistré en Belgique avec de l'ergocalciférol en monocomposé ou en association avec du calcium.



Une étude (Broe et coll. 2007) a inclus 48 patients (en majorité des femmes), une autre incluant 3717 patients (Law et coll. 2006). Au total, trois quarts de femmes. Les patients ont reçu quotidiennement de l'ergocalciférol (doses en augmentation par périodes de 5 mois ; seule la dose de 800 UI est évaluée) ou bien une dose tous les 3 mois. Les deux études mentionnent des résultats favorables en termes de fréquence des chutes mais non pour le nombre de chuteurs. En sommant la fréquence des chutes dans les 2 études, la fréquence globale des chutes n'est pas significativement différente versus placebo, sans doute parce que Law et coll. (2006) trouve un risque relatif de fréquence de chute proche de 1 et que dans l'étude de Broe et coll. (2007) il y a une grande dispersion des résultats. Les résultats de ces deux études sont sommés avec les autres résultats dans la section 3.1.1.2.5.

### 3.1.1.2.2. Vitamine D3 plus calcium versus placebo

Les données sont extraites des synthèses Cochrane de Gillespie et coll. (2012) et Cameron et coll. (2012). Une recherche complémentaire d'études publiées après la date des recherches effectuées dans les méta-analyses a été réalisée. Elle n'a trouvé aucune nouvelle étude mais a isolé le protocole d'un nouvel essai en cours, évaluant la vitamine D et le calcium, dont la publication est attendue. (Lopez-Torres 2011)

#### 3.1.1.2.2.1. Vitamine D3 plus calcium versus placebo chez des patients au domicile

|  |
|--|
| <b>Vitamin D3 and calcium versus placebo</b> |
|--|

|   |
|---|
| Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 |
|---|

La méta-analyse Cochrane de Gillespie publiée en 2012 donne les résultats de 3 études évaluant l'efficacité de la vitamine D associée à du calcium en prévention des chutes chez des patients au domicile. Quand le statut de vitamine D est mentionné, la plupart des patients sont en déficit. L'adhérence thérapeutique, quand elle est rapportée, est non optimale, se situant à environ 60%.

Un traitement associant vitamine D et calcium ne réduit pas significativement, versus placebo, le risque de chute chez des sujets au domicile.

*GRADE : VERY LOW level of evidence*

Un traitement associant vitamine D et calcium ne réduit pas significativement, versus placebo, le nombre de chuteurs chez des sujets au domicile.

*GRADE : VERY LOW level of evidence*

#### 3.1.1.2.2.2. Vitamine D3 plus calcium versus placebo chez des patients institutionnalisés

|  |
|--|
| <b>Vitamin D3 and calcium versus placebo</b> |
|--|

|   |
|---|
| Bibliography: meta-analysis CAMERON et al. 2012 |
|---|

La méta-analyse Cochrane de Cameron publiée en 2012<sup>12</sup> donne les résultats issus d'une étude évaluant l'efficacité d'une association de vitamine D et de calcium en prévention des chutes chez des patients institutionnalisés. L'âge moyen de la population étudiée est de plus de 80 ans; il s'agit donc d'une population à risque de chute relativement élevé. Cette étude inclut exclusivement des femmes présentant un déficit en vitamine D.

Un traitement par association calcium et vitamine D ne réduit pas significativement le nombre de chuteurs dans une population vivant en maison de repos et de soins, appartements avec soins spécialisés ou dans autre type d'institution.

*GRADE : LOW level of evidence*



### 3.1.1.2.3. Vitamine D3 plus calcium versus calcium

#### 3.1.1.2.3.1. Vitamine D3 plus calcium versus calcium chez des patients au domicile

|  |
|--|
| <b>Vitamin D3 and calcium versus calcium</b> |
|--|

|   |
|---|
| Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 |
|---|

La méta-analyse Cochrane de Gillespie publiée en 2012<sup>11</sup> montre les résultats de 2 études évaluant l'efficacité de l'association calcium vitamine D versus calcium seul en prévention des chutes chez des patients au domicile. Les sujets inclus sont en majorité des femmes, âgées de plus de 70 ans et avec un niveau déficitaire de vitamine D.

Un traitement associant vitamine D et calcium versus calcium seul diminue significativement la fréquence des chutes chez des sujets au domicile.

*GRADE : LOW level of evidence*

Un traitement associant vitamine D et calcium versus calcium seul diminue significativement le nombre de chuteurs chez des sujets au domicile.

*GRADE : LOW level of evidence*

#### 3.1.1.2.3.2. Vitamine D3 plus calcium versus calcium chez des patients institutionnalisés

|  |
|--|
| <b>Vitamin D3 and calcium versus calcium</b> |
|--|

|   |
|---|
| Bibliography: meta-analysis CAMERON et al. 2012 |
|---|

La méta-analyse Cochrane de Cameron publiée en 2012 donne les résultats issus de deux études évaluant l'efficacité d'une association de vitamine D et de calcium en prévention des chutes chez des patients institutionnalisés. L'âge moyen de la population étudiée est de plus de 80 ans, en majorité des femmes. Si le statut en vitamine D est évalué, environ 90% des patients sont en déficit.

Un traitement associant calcium et vitamine D versus calcium seul réduit significativement la fréquence des chutes dans une population vivant en maison de repos et de soins, appartements avec soins spécialisés ou dans autre type d'institution.

*GRADE : LOW level of evidence*

Un traitement associant calcium et vitamine D versus calcium seul ne réduit pas significativement le nombre de chuteurs dans une population vivant en maison de repos et de soins, appartements avec soins spécialisés ou dans autre type d'institution.

*GRADE : LOW level of evidence*

### 3.1.1.2.4. Différents schémas posologiques de vitamine D

Dans la méta-analyse Cochrane de Gillespie et coll. (2012), plusieurs études comparent différents schémas posologiques de vitamine D. Une étude évalue la différence entre deux dosages (Bischoff et coll 2010), d'autres RCTs évaluent des schémas posologiques non conventionnels en Belgique. En Belgique, des suppléments en vitamine D sont la plupart du temps administrés tous les jours, semaines ou mois. Deux des études évaluent une seule dose par an (Latham 2003 et Sanders 2010), une autre une administration tous les 4 mois (Trivedi 2003).

Une recherche complémentaire de nouvelles publications après la date de recherche dans la méta-analyse sélectionnée a été faite. Elle n'a pas trouvé de nouvelle publication concernant les chutes.



#### 3.1.1.2.4.1. Schémas posologiques non habituels de vitamine D3 chez des sujets au domicile

|  |
|--|
| <b>Vitamin D3 versus placebo in non-habitual dosing schedule</b> |
|--|

|   |
|---|
| Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 |
|---|

La méta-analyse Cochrane de Gillespie publiée en 2012 donne des résultats issus d'études évaluant des schémas posologiques inhabituels de vitamine D versus placebo en prévention des chutes chez des patients au domicile. Les patients inclus dans les études présentaient une moyenne d'âge supérieure à 70 ans, avec une majorité de femmes. Quand le statut de vitamine D était mentionné, la majorité des patients étaient en déficit. La dose de vitamine D était administrée à intervalles, avec des administrations d'au moins 100.000 UI tous les 4 mois jusqu'à 500.000 UI en une seule dose annuelle.

Versus placebo, la vitamine D administrée suivant un schéma d'une dose d'au moins 300.000 UI augmente significativement la fréquence des chutes dans une population au domicile.

*GRADE : MODERATE quality of evidence*

#### 3.1.1.2.4.2. Comparaison de différentes doses de vitamine D ajoutées à une supplémentation calcique chez des patients au domicile

|  |
|--|
| <b>Different vitamin D doses (2000 IU vs 800 IU)</b> |
|--|

|   |
|---|
| Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 |
|---|

La méta-analyse de la Cochrane publiée en 2012 par Gillespie<sup>11</sup> donne les résultats d'une étude évaluant l'efficacité d'une haute dose versus dose normale de vitamine D en prévention des chutes chez des patients vivant au domicile. Ce traitement par vitamine D est ajouté à un supplément calcique quotidien. Avec un âge moyen de 84 ans, les patients inclus peuvent être considérés comme un groupe à risque de chutes. Seules des femmes avec déficit en vitamine D ont été incluses.

Un traitement avec une dose de 2.000 UI de vitamine D3 versus une dose de 800 UI ne réduit pas significativement le risque de chute.

*GRADE : VERY LOW level of evidence*

#### 3.1.1.2.4.3. Schémas posologiques inhabituels de vitamine D chez des patients institutionnalisés

La méta-analyse de Cameron ne mentionne aucun résultat concernant cette intervention spécifique dans cette population précise. Notre recherche n'a pas trouvé d'autre étude.

#### 3.1.1.2.5. Vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autres traitements

##### 3.1.1.2.5.1. Vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autre traitement chez des patients au domicile

Voici les résultats sommés de toutes les études précédemment mentionnées et qui concernent les patients au domicile. Les données sont extraites des forest-plots figurant dans la méta-analyse Cochrane de Gillespie et coll. (2012).



| <b>Vitamin D and Ca versus placebo, calcium or other treatments</b> |   |  |   |
|---|---|--|---|
| Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012                   |   |  |   |
| <b>Outcomes</b>   | <b>N° of participants (studies)<br/>Follow up</b>         | <b>Results</b>                         | <b>Quality of the evidence (GRADE)</b>  |
| <b>Rate of falling</b>  | N = 9324<br>(7)<br><br>Follow-up of 6 months to 5 years   | RR = 1.00 (0.90-1.11)<br><br><b>NS</b> | ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW EVIDENCE</b><br>Not all trials were randomized, controlled and double blind: +3<br>Quality: no change in rating<br>Consistency: only one study lead to positive results, all other studies were consistent: no change in rating<br>Directness: important differences in intervention: cole- and ergocalciferol, different doses, different therapeutic regimens and one study using injections: -1<br>Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1 |
| <b>Number of fallers</b>  | n = 26747<br>(13)<br><br>Follow-up of 6 months to 5 years | RR = 0.96 (0.89-1.03)<br><br><b>NS</b> | ⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW EVIDENCE</b><br>Not all trials were randomized, controlled and double blind: +3<br>Quality: no change in rating<br>Consistency: only one study lead to positive results, all other studies were consistent: no change in rating<br>Directness: important differences in intervention: different doses, different therapeutic regimens and one study using injections: -1<br>Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1                           |

### 3.1.1.2.5.2. Vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autre traitement chez les patients institutionnalisés

Les données sont extraites des forest-plots figurant dans la méta-analyse Cochrane de Cameron et coll. (2012) et montrent la sommation des résultats de toutes les études précédemment rapportées concernant les patients institutionnalisés.

| <b>Vitamin D and Ca versus placebo, calcium or other treatments</b> |
|---|
| Bibliography: meta-analysis CAMERON et al. 2012                     |

Un traitement par vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autre traitement ne réduit pas significativement le risque de chute dans une population vivant au domicile.

*GRADE : VERY LOW level of evidence.*

Un traitement par vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autre traitement ne réduit pas significativement le nombre de chuteurs dans une population vivant au domicile.

*GRADE : VERY LOW level of evidence*

Un traitement par vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autre traitement réduit significativement le risque de chute chez des sujets vivant en maison de repos et de soins, en



appartement de soins spécialisé ou dans un autre type d'institution.

*GRADE : VERY LOW level of evidence*

Un traitement par vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autre traitement réduit significativement le nombre de chuteurs chez des sujets vivant en maison de repos et de soins, en appartement de soins spécialisé ou dans un autre type d'institution.

*GRADE : VERY LOW level of evidence*

### 3.1.1.2.6. Eléments apportés par d'autres méta-analyses renseignées par le comité de lecture

#### 3.1.1.2.6.1. Prévention des chutes en général

Il faut souligner que les variables qui influencent le risque de chute ne sont pas toutes retrouvées dans les études. D'autres facteurs comme l'activité physique ou d'autres interventions peuvent influencer le risque de chute. La prévention des chutes associe donc généralement plusieurs mesures

La méta-analyse effectuée par Vlaeyen et al. 2015 que nous analysons ici, n'est pas issue de notre recherche mais nous a été suggérée par le comité de lecture. Cette synthèse méthodique avec méta-analyse inclut 14 études randomisées contrôlées évaluant différentes stratégies de prévention des chutes. Elle ne montre pas d'efficacité significative sur les chutes et sur le nombre de chuteurs chez les patients institutionnalisés. (Vlaeyen 2015)

Les études concernent des mesures préventives variables : pratique d'exercices, médicaments (généralement revue des médicaments ; une seule étude cible un supplément en ergocalciférol), hypotension orthostatique, environnement, protecteurs de hanche, vision, pied et chaussures, et objectifs cibles, rappels et retour d'information.

La définition de chute est donnée dans huit études mais elle n'est clairement explicitée au staff récoltant et rapportant les données que dans une seule étude.

Deux études d'évaluation d'interventions multifactorielles montrent une diminution significative des chutes en faveur de l'intervention (diminution de 36% et 45% respectivement) sur une période de 12 mois. Dans une étude, l'efficacité n'est significative que chez les patients présentant des troubles cognitifs et pas chez ceux qui n'en présentent pas. Une sommation des résultats de 10 études ne montre pas d'efficacité pour la prévention du nombre de chutes. La sommation des résultats de quatre études montre une efficacité significative de l'intervention sur la récurrence de chute mais non significative sur le nombre de chuteurs.

#### 3.1.1.2.6.2. Différences dans les méta-analyses

Les deux synthèses de la Cochrane (Gillespie 2012, Cameron 2012) utilisées comme documents sources pour cette analyse de la littérature en vue du consensus ne rapportent pas d'efficacité de la vitamine D avec ou sans calcium chez des patients au domicile, alors que, chez des patients institutionnalisés, ce traitement n'est efficace qu'en termes de fréquence de chutes mais non pour le nombre de chuteurs.

Nous mentionnons brièvement ci-dessous d'autres méta-analyses évaluant l'influence du calcium et de la vitamine D sur le risque de chute.

Une méta-analyse réalisée à la demande de l'Endocrine Society (ES) rapporte que la vitamine D avec ou sans suppléments calciques réduit la cote de chute de 14% dans une analyse sommant les résultats de 25 études randomisées contrôlées (Murad 2011). La plupart de ces interventions



associent vitamine D et calcium. Cette synthèse somme les résultats pour la vitamine D3 et la vitamine D2.

En 2009, une méta-analyse de huit RCTs montrait une prévention des chutes grâce à de fortes doses de vitamine D et une atteinte d'un seuil de 25-hydroxyvitamine D supérieur à 60 nmol/L (Bischoff-Ferrari 2009), mais un rapport ultérieur de l'Institute of Medicine a critiqué la méthodologie utilisée et a réanalysé les mêmes données, concluant que ni les suppléments de vitamine D ni un taux plus haut de 25-hydroxyvitamine D ne prévenait les chutes (IOM 2011a).

Bolland et coll. (2014) ont extrait les données de 25 RCTs incluses dans la méta-analyse de l'Endocrine Society. Ils ont calculé l'efficacité du traitement dans chaque étude, puis ils ont comparé leurs résultats avec ceux de la méta-analyse ES, en déterminant les raisons des différences observées. La réanalyse de Bolland débouche sur une réduction de risque de chute de 5% , non significative, de pertinence clinique marginale.

Ces auteurs ont identifié différentes raisons pour les différences observées selon l'analyse.

- Comme les données sur les chutes n'étaient pas toujours disponibles, certaines de ces données ont été calculées dans la méta-analyse à partir du nombre de fractures, en comptant une fracture par chute, ce qui amène sans doute à une sous-estimation.
- Les nombres de chutes ont été arrondis de différentes façons.
- Le nombre de patients utilisé pour faire les calculs n'est pas toujours concordant. Les nombres sont parfois différents entre la méta-analyse et l'étude originelle. Cela fait que même si le numérateur reste identique, le dénominateur change et cela donne des différences au niveau du RR.
- L'analyse n'a pas porté sur l'ensemble de la population d'étude mais seulement sur une partie (par exemple uniquement les femmes).
- Les données d'étude ont été séparées par sexe.
- Seules les chutes n'ayant pas entraîné de fractures ont été prises en compte.

Pour le lien entre chutes et fractures, d'autres facteurs sont importants tels que l'arthrose et la gonalgie. Ils peuvent influencer la sévérité des chutes et les fractures qui en résultent mais pas nécessairement le nombre de chutes. (Arden 2006)

Bolland et coll. (2014) concluent que les différences méthodologiques dans l'utilisation des données de mêmes études peuvent conduire en voie directe à des conclusions différentes entre les méta-analyses évaluant l'efficacité de suppléments de vitamine D en prévention des chutes. Ils plaident pour une explication plus claire des outils méthodologiques utilisés dans les méta-analyses.

### 3.1.2. Avis des experts (Bouillon 2015a, Bruyère 2015)

#### 3.1.2.1. Bruyère

##### 3.1.2.1.1. Vitamine D et calcium en prévention des chutes chez la personne âgée

Pour cette partie, l'expert s'est intéressé aux méta-analyses publiées ainsi qu'à certaines études individuelles.



### 3.1.2.1.1.1. Les méta-analyses

#### **a) Données générales**

Six méta-analyses sont prises en compte dans cette réflexion (Bischoff-Ferrari 2009b, Michael 2010, Kalyani 2010, Murad 2011, Gillespie 2012, Cameron 2012). Quatre d'entre elles (Bischoff-Ferrari 2009b, Michael 2010, Kalyani 2010, Murad 2011) présentent des conclusions plutôt positives sur l'effet de la vitamine D - avec ou sans complément alimentaire de calcium - sur le risque de chute. Les deux autres méta-analyses concluent à une absence d'effet de la vitamine D, avec ou sans calcium, sur le nombre de chuteurs (Gillespie 2012, Cameron 2012) bien qu'une de ces méta-analyses montre un effet significatif de la vitamine D sur la réduction du taux de chutes (Cameron 2012).

#### **b) Analyse critique des données**

Les résultats des méta-analyses doivent être évalués avec très grande prudence car toutes contiennent des biais méthodologiques plus ou moins importants. Par exemple, nous pouvons relever que :

- Toutes ces méta-analyses combinent, en analyse principale, la vitamine D3 et la vitamine D2 mais aussi dans certains cas les métabolites actifs de la vitamine D.
- Les critères de sélection des études incluses dans les méta-analyses peuvent parfois apparaître comme étant arbitraires. Plus particulièrement, de nombreuses études de faible qualité méthodologique (absence de double aveugle) ne sont pas exclues des analyses.
- Différents modes d'administration de la vitamine D sont combinés (forme orale et forme intramusculaire).
- La durée des études varie de moins d'un mois jusqu'à cinq ans.
- Certaines données rapportées dans les méta-analyses n'ont pas été extraites directement des articles de référence mais ont été extrapolées sur base, par exemple, des taux de fracture. Ceci sous-estime le taux global de chutes et, sachant qu'une chute n'entraîne pas toujours une fracture, la différence de chutes entre deux groupes ne peut être extrapolée qu'avec prudence.
- Des modes d'administration très différents ont été combinés tels que des prises quotidiennes ou des prises annuelles de vitamine D.
- Certaines méta-analyses ont combiné les données obtenues avec la vitamine D seule et avec la vitamine D et le calcium.
- Les données brutes, et donc aussi les OR ou les RR, des études individuelles ne sont pas toujours rapportées de la même manière dans les méta-analyses (Bolland 2014). Il s'agit, par ailleurs, souvent d'une problématique dans la réalisation de méta-analyses où les données nécessaires au calcul de l'odds ratio ou du risque relatif ne sont pas toujours clairement indiquées dans l'article princeps.
- Certaines études rapportent les résultats sous forme d'odds ratio et d'autres sous forme de risque relatif. Cet élément mérite une explication complémentaire. D'une manière générale, il est intéressant de noter que l'on considère que la valeur de l'odds ratio se rapproche de celle du risque relatif lorsque la maladie est rare dans la population étudiée mais, plus celle-ci est fréquente, moins il est juste d'interpréter l'odds ratio comme un risque relatif. Dans les méta-analyses présentées ci-dessus, le risque de base des études individuelles varie très fortement d'une étude à l'autre, ceci en fonction de la population étudiée. Dès lors, il est important de garder à l'esprit que l'odds ratio traduit la réduction relative des odds apportée par le traitement mais ne permet pas d'estimer la réduction relative de risque. Dans certains cas, interpréter l'odds ratio comme un risque relatif reviendrait à surestimer le bénéfice de l'intervention.

