



INAMI

Réunion de consensus - 28 mai 2015

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



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE  
DE LA LITTÉRATURE



**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE  
MALADIE-INVALIDITÉ  
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**  
Comité d'évaluation des pratiques  
médicales en matière de médicaments

## L'USAGE RATIONNEL DU CALCIUM ET DE LA VITAMINE D

Revue systématique de la  
littérature scientifique:  
document de synthèse

### **Réunion de consensus**

28 mai 2015

Auditoire Lippens (Bibliothèque Royale)

Bruxelles

Cette analyse de la littérature a été effectuée par la KULeuven et la vzw Farmaka asbl et a été supervisée par un comité de lecture.

### **Chercheurs**

Dominique Boudry MD, *vzw Farmaka asbl*  
Liesbeth Christiaens MD, *vzw Farmaka asbl*  
Bérengère Couneson, PharmD, *KULeuven*  
Gert Laekeman, professor, PhD, PharmD, *KULeuven*  
Geert Vergrote, professor, PD, *KH st Lieven Gent et KULeuven*

### **Comité de lecture**

Dr. André Crismer, *Université de Liège*  
Prof. Jean-Michel Dogné, *Université de Namur*  
Prof. Jean-Pierre De Vogelaer, *Université catholique de Louvain*  
Dr. Hilde Baeyens, *AZ Alma*

### **Secrétariat et informatique**

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

### **Traduction**

Translations De Coene - Thysebaert  
Farmaka

# Table des matières

<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>3</b>
<b>ABRÉVIATIONS</b>	<b>5</b>
<b>1 MÉTHODOLOGIE</b>	<b>6</b>
1.1 INTRODUCTION ET FORMULATION DE LA QUESTION	6
1.1.1 Questions du jury	6
1.1.2 Mission du groupe de recherche bibliographique	7
1.2 STRATÉGIE DE RECHERCHE	11
1.2.1 Principes de recherche systématique	11
1.2.2 Détails concernant la stratégie de recherche	12
1.3 PROCÉDURE DE SÉLECTION	13
1.4 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES DISPONIBLES	14
1.5 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS D'ÉTUDE	17
<b>2 RÉFLEXIONS CRITIQUES DU COMITÉ DE LECTURE ET DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>18</b>
2.1 POPULATION	18
2.2 INTERVENTIONS	19
2.3 RÉSULTATS	20
2.4 MÉTHODOLOGIE ET QUALITÉ DES ÉTUDES	21
2.5 GUIDELINES	21
2.6 AUTRES CONSIDÉRATIONS	22
<b>3 GUIDES DE PRATIQUE</b>	<b>23</b>
3.1 INFORMATIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LES GUIDES DE PRATIQUE	23
3.1.1 Guides de pratique sélectionnés	23
3.1.2 Niveaux de preuve – Grades de recommandation	23
3.1.3 Population – intervention – critères de jugement	27
3.1.4 Groupe de développement – groupe cible	29
3.1.5 Score Agree II	29
3.1.6 Méthode de transcription des recommandations et notes	30
3.2 RÉSUMÉ DES GUIDES DE PRATIQUE	30
3.2.1 Screening, mesures, suivi	30
3.2.2 Définition de la carence en vitamine D, des valeurs seuils et des valeurs cibles en vitamine D	31
3.2.3 Vitamine D/calcium et ostéoporose/fractures	31
3.2.4 Prévention des chutes chez la personne âgée	34
3.2.5 Sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium	35
3.2.6 Suivi de la vitamine D et du calcium par le pharmacien	35
<b>4 CONCLUSIONS DES TABLEAUX DE PREUVES</b>	<b>36</b>
4.1 CALCIUM ET VITAMINE D EN PRÉVENTION DES FRACTURES	36
4.1.1 Calcium versus placebo ou versus absence de traitement	36
4.1.2 Vitamine D versus placebo ou absence de traitement	38
4.1.3 Vitamine D versus calcium	40
4.1.4 Vitamine D plus calcium versus placebo ou absence de traitement	42
4.1.5 Vitamine D plus calcium versus calcium	45
4.2 CALCIUM ET VITAMINE D EN PRÉVENTION DES CHUTES	47
4.2.1 Vitamine D <sub>3</sub> versus placebo	47
4.2.2 Vitamine D <sub>3</sub> plus Calcium versus placebo	47
4.2.3 Vitamine D <sub>3</sub> plus Calcium versus Calcium	50