En conclusion, les limites méthodologiques de ces méta-analyses nous obligent à interpréter les études individuelles les plus pertinentes pour notre thématique.



### 3.1.2.1.1.2. Les études individuelles ou les études randomisées contrôlées

Les études individuelles ont été incluses lorsqu'elles répondaient aux caractéristiques suivantes :

- Études randomisées contrôlées en double aveugle ;
- Effets de la vitamine D3 à des doses données habituellement en Belgique, avec ou sans calcium ;
- Groupe contrôle recevant du calcium ou du placebo.

Sur base de l'analyse de l'ensemble des méta-analyses et des revues de la littérature, six publications scientifiques trouvées par le groupe de travail de l'INAMI ont été gardées (Bischoff-Ferrari 2006, Pfeifer 2000, Pfeifer 2009, Chapuy 2002, Bischoff 2003, Bischoff-Ferrari 2010).

Parmi les six premières publications, la première étude (Bischoff-Ferrari 2006) évalue l'effet de 700 UI de vitamine D3 associés à 500 mg de citrate de calcium (soit 120 mg de calcium élément) par jour sur 445 individus, hommes et femmes, de plus de 65 ans, suivis pendant trois ans. La concentration moyenne, à l'inclusion dans l'étude, de 25(OH)D était de 66,4 nmol/L chez les femmes et de 82,9 nmol/L chez les hommes. À la fin de l'étude, le groupe traitement n'a pas réduit de manière significative son nombre de chute par rapport au placebo (OR 0,77 [0,51-1,15]). Par contre, le risque était significativement diminué chez les femmes avec un OR de 0,54 (0,30-0,97) mais pas chez les hommes. Notons que nous n'avons pas de données concernant la compliance dans cette étude et que le taux à l'inclusion de vitamine D ne semble pas avoir d'influence sur les résultats.

La seconde étude (Pfeifer 2000) évalue l'effet de 800 UI de vitamine D3 associés à 1.200 mg de carbonate de calcium (soit 480 mg de calcium élément) par jour sur 148 femmes de plus de 70 ans, suivies pendant un an. Pour être incluses dans l'étude, toutes ces femmes devaient avoir un taux de vitamine D inférieur à 50 nmol/L. Avec un taux de compliance supérieur à 95%, le groupe traité a réduit d'une manière significative le nombre de chutes par rapport au groupe traité par carbonate de calcium 600 mg/jour (soit 240 mg de calcium élément), avec un risque relatif de 0,54 (0,30-0,98). Cependant, l'effet sur le nombre de chuteurs n'est pas significatif avec un risque relatif de 0,55 (0,28-1,07). Enfin, une augmentation de 72% du taux de vitamine D était observée au cours de l'étude.

La troisième étude (Pfeifer 2009) évalue l'effet de 800 UI de vitamine D3 associés à 1.000 mg de carbonate de calcium (soit 400 mg de calcium élément) par jour sur 242 individus, hommes et femmes, de plus de 70 ans, suivis pendant 20 mois mais traités seulement pendant 12 mois. Dans cette étude, 75% des participants étaient des femmes. Les sujets étaient inclus s'ils avaient un taux de vitamine D inférieur à 78 nmol/L : les taux moyens de 25(OH)D tournaient aux alentours de 55 nmol/L. En comparaison au groupe contrôle recevant 500 mg de carbonate de calcium (soit 200 mg de calcium élément), le groupe traité par la combinaison de calcium et vitamine D a réduit de manière statistiquement significative le nombre de patients présentant une première chute (RR 0,73 [0,54-0,96] à 12 mois et RR 0,61 [0,34-0,76] à 20 mois). Durant les 12 premiers mois de l'étude, une augmentation moyenne de près de 30 nmol/L de 25(OH)D est observée dans le groupe recevant l'association calcium et vitamine D.

La quatrième étude (Chapuy 2002) évalue l'effet de 800 UI de vitamine D3 associés à 1.200 mg de calcium élément (ndlr : ce qui semble étonnant !) par jour sur 583 individus, suivis pendant 2 ans. Cette étude a été réalisée chez des patients institutionnalisés présentant un taux initial de vitamine D moyen d'environ 22,5 nmol/L. En comparaison aux sujets recevant un placebo, le traitement n'a pas permis de mettre en évidence un effet du traitement actif. En effet, le pourcentage de chuteurs était de 63,9 % dans le groupe traité et de 62,1 % dans le groupe placebo (pas de valeur de p disponible). Ni la compliance ni les taux de vitamine D à la fin de l'étude ne sont disponibles.

La cinquième étude (Bischoff 2003) évalue l'effet de 800 UI de vitamine D3 associés à 1.200 mg de carbonate de calcium (soit 480 mg de calcium élément) par jour sur 122 femmes institutionnalisées



de plus de 60 ans, suivies pendant 12 semaines. Dans cet échantillon, 18,8 % des sujets recevaient de la vitamine D avant le traitement. Les valeurs moyennes de 25(OH)D de l'ensemble du groupe étaient de l'ordre de 30 nmol/L à l'inclusion et ces valeurs étaient augmentées de 71% dans le groupe recevant la combinaison de calcium et de vitamine D. Après divers ajustements, le groupe de patients recevant du calcium et de la vitamine D a présenté une réduction de 49 % du risque de chute (IC à 95% : 14 – 71 %). En effet, 55 chutes sur un total de 60 sujets ont été observées chez les sujets du groupe contrôle alors que seulement 25 chutes sur un total de 62 sujets ont été observées dans le groupe traité.

La dernière étude (Bischoff-Ferrari 2010) est originale car elle compare différents dosages de vitamine D. Cette étude inclut 173 sujets de plus de 65 ans (79,2% de femmes) ayant fait l'expérience d'une fracture de hanche. L'ensemble des participants recevaient 1000 mg de carbonate de calcium par jour (soit 400 mg de calcium élément) et étaient ensuite randomisés en quatre groupes en fonction du type de physiothérapie et de la dose de vitamine D reçue, celle-ci variant de 800 UI à 2.000 UI par jour. L'adhérence à la supplémentation était de plus de 90% et était associée au statut en vitamine D observé après 6 et 12 mois. Les valeurs initiales moyennes de 25(OH)D tournaient autour de 30 nmol/L. En comparaison à un traitement par 800 UI de vitamine D, les doses de 2000 UI par jour n'ont pas permis de réduire d'une manière significative le risque de chute (28 % [-4%-68%]) mais bien le taux de ré-hospitalisation (39 % [1%-62%]). Après 12 mois, le taux de 25(OH)D a augmenté de 58 nmol/L dans le groupe 800 UI et de 79 nmol/L dans le groupe 2.000 UI.

Outre ces références, deux études supplémentaires nous semblent néanmoins dignes d'intérêt (Burleigh 2007, Uusi-Rasi 2012). L'un de ces études (Uusi-Rasi 2012) n'a pas été prise en compte car probablement publiées trop récemment et l'autre (Burleigh 2007) pour des raisons indéterminées (elle était en effet reprise dans la méta-analyse de la Cochrane de Cameron et al.). Ces deux études sont les suivantes :

- Une étude a évalué l'effet de 800 UI de vitamine D associés à 1.200 mg de carbonate de calcium par jour (soit 480 mg de calcium élément) en comparaison à un groupe contrôle qui ne recevait que la même quantité de calcium, chez 255 sujets admis dans une unité de gériatrie (Burleigh 2007). Ces patients étaient suivis jusqu'à leur retour ou leur décès. Ce suivi a duré en moyenne 30 jours. La vitamine D associée au calcium n'a pas permis de réduire d'une manière significative le risque de chute (RR 0,82 [0,59-1,16]). La 25(OH)D a été mesurée chez 25% des individus dont la valeur médiane à l'inclusion était de 22 nmol/L. Aucune différence statistiquement significative d'évolution des taux de vitamine D entre les deux groupes n'était observée.
- Une étude randomisée contrôlée récente évalue, pour la première fois dans une étude d'une certaine qualité, l'effet de la vitamine D seule (800 UI/jour) par rapport à l'absence de traitement (Uusi-Rasi 2012). Il s'agit d'une étude de 2 ans conduite sur 409 femmes âgées de 70 à 80 ans. Au début de l'étude, le taux moyen de 25(OH)D était de 65 nmol/L. La vitamine D comparée au placebo n'a pas permis de réduire le risque de chute ni le nombre de chuteurs. Aucune donnée d'évolution du taux de vitamine D au cours du temps n'est disponible.

Bien entendu, de nombreuses études de qualité ont aussi évalué les effets de la vitamine D administrée suivant certains régimes particuliers (annuel, semestriel ou trimestriel) (Trivedi 2003, Sanders 2010, Latham 2003). Aucune de ces études n'a montré une efficacité de la vitamine D. Les données semblent globalement concordantes les unes avec les autres et il ne semble pas nécessaire de développer exhaustivement ces données. Il semble bien consensuel que la vitamine D administrée à des doses importantes et espacées n'apporte aucun bénéfice en ce qui concerne le risque de chute des sujets âgés.



### 3.1.2.1.1.3. Conclusions

Les données de bonne qualité concernant les effets de la vitamine D associée ou non à du calcium dans le domaine de la prévention des chutes sont controversées. Il semblerait cependant que les données les plus intéressantes aient été obtenues chez les sujets présentant des taux initiaux de 25(OH)D relativement bas, chez les femmes et lorsqu'une association de calcium à un dosage suffisant (minimum 400 mg de calcium élément) mais pas excessif était donnée en supplément (*GRADE : MODERATE level of evidence*).

### 3.1.2.1.2. Besoin d'un dosage préalable de la vitamine D

Plusieurs méta-analyses, déjà discutées plus haut, ont suggéré que les sujets présentant des taux initiaux de 25(OH)D bas obtenaient un effet bénéfique plus important de la supplémentation en vitamine D (Murad 2011, Gillespie 2012). Suite à la publication très récente d'une étude randomisée contrôlée (Uusi-Rasi 2012), une méta-analyse (LeBlanc 2015) a été mise à jour. Dans cette méta-analyse, les auteurs suggèrent que les études dans lesquelles minimum 90 % de la population avaient un taux initial de 25(OH)D inférieur à 75 nmol/L rapportaient des résultats positifs sur le risque de chute alors que cela n'était pas le cas dans les autres études. Cependant, comme évoqué ci-dessus, les données des méta-analyses doivent être interprétées avec prudence même si l'analyse des données individuelles développées dans le paragraphe précédent conforte ces analyses.

Deux éléments doivent aussi être pris en compte :

- Les études épidémiologiques montrent une très grande prévalence de l'insuffisance en 25(OH)D c'est-à-dire de patients présentant un taux inférieur à 75 nmol/L (Bruyere 2007).
- Les études scientifiques n'ont jamais évalué si les sujets présentant une augmentation cliniquement pertinente de 25(OH)D étaient aussi ceux qui étaient les plus répondeurs au traitement.

En outre, tenant compte des considérations économiques et techniques du dosage de la 25(OH)D, il semble difficile de recommander un dosage préalable de la vitamine D avant la mise en place d'un traitement par calcium et vitamine D.

### 3.1.2.1.3. Recommandation sur les doses à utiliser

Deux des méta-analyses publiées ont comparé des doses importantes à des doses plus faibles de vitamine D. La première (Murad 2011) suggère un effet bénéfique de la vitamine D sur le risque de chute seulement chez les sujets recevant une dose d'au moins 800 UI par jour ou un changement d'au moins 600 UI par jour par rapport au traitement antérieur. La seconde méta-analyse (Bischoff-Ferrari 2009b) suggère aussi que des doses supérieures à 700 UI sont bénéfiques pour diminuer le risque de chute alors que les doses inférieures ne le sont pas. Il est aussi intéressant de noter que, à la demande de l'Institute of Medicine, des analyses complémentaires à la méta-analyse publiée par Bischoff-Ferrari (Bischoff-Ferrari 2009b) ont été réalisées (Bischoff-Ferrari 2011). Dans cette post-analyse des données, les auteurs montrent que des doses de vitamine D supérieures à 700 UI réduisent le risque de chute (OR 0,66 [0,53-0,82]) alors que des doses plus faibles de vitamine D ne parviennent pas à réduire ce risque de chute (OR 1,14 [0,69-1,87]).

Comme nous l'avons vu précédemment, l'analyse de la seule étude individuelle ayant comparé différentes doses de vitamine D n'a pas permis de mettre en évidence un effet supplémentaire de doses importantes de vitamine D3 sur le risque de chute. Il faut cependant mettre en avant, pour cette étude, les éléments suivants :

- Une analyse de la puissance statistique ne semble pas avoir été réalisée.
- Les caractéristiques des patients (sujets ayant présenté une fracture de hanche) n'en font pas des sujets représentatifs de l'ensemble de la population.
- Aucun complément alimentaire de calcium n'a été proposé aux patients.



- La dose contrôle était une dose de 800 UI qui a déjà prouvé, dans certaines études, son efficacité à réduire le risque de chute ou de fracture.

Toutes les études individuelles évoquées dans le chapitre 3.1.2.1.1. ont évalué des doses de 800 UI par jour, souvent avec succès mais dans des conditions particulières (supplémentation simultanée de calcium, statut de départ bas en vitamine D, ...) (*GRADE : MODERATE level of evidence*). Cela dit, des doses quotidiennes supérieures à 800 UI n'ont pas, jusqu'à présent, démontré d'efficacité supérieure (*GRADE : VERY LOW level of evidence*).

#### 3.1.2.1.4. Surveillance lors de la prise de vitamine D et de calcium

Le terme « surveillance » peut dans ce cas recouvrir deux éléments : la pharmacovigilance et le monitoring.

Dans l'ensemble des études analysées, la vitamine D n'a pas semblé être associée à une augmentation statistiquement ou cliniquement significative d'évènements indésirables. Cette remarque n'est cependant vraie que pour les études ayant évalué les effets de la vitamine D3 à des doses ou suivant des modalités habituellement dispensées en Belgique.

En ce qui concerne le monitoring, une grande partie des études qui montrent un effet significatif de la vitamine D (associée au calcium) sur les chutes montrent aussi un effet significatif sur l'évolution de 25(OH)D. Cependant, elles n'ont jamais évalué si les sujets présentant une augmentation cliniquement pertinente du statut en vitamine D étaient aussi ceux qui étaient les plus répondeurs au traitement. D'un autre côté, l'évolution des taux de 25(OH)D est un élément qui semble corrélé à la compliance au traitement par vitamine D, particulièrement chez les sujets présentant un taux bas en 25(OH)D. Ici aussi, les aspects économiques et techniques liés à la mesure de la 25(OH)D doivent être pris en compte.

#### 3.1.2.1.5. Conclusion

Les effets de la vitamine D ont été évalués dans différentes études de qualité variable utilisant notamment des modalités d'administration particulières (doses, fréquence, etc.). Toutes ces études, à l'exception d'une seule, ont évalué la combinaison de vitamine D3 avec du calcium. Certaines études de qualité, mais pas toutes, suggèrent que le calcium et la vitamine D à une dose de 800 UI par jour pourrait être associée à une diminution du risque de chute. Ces effets seraient particulièrement bénéfiques lors d'une prise concomitante de calcium suffisante, chez les sujets de sexe féminin ou présentant un taux de 25(OH)D bas.

### 3.1.2.2. Bouillon

Une combinaison de suppléments en calcium et en vitamine D est justifiée en vue de la prévention des fractures (voir réponse à la question 4 (point 1.1.2.1.2.)). La même médication est probablement utile (prouvée avec moins de force) pour la réduction du risque de chute chez les personnes (très) âgées souffrant d'une carence en vitamine D. En pratique, cela signifie donc que chez les patients âgés de plus de 70 ou 75 ans, une association de calcium et de vitamine D (voir réponse à la question 4 (point 1.1.2.1.2.)) est justifiée tant pour la prévention des fractures que pour la prévention des chutes.



### 3.1.3. Conclusion du jury

Le jury estime que, chez les personnes âgées, les chutes représentent une problématique multifactorielle, dont le calcium et la vitamine D ne constituent qu'un seul aspect dans le cadre de la prévention des chutes et des fractures. Des indications montrent qu'une évaluation de risque avec prévention multifactorielle des chutes peut empêcher les chutes récurrentes. Une évaluation des différents facteurs de risque s'impose chez les patients âgés présentant un risque accru de chute.

Le jury recommande une combinaison de calcium et de vitamine D (voir réponse à la question 4 (point 1.1.2.1.2.)) chez les personnes de plus de 70 ans institutionnalisées et/ou présentant un risque de chute accru, tant pour la prévention des fractures que pour la prévention des chutes.

*(GRADE C, forte recommandation)*

Détermination préalable de la vitamine D : voir question 10 (point 2.3.).

Dosage : voir questions 6 et 7 (points 1.1.2.3. et 1.2.1.).

Quel suivi : voir question 10 (point 2.3.).



## 4. Sécurité de l'administration de suppléments de vitamine D et de calcium

### 4.1. Question 12 : Quelle est la sécurité cardiovasculaire de l'administration de suppléments calciques ?

#### 4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

##### 4.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Les guides de pratique n'émettent pas de recommandations formelles au sujet des suppléments de calcium et de leur risque cardiovasculaire. Ils renvoient à la méta-analyse de Bolland (Bolland 2010), qui suggère une association entre les suppléments de calcium et le risque cardiaque. Ils mentionnent toutefois que ce lien demeure incertain.

##### 4.1.1.2. Que disent les études ?

La recherche bibliographique se penche principalement sur des marqueurs généraux de santé cardiovasculaire et maladies cardiaques. Cependant il faut bien noter, comme mentionné dans les réflexions critiques du groupe de recherche bibliographique et du comité de lecture, que le calcium aurait possiblement des effets sur la pression sanguine.

Les résultats des études varient en général entre eux, certaines études rapportent un risque statistiquement significatif, d'autres non. Les méta-analyses n'ont pas livré de réponse définitive.

Le groupe bibliographique a pris deux méta-analyses comme documents sources. Une première de Bolland et coll. (2010) qui parvient à la conclusion qu'il y a bien un risque accru d'infarctus du myocarde avec des suppléments calciques, et une seconde de Lewis et coll. (2015) qui concluait qu'il n'y avait pas de risque cardiovasculaire accru. Les deux méta-analyses ont été comparées. L'article de Bolland et coll. a soulevé un grand nombre de remarques et de réponses de la part d'autres auteurs. L'article de Lewis et coll. est plus récent et n'a pas encore reçu autant de commentaires.

Un aperçu des objections à l'article de Bolland ainsi que la réponse du groupe d'auteurs peut être trouvé dans un article par Reid et Bolland (Reid 2011).

Les critiques principales sur l'article de Bolland et coll., avec la réponse du groupe d'auteurs, sont les suivantes :

| Critique  | Réponse du groupe d'auteurs   |
|---|---|
| Les événements cardiovasculaires n'étaient pas un paramètre primaire de l'étude | Les données de ces paramètres n'ont en effet pas été rassemblées de façon standardisée. Cependant la magnitude de l'augmentation du risque d'IM est uniforme entre les études et la probabilité d'erreurs de classement ou de déclaration des événements est faible puisque les études étaient en double aveugle et contrôlées par placebo. |



|   |   |
|---|---|
| Les effets indésirables pourraient être restreints à un sous-groupe   | Il n'y avait pas d'interaction entre l'âge, le genre, le taux de vitamine D au départ ou le type de supplément employé et le risque d'IM. Il y a une interaction entre le calcium alimentaire et le risque d'IM mais pas pour les autres marqueurs.                       |
| L'augmentation du risque d'IM n'est pas accompagnée d'une augmentation de la mortalité  | 10 à 20% des individus meurent d'un IM, donc une augmentation de 30% d'IM amènerait une augmentation de 3 à 6% des décès. L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter des effets de cette magnitude.  |
| Les études administrant la vitamine D et le calcium ensemble sont exclues.  | Cet argument est valable si l'on peut identifier un mécanisme spécifique par lequel la vitamine D pourrait renverser l'effet du calcium ou si des données provenant d'essais ou d'autres études suggèrent une interaction.  |
| La dose dans les études est haute, des doses plus basses de calcium pourraient être adéquates (les suppléments + le calcium alimentaire donnaient ensemble un total moyen de 1.800 mg/jour) | L'évidence provenant d'essais cliniques et d'études observationnelles suggère que les effets du calcium seul sur le squelette sont faibles. L'évidence ne démontre un effet que pour des doses telles que celles employées dans les études incluses dans la méta-analyse. |

Une remarque importante à faire est que l'article par Lewis et coll. (2015) n'analyse que les données de femmes. Si l'étude originelle comprenait une population mixte, seul les données concernant les femmes étaient incluses dans la MA.