4.2.4	<i>Différents schémas posologiques de vitamine D.....</i>	52
4.2.5	<i>Vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autres traitements .....</i>	56
4.2.6	<b><i>Éléments apportés par d'autres méta-analyses renseignées par le comité de lecture.....</i></b>	59
4.3	CALCIUM ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE .....	61
<b>5</b>	<b>ANNEXE: STRATÉGIE DE RECHERCHE .....</b>	<b>65</b>
	SEARCH IN THE COCHRANE LIBRARY.....	65
	SEARCH IN PUBMED .....	65
<b>6</b>	<b>REFERENCES .....</b>	<b>66</b>

## Abréviations

1, 25(OH)<sub>2</sub> D = 1, 25-dihydroxyvitamine D  
25(OH)D = 25-hydroxy-vitamine D  
AVC = accident vasculaire cérébral  
BMD = bone mineral density (Densité Minérale Osseuse)  
CHD = coronary heart disease (pathologie coronarienne)  
CI = confidence interval (Intervalle de Confiance – IC)  
CV= cardiovasculaire (cardiovasculaire)  
DB = Double blind (en double aveugle)  
DMO = densité minérale osseuse (BMD)  
HR = hazard ratio (rapport de hasards)  
HRT = Hormone replacement therapy (traitement hormonal substitutif)  
IM = infarctus du myocarde  
IMC = Indice de masse corporelle (BMI)  
ITT = intention to treat analysis (analyse en intention de traiter)  
MA = meta-analysis (méta-analyse)  
MI = Myocardial infarction (infarctus du myocarde)  
MC = Multiple center (multicentrique)  
n = number of patients (nombre de patients)  
NA = not applicable (non applicable)  
NS= non statistically significant (statistiquement non significatif)  
OR = odds ratio (rapport de cotes)  
PL = placebo  
PTH= parathyroid hormone (hormone parathyroïdienne)  
PTS = patients  
RCT = Randomized controlled trial (Etude ou Essai Contrôlé(e) Randomisé(e))  
RR = relative risk (Risque Relatif)  
SC = single center (unicentrique)  
SD = standard deviation (deviation standard)  
SS = statistically significant (Statistiquement Significatif)  
THR = traitement hormonal de substitution  
Vit = vitamine

# 1 Méthodologie

## 1.1 Introduction et formulation de la question

Cette recherche de la littérature a été exécutée en préparation à la conférence de consensus sur 'L'usage rationnel du calcium et de la vitamine D' qui se déroulera le 28 mai 2015.

### 1.1.1 Questions du jury

Les questions du jury ont été formulées par le comité d'organisation de la CEM de la façon suivante :

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

##### 1. Preventie van osteoporose en broosheidsfracturen

###### 1.1. Vitamine D (25OH 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 calciques**

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 ?

#### **1.1.2 Mission du groupe de recherche bibliographique**

Le comité d'organisation a ainsi délimité la mission pour la recherche dans la littérature :

- Discussion de certains guides de pratique en rapport avec les questions du jury numéros 1-7, 9-13.
- Rechercher les synthèses méthodiques, les méta-analyses et les études randomisées et contrôlées (RCT) évaluant l'intérêt de la vitamine D ou de suppléments calciques sur un certain nombre de critères liés à l'os. Ces critères sont: les fractures (de hanche, des vertèbres et non vertébrales) et les chutes.
- Rechercher les synthèses méthodiques, les méta-analyses et les études randomisées et contrôlées (RCT) évaluant les risques cardiovasculaires liés à l'administration de suppléments calciques.

##### **1.1.2.1 Populations**

Les populations suivantes doivent être évaluées:

- personnes âgées avec ou sans ostéoporose, institutionnalisées ou non, dans les pays industriels

Sont exclus de cette recherche de la littérature :

- les enfants
- les femmes enceintes
- les patients avec une ostéoporose secondaire
- les patients en pays de développement
- les populations de patients dans lesquelles 100% de ces patients prennent un autre médicament influençant le métabolisme osseux

### **1.1.2.2 Interventions**

Seuls les produits ayant une indication enregistrée en Belgique et pertinents pour la première ligne de soins sont pris en considération. En Belgique, seul le colécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>) est utilisé en première ligne de soins. D'autres formes de vitamine D sont disponibles (tel le calcitriol) mais elles sont réservées à une utilisation pour certains diagnostics spécifiques.