L'article de Lewis et coll. (2015) considère aussi d'autres marqueurs que celui de Bolland et coll. (2010).

Une dernière remarque est que les méta-analyses combinent des études avec une intervention uniquement avec du calcium et une intervention avec du calcium et de la vitamine D.

Un point est déduit de toutes les évaluations GRADE puisque les résultats proviennent d'analyses post-hoc.

|  |
|--|
| <b>Comparison: Calcium with or without vitamin D versus no calcium</b> |
| Bibliography: Bolland 2010 and Lewis 2015                              |

Le groupe bibliographique a évalué l'effet de la supplémentation de calcium avec ou sans vitamin D sur certains paramètres cardiovasculaires et sur la mortalité, et avons présenté deux méta-analyses aux conclusions divergentes côte à côte. Quelques remarques supplémentaires:

Les deux méta-analyses comprennent des études qui incluent des patients sous traitement hormonal de substitution. L'effet protectif cardiovasculaire de l'œstrogène est momentanément sous examen (Boardman 2015, Valdiviezo 2013). La présence de patients sous THS est certainement importante pour la méta-analyse de Lewis et coll. ou les résultats de l'étude WHI sont inclus. Vu la taille de cette étude et le fait qu'elle apporte beaucoup de patients, cela rend plus difficile de tirer une conclusion précise.

Les caractéristiques de population diverses, les critères d'inclusion et d'exclusion différents sont un problème récurrent dans la force de la preuve observées pour les interventions de calcium et vitamine D. Cependant certaines des études employées par Bolland et coll. sont hautement similaires en termes d'âge, de genre et de caractéristiques de la population. Le groupe de littérature pense



qu'une réanalyse sans les études divergentes (avec des patients sous THS, patients uniquement masculins) pourrait apporter des informations supplémentaires sur une population bien précise.

Aussi, il est dommage qu'il n'y ait pas d'analyse chez Lewis et coll. séparant clairement les interventions avec uniquement du calcium de celles mixtes calcium et vitamine D.

En général, de nouvelles études sur des paramètres cardiovasculaires et la mortalité sont nécessaires. L'évidence disponible en ce moment n'apporte que des niveaux de preuve bas ou très bas.

Résumé :

Il n'est pas certain que le supplément de calcium – associé ou non à de la vitamine D - comparé à un placebo, un autre traitement sans calcium ou aucun traitement augmente significativement le risque d'infarctus du myocarde.

*Quality of evidence for a heightened risk: VERY LOW to LOW*

Le supplément de calcium – associé ou non à de la vitamine D - comparé à un placebo, un autre traitement sans calcium ou aucun traitement n'augmente pas significativement le risque d'AVC (Accident vasculaire cérébral).

*Quality of evidence: LOW*

La supplémentation en calcium – associée ou non à de la vitamine D - comparé à un placebo, un autre traitement sans calcium ou aucun traitement n'augmente pas significativement le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC ou décès soudain.

*Quality of evidence: LOW*

La supplémentation en calcium – associée ou non à de la vitamine D - comparé à un placebo, un autre traitement sans calcium ou aucun traitement n'augmente pas significativement le risque de décès.

*Quality of evidence: VERY LOW to LOW*

La supplémentation en calcium – associé ou non à de la vitamine D - comparé à un placebo, un autre traitement sans calcium ou aucun traitement n'augmente pas significativement le risque de maladie coronarienne.

*Quality of evidence: LOW*

## 4.1.2. Avis des experts (Kaufman 2015, Bouillon 2015a)

### 4.1.2.1. Kaufman

#### 4.1.2.1.1. Introduction

Suite à la question posée au jury et à l'étude de la littérature qui l'aborde aussi, ce texte concerne principalement la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium. Une controverse a émergé à propos de la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium après que ceux-ci aient été remis en question dans un rapport de Bolland et al. (2008). Ce dernier portait sur une analyse secondaire d'une étude d'intervention randomisée avec des suppléments de calcium et des paramètres osseux primaires. Elle a également été remise en question dans la méta-analyse qui a suivi, en 2010, et qui a été publiée par le même groupe de recherche (Bolland 2010). Une analyse objective de toutes les preuves disponibles semble donc importante afin d'évaluer aussi précisément que possible un éventuel problème, s'il existe. Il est à noter que, dans les questions adressées au jury et aussi dans l'étude de la littérature, aucun autre aspect relatif à la sécurité des suppléments de calcium et de



vitamine D n'a été abordé.

Quelques considérations préliminaires :

- Les suppléments en calcium sont souvent prescrits à des patients âgés qui présentent une haute prévalence de comorbidité et d'usage d'autres médicaments. Cette situation peut avoir des implications en matière de sécurité des suppléments en calcium, dont l'évaluation dans les études cliniques avec des critères d'inclusion et d'exclusion stricts pourrait être insuffisante.
- Les suppléments en calcium sont fréquemment utilisés en conjonction avec l'une ou l'autre forme de supplémentation en vitamine D dans une préparation combinée et/ou comme complément individuel. Par ailleurs, la majeure partie des études contrôlées disponibles parlent d'une administration combinée de vitamine D et de calcium. Lors de l'évaluation de la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium, il serait malvenu de ne pas prendre en considération les données de ces études, qui se rapprochent plus étroitement de la pratique clinique actuelle.
- Les suppléments de calcium sont administrés en association avec des médicaments utilisés pour traiter l'ostéoporose. Nous sommes confrontés à un paradoxe dans ce cas. D'un côté, l'usage des suppléments de calcium est évidemment à recommander, étant donné qu'aucun traitement pharmacologique pour l'ostéoporose n'a été validé sans être associé à du calcium ou à des suppléments de calcium et de vitamine D, lesquels font partie intégrante du schéma thérapeutique. En ce qui concerne l'utilité de ces médicaments sans association avec le calcium, il n'existe pour ainsi dire aucune preuve formelle. D'un autre côté, dans tous les essais importants impliquant ces médicaments, les mêmes suppléments de calcium et de vitamine D ont été administrés au groupe-témoin traité par placebo, de sorte que nous ne disposons d'aucune information contrôlée par rapport aux éventuels effets indésirables des suppléments de calcium pour ces applications cliniques fréquentes.

#### 4.1.2.1.2. Preuve indiquant un risque cardiovasculaire possiblement accru associé à l'usage des suppléments de calcium

Études observationnelles

Dans une étude observationnelle de la cohorte Heidelberg de l'étude European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg), Li et al. (2012) ont analysé l'association entre l'absorption de calcium d'origine alimentaire et l'usage des suppléments de calcium, et le risque d'infarctus du myocarde (IM) et d'accident vasculaire cérébral (AVC), mais aussi avec la mortalité cardiovasculaire globale. Les participants (n=23.980, 35-64 ans) ne présentaient, lors de leur inclusion, aucun antécédent cardiovasculaire grave (les patients avec antécédents d'IM, d'AVC ou d'« accident ischémique transitoire » (AIT) étaient exclus) et ont été suivis sur une durée moyenne de 11 ans. Les auteurs rapportent que la prise de calcium dans l'alimentation, corrigée pour l'apport calorique total, n'était pas significativement associée aux paramètres cardiovasculaires considérés (les résultats pour la prise non corrigée de calcium n'ont pas été révélés). Après un ajustement des variables, les patients prenant des suppléments de calcium (y compris en combinaison avec d'autres ingrédients) présentaient un risque accru d'IM [HR 1,86 (IC à 95% : 1,17 – 2,96)], pas d'accroissement du risque pour causes de décès de nature cardiovasculaire [HR 1,02 (0,51 – 2,00)] et pas de risque accru d'AVC [HR 1,05 (0,55 – 1,99)]. Malgré les limites inhérentes aux études observationnelles (confusions résiduelles et/ou non détectées), cette étude présente aussi d'autres limites importantes : près d'une personne étudiée sur deux (44,5%) prenant des suppléments ne pouvait indiquer si les suppléments utilisés contenaient du calcium. En outre, seuls 3,6% de la cohorte (n=851) ont été identifiés comme des utilisateurs de suppléments de calcium, et il n'existe aucune analyse de la dose. Enfin, l'association repose sur 20 cas d'IM chez les utilisateurs de suppléments de calcium.



Une étude de cohorte observationnelle d'envergure, la 'Swedish Mammography Cohort', a suivi 61.433 femmes pendant une période moyenne de 19 ans (Michaëlsson 2013). Elle ne met en lumière aucun lien linéaire entre l'apport total en calcium et la mortalité, avec une mortalité globale plus élevée et une mortalité comme conséquence de cardiopathies ischémiques en cas de prise de calcium inférieure à 600 mg et supérieure à 1.400 mg : HR à variables multiples corrigé en cas d'apport de calcium > 1.400 mg, 1,40 (1,17 – 1,67) pour la mortalité globale et 2,14 (1,48 – 3,09) pour les décès provoqués par des cardiopathies ischémiques. Il n'y a aucune association entre un apport plus élevé en calcium et des décès par AVC [HR 0,73 (0,33 – 1,65)], ni entre l'usage de suppléments de calcium et la mortalité.

### Étude randomisée

Il n'existe pas d'étude randomisée avec administration de calcium (ou de calcium et de vitamine D) comme intervention et dont les paramètres cardiovasculaires cliniques « solides » sont des critères d'évaluation primaire.

Bolland et al. (2008) rapportent une analyse secondaire d'une étude randomisée sur 5 ans réalisée avec des femmes âgées en bonne santé (en moyenne 74 ans ; calcium alimentaire moyen de 850 mg/jour ; 25(OH)D sérique > 25 nmol/L). L'analyse en question portait sur l'effet de 1000 mg de calcium élémentaire sous la forme de citrate (répartis en 2 comprimés de 200 mg avant le petit-déjeuner et 3 comprimés de 200 mg le soir) comparé à un placebo (n=732 versus 739) sur la densité minérale osseuse et l'incidence des fractures (Reid 2006). Les chercheurs ont analysé l'effet des suppléments de calcium sur l'incidence d'une série de paramètres cardiovasculaires, comme indiqué par le patient lui-même ou par un membre de la famille : angor, IM, autres douleurs thoraciques, AIT, AVC, mort subite, critère composite avec angor, douleur thoracique, IM ou mort subite, critère composite avec IM, AVC et mort subite, décès. Dans des analyses plus poussées, seuls les cas considérés comme vérifiés et les cas rapportés par les patients et les membres de la famille ont été complétés par des données issues d'une banque de données nationale des hospitalisations (Nouvelle-Zélande).

Les résultats montrent une différence significative au détriment des suppléments de calcium pour l'incidence des IM [RR 2,24 (IC à 95% : 1,20 – 4,17)] et de l'IM à critère composite, AVC et mort subite [RR 1,66 (1,16 – 2,40)]. Pour les cas vérifiés, les différences étaient significativement marginales (respectivement  $p=0,047$  et  $p=0,076$ ) ; les valeurs étaient aussi atténuées par les données additionnelles issues de la banque de données des hospitalisations. Il n'y avait aucune différence significative pour les décès ou autres critères (voir tableau ci-dessous). Le traitement était associé à une hausse du ratio de cholestérol HDL par rapport au LDL.



**Tableau 19** : Événements cardiovasculaires rapportés par des femmes saines ménopausées sous supplémentation de calcium ou sous placebo, ou rapportés par des membres de la famille. Les valeurs équivalent au nombre des femmes (nombre d'événements), sauf mention contraire

| Événement vasculaire  | Groupe calcium (n=732) | Groupe placebo (n=739) | Valeur P * | Risque relatif (IC à 95%) |
|---|------------------------|------------------------|------------|---------------------------|
| Angor   | 50 (88)                | 71 (99)                | 0,058      | 0,71 (0,50 – 1,01)        |
| Infarctus du myocarde   | 31 (45)                | 14 (19)                | 0,0099     | 2,24 (1,20 – 4,17)        |
| Autre douleur thoracique  | 16 (18)                | 15 (16)                | 0,86       | 1,08 (0,54 – 2,16)        |
| Accident ischémique transitoire                                 | 33 (42)                | 21 (27)                | 0,10       | 1,59 (0,93 – 2,72)        |
| AVC   | 40 (52)                | 28 (34)                | 0,14       | 1,44 (0,90 – 2,31)        |
| Mort subite   | 4                      | 1                      | 0,22       | 4,04 (0,45 – 36,0)        |
| Angor, douleur thoracique, infarctus du myocarde ou mort subite | 87 (155)               | 93 (135)               | 0,68       | 0,94 (0,72 – 1,24)        |
| Infarctus du myocarde, AVC ou mort subite                       | 69 (101)               | 42 (54)                | 0,0075     | 1,66 (1,15 – 2,40)        |
| Décès   | 34                     | 29                     | 0,52       | 1,18 (0,73 – 1,92)        |

\* Différences entre les groupes en nombre de femmes avec événements rapportés, selon le test exact de Fisher.

Cette étude montre ses limites dans le fait qu'il s'agit d'une analyse post-hoc principalement basée sur le rapport fait par les patients eux-mêmes, et qu'elle n'inclut pas d'enregistrement prospectif structuré de l'incidence des maladies cardiovasculaires. En outre, l'étude a souffert d'un taux d'abandon substantiel pendant son déroulement.

#### Une méta-analyse

Bolland et al. (2010) ont publié une méta-analyse des études randomisées concernant le risque de maladies cardiovasculaires (IM, AVC, critère composite avec IM, AVC ou mort subite, décès) lors de l'usage des suppléments de calcium (risque pour le calcium sans la vitamine D), en comparaison avec un placebo. Sont incluses les études suivantes : randomisées, contrôlées contre placebo, avec suppléments de calcium > 500 mg, de plus de 100 participants, d'une durée > 1 an, et impliquant des femmes et des hommes d'un âge moyen > 40 ans. Aucune des études examinées ne comportait de critères cardiovasculaires primaires (généralement des critères liés au squelette).

L'analyse des patients (= données individuelles des patients) s'est révélée possible pour 5 études randomisées : n= 8.151 patients (dont 4.097 dans le groupe calcium) avec un suivi médian de 3,6 ans. Dans le groupe calcium, il y avait 143 personnes avec un IM, contre 111 dans le groupe placebo : HR 1,31 (IC à 95% : 1,02 – 1,61); p=0,035. Le risque n'était pas significativement plus élevé pour l'AVC [HR 1,20 (0,96 – 1,50) ; p=0,11], le critère composite IM, l'AVC ou la mort subite [HR 1,18 (1,00 – 1,39) ; p=0,057], et les décès [HR 1,09 (0,96 – 1,23) ; p=0,18] (voir aussi figure 1 ci-dessous). Avant cela, l'analyse des sous-groupes spécifiés a révélé une interaction significative (p>0,01) avec le taux de calcium dans l'alimentation pour le risque d'IM, mais pas pour les autres critères : le risque d'IM était plus élevé chez les patients dont l'apport en calcium se situait au-dessus de la médiane de 805 mg par randomisation [HR 1,85 (1,28 – 2,67)]. Le risque n'était pas accru chez les patients dont l'apport alimentaire en calcium se situait sous la médiane [HR 0,98 (0,6 – 1,38)]. Il n'y avait pas d'interactions significatives pour l'âge, le sexe ou le bilan en vitamine D.



Figure 1

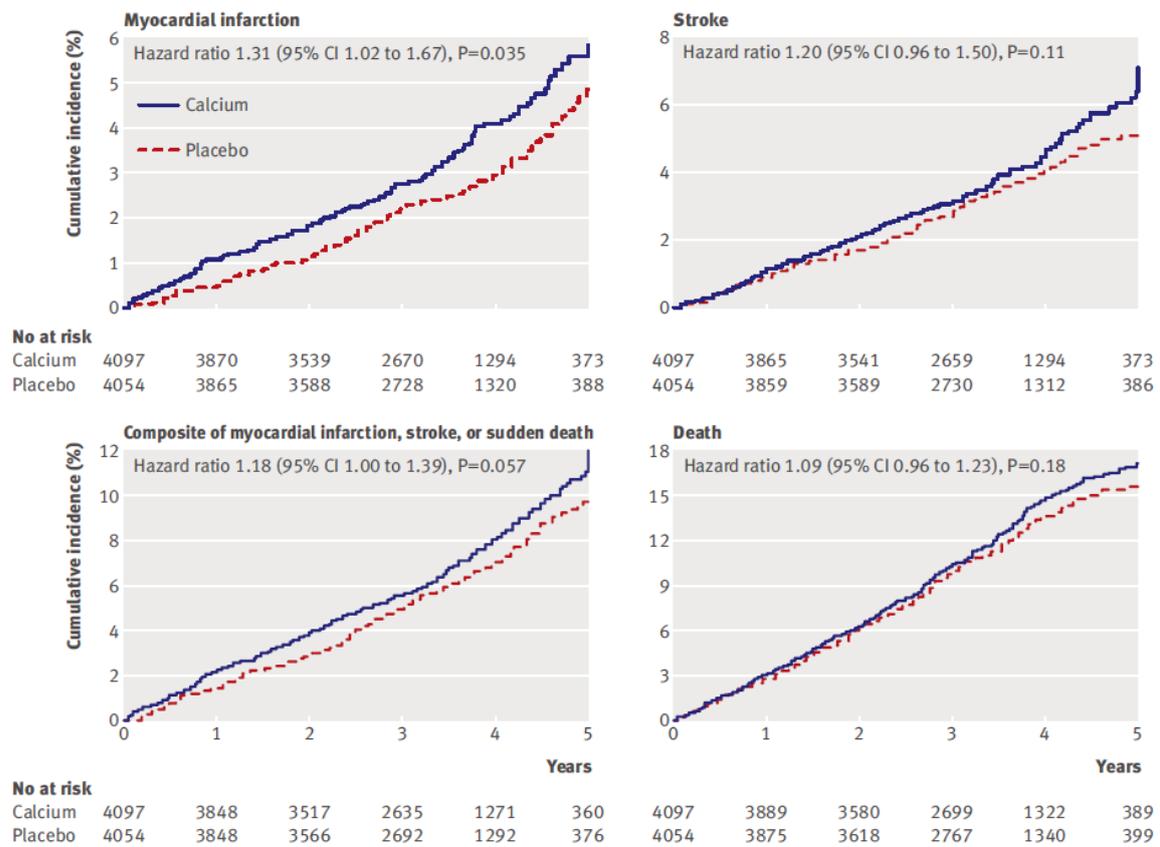


Fig 2 | Cumulative incidence of myocardial infarction, stroke, composite of myocardial infarction, stroke, or sudden death, and death by treatment allocation in five studies that contributed patient level data

L'analyse des données au niveau des études (et non des patients individuels) inclut 11 études randomisées : n=11.921 (dont 5.805 dans les groupes calcium) avec un suivi médian de 4,0 ans. Les résultats étaient parallèles à l'analyse des patients : il y avait 166 personnes avec IM dans le groupe calcium et 130 dans le groupe placebo [RR 1,27 (1,01 – 1,59); p=0,38] ; il n'y avait pas de risque accru d'AVC [RR 1,12 (0,92 – 1,36); p=0,25], pour le critère composite IM, AVC ou mort subite [RR 1,12 (0,97 – 1,30); p=0,13], et pour les décès [RR 1,07 (0,95 – 1,19); p=0,26]].

Lors de la méta-analyse, les observations suivantes ont émergé. Un risque significativement accru a été décelé uniquement pour les IM, et non pour les autres critères cardiovasculaires, pas plus que pour les décès. En outre, ce risque accru d'IM en cas de prise de suppléments de calcium semble limité aux patients dont l'apport en calcium alimentaire était déjà élevé au préalable. Cette analyse considère uniquement l'effet des suppléments de calcium et exclut les études qui ont examiné l'effet d'une combinaison de calcium et de vitamine D, alors que cette association est largement répandue dans la pratique clinique quotidienne. Les patients inclus dans les études concernées étaient essentiellement des femmes (83%) et le nombre d'hommes est probablement trop faible pour tirer des conclusions à leur propos. Cette méta-analyse souffre de quelques limites importantes. Avant tout, il n'existait aucun critère d'évaluation pour les maladies cardiovasculaires dans les études envisagées. Aucune de ces études ne comptait d'enregistrement prospectif structuré des maladies cardiovasculaires, et seules 2 études avaient prévu une attribution post-hoc aveugle des cas. Mentionnons encore que, dans l'analyse des patients, les deux tiers des cas d'IM (162 sur 254) sont apportés par une seule étude (l'étude RECORD). Quant à l'analyse des études, cette étude contribue à hauteur de 55% aux cas d'IM (162 sur 296). L'analyse est également critiquée parce qu'elle a envisagé un nombre statistique d'IM et non pas un nombre de patients avec un IM, bien que le modèle statistique en ait parfois tenu compte. Aucune correction n'a été appliquée pour réaliser des



tests statistiques multiples.

### Une réanalyse d'une étude randomisée

Dans une étude randomisée contrôlée contre placebo de la Woman's Health Initiative (WHI), quelque 36.282 femmes ménopausées (50-70 ans), dont la moitié était sous hormonothérapie substitutive, se sont vu administrer aléatoirement deux fois par jour un placebo ou 500 mg de calcium et 200 unités de vitamine D (dose journalière 1.000 mg de calcium et 400 unités de vitamine D). Cette étude était initialement une étude d'évaluation des fractures, sur une durée de 7 ans, et incluait des femmes généralement en bonne santé, d'un âge moyen de 62,4 ans (63% > 60 ans ; 17,5% > 70 ans) (Jackson 2006). Dans une analyse des maladies cardiovasculaires, qui étaient des critères d'évaluation secondaires spécifiés de cette étude, et pendant les 7 ans d'observation, un IM ou un décès a été confirmé comme étant une conséquence d'une maladie cardiovasculaire chez 499 femmes intégrées au groupe calcium/vitamine D et chez 475 femmes dans le groupe placebo [HR 1,04 (0,92 – 1,18)]. L'AVC a été confirmé chez 362 femmes dans le groupe calcium/vitamine D et chez 377 d'entre elles dans le groupe placebo [HR 0,95 (0,82 – 1,10)] (Hsia 2007). Lors de l'analyse des sous-groupes, les femmes dont l'apport en calcium était plus élevé (alimentation et suppléments) lors de leur inclusion ne présentaient pas de risque accru de maladies cardiovasculaires ( $p=0,9$  pour interaction) ou d'AVC ( $p=0,18$  pour interaction) quand elles étaient affectées au groupe calcium/vitamine D.

Dans le cadre de l'étude WHI réalisée par Hsia et al. (2007), il n'existe aucune indication d'un risque cardiovasculaire accru ou réduit lié à l'usage des suppléments de calcium et de vitamine D. Cette étude a fait l'objet d'une réanalyse publiée par Bolland et al. (2011), dans laquelle les auteurs ont examiné, dans l'étude WHI au moment de la randomisation, l'effet de suppléments de calcium « personnels » (autorisés) sur les femmes reprises dans l'étude. Au sein des 16.718 (46%) qui ne prenaient pas de suppléments « personnels » (calcium alimentaire moyen : environ 800 mg/jour), ils ont calculé un risque accru de maladies cardiovasculaires chez les femmes attribuées au groupe calcium/vitamine D avec HR allant de 1,13 à 1,22 ( $p=0,05$  pour l'IM clinique et  $p=0,04$  pour l'IM ou la revascularisation clinique et  $p=0,05$  pour l'IM ou AVC clinique) ; non significatif ( $p>0,05$ ) pour les critères suivants : IM total, revascularisation, AVC, IM total ou décès par maladie coronarienne ; et pour l'IM total ou les décès par maladie coronarienne ou revascularisation. Pour les 19.664 femmes qui prenaient effectivement des suppléments « personnels » lors de leur inclusion (calcium moyen dans l'alimentation : environ 820 mg), ils n'ont pas trouvé de risque cardiovasculaire accru lors de l'inclusion dans le groupe calcium/vitamine D avec HR allant de 0,88 à 1,08. Dans la même publication, Bolland et al. (2011) mentionnent une mise à jour de leur précédente méta-analyse, indiquant que les seules données reprises pour l'étude WHI sont celles des femmes qui ne prenaient pas de suppléments lors de leur inclusion (donc, le groupe pour lequel un risque cardiovasculaire accru avait été mis à jour). Ils mentionnent en annexe un risque accru d'IM et d'IM à critère composite ou d'AVC.

La réanalyse de Bolland et al. (2011) permet de réaliser quelques observations (Abrahamsen et Sahota 2011). La prise de calcium et de vitamine D augmente possiblement le risque cardiovasculaire, mais d'un point de vue méthodologique, il est vrai que les utilisatrices de suppléments « personnels » de l'analyse sont écartées après et non pas pour la randomisation, ce qui veut dire qu'il n'existe aucune garantie concernant l'équilibre des groupes et qu'il ne s'agit, à strictement parler, plus de l'analyse d'une étude randomisée. Par ailleurs, notons que suivant cette analyse, la randomisation dans le groupe calcium/vitamine D d'un risque cardiovasculaire accru ne se traduit pas seulement par un effet négatif sur la mortalité totale de ces femmes sans suppléments « personnels » [HR 0,99 (0,86 – 1,14);  $p=0,9$ ] alors que chez les femmes prenant des suppléments « personnels » lors de leur enrôlement, la randomisation dans le groupe calcium/vitamine D résulte en une mortalité significativement plus faible [HR 0,84 (0,73 – 0,97);  $p=0,01$ ]. Cette analyse semble donc suggérer que l'ajout de suppléments de calcium/vitamine D à des suppléments préexistants



saue des vies, alors que les nouvelles utilisatrices de suppléments sont victimes d'un IM. Par leur analyse, les auteurs ont identifié un groupe de femmes ne prenant pas de suppléments préalables et ayant présenté un risque accru d'IM lorsqu'elles ont été réparties dans un groupe d'étude traité au calcium/à la vitamine D. Pourtant, dans leur précédente méta-analyse (Bolland et al. 2010), un risque accru d'IM associé à une prise de calcium était un cas que l'on observait uniquement chez les patientes dont les apports en calcium alimentaire étaient plus élevés. Dans leur réanalyse actuelle, ce cas semblerait plutôt être un effet dichotomique de la prise de suppléments « personnels » sur le risque cardiovasculaire ultérieur sans gradient solide pour le dosage de ces suppléments « personnels ». En ce qui concerne la mise à jour de la méta-analyse, on peut se demander si l'inclusion sélective et unique d'un sous-groupe de l'étude WHI ne constitue pas un possible biais.

#### Commentaire sur les preuves globales de risque cardiovasculaire accru

- Pratiquement toutes les preuves indiquant une augmentation du risque CV liée à la prise de suppléments de calcium ont été rapportées par un seul groupe d'étude et reposent sur une analyse secondaire d'une étude osseuse randomisée de ce groupe, une méta-analyse de ce groupe et une réanalyse d'une étude WHI de grande envergure. Comme précisé ci-dessus, s'agissant de ces trois éléments de preuves avancés, il convient de formuler quelques remarques.
- Dans chaque cas, la preuve apportée implique uniquement une suggestion de risque accru d'IM associé à la prise de suppléments de calcium, et pas d'indication solide d'un risque accru des autres critères cardiovasculaires. Il n'existe en particulier aucune preuve allant dans le sens d'une hausse de la mortalité.
- La preuve fournie par Bolland et al. s'est limitée essentiellement aux suppléments de calcium sans les suppléments de vitamine D.
- Bien que la méta-analyse de Bolland et al. (2010) implique aussi des hommes, leur contribution était trop faible pour pouvoir tirer des conclusions fiables en ce qui les concerne. Cela vaut aussi pour la déclaration des auteurs selon laquelle il n'y aurait aucune interaction avec le sexe, très probablement en raison d'un pouvoir statistique très faible à ce propos.

#### 4.1.2.1.3. Preuve plaidant pour la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium (+ vitamine D)

##### Études observationnelles

La Nurse's Health Study (NHS) est une étude de cohorte prospective impliquant 74.245 femmes, non atteintes de cancer ou de maladies cardiovasculaires à l'inclusion, suivies pendant 24 ans (1984-2008). Dans cette cohorte, Paik et al. (2014) analysent l'association indépendante de la prise de suppléments de calcium (la prise a été évaluée tous les 4 ans) avec l'incidence de maladies cardiovasculaires vérifiées sur la base d'un examen des dossiers médicaux. Pendant les 24 années d'observation, 4.565 cas de maladies cardiovasculaires se sont manifestés (2.709 maladies cardiaques coronariennes et 1.856 AVC). Lors de leur inclusion, les patientes prenant des suppléments de calcium avec un niveau d'activité physique plus élevé, étaient moins souvent fumeuses et consommaient moins d'acides gras trans. Dans une analyse multivariée avec corrections – âge, IMC, teneur en calcium de l'alimentation, prise de vitamine D et autres facteurs de risque cardiovasculaires –, le risque relatif de maladies cardiovasculaires chez les femmes prenant des suppléments de calcium > 1.000 mg était significativement plus faible pour les maladies cardiaques coronariennes [RR 0,71 (0,61 – 0,83) ; p for trend <0,001] et non différencié pour les AVC [RR 1,03 (0,87 – 1,21) ; p for trend =0,61] (voir tableau 20 ci-dessous). Les risques relatifs étaient identiques quand l'analyse se limitait aux non-fumeuses, aux femmes sans hypertension artérielle ou aux femmes suivant un examen clinique régulier. Cette étude présente les limites inhérentes à une étude observationnelle : parmi ses points forts, citons le grand nombre de participantes, le suivi prolongé ainsi que la vérification des cas sur base du dossier médical.



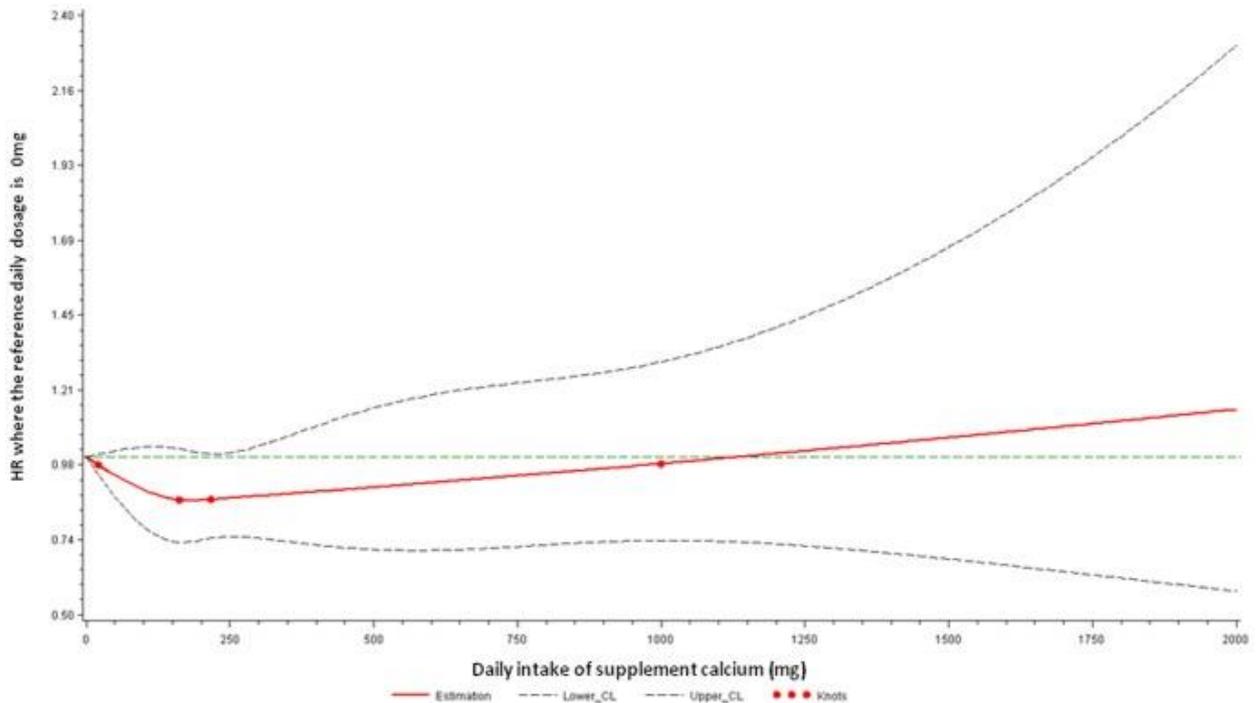
**Tableau 20** : Risques relatifs à variables multiples et ajustés en fonction de l'âge pour les maladies cardiovasculaires (MCV) selon la catégorie de suppléments de calcium<sup>a</sup>

|  | Rien    | 1-100 mg/jour      | 101-500 mg/jour    | 501-1.000 mg/jour  | >1.000 mg/jour     | P for trend |
|--|---------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|
| <i>Ensemble des MCV</i>  |         |                    |                    |                    |                    |             |
| Cas de MCV (n)   | 1.863   | 211                | 1.151              | 806                | 514                |             |
| Années-personnes (n)   | 684.044 | 64.174             | 429.584            | 310.161            | 192.931            |             |
| Risque relatif ajusté en fonction de l'âge (IC à 95%)  | 1,00    | 0,92 (0,80 – 1,06) | 0,80 (0,74 – 0,86) | 0,71 (0,65 – 0,78) | 0,69 (0,62 – 0,76) | <0,0001     |
| Risque relatif à variables multiples (IC à 95%) <sup>b</sup>   | 1,00    | 0,97 (0,84 – 1,12) | 0,88 (0,81 – 0,95) | 0,83 (0,76 – 0,92) | 0,82 (0,74 – 0,92) | 0,0008      |
| <i>Ensemble des cardiopathies ischémiques (CI)</i>   |         |                    |                    |                    |                    |             |
| Cas de CI (n)  | 1.173   | 128                | 684                | 463                | 261                |             |
| Années-personnes (n)   | 682.662 | 63.985             | 428.626            | 309.461            | 192.417            |             |
| Risque relatif ajusté en fonction de l'âge (IC à 95%)  | 1,00    | 0,90 (0,75 – 1,09) | 0,77 (0,70 – 0,84) | 0,66 (0,59 – 0,74) | 0,56 (0,49 – 0,64) | <0,0001     |
| Risque relatif à variables multiples (IC à 95%) <sup>b</sup>   | 1,00    | 0,97 (0,80 – 1,16) | 0,86 (0,78 – 0,95) | 0,81 (0,72 – 0,91) | 0,71 (0,61 – 0,83) | <0,0001     |
| <i>Ensemble des AVC</i>  |         |                    |                    |                    |                    |             |
| Nombre total de cas d'AVC (n)  | 710     | 83                 | 467                | 343                | 253                |             |
| Années-personnes (n)   | 684.304 | 64.159             | 429.622            | 310.154            | 192.873            |             |
| Risque relatif ajusté en fonction de l'âge (IC à 95%)  | 1,00    | 0,94 (0,75 – 1,19) | 0,86 (0,77 – 0,97) | 0,80 (0,70 – 0,91) | 0,89 (0,77 – 1,04) | 0,007       |
| Risque relatif à variables multiples (IC à 95%) <sup>b</sup>   | 1,00    | 0,98 (0,78 – 1,24) | 0,93 (0,82 – 1,05) | 0,90 (0,78 – 1,05) | 1,03 (0,87 – 1,21) | 0,61        |
| <sup>a</sup> La prise de supplément de calcium a été mise à jour au cours de la période d'analyse (1984-2008). Les risques relatifs valent pour le risque de MCV, CI ou AVC comparé au groupe qui n'était pas sous supplément.   |         |                    |                    |                    |                    |             |
| <sup>b</sup> Le modèle multivarié inclut : prise de calcium alimentaire, prise totale de vitamine D, prise de vitamine E, apport en magnésium, apport multivitaminé, IMC, antécédents familiaux de maladies cardiaques, tabagisme ou non, consommation d'alcool, Hormonothérapie de substitution à la ménopause, activité physique, race, prise d'aspirine, antécédents d'hypertension, diabète ou cholestérol élevé, charge glycémique, apport en acides gras trans, ratio de graisses polyinsaturées/saturées, apport en fibres, apport énergétique total, examen physique récent, et mammographie récente |         |                    |                    |                    |                    |             |

Les données de mortalité (certificats de décès) pour l'étude « US third National Health and Nutrition Examination Survey » (NHANES III) n'ont montré aucun lien entre l'usage de suppléments de calcium et le taux de mortalité cardiovasculaire : voir figure 2 ci-dessous (Van Hemelrijck 2013). Les limites de cette étude sont inhérentes aux études observationnelles et l'analyse ne concerne que le lien avec les affections cardiovasculaires fatales.



**Figure 2 :** Association ajustée à la relation dose-effet entre l'apport d'un supplément journalier de calcium et le risque de mort cardiovasculaire



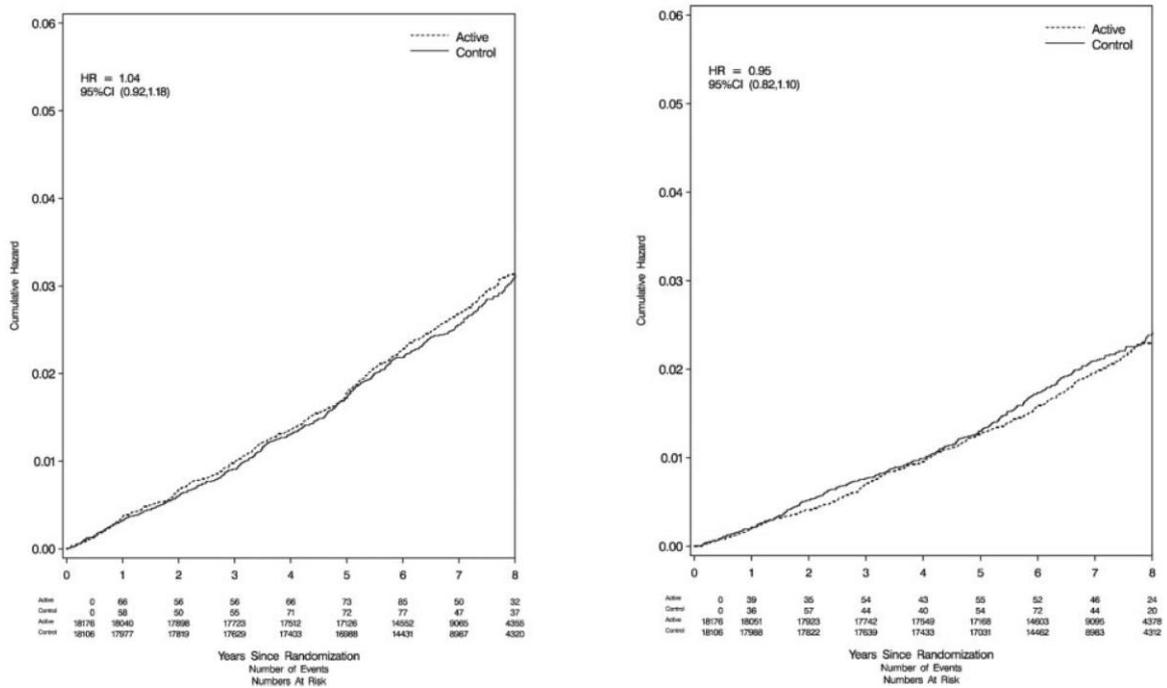
L'apport du supplément de calcium a été codé à l'aide d'une fonction RCS de quatre nœuds arbitrairement situés sur le percentile 0,05, 0,35, 0,65 et 0,95. L'axe Y représente le rapport de risque ajusté pour la mort cardiovasculaire pour toute valeur de supplément en calcium/apport alimentaire comparé aux individus dont la prise journalière est de 0 mg. Les lignes en pointillés représentent des intervalles de confiance de 95%. Les nœuds sont représentés par des points.