Pour le calcium, nous avons évalués tous les sels calciques.

Les interventions suivantes sont évaluées :

- Vitamine D<sub>3</sub> seule
- Calcium seul
- Associations de vitamine D<sub>3</sub> et de calcium
- 

Les comparaisons suivantes sont évaluées :

- Vit D<sub>3</sub> versus placebo
- Vit D<sub>3</sub>+ Calcium versus placebo
- Vit D<sub>3</sub>+ Calcium versus Calcium
- Vit D<sub>3</sub> + Calcium versus vit D<sub>3</sub>
- Calcium versus placebo

### **1.1.2.3 Critères de jugement**

Les critères d'évaluation suivants doivent être extraits des RCT pour les médicaments mentionnés ci-dessus:

- Mortalité de toute cause
- Fractures (de la hanche, vertébrale, non vertébrale, toute fracture)
- Chutes (nombre de chutes, nombre de patients avec chute)

Pour le calcium, un critère de jugement supplémentaire est évalué :

- Evènements cardiovasculaires (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde).

### **1.1.2.4 Critères pour la sélection des études**

- Tous types d'études
  - Concordance entre la question abordée dans la publication et la question de recherche dans la littérature
  - Mention de critères de jugement cliniquement pertinents
  - Diverses publications ont été exclues pour des raisons pratiques:
    - publications non disponibles en bibliothèque en Belgique
    - publications dans des langues autres que Néerlandais, Français, Allemand et Anglais

- RCT
  - De préférence en double aveugle mais acceptation d'un simple aveugle pour des critères forts tels que les fractures
  - Suivi minimal d'un an
  - Nombre minimum de participants : minimum 40 par bras d'étude. Dans les études à bras multiples, nous avons regardé le nombre de participants dans les comparaisons qui étaient pertinentes pour cette revue de la littérature.
  - Essais de phase III (aucun essai de phase II)

Les études d'observation n'ont pas été retenues.

### 1.1.2.5 Guides de Pratique Clinique (GPC)

Uniquement les GPC mentionnant des niveaux de preuves / recommandations.

Uniquement les GPC publiés à partir de 2009.

Les GPC ont été sélectionnés en concertation avec le comité d'organisation et sur base de leur pertinence pour la situation belge.

Un résumé comparatif des points communs et des contradictions entre ces GPC sera présenté.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera aussi si le guide de pratique clinique a été réalisé en collaboration avec d'autres professions paramédicales (pharmaciens, infirmiers,...) ou des représentants de patients, et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Chaque GPC sera évalué sur base de la Grille AGREE, avec une attention particulière pour les preuves scientifiques sur lesquelles reposent les niveaux de preuves et de recommandations. Pour évaluer la rigueur d'élaboration des GPC, les guides de pratique ont été évalués pour le domaine « Rigueur d'élaboration » de la Grille AGREE II. Des informations plus détaillées peuvent être trouvées sur <http://www.agreetrust.org/>.<sup>8</sup>

Le tableau 1 résume les éléments qui sont évalués dans la Grille AGREE II pour ce domaine.<sup>8</sup>

Item	Rigour of development
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

**Table 1. Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agreellscore.**

Le score des domaines est calculé en additionnant les scores des différents éléments du domaine et en transformant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine.

Le score du domaine “Rigueur d’élaboration” peut être employé pour évaluer les méthodes utilisées dans l’élaboration des GPC, mais la prudence reste de mise car ce score contient aussi une appréciation subjective et il est donc sujet à discussions. Dans le chapitre sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés pour chaque GPC.

## 1.2 Stratégie de recherche

### 1.2.1 Principes de recherche systématique

En procédant par paliers, nous avons fait une recherche systématique de la littérature pertinente.

- Dans un premier temps, nous avons consulté les sources qui utilisent les données provenant de synthèses méthodiques, de méta-analyses et d'études originales et qui, en plus, les commentent, comme Clinical Evidence. Nous avons consulté les guides de pratique clinique (guidelines) à la recherche de références pertinentes supplémentaires.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure dans des bases de données EBM fiables (NICE, AHRQ, the Cochrane Library,...) qui fournissaient des réponses à nos questions de recherche. Quant aux sujets pour lesquels nous n'avons trouvé aucune synthèse méthodique de cette manière, nous avons effectué une recherche dans Pubmed par le biais d'une chaîne de recherche (voir annexe) en utilisant comme limite « systematic reviews ». Une ou plusieurs synthèse(s) méthodique(s) ont été sélectionnées comme document de base. A partir de celles-ci, des références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement.
- Dans un troisième temps, nous avons recherché de façon systématique les études randomisées et contrôlées (RCTs), les méta-analyses et synthèses méthodiques plus petites, parues après la date de recherché dans les synthèses méthodiques sélectionnées.

Les *banques de données électroniques* suivantes ont été consultées:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Des recherches manuelles ont été effectuées à partir d'autres sources : les références bibliographiques données dans les publications pertinentes sur le sujet, l'index des publications disponibles à la bibliothèque de vzw Farmaka asbl, particulièrement des revues indépendantes qui sont membres de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins) telles que le Geneesmiddelenbulletin (Pays-Bas), les Folia Pharmacotherapeutica (Belgique), la Revue Prescrire (France), Drug & Therapeutics Bulletin (Royaume-Uni), Therapeutics Letter (Canada), Formul R/info (Belgique), Arzneimittelbrief (Allemagne),....

Les guides de pratique clinique ou *recommandations de bonne pratique* ont été recherchés au départ des liens vers les « evidence-based guidelines », disponibles sur le site web de vzw Farmaka asbl ([www.farmaka.be](http://www.farmaka.be)) et sur le site web du CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)). Ces sites comportent des liens vers des guides de pratique nationales et internationaux les plus consultés, ainsi que des liens vers des 'moteurs de recherche de GPC', tels que la National Guideline Clearinghouse et G-I-N.

## 1.2.2 Détails concernant la stratégie de recherche

Les synthèses méthodiques ou méta-analyses suivantes ont été sélectionnées en tant que document source:

### Vitamine D et fractures

Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and Vitamin D Analogues for Preventing Fractures Associated with Involuntal and Post-Menopausal Osteoporosis. 2012 *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD000227. (search date November 2012)<sup>9</sup>

### Calcium et fractures

Tang, Benjamin M P, Guy D Eslick, Caryl Nowson, Caroline Smith, and Alan Bensoussan. 2007. "Use of Calcium or Calcium in Combination with Vitamin D Supplementation to Prevent Fractures and Bone Loss in People Aged 50 Years and Older: A Meta-Analysis." *Lancet* 370 (9588) (August 25): 657–66. doi:10.1016/S0140-6736(07)61342-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720017>. (search date January 2007)<sup>10</sup>

### Vitamine D, calcium et chutes

- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for Preventing Falls in Older People Living in the Community. 2012. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 9 (January): CD007146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972103>. (search date March 2012)<sup>11</sup>

- Cameron, I.D., et al., *Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **12**: p. Cd005465. (search date March 2012)<sup>12</sup>

### Calcium et mortalité/risque cardiovasculaire

- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of Calcium Supplements on Risk of Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Meta-Analysis. 2010. *BMJ (Clinical Research Ed.)* (search date march 2010)<sup>13</sup>

- Lewis, J.R., 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**(1): p. 165-75.<sup>14</sup>

Afin de retrouver les RCTs parues après la date de recherche dans les publications ci-dessus, une recherche systématique a été exécutée dans Pubmed. La stratégie de recherche est disponible dans l'annexe.

### **1.3 Procédure de sélection**

Trois chercheurs ont effectué la sélection des références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences ont été résolues en consensus après discussion. Nous avons effectué une première sélection des références sur base du titre et de l'abstract. Lorsque le titre ou l'abstract ne donnait pas une réponse suffisamment concluante pour une inclusion, nous avons recherché et analysé la publication. Le chapitre 1.1.2 mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion pour les différents types d'études et décrit les populations pertinentes, les interventions, les critères d'évaluation et les critères des études.

## 1.4 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Afin d'évaluer la qualité des preuves disponibles, nous avons utilisé le système GRADE. Dans d'autres systèmes qui attribuent des « niveaux de preuves », les méta-analyses sont souvent jugées comme représentant le plus haut niveau de preuve. Par contre, GRADE n'évalue que la qualité des études originales. La sommation ou non des résultats dans la méta-analyse n'a pas d'importance pour la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Cela signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement pour chacune des études.