## Études randomisées

Nous avons déjà évoqué l'étude randomisée contrôlée contre placebo de la Woman's Health Initiative (WHI) (voir réanalyse par Bolland et al. 2011). Quelque 36.282 femmes ménopausées (50-79 ans), dont la moitié étaient sous hormonothérapie de substitution, ont reçu, par randomisation, un placebo ou 500 mg de calcium et 200 unités de vitamine D deux fois par jour (dose journalière : 1.000 mg de calcium et 400 unités de vitamine D). Dans l'analyse de Hsia et al. (2007) portant sur les maladies cardiovasculaires, préalablement spécifiées comme étant des critères d'évaluation secondaires de cette étude, pendant les 7 ans d'observation, aucun risque accru d'IM ou de décès n'était la conséquence d'une maladie cardiaque coronarienne (CI : cardiopathie ischémique) dans le groupe calcium/vitamine D, comparé au groupe placebo [HR 1,04 (0,92 – 1,18)]. Par ailleurs, aucun risque accru d'AVC n'a été observé [HR 0,95 (0,82 – 1,10)] (voir figure 3). Lors de l'analyse des sous-groupes, les femmes dont la prise de calcium était plus élevée (alimentation et suppléments) ne présentaient, lors de leur inclusion, pas de risque accru de maladies coronariennes ( $p=0,9$  pour l'interaction) ou d'AVC ( $p=0,18$  pour l'interaction) lorsqu'elles ont été intégrées au groupe calcium/vitamine D. Dans une série d'analyses au sein des sous-groupes, on n'a détecté aucun risque accru associé à une affectation au groupe actif tant pour l'IM que le décès des suites de maladies coronariennes ou d'un AVC. Dans une analyse plus détaillée de la mortalité (LaCroix 2009), aucune mortalité accrue n'était associée à la prise de calcium/vitamine D, et ce tant pour les femmes de moins de 70 ans [HR 0,89 (0,79 – 1,01)] que de 70 ans ou plus [HR 0,95 (0,80 – 1,12)].



**Figure 3 :** Estimations de Kaplan-Meier pour les taux de risque cumulés, les MCV (infarctus du myocarde ou mort coronarienne ; gauche) et pour les AVC (droite). HR = hazard ratio (taux de risque)



Cauley et al. (2013) ont rapporté des résultats pour l'étude randomisée de 7 ans au sein de cette étude WHI, suivie par une post-étude observationnelle de 4,9 ans, qui concernait 86% des patients de l'étude ayant survécu. Il n'existait aucun risque accru chez les femmes initialement randomisées dans le groupe calcium/vitamine D pour les critères d'évaluation cardiovasculaires, parmi lesquels : maladies cardiaques coronariennes, IM clinique, décès suite à une maladie coronarienne, AVC, et mortalité globale. Ces résultats sont valables pour la période qui a suivi l'étude, pour la période de l'étude en elle-même et pour la période d'observation globale (7 ans + 4,9 ans).

Deux points relatifs à l'étude WHI méritent une remarque. Une partie des patientes ayant participé à l'étude prenaient des suppléments « personnels » de calcium/vitamine D lors de leur inclusion et ont pu continuer à les prendre. Dans ce contexte, nous renvoyons à la réanalyse de Bolland et al. 2011, précédemment abordée, et aux limites qu'elle implique, également citées. Ainsi, environ 50% des participantes étaient sous hormonothérapie de substitution (estrogènes ou estroprogestatifs). Il a été suggéré que ce traitement pourrait masquer un risque cardiovasculaire. Sur ce point, on peut mentionner le grand nombre de participantes, dont la proportion de non-utilisatrices d'estrogènes est encore élevée en comparaison avec le nombre de participants d'autres études contrôlées. Par ailleurs, rappelons que l'étude WHI n'a montré aucune cardioprotection des hormones de substitution avec même plutôt un risque accru d'AVC.

Lewis et al. (2011) reprennent les résultats d'une analyse secondaire d'une étude randomisée de 5 ans, l'étude publiée 'Calcium Intake Fracture Outcome Study (CAIFOS)' (critère de fracture primaire), suivie par une post-étude de 4,5 ans examinant l'incidence des décès ou d'une première hospitalisation pour cause d'athérosclérose. Ces données proviennent d'une banque de données nationale australienne. Les femmes recrutées (=1.460) au sein de la population générale d'un âge moyen de 75 ans ont été randomisées et se sont vu administrer soit un placebo, soit 1.200 mg de carbonate de calcium tous les jours (600 mg au petit-déjeuner et 600 lors du repas du soir). Les femmes qui prenaient des suppléments de calcium ne présentaient aucun risque accru d'hospitalisation ou de décès en conséquence d'une athérosclérose pendant l'étude randomisée de 5 ans [HR à variables multiples corrigé 0,938 (0,690 – 1,275)] ou pendant l'étude observationnelle de



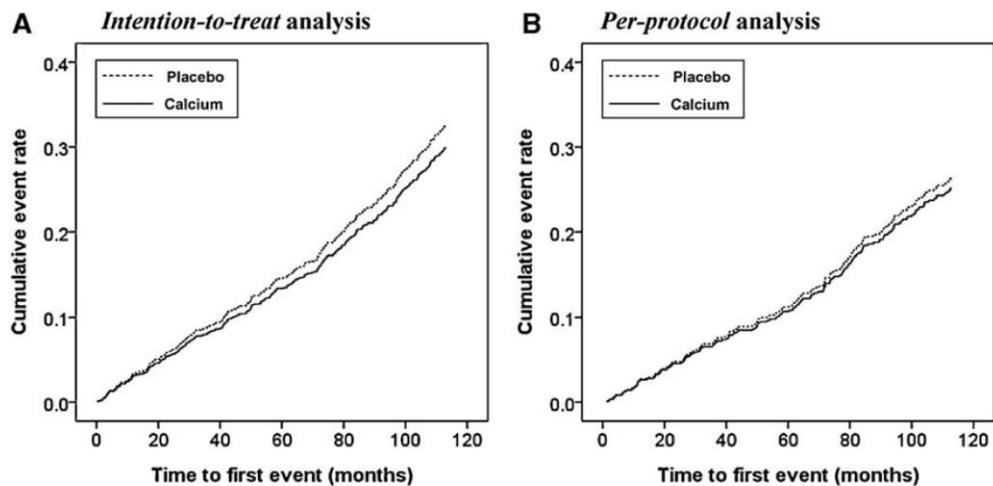
9,5 ans (5+4,5 ans) [HR à variables multiples corrigé 0,919 (0,737 – 1,146)] (voir aussi le tableau 21 ci-dessous et la figure 4). Cette étude présente les limites suivantes : un taux d'arrêts d'étude assez important et un dosage en calcium plutôt modeste.

**Tableau 21** : Nombre de personnes (%) présentant au moins un événement athérosclérotique à 5 ou 9,5 ans parmi les 730 participantes de chaque bras de l'étude

| Événements athérosclérotiques                | 5 ans       |             | 9,5 ans                |                        |
|--|-------------|-------------|------------------------|------------------------|
|  | Calcium     | Placebo     | Calcium                | Placebo                |
| Total hospitalisations et décès vasculaires  | 104 (14,2%) | 103 (14,1%) | 195 (26,7%)            | 200 (27,4%)            |
| Total décès vasculaires                      | 18 (2,5%)   | 24 (3,3%)   | 59 (8,1%)              | 72 (9,9%)              |
| Cardiopathie ischémique                      | 13 (1,8%)   | 9 (1,2%)    | 34 (4,7%)              | 36 (4,9%)              |
| Arythmie                                     | 1 (0,1%)    | 3 (0,4%)    | 10 (1,4%)              | 16 (2,2%)              |
| Insuffisance cardiaque                       | 6 (0,8%)    | 9 (1,2%)    | 14 (1,9%) <sup>b</sup> | 27 (3,7%) <sup>b</sup> |
| Maladie cérébrovasculaire <sup>a</sup>       | 6 (0,8%)    | 8 (1,1%)    | 20 (2,7%)              | 22 (3,0%)              |
| Maladie artérielle périphérique <sup>a</sup> | 1 (0,1%)    | 1 (0,1%)    | 1 (0,1%)               | 4 (0,5%)               |
| Total hospitalisations vasculaires           | 91 (12,5%)  | 91 (12,5%)  | 160 (21,9%)            | 169 (23,2%)            |
| Cardiopathie ischémique                      | 50 (6,8%)   | 54 (7,4%)   | 85 (11,6%)             | 85 (11,6%)             |
| Arythmie                                     | 21 (2,9%)   | 16 (2,2%)   | 39 (5,3%)              | 40 (5,5%)              |
| Insuffisance cardiaque                       | 7 (1,0%)    | 9 (1,2%)    | 22 (3,0%)              | 28 (3,8%)              |
| Maladie cérébrovasculaire <sup>a</sup>       | 30 (4,1%)   | 25 (3,4%)   | 45 (6,2%)              | 57 (7,8%)              |
| Maladie artérielle périphérique <sup>a</sup> | 10 (1,4%)   | 12 (1,6%)   | 19 (2,6%)              | 18 (2,5%)              |

<sup>a</sup> A l'exception des hémorragies.  
<sup>b</sup> Significativement différent par test du chi carré  $p = .039$ , OR = 0,503, IC à 95% 0,261-0,968,  $p = .040$ . Les totaux des catégories d'événements sont inférieurs à la somme des groupes individuels parce que certains individus ont souffert de plus d'un trouble.

**Figure 4**



**Fig. 2.** Cox proportional hazards analysis for combined atherosclerotic vascular disease events (incident hospitalization or death) over 9.5 years adjusted for age, calcium intake at baseline, compliance, baseline atherosclerotic vascular disease, eGFR, diabetes, previous or current smoking, and cardiovascular medications. (A) Intention-to-treat analysis (calcium group  $n = 730$ ; placebo  $n = 730$ ) multivariate-adjusted HR = 0.919, 95% CI 0.737–1.146. (B) Per-protocol analysis (calcium group  $n = 420$ ; placebo  $n = 410$ ) multivariate-adjusted HR = 0.953, 95% CI 0.702–1.296.



## Une méta-analyse

Lewis et al. (2015) ont récemment publié une méta-analyse d'études randomisées contrôlées (avec ou sans vitamine D), avec comparaison versus placebo ou absence de traitement, en termes de risque de mortalité globale (toutes causes confondues) et de maladies coronariennes (IM, angine de poitrine et syndrome coronarien aigu, et maladies coronariennes chroniques), tel que vérifié sur base du dossier médical ou du certificat de décès. Sont incluses les études suivantes : randomisées, contrôlées, avec suppléments de calcium d'au moins 500 mg, d'une durée d'au moins 1 an, et impliquant des femmes d'âge moyen > 50 ans. La méta-analyse concerne uniquement les femmes ; pour des études portant sur des sujets des deux sexes, seules les données relatives aux femmes ont été utilisées dans la méta-analyse. Aucune des études examinées ne comportait de critères cardiovasculaires primaires (généralement des critères liés au squelette).

Au total, 18 études ont été prises en considération, pour un total de 63.563 participantes, 3.390 cas de maladies coronariennes et 4.157 décès. Cinq études avec 48.460 participantes ont contribué aux données concernant les maladies coronariennes. Il n'existait aucune indication de risque accru chez 1.720 cas (7,1%) dans les groupes calcium/vitamine D comparés aux 1.670 cas (6,9%) du groupe placebo [RR groupé 1,02 (0,96 – 1,0); p=0,51] (voir figure 5 ci-dessous). Il y a eu 307 décès (1,3%) des suites de maladies coronariennes dans les groupes calcium/vitamine D comparés aux 297 (1,2%) des groupes-témoins [RR 1,04 (0,88 – 1,21); p=0,67]. On n'a trouvé aucune différence significative entre les groupes-témoins et calcium/vitamine D pour aucun critère secondaire : IM RR 1,08 [(0,93 – 1,25) ; p=0,32] ; angine de poitrine RR 1,09 [(0,95 – 1,25); p=0,22] ; maladie coronarienne chronique RR 0,92 [(0,73 – 1,15) ; p=0,46].

Figure 5

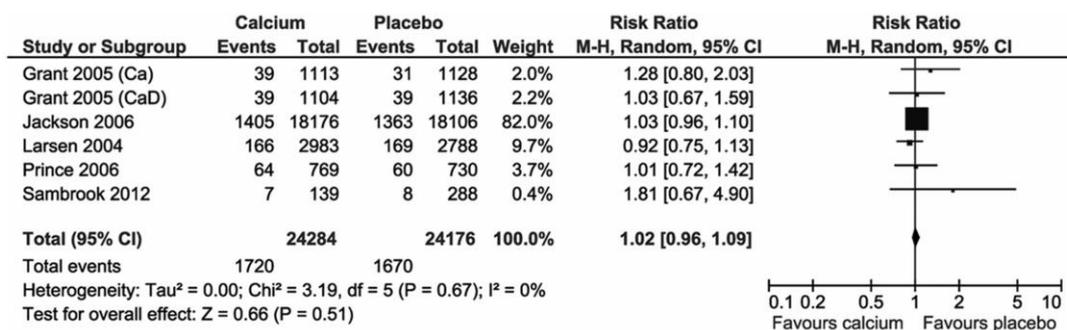


Fig. 2. Random-effects estimates of effect of calcium supplementation with or without vitamin D for the risk of coronary heart disease compared with no calcium. For Grant 2005, events were reported in those who received calcium versus placebo (Ca) and calcium plus vitamin D versus vitamin D only (CaD). M-H = Mantel-Haenszel. This method estimates the amount of between-study variation by comparing each study's result with a Mantel-Haenszel fixed-effect meta-analysis result.



Dix-sept études avec 62.383 participants ont contribué à l'analyse concernant la mortalité globale. On a dénombré 2.053 décès dans les groupes calcium/vitamine D (6,6%) contre 2.104 (6,7%) dans le groupe-témoin [RR 0,96 (0,91 – 1,02); p=0,18]] (voir figure 6 ci-dessous).

Figure 6

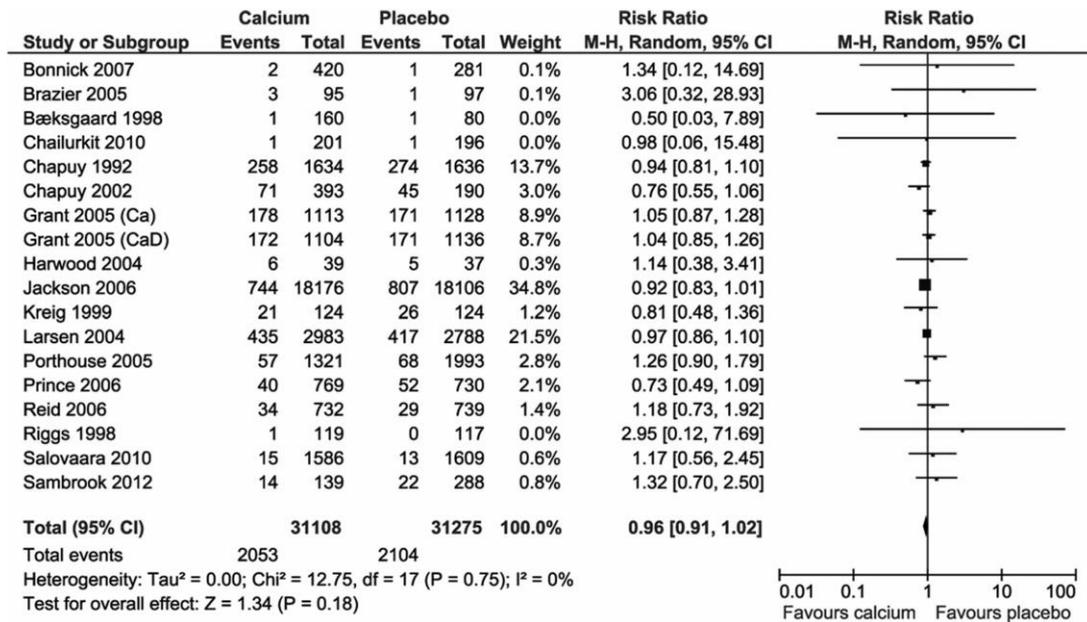


Fig. 3. Random-effects estimates of effect of calcium supplementation with or without vitamin D for the risk of all-cause mortality compared with no calcium. For Grant 2005, events were reported in those who received calcium versus placebo (Ca) and calcium plus vitamin D versus vitamin D only (CaD). M-H = Mantel-Haenszel. This method estimates the amount of between-study variation by comparing each study's result with a Mantel-Haenszel fixed-effect meta-analysis result.

Nous pouvons tirer quelques conclusions de la méta-analyse de Lewis et al. (2015). Avant toute chose, dans ce cas-ci encore, aucune des études reprises n'envisageait les maladies cardiovasculaires comme critère primaire, et dans la majorité des études, on ne trouve pas d'enregistrement ou de validation structurée prospective des cas. Dans la méta-analyse, seules les femmes ont été incluses, et les résultats ne peuvent donc pas être extrapolés aux hommes. Les hommes présentent un risque supérieur de développer des maladies cardiovasculaires, et il est possible que le risque lié aux suppléments de calcium diffère chez les hommes et chez les femmes. Une étude observationnelle (Xiao 2013) et une méta-analyse (Mao 2013) suggèrent ainsi que le risque cardiovasculaire est plus élevé chez les hommes quand il est associé à des suppléments de calcium. Quant aux études qui incluent des hommes et des femmes, les auteurs ont uniquement pris en compte les données concernant les femmes dans leur analyse, et non celles (généralement limitées) relatives aux hommes. Cette démarche peut favoriser l'homogénéité des données, mais en principe, écarter les hommes après la randomisation peut mettre en péril l'équilibre entre les groupes d'étude. En outre, la contribution de l'étude WHI est prépondérante dans l'analyse : 2.768 sur 3.430 cas de maladies cardiovasculaires ; 1.551 décès sur 4.157. À ce sujet, les auteurs rapportent que les résultats étaient identiques (pas de risque cardiovasculaire accru associé au calcium/à la vitamine D) pour les analyse post-hoc avec exclusion des données de l'étude WHI, ou avec inclusion uniquement des participantes WHI qui ne prenaient pas de suppléments « personnels » (voir aussi la figure ci-dessous). Dans l'analyse des sous-groupes, on ne constate aucune tendance significative vers un risque accru d'IM dans les cas de suppléments de calcium sans vitamine D (voir aussi figure 7 ci-dessous).



Figure 7

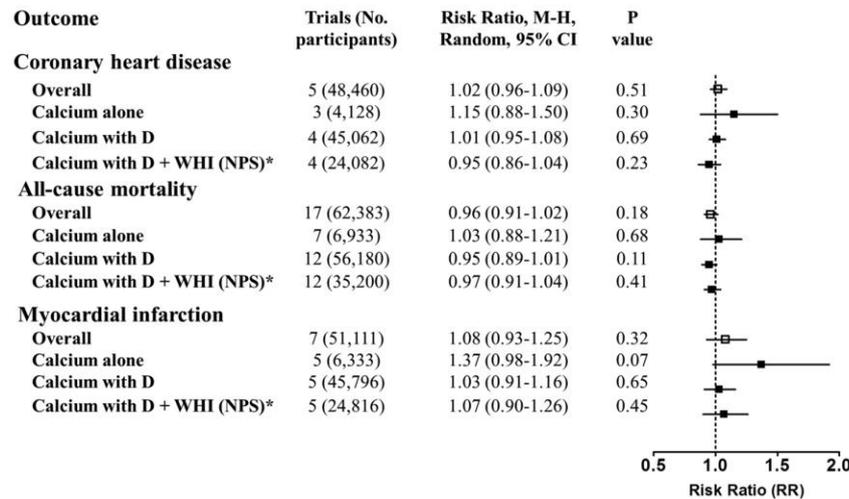


Fig. 5. Sensitivity analyses based on type of supplementation. \*Post hoc subgroup analysis of the Women's Health Initiative (WHI) in participants with no personal supplements at baseline (NPS) using the trial investigators' internal data set.<sup>(28)</sup> M-H = Mantel-Haenszel. This method estimates the amount of between-study variation by comparing each study's result with a Mantel-Haenszel fixed-effect meta-analysis result.

Il est à noter que la publication de la méta-analyse de Lewis et al. (2015) a été lourdement critiquée par Bolland et al. (2015), critique à laquelle ont vertement répondu Lewis et al. (2015b).

Commentaire sur les preuves globales en faveur de la sécurité cardiovasculaire du calcium (+ vitamine D)

- Les preuves en faveur de la sécurité cardiovasculaire concernent les femmes. Il n'existe pour ainsi dire pas de données utiles disponibles à propos des hommes.
- La majeure partie des données portent sur une prise combinée de calcium et de vitamine D. Pour ce qui est du calcium seul, les données sont limitées.
- Un des éléments des preuves faisant débat porte sur l'étude observationnelle. Les limitations importantes inhérentes à l'étude observationnelle sont bien connues, mais il s'agit notamment d'une étude observationnelle prospective de l'exceptionnelle Nurse's Health Study. Celle-ci recense un grand nombre de participantes, une très longue période d'observation et des maladies cardiovasculaires prospectives solidement enregistrées.
- Par ailleurs, deux études contrôlées solides (dont l'étude WHI à très grande échelle) présentent un assez bon enregistrement/identification des maladies cardiovasculaires.
- La méta-analyse de Lewis et al. (2015) souffre, comme celle de Bolland et al. (2010), de limites importantes, mais présente aussi des points forts. Elle inclut des études qui combinent le calcium et la vitamine D, ce qui correspond beaucoup plus à la pratique clinique actuelle et aux recommandations pour les applications cliniques. L'analyse inclut un plus grand nombre d'études et largement plus de patients que celle de Bolland et al. (bien que, tant pour l'analyse de Lewis que pour celle de Bolland, 1 seule étude contribue grandement aux données). Globalement, l'identification/la validation des cas de maladies cardiovasculaires est plus fiable dans l'analyse de Lewis.



#### 4.1.2.1.4. Preuves relatives aux critères d'évaluation intermédiaires/mécanismes potentiels de risque cardiovasculaire accru associé au calcium (+vitamine D)

À l'heure actuelle, un mécanisme pouvant être responsable d'une augmentation du risque cardiovasculaire en conséquence d'une supplémentation en calcium n'a pas été identifié de manière probante. Plusieurs études (observationnelles et randomisées) ont démontré un effet positif ou une absence d'effet des suppléments de calcium sur le profil lipidique et sur la pression artérielle.

Dans les protocoles « accessoires » de l'étude WHI (Manson 2010), de l'étude CAIFOS (Lewis 2014) et de l'étude de Reid et al. 2006 (Wang 2010), on ne trouve aucune indication selon laquelle les suppléments de calcium (avec ou sans vitamine D) sont liés à une augmentation des calcifications coronariennes (Manson 2010), de l'épaisseur de l'intima media ou d'athérosclérose de la carotide (Lewis 2014), ou encore des calcifications coronariennes ou de l'aorte abdominale (Wang 2010).

Une explication biologique plausible du risque accru d'IM associé à la prise de suppléments de calcium seuls (et non à la prise de calcium avec des doses relativement faibles de vitamine D) n'est pas directement évidente. Il n'a pas été démontré d'effet réducteur du risque de la vitamine D spécifiquement pour les IM.

#### 4.1.2.1.5. Discussion et conclusions générales

##### Considérations préliminaires

Après une analyse globale de la littérature, certaines conclusions et considérations préliminaires s'imposent :

- Il n'y a pas d'études randomisées à grande échelle avec des suppléments de calcium comme intervention et dont les maladies cardiovasculaires constituent un critère d'évaluation primaire. Il faut encore signaler que de vagues signaux mixtes préalables provenant d'une étude observationnelle avec des rapports d'effets (généralement modestes) favorables et défavorables sur les facteurs de risque cardiovasculaires ne constituent en aucun cas une raison solide pour mener des études cardiovasculaires spécifiques à si grande échelle.
- Les preuves disponibles dans la littérature permettent uniquement une discussion sérieuse quant à la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium chez les femmes ménopausées. Les données issues de l'étude randomisée sur les hommes, en particulier, sont tout à fait insuffisantes pour évaluer sérieusement la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium. C'est également expressément le cas de la méta-analyse de Bolland et al. (2010), qui est principalement à l'origine des questions soulevées par rapport à la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium, et ce avec seulement 17% d'hommes sur un total déjà modeste de personnes incluses pour une analyse des critères cardiovasculaires.
- La majeure partie des preuves disponibles concernent un traitement avec des suppléments de calcium associés à de la vitamine D. Les données des études randomisées avec calcium sans vitamine D sont clairement plus limitées.
- L'efficacité et la sécurité des médicaments contre l'ostéoporose sont toujours étudiées en combinaison avec des suppléments de calcium (souvent associés à de la vitamine D), en comparaison avec un placebo combiné à ces mêmes suppléments. Le rôle des suppléments de calcium/vitamine D dans le profil de sécurité de ces traitements pharmacologiques contre l'ostéoporose n'est donc pas connu. Pour l'exprimer plus clairement : nous ignorons si ces médicaments contre l'ostéoporose sont efficaces sans les suppléments de calcium, et s'il est plus sûr ou moins sûr de prendre ces médicaments sans suppléments de calcium ou avec des suppléments de calcium/vitamine D.



- Il n'existe aucune preuve permettant de faire la distinction entre les différents sels de calcium (carbonate vs citrate) en matière de sécurité. En outre, on ne dispose que de peu d'informations par rapport aux effets du dosage. On peut toutefois affirmer qu'une part importante des preuves portent sur des dosages qui approchent ceux fréquemment recommandés pour les femmes souffrant d'ostéoporose (au moins 1.000 mg de calcium élémentaire et 400-800 unités de vitamine D).

Les suppléments en calcium sont-ils sûrs pour le cœur et les vaisseaux sanguins ?

Une analyse des preuves disponibles suggère les considérations suivantes :

- Les femmes ménopausées prenant des suppléments de calcium (avec ou sans vitamine D) ne présentent pas de risque accru de mortalité globale ou de mortalité liée à une maladie cardiovasculaire.
- La prise de suppléments de calcium (avec ou sans vitamine D) n'est pas liée à une augmentation du risque de maladies cérébrovasculaires (AVC).
- Les preuves des études contrôlées suggèrent que les suppléments de calcium (+ vitamine D) n'augmentent pas le risque de calcifications vasculaires, et en particulier de calcifications coronariennes ou d'athérosclérose coronarienne, et qu'ils n'ont pas d'effet néfaste sur la pression artérielle ou le profil lipidique.
- Les études avec des suppléments de calcium (associés à de la vitamine D), qui sont bien plus nombreuses et qui ont inclus beaucoup plus de patients que les études avec des suppléments de calcium sans vitamine D, ne révèlent aucune augmentation du risque d'infarctus du myocarde (IM) associé à ces suppléments.
- La question de savoir si les suppléments de calcium (sans vitamine D) augmentent le risque d'infarctus du myocarde (sans hausse du risque de mortalité cardiovasculaire) n'est pas claire. Les preuves à ce sujet sont plutôt faibles, mais la possibilité d'un risque accru d'IM en cas de prise de suppléments de calcium sans vitamine D ne peut être exclue avec certitude. Un éventuel risque d'IM associé à des suppléments de calcium sans vitamine D se manifesterait surtout chez les patients dont l'apport alimentaire en calcium est déjà élevé (> 800 mg).
- En ce qui concerne les hommes, il n'existe aucune preuve fiable, de quelque manière que ce soit, quant à la sécurité cardiovasculaire du calcium (+ vitamine D).
- L'ensemble des preuves dépeint une image plutôt rassurante de la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium avec vitamine D.

Quelles sont les implications pratiques ?

- En cas d'indications pour lesquelles il existe une preuve concluante d'un effet clinique bénéfique significatif des suppléments de calcium et de vitamine D, il n'y a pas de raison, sur base des preuves actuellement disponibles, de déconseiller l'usage de ces suppléments pour des raisons de sécurité cardiovasculaire.
- D'un côté, on trouve des preuves allant dans le sens d'une efficacité clinique plus grande de la combinaison de calcium et de vitamine D par rapport aux suppléments de calcium et de vitamine D pris séparément. D'un autre côté, on trouve également plus de preuves pour un profil cardiovasculaire sûr d'une combinaison de calcium et de vitamine D que pour les suppléments de calcium sans vitamine D. Il semble donc logique de recommander une association de calcium et de vitamine D en cas de situation nécessitant une supplémentation.
- Il semble utile d'examiner la prise de calcium alimentaire. Intuitivement, il paraît logique de moduler le dosage des suppléments en fonction de la quantité de calcium présente dans le régime alimentaire, mais il n'existe que peu de preuves solides pour étayer ce point.



- En cas d'indication moins claire, en particulier dans un contexte préventif, il faut d'abord se concentrer sur l'optimisation de l'apport en calcium dans l'alimentation et du bilan en vitamine D. Ce point est particulièrement valable pour les hommes, étant donné les données limitées concernant l'efficacité et la sécurité des suppléments.
- L'association aux médicaments en cas d'ostéoporose reste une indication claire des suppléments de calcium/vitamine D. Le profil de sécurité du traitement est celui de l'ensemble des médicaments plus suppléments. Le fait que le groupe placebo reçoive les mêmes suppléments que le groupe actif dans toutes les études implique une limite pour l'évaluation de la sécurité du traitement global.

#### 4.1.2.1.6. Remarques finales

Les publications (et une certaine attitude militante) de Bolland et ses collègues ont déclenché et alimenté une controverse parfois violente, qui semble parfois disproportionnée au regard des preuves généralement modestes. Par ailleurs, cette situation peut éloigner à tort l'attention d'autres problèmes potentiels en cas de supplémentation en calcium avec des implications plus pratiques. Sans entrer davantage dans les détails à ce sujet, il est utile de rappeler les points suivants :

- Les préparations de calcium (et certainement une alimentation très riche en calcium) peuvent entraîner des problèmes gastro-intestinaux, en particulier des problèmes relativement courants de constipation (une des raisons d'arrêt de la thérapie).
- Les suppléments de calcium augmentent la calciurie et, bien que les données ne soient pas probantes, on constate probablement une faible augmentation du risque de lithiase urinaire : dans l'étude WHI, l'incidence de la lithiase urinaire pendant les 7 ans de l'étude était de 0,35% dans le groupe calcium/vitamine D par rapport à 0,30% dans le groupe placebo [HR 1,17 (1,02 – 1,34)] (Jackson 2006; Wallace 2011).
- Les suppléments de calcium augmentent le risque de calcifications vasculaires en cas d'insuffisance rénale grave.
- La prudence est de mise dans les situations à risque accru d'hypercalcémie (ex. immobilisation, insuffisance rénale, sarcoïdose).
- Les suppléments de calcium sont évidemment contre-indiqués en cas d'hypercalcémie. On recommande de déterminer la fonction rénale et la calcémie avant de commencer la supplémentation (ex. pour exclure une hyperparathyroïdie primaire comme cause de l'ostéoporose à laquelle étaient destinés les suppléments).
- En cas d'antécédents de lithiase urinaire, il est indiqué de déterminer la calcémie et la calciurie (24h) avant de commencer des suppléments en calcium.
- Il existe des interactions médicamenteuses dont il faut tenir compte. Celles-ci peuvent augmenter le risque d'hypercalcémie. C'est particulièrement valable pour l'alfacalcidol et le calcitriol, et pour les diurétiques épargneurs de calcium, à savoir les thiazides et l'indapamide (danger d'hypercalcémie, surtout en combinaison avec d'autres facteurs de risque, comme une fonction rénale diminuée ou une immobilisation relative). Certaines interactions peuvent accroître le risque de toxicité (ex. avec la digitoxine). D'autres interactions reposent sur le risque d'interférence avec l'absorption d'autres médicaments (ex. lévothyroxine, quinolones, tétracyclines, fer, bisphosphonates).
- L'hypervitaminose D en conséquence d'une consommation excessive plutôt exceptionnelle avec la vitamine D administrée par voie orale. On suppose que le danger de toxicité survient lorsqu'on dépasse des doses de 4.000 U par jour (Ross 2011).



La prise de suppléments multiples (qu'il s'agisse ou non de suppléments enregistrés comme médicaments et contenant des quantités variables de calcium, de calcium et vitamine D et de vitamine D seule), induit parfois des incertitudes par rapport au total de calcium et de vitamine D effectivement pris. On confond aussi très souvent la quantité exprimée en calcium élémentaire ou en sel de calcium. C'est un domaine dans lequel le pharmacien peut jouer un rôle, en plus de favoriser l'observance thérapeutique et, point important, d'éviter les interactions médicamenteuses indésirables.

#### 4.1.2.2. Bouillon

Les méta-analyses à propos de l'effet des suppléments de calcium et de vitamine D sur le risque de mortalité montrent un risque légèrement atténué (- 8%), mais les « intervalles de confiance (IC) » de ces méta-analyses sont bien souvent proches de 1 (ex. le plafond des IC est de 0,98 ou 0,99), de sorte que la signification est tout juste atteinte (ou non). L'ordre de grandeur de cet effet est limité sur un individu, mais est significatif quand il est appliqué à de grands groupes. La question de savoir si les suppléments de calcium hautement dosés ont des effets indésirables cardiovasculaires est controversée et dépend de « l'auteur » de la méta-analyse et de la méthodologie utilisée (combinaison de critères ou non, choix de l'inclusion des études...). En pratique, il ne faut donc pas tenir compte de ce risque cardiovasculaire possible et incertain, mais uniquement des effets neutres ou même plutôt bénéfiques des suppléments de calcium et de vitamine D sur le risque pour la santé et la mortalité global. Le principe de précaution veut toutefois qu'on évite de dépasser 500 mg de calcium élémentaire par prise pour la plupart des gens, l'apport quotidien total ne pouvant être supérieur à 1500-2000 mg/jour. Il n'existe aucun argument clair indiquant que l'association à la vitamine D augmenterait le risque cardiovasculaire potentiel du calcium.

#### 4.1.3. Conclusion du jury

Dans le cas d'indications de supplémentation en calcium et en vitamine D, il n'existe aucune raison de déconseiller l'administration de ces suppléments sur base des preuves disponibles en matière de sécurité cardiovasculaire. (*Forte recommandation*)

Selon le principe de précaution, la prise quotidienne totale pour la plupart des femmes ne devrait pas excéder environ 1.400 mg de calcium élémentaire, en tenant compte des apports alimentaires en calcium (Michaelsson 2013). (*Forte recommandation*)

(*GRADE C (very low to low)*)

## 4.2. Question 13 : Comment le pharmacien (d'officine publique) peut-il contribuer à la bonne gestion de l'administration de suppléments de vitamine D et de calcium ?

### 4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Aucune donnée dans les GPC, pas plus que dans la littérature.



## 4.2.2. Avis de l'expert (Naegels 2015)

### 4.2.2.1. Introduction

Lors d'un traitement médicamenteux, un certain nombre de problèmes peuvent survenir et mettre le traitement en péril :

- Le patient ne comprend pas la thérapie.
- Le patient ne prend pas la bonne dose ou la prend de manière incorrecte.
- Le patient interrompt ou arrête sa thérapie.
- Le patient prend d'autres médicaments, ce qui peut provoquer des interactions médicamenteuses.
- Le patient souffre d'effets indésirables liés à ses médicaments.

Le pharmacien d'officine dispose de plusieurs stratégies et moyens pour faire face à ces problèmes.

### 4.2.2.2. Cadre légal

L'AR du 21 janvier 2009 régle le rôle du pharmacien d'officine. La citation ci-dessous, issue du « Guide des bonnes pratiques pharmaceutiques officinales » (AFMPS 2009) montre que la législation impose au pharmacien, dans la limite de ses compétences, d'accompagner au mieux ses patients dans le cadre du traitement médicamenteux.

**Figure 8 :** *Les soins pharmaceutiques de base, dans : Guide des bonnes pratiques pharmaceutiques officinales (AFMPS 2009)*

---

#### LES SOINS PHARMACEUTIQUES DE BASE

Les soins pharmaceutiques de base impliquent une succession de démarches reprenant les éléments suivants :

- 1- Accueil et contrôle administratif
- 2- Validation de la demande
- 3- Dispensation - Informations et Conseils
- 4- Enregistrement
- 5- Accompagnement de la médication

.....

#### II VALIDATION DE LA DEMANDE

Le pharmacien aide le patient à prendre des décisions judicieuses concernant la bonne utilisation des produits qu'il dispense.

#### MEDICAMENTS NON PRESCRITS

Lors de la demande d'un produit sans prescription, le pharmacien s'assure qu'il reçoit des informations suffisantes pour évaluer le problème de santé spécifique du patient.

Toute demande fait l'objet d'une analyse qui aboutit à un avis, une dispensation ou un refus de dispensation.

Le choix du médicament ou autre produit de santé et de soins et des avis dispensés doit se baser sur une documentation scientifique pertinente ou une expérience professionnelle partagée avec l'ensemble de l'équipe officinale. Celle-ci utilise les mêmes références.



Le pharmacien reste dans les limites de ses compétences : chaque fois que nécessaire, il renvoie le patient auprès d'un autre prestataire de soins.

#### MEDICAMENTS PRESCRITS

Lors de la réception de la prescription, le pharmacien s'assure que son interlocuteur est le patient ou son mandataire.

Le pharmacien analyse la prescription au niveau de ses aspects pharmacologiques, indications, interactions, effets indésirables potentiels et autres problèmes liés au médicament. Il évalue également si les produits prescrits sont les mieux adaptés au patient tout en respectant la liberté thérapeutique du prescripteur. Pour ce faire il utilise, outre sa compétence professionnelle, une documentation précise et pertinente supportée par des moyens techniques performants.

Lorsqu'il y a nécessité de modifier la prescription, cette décision est dûment motivée et discutée, selon la nature du cas, avec le médecin, le patient ou son mandataire. Chaque fois que la modification concerne le traitement, le médecin prescripteur en est averti.

Lorsqu'un médicament est prescrit sous sa dénomination commune internationale, la sélection est basée sur les informations et les standards scientifiques disponibles et s'effectue conformément à la réglementation.

#### AUTRES PRODUITS DE SOINS ET DE SANTE

Lors de la dispensation d'autres produits de soins et de santé non enregistrés comme médicaments, le pharmacien est tenu de respecter toute réglementation qui s'y applique et de fournir les informations adéquates pour leur bon usage.

### III DISPENSATION - INFORMATIONS et CONSEILS

La délivrance de médicaments et autres produits de santé et de soins est accompagnée des informations et des conseils ciblés nécessaires à leur utilisation rationnelle.

Le pharmacien assure un étiquetage clair et univoque du médicament.

Le pharmacien conseille et informe les patients sur la façon d'utiliser les médicaments avec sécurité, efficacité, de manière à optimiser le résultat thérapeutique.

Le pharmacien informe les patients des précautions relatives à l'utilisation des médicaments dispensés et les met en garde contre les effets indésirables qu'il pourrait ressentir.

L'accompagnement médicamenteux diffère selon qu'il s'agit d'une première dispensation ou de son renouvellement.

Chaque fois que nécessaire, un schéma de la posologie est indiqué.

En fonction des informations dont il dispose et des documents en sa possession, le pharmacien fournit au patient toutes les informations susceptibles d'améliorer sa qualité de vie.

Les informations dispensées orales et/ou écrites, permettent aux patients de prendre des décisions éclairées sur leurs traitements médicamenteux.

L'information est simple, claire, facile à comprendre et adaptée au patient.

Même en l'absence de dispensation de médicaments ou autres produits de santé et de soins, le pharmacien fournit toutes les informations relatives à la promotion de la santé et à la prévention des maladies. Il contribue par ses conseils à l'amélioration de la qualité de la vie de la population.

### IV ENREGISTREMENT

Un dossier pharmaceutique est constitué avec le consentement du patient, dans le respect de l'éthique professionnelle et des droits du patient. En cas de transfert de la pharmacie à un autre pharmacien-titulaire, le consentement du patient doit être redemandé. Une terminologie standardisée et validée est utilisée. L'information que le dossier contient est mise à jour en continu.

Le dossier pharmaceutique s'appuie sur un ensemble de données disponibles à la pharmacie et reprend au moins les données administratives et l'historique médicamenteux du patient.