Le système GRADE<sup>15-17</sup> évalue les points suivants :

<b>Study design</b>		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
<b>Study quality</b>		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>		- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>		- 1	Imprecise or sparse data
<b>Publication bias</b>		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Dans cette recherche de la littérature, l'item « publication bias », n'est pas coté et le système GRADE a été appliqué uniquement aux RCT. Cette version adaptée du système GRADE évalue donc les points suivants:

<b>Study design</b>		+ 4	RCT
<b>Study quality</b>		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>		- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>		- 1	Imprecise or sparse data
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Lors de l'évaluation des différents items, nous avons suivi la méthode de travail suivante:



### **Study design (Dessin ou protocole d'étude)**

Seules des RCT sont reprises dans cette recherche dans la littérature.

### **Study quality (Qualité méthodologique de l'étude)**

Pour évaluer la qualité méthodologique des RCT, nous avons pris en compte les critères suivants :

- **Randomisation** : si la méthode permettant de générer une séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créé par ordinateur, pile ou face, etc...) ou inadéquate (alternance, date de naissance, numéro d'hôpital, etc.) ?
- **Secret de l'attribution**: Si la méthode d'attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale, etc.) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées, etc.) ?
- **Mise en aveugle** : Qui a été mis en aveugle ? Participants/-chercheurs/évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif, etc.) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo) ?
- **Données manquantes pour les critères de jugement** : Suivi, description des exclusions et abandons, ITT.
- **Notification sélective pour les différents critères de jugement**

Si une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée, la qualité des études incluses était évaluée. L'évaluation GRADE ne prend pas en compte la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement la qualité des RCT incluses dans la méta-analyse/synthèse méthodique.

#### **Application dans GRADE:**

Des points étaient déduits si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque élevé de biais pour un critère de jugement spécifique.

Par exemple :

- La non-mise en aveugle des participants ne réduira pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement 'mortalité', mais réduira la validité lors de la prise en compte d'un critère de jugement subjectif tel que la douleur ; dès lors, un point sera déduit pour le critère de jugement 'douleur'.
- Un suivi faible en l'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais, de sorte qu'un point sera déduit dans un tel cas.

### **Consistency (Concordance)**

Une bonne « consistency » signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou convergent. S'il n'y a qu'une étude disponible, « consistency » ne peut être évalué. Ceci est mentionné dans le rapport de synthèse comme « NA » (not applicable).

La « Consistency » est évaluée par le groupe bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, les critères suivants ont été pris en compte :

- Signification statistique
- La direction de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte: si par exemple un effet statistiquement significatif est obtenu dans 3 études et est confirmé dans 2 autres études par un résultat dans la même direction mais non significatif statistiquement, alors ces résultats sont appelés « concordants ».

- Pertinence clinique: si par exemple 3 études trouvent une différence non significative et une 4<sup>e</sup> étude trouve un résultat statistiquement significatif, mais peu pertinent cliniquement, ces résultats sont appelés « concordants ».

### **Directness (extrapolabilité)**

Ceci concerne le pouvoir d'extrapoler les données vers la population réelle (validité externe). Donc, des points peuvent être déduits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe contrôle ou les critères de jugement en question ne sont pas pertinents. Un point est également déduit en cas de comparaisons indirectes.

### **Imprecision (manque de précision)**

Si des synthèses méthodiques ou méta-analyses sont incluses, reprenant à leur tour des études comptant moins de 40 patients par bras d'étude (pour une étude de permutation : moins de 40 patients pour l'étude complète), 1 point est alors déduit pour cause « d'imprécision ».

Pour les méta-analyses et lorsqu'il n'y a qu'une seule étude : un point est déduit en cas de puissance insuffisante (dépend aussi de la taille de l'échantillon).

### **Appliquer le système GRADE quand il y a de nombreuses études évaluant le même critère de jugement**

Des points sont déduits uniquement si les erreurs méthodologiques influencent fortement le résultat. Si, par exemple, 1 étude de mauvaise qualité confirme les avis de 2 grandes études de bonne qualité, aucun point n'est déduit.

Pour davantage d'informations, veuillez consulter le site <http://www.gradeworkinggroup.org><sup>16</sup>

## 1.5 Résumé des résultats d'étude

Le rapport complet comprend par question de recherche :

- Un résumé (exhaustif) des guides de pratique et des manuels sélectionnés
- Les tableaux de preuves (en anglais) des synthèses méthodiques et/ou des RCT sur lesquelles se basent les réponses
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (en anglais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Le rapport de synthèse comprend par question de recherche :

- Un résumé (abrégé) des guides de pratique et des manuels sélectionnés
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (français / néerlandais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées lors de discussions entre les auteurs de la recherche de la littérature et le comité de lecture du groupe bibliographique.