#### Les données administratives :

Les données administratives comprennent les coordonnées du patient, du médecin traitant et d'une ou de plusieurs personnes de contact.



#### L'historique médicamenteux :

Les programmes informatiques de gestion officinale gardent en mémoire l'historique des médicaments prescrits dispensés à la pharmacie pendant une période d'au moins 12 mois.

Cet historique, actualisé lors de chaque dispensation, est un outil indispensable pour détecter les problèmes liés au médicament comme p.ex. les premières dispensations, les interactions, l'observance thérapeutique insuffisante, les doubles prescriptions de médicaments, ...

Les médicaments non prescrits et les données personnelles complémentaires relatifs au patient peuvent être, avec le consentement du patient, intégrés au dossier en fonction de leur intérêt.

Les règles relatives au respect de la vie privée sont observées.

Les principes suivants, entre autres, doivent être respectés:

- le principe de finalité : la recherche de problèmes liées aux médicaments;
- le principe de proportionnalité : uniquement les données pertinentes ;
- le principe de transparence : le patient doit raisonnablement savoir quelles données ont été traitées à son sujet ;
- le devoir d'information.

### **V ACCOMPAGNEMENT DE LA MEDICATION**

Le pharmacien assure un accompagnement adéquat de la médication.

Dans certains cas particuliers, le pharmacien met en place avec le consentement écrit du patient et, chaque fois que nécessaire avec celui du médecin, un accompagnement personnalisé, appelé Suivi des Soins Pharmaceutiques.

---

#### 4.2.2.3. Stratégies et moyens

##### 4.2.2.3.1. Accompagnement des première et deuxième délivrances

###### 4.2.2.3.1.1. Accompagnement de la première délivrance

Le pharmacien réalise un accompagnement de première délivrance lorsque le patient n'a pas pris le médicament au cours des 6 mois précédents.

Le pharmacien positionne le médicament dans la thérapie du patient, explique précisément ce qu'il va faire, comment, quand et combien de temps le patient devra prendre le médicament et à quels effets indésirables (importants) il peut éventuellement s'attendre au début du traitement. Le patient peut déjà être invité à partager ses impressions sur son nouveau médicament lors de la prochaine délivrance. (de Gier 2013, Health Base 2013/2014)

Pour un traitement par calcium/vitamine D, cela signifie notamment (KNMP 2014, Duquet 2014, van der Velde 2014, Heaney 1989, Bronner 1999) :

- Explication à propos de l'ostéoporose et contextualisation des suppléments en calcium/vitamine D dans la thérapie.
- Vérification du dosage : 1.000 mg de calcium et 800 U de vitamine D par jour
- Moment de la prise : il vaut mieux prendre le calcium le soir.
- Les préparations de calcium peuvent être prises pendant le repas ou avec un en-cas.
- Le citrate de calcium est mieux absorbé que le carbonate de calcium.
- Les effets indésirables les plus courants sont des problèmes de nature gastro-intestinale (surtout la constipation).



#### 4.2.2.3.1.2. Accompagnement d'une deuxième délivrance

Lors d'un accompagnement d'une seconde délivrance, le pharmacien s'assure que le patient prend correctement son traitement et répète éventuellement ses conseils. Le pharmacien évalue l'expérience du patient (effet, effets indésirables éventuellement constatés du médicament, etc.). (de Gier 2013, Health Base 2013/2014)

#### 4.2.2.3.2. Contrôle des interactions

Lorsque le patient doit prendre plusieurs médicaments en même temps, le pharmacien vérifie si ces associations ne peuvent être à l'origine d'effets indésirables. Pour ce faire, il utilise les bases de données (Delphi, Health base) intégrées à son programme de délivrance. Quand une interaction est confirmée, il prend des mesures pour l'éviter, en concertation ou non avec le prescripteur.

Pour un traitement par calcium/vitamine D, les interactions importantes sont (Duquet 2014) :

- Absorption intestinale réduite des bisphosphonates, du ranélate de strontium, du fer, des quinolones, des tétracyclines, des hormones thyroïdiennes en cas de prise simultanée de calcium.
- Risque accru d'hypercalcémie si le patient prend du calcium/vitamine D en même temps que des diurétiques thiazidiques.
- Les laxatifs à base d'huile, comme l'huile de paraffine, peuvent diminuer l'absorption de la vitamine D.

Il est important de noter que toutes les préparations contenant du calcium ne sont pas enregistrées comme médicaments. Certaines sont considérées comme des compléments alimentaires. Il est donc possible que le logiciel ne détecte pas d'éventuelles interactions. Le pharmacien devra surveiller ces interactions d'une autre manière, en fonction du logiciel dont il dispose.



**Figure 9 :** Spécialités (enregistrées comme médicaments) contenant du calcium et/ou de la vitamine D sur le marché belge (avril 2014). Classification sur base de la teneur en calcium élémentaire (Duquet 2014)

| Specialiteit                 | Galenische vorm                 | Calciumzout  | Cholecalciferolgehalte                            |
|------------------------------|---------------------------------|--|---|
| Calcium 250 mg               |                                 |  |   |
| Steocar®                     | capsules                        | CaCO <sub>3</sub>  |   |
| Calcium 500 mg               |                                 |  |   |
| Cacit®                       | bruistablet                     | CaCO <sub>3</sub>  |   |
| Calci-Chew®                  | kauwtablet                      | CaCO <sub>3</sub>  |   |
| Sandoz Calcium®              | poeder (zakje)<br>bruistablet   | CaCO <sub>3</sub> + calciumgluconolactaat<br>CaCO <sub>3</sub> + calciumgluconolactaat |   |
| Steocar®                     | kauwtablet                      | CaCO <sub>3</sub>  |   |
| Calcium 1 g                  |                                 |  |   |
| Cacit®                       | bruistablet                     | CaCO <sub>3</sub>  |   |
| 500 mg calcium en vitamine D |                                 |  |   |
| Cacit Vitamine D3®           | bruiskorrels (zakje)            | CaCO <sub>3</sub>  | 440 IE  |
| D-Vital®                     | bruiskorrels (zakje)            | CaCO <sub>3</sub>  | 440 IE  |
| Steovit D3®                  | kauwtablet<br>tablet/kauwtablet | CaCO <sub>3</sub><br>CaCO <sub>3</sub>   | 200 IE<br>400 IE                                  |
| 600 mg calcium en vitamine D |                                 |  |   |
| Natecal D3®                  | kauwtablet                      | CaCO <sub>3</sub>  | 400 IE  |
| Sandoz Ca-D®                 | bruistablet                     | CaCO <sub>3</sub>  | 400 IE  |
| 1 g calcium en vitamine D    |                                 |  |   |
| Cacit Vitamine D3®           | bruiskorrels (zakje)            | CaCO <sub>3</sub>  | 880 IE  |
| Calci-Bone D3®               | kauwtablet (deelbaar)           | CaCO <sub>3</sub>  | 880 IE  |
| D-Vital®                     | bruiskorrels (zakje)            | CaCO <sub>3</sub>  | 880 IE  |
| Sandoz Calcium D3®           | kauwtablet (deelbaar)           | CaCO <sub>3</sub>  | 880 IE  |
| Steovit D3®                  | kauwtablet<br>bruistablet       | CaCO <sub>3</sub><br>CaCO <sub>3</sub>   | 800 IE<br>880 IE                                  |
| 1,2 g calcium en vitamine D  |                                 |  |   |
| Calisvit®                    | poeder (zakje)                  | calciumfosfaat   | 800 IE  |
| Vitamine D                   |                                 |  |   |
| D-Cure®                      | druppels<br>ampullen (oraal)    |  | 1 ml = 36 druppels = 2 400 IE<br>1 ml = 25 000 IE |

#### 4.2.2.3.3. Historique médicamenteux et schéma de médication

Le logiciel de la pharmacie reprend toutes les données de l'ordonnance du médecin dans l'historique médicamenteux du patient. Tous les autres médicaments (sans ordonnance) et produits ayant été délivrés par le pharmacien au nom du patient sont également enregistrés dans son historique médicamenteux.

Pour les préparations de calcium/vitamine D, notons que celles-ci sont rarement prescrites par le médecin parce qu'elles n'exigent pas d'ordonnance et parce qu'elles ne sont pas remboursées par l'assurance-maladie.

Voici ce que révèle un bref examen de l'historique de la spécialité de référence de calcium/vitamine D 1.000 mg/800 U combiné aux historiques des patients dans une pharmacie :



**Tableau 22 :** Nombre de Steovit Forte<sup>®</sup> 84 comprimés, délivrés entre le 1/1/15 et le 30/4/15 dans une pharmacie

|   |                     |      |      |
|---|---------------------|------|------|
| Délivrés sur ordonnance                                       | 19 conditionnements | 41%  | 87%  |
| Délivrés sans ordonnance et enregistrés au nom du patient     | 21 conditionnements | 59%  | 13%  |
| Délivrés sans ordonnance et non enregistrés au nom du patient | 6 conditionnements  |      |      |
|   | 46 conditionnements | 100% | 100% |

Même si ces données proviennent d'une seule pharmacie, nous pensons malgré tout pouvoir affirmer qu'un pourcentage important des préparations de calcium/vitamine D ne sont plus prescrites en cas de traitement continu. Il est donc essentiel que les pharmaciens enregistrent d'eux-mêmes les délivrances au nom de leur patient.

Dans le tableau ci-dessus, un certain nombre d'enregistrements ont été « perdus » parce que le patient n'était pas identifiable et que la qualité de l'information primait sur la quantité. Peut-être ce pourcentage d'enregistrements « perdus » peut-il encore être réduit.

Le schéma de médication se base sur l'historique médicamenteux et indique le médicament que prend le patient à un moment donné. Il est remis à nouveau au patient après chaque modification et est un outil de communication important entre le patient et le pharmacien. Dans une récente enquête du Vlaams Apotheek Netwerk (VAN), 50 à 75% (selon la province) des pharmaciens interrogés confirment qu'ils font usage du schéma de médication. (VAN 2015)

Le plus grand défi est de tenir à jour le schéma de médication. Les médicaments sont souvent modifiés et la communication entre les différents dispensateurs de soins est cruciale pour qu'il soit correct. Un schéma de médication électronique et partagé (entre les médecins, les pharmaciens, les infirmiers et les patients (cf. Vitalink)) devrait permettre aux pharmaciens d'accompagner la thérapie médicamenteuse des patients de manière optimale.



Figure 10 : Exemple de schéma de médication

| SCHEMA DE MEDICATION                    |   |                   |     | Pharmacien Naegels 016/531216 |                |                     |       |       |         | Médecin XX |        |         |       |         |           |   |
|---|---|-------------------|-----|-------------------------------|----------------|---------------------|-------|-------|---------|------------|--------|---------|-------|---------|-----------|---|
| Nom                                     | Prénom  | Date de naissance |     | Téléphone                     |                | Schéma réalisé le : |       |       |         |            |        |         |       |         |           |   |
| X                                       | Y   | //                |     |                               |                | //                  |       |       |         |            |        |         |       |         |           |   |
| Médicaments                             | Fréquence   | Début             | Fin | Lever                         | Petit-déjeuner |                     |       | Dîner |         |            | Souper |         |       | Coucher | Remarques |   |
|   |   |                   |     |                               | Avant          | Pendant             | Après | Avant | Pendant | Après      | Avant  | Pendant | Après |         |           |   |
| Allopurinol Sandoz 100mg 100 comprimés  | 1 par jour, traitement d'entretien de la goutte       |                   |     |                               |                |                     | X     |       |         |            |        |         |       |         |           | Ne pas mâcher, avaler entier avec beaucoup de liquide (ex. eau)   |
| Burinex Leo 1 mg 30 comprimés           | 1 par jour  |                   |     |                               |                |                     | X     |       |         |            |        |         |       |         |           | Prise orale   |
| Coversyl 5 g 30 comprimés               | 1 par jour  |                   |     |                               |                |                     | X     |       |         |            |        |         |       |         |           | Prise orale   |
| Tamsulosine Sandoz 0,4 mg 90 capsules   | 1 par jour  |                   |     |                               |                |                     | X     |       |         |            |        |         |       |         |           | Avaler 1 capsule entière en position debout ou assise             |
| Colchicine Opocalcium 1 mg 20 comprimés | 1 par jour, aussi longtemps qu'indiqué par le médecin |                   |     |                               |                |                     |       |       |         |            |        |         | X     |         |           | Prise orale, pas avec du pamplemousse, arrêter en cas de diarrhée |
| Simvastatin Sandoz 40 mg 100 comprimés  | 1 par jour  |                   |     |                               |                |                     |       |       |         |            |        |         | X     |         |           | Prise orale, pas avec du pamplemousse                             |
|   |   |                   |     |                               |                |                     |       |       |         |            |        |         |       |         |           |   |

En se basant sur le schéma de médication et sur un questionnement pointu du patient, des soignants de proximité et des autres professionnels de santé, le pharmacien peut proposer les mesures convenant aux besoins du patient. Il peut s'agir d'ajuster le schéma de médication, mais aussi de proposer des outils, comme : piluliers électroniques ou non, moyens mnémotechniques, préparations de médication individuelles (PMI)/semainier, etc.

Nos collègues néerlandais ont également pu démontrer que des interventions structurées et périodiques fondées sur l'historique médicamenteux et le conseil (programme MEMO) peuvent améliorer l'observance thérapeutique chez les patients atteints d'ostéoporose, notamment (van Boven 2014).

#### 4.2.2.3.4. Enregistrement des effets indésirables

Sur base des accompagnements lors des délivrances répétées (voir plus haut) et d'un questionnement attentif du patient, le pharmacien est à même de détecter les effets indésirables du médicament. En fonction du logiciel, il est possible de les enregistrer au nom du patient. Il sera ainsi possible de surveiller et d'éviter notamment les allergies, les intolérances et autres effets indésirables.



#### 4.2.2.3.5. Clinical Decision Support Systems

Un logiciel pharmaceutique belge (Heungens 2014) a récemment développé des algorithmes qui préviennent des anomalies constatées, en fonction des données issues de la base de données de la pharmacie. Pour les patients souffrant d'ostéoporose, le logiciel peut par exemple avertir le pharmacien que le patient prend des bisphosphonates sans traitement au calcium/à la vitamine D concomittant.

#### 4.2.2.4. Décision

Les pharmaciens disposent des stratégies et outils informatiques nécessaires pour accompagner correctement les patients atteints d'ostéoporose, avec l'aide des autres professionnels de la santé.

Soulignons l'importance d'un logiciel uniformisé et performant afin d'intégrer toutes ces tâches dans la pratique pharmaceutique.

### 4.2.3. Conclusion du jury

Le pharmacien joue un rôle à divers moments de la thérapie d'un patient traité par calcium/vitamine D.

Lors de la **première délivrance**, voici les messages possibles :

- Explication à propos de l'ostéoporose et contextualisation des suppléments de calcium/vitamine D dans la thérapie.
- Vérification du dosage
- Il vaut mieux prendre le calcium avec le repas
- Les effets indésirables les plus courants sont de nature gastro-intestinale (surtout la constipation)

Lors de la **seconde délivrance et des délivrances ultérieures**, le pharmacien évalue l'observance thérapeutique du patient et les éventuels effets indésirables. À ce moment, le pharmacien peut éventuellement ajuster la thérapie en proposant une autre forme galénique, ou en adaptant le schéma de prise. Prendre ses médicaments une fois par jour favorise l'observance thérapeutique, mais répartir les prises sur toute la journée peut réduire les effets indésirables et améliorer l'absorption.

Pour pouvoir suivre l'observance thérapeutique, on recommande au pharmacien d'enregistrer chaque délivrance au nom du patient. (*Forte recommandation*) Le prix du traitement est un aspect important à prendre en compte pour l'observance thérapeutique. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé dans les frais des spécialités de calcium ou de vitamine D. Par contre, il existe bien une intervention de l'assurance obligatoire soins de santé dans les frais des préparations magistrales de calcium et/ou de colécalciférol (vitamine D3).

Les suppléments en calcium et vitamine D peuvent être à l'origine d'**interactions** avec d'autres médicaments. Pour les détecter, le pharmacien fait appel aux bases de données intégrées dans son programme de délivrance. Quand une interaction est confirmée, il prend des mesures pour l'éviter, en concertation ou non avec le prescripteur. Il est important de noter que toutes les préparations contenant du calcium ne sont pas enregistrées comme médicaments. Certaines sont considérées comme des compléments alimentaires. Il est donc possible que le logiciel ignore d'éventuelles interactions. Le pharmacien devra surveiller ces interactions d'une autre manière, en fonction du logiciel dont il dispose.



# Conclusion générale

Les connaissances actuelles concernant la vitamine D et le calcium présentent des limites et des lacunes importantes. Il incombait au jury de formuler malgré l'absence de preuves solides des recommandations en phase avec l'état actuel de la recherche et les guides de pratique des commissions d'experts.

Voici une synthèse des réponses aux questions qui ont été soumises au jury.

## **Détermination du statut en vitamine D par la mesure de la 25(OH) vitamine D**

Le dosage du taux sérique de 25(OH)D est le meilleur paramètre pour effectuer le bilan de la vitamine D (somme de la synthèse propre et de l'apport extérieur). Le dosage doit être effectué par un laboratoire qui prend part à un contrôle de qualité international. Chez les adultes, il convient de viser un *taux sérique* de 25(OH)D d'au moins de 20 ng/mL. Ce niveau est probablement suffisant pour toutes les fonctions physiologiques connues de la vitamine D.

Dans le cadre de la *prévention primaire auprès de la population générale*, il n'existe aucun avantage prouvé lié au dosage de routine de la 25(OH)D. Donc ce dépistage n'est pas recommandé sauf en cas de forme secondaire d'ostéoporose. De même, dans le cadre de la *prévention primaire chez les personnes âgées en institution*, une mesure préalable n'est pas nécessaire.

Certaines *maladies ou certains facteurs de risque* augmentent le risque de carence en vitamine D de sorte que la détermination de la 25(OH)D peut être justifiée : traitement médicamenteux de longue-durée comme certains antiépileptiques, syndromes de malabsorption, insuffisance rénale chronique et/ou hyperparathyroïdie. Si le patient reçoit des suppléments en vitamine D selon les doses recommandées, il n'est cependant pas nécessaire de réévaluer le taux de 25(OH)D.

## **Prévention de l'ostéoporose**

### **a. Administration de suppléments en vitamine D (chez l'adulte)**

Il n'existe aucune preuve de la nécessité de réaliser chez des adultes asymptomatiques une prévention primaire avec supplémentation de vitamine D. Il est prouvé qu'il faut conseiller les suppléments en vitamine D aux individus présentant un risque élevé, notamment une fracture ostéoporotique antérieure, aux personnes suspectées de présenter une carence en vitamine D (exposition insuffisante à la lumière du soleil, bypass gastrique, insuffisance rénale chronique, maladies intestinales inflammatoires chroniques) et aux patients âgés qui séjournent en maison de repos.

Si on décide de commencer un traitement à la vitamine D selon la dose recommandée, il n'est pas nécessaire de déterminer au préalable le statut de la 25(OH)D.

La dose de vitamine D recommandée par jour, dans le cadre d'une administration journalière ou hebdomadaire, est de 800 UI selon la plupart des GPC.

### **b. Administration de suppléments de calcium**

La vitamine D doit toujours être administrée avec du calcium par le truchement de la nourriture ou de suppléments. Il n'existe pas d'études de la littérature où la supplémentation en vitamine D seule a été comparée aux suppléments de vitamine D associés à du calcium. Cette recommandation repose donc sur des avis d'experts et des considérations théoriques.

Selon la plupart des GPC, la prise quotidienne de calcium recommandée est de 1.000 mg pour les femmes jusqu'à 50 ans et pour les hommes jusqu'à 70 ans. Pour les femmes à partir de 50 ans et les hommes à partir de 70 ans, la dose recommandée est de 1.200 mg par jour. Une alimentation équilibrée incluant suffisamment de produits riches en calcium - par exemple quatre portions de



produits laitiers par jour - assure en général un apport suffisant en calcium. Pour celui qui n'y arrive pas et ne peut ou ne veut pas augmenter sa prise de calcium via l'alimentation, une supplémentation en calcium peut être envisagée. En cas de prise par exemple de 2-3 portions de produits laitiers par jour, un supplément de 500 mg de calcium suffit. En cas de prise inférieure via la nourriture, une supplémentation de 1.000 mg de calcium est recommandée. Il vaut mieux prendre le calcium pendant le repas.