## 2 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

### 2.1 Population

La majorité des études cliniques à lieu sur des femmes âgées, post-ménopausées, certaines vivant dans la communauté 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-ménopausale, 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 variance 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 populations plus âgée, mais il y a beaucoup d'hétérogénéité entre les ages inclus dans les études. Il y a souvent une limite inférieure à 50 ans, ou à la ménopause, mais au delà de ça les études couvrent une large fourchette d'ages. 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 ceux qui vivent dans la collectivité et ceux en maison de repos devient importante. Certaines interventions qui n'ont pas d'effet sur les personnes vivant en collectivité semblent avoir un effet sur ceux en maison de repos.

Une dernière remarque concernant l'age est que la santé osseuse chez la personne âgée dépend directement de la santé osseuse à une age 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 poly-médicamentée. 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<sup>18</sup>. Un exemple typique de cela est les benzodiazépines, et il est utile de préciser qu'une réduction de la prescription de benzodiazépines est aussi une intervention possible pour prévenir les chûtes. Certains médicaments ont aussi des effets sur les taux de vitamine D, comme les thérapies anticonvulsives, et encore d'autres médicaments pourraient augmenter le risque de fracture (par exemple les IPPs). Ces médicaments constituent parfois un critère d'exclusion, mais pas toujours.

Les personnes qui prennent des médicaments avec un effet sur l'os (thérapie hormonale de remplacement, modulateur sélectif des récepteur d'œstrogènes, etc.) sont souvent exclu des études, sauf dans certains cas comme l'étude "Women's Health Initiative". Cette dernière est une des plus larges études et est souvent référée ou incluses dans les méta-analyses. Cela augment 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 l'évidence pour la prévention primaire ou 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 sont en général placés sous un traitement pour renforcer la santé osseuse, 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<sup>2</sup>. Vu 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, prendre des médicaments avec un effet sur l'os est considéré 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<sup>19</sup>. L'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 chance 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 à mieux définir la population qui pourrait bénéficier des interventions, mais ils faut rester prudent quand on généralise ces résultats.

## **2.2 Interventions**

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

Vitamine D: La vitamine D existe sous la forme de cholécalciférol (Vitamine D3) et d'ergocalciférol (vitamine D2). L'accent dans ce rapport est sur le cholécalciférol, 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 regroupés 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 de l'évidence disponible.<sup>19</sup>

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 a aussi quelques études qui se penchent sur des schémas posologiques fort 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 il y a eu un accent dans la littérature sur la vitamine D. Il y a 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.

*Calcium:* La supplémentation de calcium se fait dans les études surtout avec du carbonate de calcium en doses suffisantes (1000 à 1200 mg / jour). Cependant parfois le citrate de calcium est 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 120mg de calcium. Cette dose peut à peine être distinguée de l'apport alimentaire.

Beaucoup d'études montrent un souci d'adhésion au traitement. Ceci est souvent mis sur le fait que les patients prennent déjà beaucoup de pilules 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 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 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, chose reflétée dans de nombreuses guidelines.

*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.). Les injections intramusculaires peuvent être une option pour ce groupe. 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.

## 2.3 Résultats

La densité minérale osseuse est souvent rapportée, mais est au final un critère d'évaluation substitutif pour définir l'ostéoporose (ainsi que le risque de fracture). L'EMA déconseille l'emploi de la DMO comme seul marqueur d'évaluation pour l'ostéoporose et le risque de fracture.<sup>20</sup> Pour cette raison, les études où cela était 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 si le calcium oui ou non pourrait augmenter les risques cardiovasculaires. Il y a beaucoup de discussions sur cet aspect spécifique de la sécurité du calcium, mais nous souhaitons insister qu'il est critique de faire attention aux populations incluses. De nouveau, les populations sont hétérogènes et donc il est difficile de former une conclusion ferme quand on considère les résultats sur plusieurs études. Certains groupes semblent plus à risque que d'autres, mais plus d'études, avec des populations bien définies sont nécessaires.

Un autre aspect de la sécurité cardiovasculaire souvent discuté est l'effet hypotenseur des suppléments de calcium<sup>21, 22</sup>.

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<sup>23</sup>, parmi ceux-ci l'effet sur le cancer voire même la mortalité<sup>24</sup>. 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 pierres aux reins 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.

## 2.4 Méthodologie et qualité des études

Les études ont en général des risques de biais assez faibles. La randomisation, la mise en l'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 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. Surtout les petites études 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 au niveau de la réduction des fractures. Les études suivantes se basaient sur ces résultats planchaient sur des réductions de 10 à 20%, cependant le nombre d'événements (chutes ou fractures) était en général bien plus faible. Le nombre de patients étant calculé en fonction de ces trop grandes estimations, les études n'ont pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une réduction.

Un grand nombre d'études sont financées par des fonds ayant trait à la 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

## 2.5 Guidelines

Les guidelines ont souvent des approches différentes, parfois elles donnent de recommandations pour des apports journaliers recommandés, incluant aussi bien l'alimentation que les suppléments, parfois uniquement pour les suppléments. La population considérée dans les guidelines 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 guidelines et de leurs valeurs recommandées difficile.

Les guidelines mentionnent souvent qu'il n'y a pas assez d'évidence pour faire des recommandations. Plus d'études sur des populations spécifiques sont nécessaires. Par exemple, il manque de guidelines spécifiques pour les personnes de 80 ans ou plus, en faisant particulièrement attention aux aspects tel que la morbidité, l'autonomie ou la polypharmacie.

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 2000 IU / 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 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 si cela peut 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 trouvait utile de les mentionner.

## **2.6 Autres considérations**

Les niveaux de vitamine D sont influencés par l'exposition au soleil, qui est difficile à mesurer.

Il y a 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.



### 3 Guides de pratique

#### 3.1 Informations générales concernant les guides de pratique

##### 3.1.1 Guides de pratique sélectionnés

Les guides de pratique (GPC) sélectionnés et leurs abréviations utilisées dans ce rapport sont mentionnés ci-dessous dans le tableau 2.

<b>CBO 2011<sup>2</sup></b>	CBO richtlijn osteoporose en fractuurpreventie 2011
<b>ICSI 2013<sup>4</sup></b>	Institute for Clinical Systems Improvement: Diagnosis and treatment of osteoporosis 2013
<b>USPSTF Screening 2014<sup>6</sup></b>	Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement 2014
<b>USPSTF supplementation 2013<sup>5</sup></b>	U.S. Preventive Services Task Force Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults 2013
<b>NICE 2013<sup>25</sup></b>	NICE clinical guideline 161: Assessment and prevention of falls in older people. 2013

Tableau 2

En outre, des valeurs de référence des GPC suivants (voir Tableau 3) sont citées, du fait que les GPC ci-dessus s'y réfèrent :

<b>IOM 2011<sup>3</sup></b>	Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.
<b>HGR NL 2012<sup>1</sup></b>	Hoge Gezondheidsraad Nederland: Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D

Tableau 3

##### 3.1.2 Niveaux de preuve – Grades de recommandation

Les tableaux ci-dessous mentionnent les *Levels of evidence* (niveaux de-preuve) et les *Grades of recommendation* (grades de recommandation), définis pour chaque guide de pratique.

<b>CBO 2011 (GRADE)<sup>2</sup></b>		
<b>Grades of recommendation</b>	Not described.	
<b>Level of evidence</b>	High	Future research unlikely to change confidence in estimate of effect
	Moderate	Further research likely to have an important impact on confidence in estimate of effect and may change the estimate;
	Low	Further research very likely to have a significant impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate
	Very Low	The estimate of effect is very uncertain

Table 4

CBO 2011 (other method) <sup>2</sup>				
<b>Grades of recommendation</b>		Conclusion based on:		
	1	Evidence of level A1 or at least 2 independent studies of level A2 with consistent results		
	2	A study of level A2 or at least two independent studies of level B		
	3	A study of level B or C		
	4	Expert opinion		
<b>Level of evidence</b>		Intervention	Diagnostic	Harm, etiology, prognosis *
	A1	Systematic review of min. 2 independent studies of level A2		
	A2	Randomized, doubleblind controlled trial of good quality and sufficient size	Study compared to reference test (golden standard) with predefined cut-off value and independent assessment of the results of the test and the golden standard, considering a sufficient large series of consecutive patients who all had the index and reference test	Prospective cohortstudy of sufficient size and follow-up, with adequate control for confounding and satisfactory exclusion of selective follow up
	B	Controlled study, but not with all the items of A2. (This includes patient control studies and cohortstudies)	Study compared to a reference test, but not all the items of A2	Prospective cohortstudy, but not with all the items of A2 or retrospective study or patient control study
	C	Non –controlled study		
	D	Expert opinion		

Table 5 \*This classification is only applicable in situations where for ethic or other reasons controlled trials are not possible. If they are possible, the classification for interventions must be applied.