### **Traitement de l'ostéoporose**

Pratiquement toutes les études impliquant des bisphosphonates, des antagonistes des estrogènes (SERM), du dénosumab et du téraparatide ont été réalisées avec une administration connexe de calcium et de vitamine D. Par ailleurs, on suspecte fortement que les médicaments contre l'ostéoporose perdraient en efficacité sans ces suppléments, bien qu'il n'existe aucune preuve solide pour étayer cette théorie. C'est pourquoi on recommande une combinaison de calcium et de vitamine D.

Le jury recommande d'effectuer une anamnèse alimentaire pour évaluer l'apport alimentaire de calcium. S'il reste sous la barre des 1.000-1.200 mg journaliers, on peut se tourner vers la supplémentation.

Il ne faut mesurer le niveau de vitamine D (25(OH)D) que chez les patients atteints d'une forme secondaire d'ostéoporose avant le début du traitement, mais aussi lors du suivi. Cette détermination répétée a lieu dans le cadre du diagnostic posé par le médecin. Dans la littérature, on ne trouve aucune indication du moment où le contrôle de la vitamine D doit avoir lieu.

### **La prévention des chutes chez les personnes âgées**

Chez les personnes âgées, la cause des chutes est multifactorielle. Le calcium et la vitamine D ne constituent qu'un seul aspect dans le cadre de la prévention des chutes et des fractures. Des indications montrent qu'une évaluation de risque suivie d'une intervention multifactorielle en matière de chutes peut empêcher les chutes récurrentes. Une évaluation des différents facteurs de risque s'impose chez les patients âgés présentant un risque accru de chute.

Le jury recommande une combinaison de calcium et de vitamine D chez les personnes de plus de 70 ans institutionnalisées et/ou présentant un risque de chute accru tant pour la prévention des fractures que pour la prévention des chutes.

### **Sécurité des suppléments de calcium**

Sur la base des preuves actuellement disponibles, il n'existe aucune raison de déconseiller l'administration de suppléments en calcium/vitamine D en matière de sécurité cardiovasculaire. L'apport total journalier ne doit pas dépasser 1.400 mg de calcium élémentaire pour la plupart des personnes.

### **Rôle du pharmacien**

Le pharmacien joue un rôle à divers moments dans la thérapie d'un patient traité au calcium/à la vitamine D. Il fournit les informations nécessaires relatives à l'ostéoporose et à ces suppléments. Il suit de près l'observance thérapeutique du patient, étant donné que les suppléments ne sont souvent pas liés à une ordonnance. Il est attentif aux possibles interactions entre les suppléments et autres médicaments pris par le patient.

### **Intervention de l'assurance obligatoire soins de santé**

Sur la base des preuves disponibles, le jury est d'avis qu'il serait opportun de faire examiner l'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé dans les frais du calcium et de la vitamine D par les instances compétentes en la matière.



# Bibliographie

- (Abrahamsen and Sahota 2011) Abrahamsen B and Sahota O. Do calcium plus vitamin D supplements increase cardiovascular risk? *BMJ* 2011; 342:d2080
- (Adams 2010) Adams JS, Hewison M.– Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95, 471-478.
- (Arden 2006) Arden NK, Crozier S, Smith H, et al. Knee pain, knee osteoarthritis, and the risk of fracture. *Arthritis Rheum* 2006;55:610-5, Aug 15. DOI: 10.1002/art.22088.
- (Avenell 2014) Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:Cd000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.
- (Baeyens 2011) Baeyens H DP. Vitamine D-substitutie bij ouderen in woon- en zorgcentra : mission impossible of haalbare uitdaging ? . *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2011;67:1-7.
- (BCFI 2003) Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Geneesmiddelen en risico van vallen:[<http://www.bcfi.be/Folia/2003/F30N09E.cfm> p.]. Available from: <http://www.bcfi.be/Folia/2003/F30N09E.cfm>.
- (Bischoff 2003) H. A. Bischoff, H. B. Stahelin, W. Dick, R. Akos, M. Knecht, C. Salis, M. Nebiker, R. Theiler, M. Pfeifer, B. Begerow, R. A. Lew, and M. Conzelmann, "Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial," *J Bone Min. Res*, vol. 18, no. 2, pp. 343–351, 2003.
- (Bischoff-Ferrari 2006) H. A. Bischoff-Ferrari, E. J. Orav, and B. Dawson-Hughes, "Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial," *Arch Intern Med*, vol. 166, no. 4, pp. 424–430, 2006.
- (Bischoff-Ferrari 2009) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551-61, Mar 23. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.600.
- (Bischoff-Ferrari 2009b) H. A. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, H. B. Staehelin, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, vol. 339, p. b3692, 2009.
- (Bischoff-Ferrari 2010) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, et al. Effect of high-dosage cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:813-20, May 10. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.67.
- (Bischoff-Ferrari 2011) H. A. Bischoff-Ferrari, W. C. Willett, J. E. Orav, D. P. Kiel, and B. Dawson-Hughes, "Fall prevention with vitamin D: Clarifications needed," *BMJ*, 2011.
- (Bjelakovic 2014) Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:Cd007470. DOI: 10.1002/14651858.CD007470.pub3.
- (Boardman 2015) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:Cd002229, Mar 10. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- (Bolland 2008) Bolland MJ, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
- (Bolland 2010) Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Bmj* 2010;341:c3691. DOI:



10.1136/bmj.c3691.

(Bolland 2011) Bolland MJ, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.

(Bolland 2014) Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4265-72, Nov. DOI: 10.1210/jc.2014-2562.

(Bolland 2014) M. J. Bolland, A. Grey, and I. R. Reid, "Differences in overlapping meta-analyses of vitamin D supplements and falls," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 11, pp. 4265–72, Nov. 2014.

(Bolland 2015) Bolland MJ, et al. Calcium supplements increase risk of myocardial infarction. *J Bone Miner Res* 2015; 30:389-390.

(Bouillon 2013) Bouillon R, van Schoor NM, Gielen E et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1283-E1304.

(Bouillon 2015a) Bouillon R. Calcium en Vitamine D : richtlijnen omtrent de juiste toepassing in de klinische praktijk. Réunion de consensus INAMI 28 mai 2015.

(Bouillon 2015b) Bouillon R: Chapter 59, Vitamin D, in *Endocrinology, Adult and pediatric*, 7th edition, Eds Jameson, De Groot et al, Elsevier, 2015 p 1018- 1037,

(Broe 2007) Broe KE, Chen TC, Weinberg J, et al. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-9, Feb. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x.

(Bronner 1999) F. Bronner, D. Pansu, Nutritional aspects of calcium absorption, *J. Nutr.* 1999, 129: 9-12

(Brunel 2013) Brunel E, Schnitzler M, Foidart-Dessalle M, et al.– A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Trial to Assess the Impact of a Monthly Administration of 50,000 IU of Vitamin D3 for 6 Months on Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in Healthy Young Adults. *Int J Endocrinol*, 2013, 652648.

(Bruyere 2007) O. Bruyere, O. Malaise, A. Neuprez, J. Collette, and J. Y. Reginster, "Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 23, no. 8, pp. 1939–1944, 2007.

(Bruyère 2015) Bruyère O. Rôle de la vitamine D dans la prévention des chutes et des lésions liées aux chutes chez les personnes âgées. Réunion de consensus INAMI 28 mai 2015.

(Burleigh 2007) E. Burleigh, J. McColl, and J. Potter, "Does vitamin D stop inpatients falling? A randomised controlled trial.," *Age Ageing*, vol. 36, no. 5, pp. 507–13, Sep. 2007.

(Cameron 2012) Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:Cd005465. DOI: 10.1002/14651858.CD005465.pub3.

(Cauley 2013) Cauley J, et al. Calcium Plus Vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: The Women's Health Initiative. *J Women's Health* 2013;22:915-29.

(Cavalier 2014) Cavalier E, Lukas P, Crine Y, et al.– Evaluation of automated immunoassays for 25(OH)-vitamin D determination in different critical populations before and after standardization of the assays. *Clin Chim Acta* 2014, 431, 60-65.

(Cavalier 2015) Cavalier E. Détermination sérique de la vitamine D. Réunion de consensus INAMI 28 mai 2015.

(CBIP 2013) Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. *Folia Pharmacotherapeutica*



2013;40:10-11.

(CBO 2011) CBO. Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie. derde herziening. 2011.

(Chapuy 1992) Chapuy MC, Arlot ME, DuBoeuf F et al Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.

(Chapuy 2002) M. C. Chapuy, R. Pamphile, E. Paris, C. Kempf, M. Schlichting, S. Arnaud, P. Garnero, and P. J. Meunier, "Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study.," *Osteoporos. Int.*, vol. 13, no. 3, pp. 257–64, Mar. 2002.

(CMPH 2007) Committee for Medicinal Products for Human use (CMPH). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003405.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003405.pdf) 2007.

(Compston 2013) Compston J, Bowring C, Cooper A et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013; 75: 392-6

(de Gier 2013) de Gier J. et al., *Handboek farmaceutische patiëntenzorg*, 2013, p 129-136

(Dickinson 2006) Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, et al. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:Cd004639. DOI: 10.1002/14651858.CD004639.pub2.

(Duquet 2014) Duquet N., Osteoporose: behandeling en farmaceutische zorg, *Farmaceutisch Tijdschrift*, juni 2014, p. 12-22

(Durnez 2015) Durnez A, Bouillon R. Calcium and Vitamin D. Introduction. Réunion de consensus INAMI 28 mai 2015.

(Eastell 2014) Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al.– Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99, 3570-3579.

(El-Fuleihan 2015) El-Fuleihan et al, *J Bone Miner Res*. 2015 May 7. doi: 10.1002/jbmr.2536. [Epub ahead of print].

(FAGG 2009) Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (FAGG), *Gids voor de goede officinale farmaceutische praktijken*, 2009, p. 20-23

(Farmaka Geneesmiddelenbrief 2015) *Farmaka Geneesmiddelenbrief*. Deprescribing deel 2. 2015;22:31-35.

(Ferguson 2014) Ferguson JH, Chang AB.– Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 5, CD007298.

(Francis 2014) Francis RM, Aspray TJ, Bowring CE, Fraser WD et al. National Osteoporosis Society practical clinical guideline on vitamin D and bone health. *Maturitas*. 2015 Feb;80(2):119-21. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.11.018. Epub 2014 Nov 27. No abstract available. PMID:25510660

(Gallagher 2012) Gallagher JC, Sai A, Templin T et al. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 425-37.

(Gillespie 2012) Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:Cd007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub3.

(Graafmans 1996) Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, et al. Falls in the elderly: a prospective study



of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996;143:1129-36, Jun 1.

(Haute Autorité de Santé 2012) Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins Maladie Rénale Chronique de l'adulte.

(Health Base 2013/2014) Health Base, Commentaren Medicatiebewaking, 2013/2014, p. 1-3

(Heaney 1989) Heaney RP, Smith KT, Recker RR, Hinders SM. Meal effects on calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 1989;49:372-6.

(Heungens 2014) Heungens G., Een computer geassisteerd zorgprogramma voor gebruikers van methotrexaat, Abstractbook, Third Belgian Pharmaceutical Care Symposium, 2014, p. 51

(HGR NL 2012) Health Council of the Netherlands. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. 2012.

(Holick 2011) Holick et al *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30

(Holick 2012) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.– Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97, 1153-1158.

(Hsia 2007) Hsia J, et al. Calcium/Vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-54.

(ICSI 2013) Florence R AS, Benedict L, Compo R, Jensen A, Kalogeropoulou D, Kearns A, Larson S, Mallen E, O'Day, K PA, Webb B. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Updated July 2013. Institute for Clinical Systems Improvement 2013.

(IOM 2011a) IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011.

(IOM 2011b) Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-52, Apr. DOI: 10.1210/jc.2011-2218.

(Jackson 2006) Jackson RD, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.

(Jadoul 2006) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al.– Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006, 70, 1358-1366.

(Kalyani 2010) R. R. Kalyani, B. Stein, R. Valiyil, R. Manno, J. W. Maynard, and D. C. Crews, "Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis.," *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 58, no. 7, pp. 1299-310, Jul. 2010.

(Kaufman 2015) Kaufman JM. Veilige toediening van calciumsupplementen. Zijn calciumsupplementen veilig voor hart en bloedvaten? Réunion de consensus INAMI 28 mai 2015.

(KDIGO 2009) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD work group KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009, 6, S1-S130.

(Khosla 2009) Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *The New England Journal of Medicine* 2009;361:818-819.

(KNMP 2014) KNMP, Informatorium Medicamentorum, 2014, p. 969-971

(LaCroix 2009) LaCroix AZ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Calcium – Vitamin D Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:559-67.

(Latham 2003) Latham NK, Anderson CS, Lee A, et al. A randomized, controlled trial of quadriceps



resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* 2003;51:291-9, Mar.

(Law 2006) Law M, Withers H, Morris J, et al. Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing* 2006;35:482-6, Sep. DOI: 10.1093/ageing/afj080.

(LeBlanc 2015) E. S. LeBlanc and R. Chou, "Vitamin D and Falls-Fitting New Data With Current Guidelines.," *JAMA Intern. Med.*, Mar. 2015.

(Lewis 2011) Lewis JR, et al. Calcium Supplementation and the risks of atherosclerotic disease in older women: Results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Mineral Research* 2011;26:35-41.

(Lewis 2014) Lewis JR, et al. The effects of 3 years of calcium supplementation on common carotid artery intimal medial thickness and carotid atherosclerosis in older women: an ancillary study of the CAIFOS randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2014;29:534-41.

(Lewis 2015) Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015;30:165-75, Jan. DOI: 10.1002/jbmr.2311.

(Lewis 2015b) Lewis JR, et al. Response to "Calcium supplements increase risk of myocardial infarction". *J Bone Miner Res* 2015b; 30:391-392

(Li 2012) Li K et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Heart* 2012;98:920-925

(Lips 1988) Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC et al The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 644-9

(Lips 2015) Lips P. Calcium and vitamin D for the prevention of fractures. Réunion de consensus INAMI 28 mai 2015.

(Lopez-Torres 2011) Lopez-Torres Hidalgo J. Prevention of falls and fractures in old people by administration of calcium and vitamin D, randomized clinical trial. *BMC Public Health* 2011;11:910. DOI: 10.1186/1471-2458-11-910.

(Manson 2010) Manson JE, et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. *Menopause* 2010;17:683–91.

(Mao 2013) Mao PJ, et al. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2013;169(2):106–11

(Michael 2010) Y. L. Michael, E. P. Whitlock, J. S. Lin, R. Fu, E. A. O'Connor, and R. Gold, "Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force.," *Ann. Intern. Med.*, vol. 153, no. 12, pp. 815–25, Dec. 2010.

(Michaelsson 2013) Michaelsson K, Melhus H, Warensjo Lemming E, et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2013;346:f228

(Murad 2011) Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2997-3006, Oct. DOI: 10.1210/jc.2011-1193.

(Naegels 2015) Naegels M. Hoe kan de apotheker (van een open officina) de toediening van vitamin D en calciumsupplementen optimaal begeleiden? Réunion de consensus INAMI 28 mai 2015.

(NICE 2013) National Institute For Health and Care Excellence. Assessment and prevention of falls in



older people. Clinical guidance CG 161. 2013.

(Paik 2014) Paik JM, et al. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. *Osteoporosis Int* 2014;25:2047-56

(Pfeifer 2000) M. Pfeifer, B. Begerow, H. W. Minne, C. Abrams, D. Nachtigall, and C. Hansen, "Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women," *J Bone Min. Res*, vol. 15, no. 6, pp. 1113–1118, 2000.

(Pfeifer 2009) M. Pfeifer, B. Begerow, H. W. Minne, K. Suppan, A. Fahrleitner-Pammer, and H. Dobnig, "Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals," *Osteoporos Int*, vol. 20, no. 2, pp. 315–322, 2009.

(Reid 2006) Reid IR, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-8

(Reid 2011) Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, et al. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int* 2011;22:1649-58, Jun. DOI: 10.1007/s00198-011-1599-9.

(Reid 2015) Reid IR. Efficacy, effectiveness and side effects of medications used to prevent fractures *J Intern Med* 2015; doi 10.1111/joim.12339.

(Rizzoli 2013) Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al.– Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013, 29, 305-313.

(Rizzoli 2014) Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, et al.– The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* 2014, 79, 122-132.

(Rizzoli 2015) Rizzoli R. Calcium : prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose et des fractures. Réunion de consensus INAMI 28 mai 2015.

(Ross 2011) Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al.– The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96, 53-58.

(Sanders 2010) Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;303:1815-22, May 12. DOI: 10.1001/jama.2010.594.

(Sohl 2014) Sohl E, Heymans MW, de Jongh RT et al. Prediction of vitamin D deficiency by simple patient characteristics. *Am J Clin Nutr* 2014; 99: 1089-95.

(Theodoratou 2014) Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Bmj* 2014;348:g2035. DOI: 10.1136/bmj.g2035.

(Thienpont 2012) Thienpont LM, Stepman HC, Vesper HW.– Standardization of measurements of 25-hydroxyvitamin D3 and D2. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012, 243, 41-49.

(Trivedi 2003) Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj* 2003;326:469, Mar 1. DOI: 10.1136/bmj.326.7387.469.

(USPSTF screening 2014) LeFevre ML. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2014, Nov 25. DOI: 10.7326/M14-2450.



(USPSTF supplementation 2013) U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Vitamin D and Calcium to Prevent Fractures: Preventive Medication. *Ann Intern Med* 2013;158:691-6.

(Uusi-Rasi 2012) K. Uusi-Rasi, P. Kannus, S. Karinkanta, M. Pasanen, R. Patil, C. Lamberg-Allardt, and H. Sievänen, "Study protocol for prevention of falls: a randomized controlled trial of effects of vitamin D and exercise on falls prevention.," *BMC Geriatr.*, vol. 12, p. 12, Jan. 2012.

(Valdiviezo 2013) Valdiviezo C, Lawson S, Ouyang P. An update on menopausal hormone replacement therapy in women and cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:148-55, Apr. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835ed58b.

(VAN 2015) Vlaams Apotheek Netwerk (VAN), nieuwsbrief april 2015

(van Boven 2014) van Boven J. et al., Medication Monitoring and Optimization: a targeted pharmacist program for effective and cost-effective improvement of chronic therapy adherence, *JMC*, P 2014, p. 786-792

(Van de Castele 2015) Van de Castele M. Chiffres sur l'utilisation du calcium et de la vitamine D. Réunion de consensus INAMI 28 mai 2015.

(van der Velde 2014) Robert Y. van der Velde et al., Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice, *Food & Nutrition Research* 2014, 58: 21796

(Van Hemelrijck 2013) Van Hemelrijck M, et al Calcium intake and serum concentration in relation to risk of cardiovascular death in NHANES III. *PLoS ONE* 2013; 8(4): e61037.

(van Mierlo 2006) van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, et al. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2006;20:571-80, Aug. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002038.

(Van Schoor 2014) Van Schoor Nm, Knol DL, Deeg DJ et al. Longitudinal changes and seasonal variations in serum 25-hydroxyvitamin D levels in different age groups: results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1483-91.

(Vlaeyen 2015) Vlaeyen E, Coussement J, Leysens G, et al. Characteristics and effectiveness of fall prevention programs in nursing homes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:211-21, Feb. DOI: 10.1111/jgs.13254.

(Wallace 2011) Wallace RB, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative randomized controlled trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:270-277

(Wang 2010) Wang TK, et al. Relationships between vascular calcification, calcium metabolism, bone density, and fractures. *J Bone Miner Res* 2010;25:2777-85.

(Xiao 2013) Xiao Q, et al. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *JAMA Intern Med* 2013;1-8

(Yasothan 2008) Yasothan U et al. Osteoporosis: overview and pipeline. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008;7:725-726.

(Zarca 2014) Zarca K, Durand-Zaleski I, Roux C, et al.– Cost-effectiveness analysis of hip fracture prevention with vitamin D supplementation: a Markov micro-simulation model applied to the French population over 65 years old without previous hip fracture. *Osteoporos Int* 2014, 25, 1797-1806.