ICSI 2013 (GRADE) <sup>4</sup>			
Category	Quality definitions	Strong Recommendation	Weak Recommendation
<b>High Quality of evidence</b>	Future research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	The work group is confident that the desirable effects of adhering to this recommendation outweigh the undesirable effects. This is a strong recommendation for or against. This applies to most patients	The work group recognizes that the evidence, though of high quality, shows a balance between estimates of harms and benefits. The best action will depend on local circumstances, patient values or preferences.
<b>Moderate Quality of evidence</b>	Further research likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate;	The work group is confident that the benefits outweigh the risks but recognizes that the evidence has limitations. Further evidence may impact this recommendation	The work group recognizes that there is a balance between estimates of harms and benefits, based on moderate quality of evidence, or that there is uncertainty about the estimates of the harms and benefits of the proposed intervention that may be affected by new evidence. Alternative approaches will likely be better for some patients under some circumstances.

<b>Low Quality of evidence</b>	Further research very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change. The estimate or any estimate of effect is very uncertain	The work group feels that the evidence consistently indicates the benefit of this action outweighs the harms. This recommendation might change when higher quality evidence becomes available.	The work group recognizes that there is significant uncertainty about the best estimates of benefits and harms.
--------------------------------	--	--	---

Table 6

<b>USPSTF supplementation 2013<sup>5</sup> and USPTSF screening 2014<sup>6</sup></b>			
<b>Grades of recommendation</b>	<b>Grade</b>	<b>Definition</b>	<b>Suggestions for Practice</b>
	A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial	Off or provide this service
	B	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial	Off or provide this service
	C	The USPSTF recommends selectively offering or providing this service to individual patients based on professional judgment and patient preferences. There is at least moderate certainty that the net benefit is small.	Offer or provide this service for selected patients depending on individual circumstances.
	D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.	Discourage the use of this service.
	I	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.	Read the clinical considerations section of USPSTF recommendation statement. If the service is offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms.
<b>Levels of certainty</b>	High	The available evidence usually includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative primary care populations. These studies assess the effects of the preventive service on health outcomes. This conclusion is therefore unlikely to be strongly affected by the results of future studies.	
	Moderate	<p>The available evidence is sufficient to determine the effects of the preventive service on health outcomes, but confidence in the estimate is constrained by factors as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- the number, size, or quality of individual studies</li> <li>- inconsistency of findings across individual studies</li> <li>- Limited generalizability of findings to routine primary care practice</li> <li>- Lack of coherence in the chain of evidence</li> </ul> <p>As more information becomes available, the magnitude or direction of the observed effect could change, and this change may be large enough to alter the conclusion</p>	



	Low	<p>The available evidence is insufficient to assess the effects on health outcomes, because of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- the limited number or size of studies</li> <li>- Important flaws in study design or methods</li> <li>- inconsistency of findings across individual studies</li> <li>- Gaps in the chain of evidence</li> <li>- Findings not generalizable to routine primary care practice</li> <li>- Lack of information on important health outcomes.</li> </ul> <p>More information may allow estimation of effects on health outcomes.</p>
--	-----	---

Table 7

NICE 2013 (recommendation of vitamin D is amended from 2004) <sup>25</sup>		
Grades of recommendation	Not described.	
Level of evidence	I	Evidence from meta-analysis of randomised controlled trials or at least one randomised controlled trial
	II	Evidence from at least one controlled trial without randomisation or at least one other type of quasi-experimental study
	III	Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case-control studies
	IV	Evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

Table 8

### 3.1.3 Population – intervention – critères de jugement

Etant donné que les GPC concernent des populations différentes, ce qui influence l'interprétation de ceux-ci, nous précisons dans le tableau ci-dessous les populations concernées, les interventions et les critères de jugement évalués dans les différents GPC sélectionnés.

CBO 2011 <sup>2</sup>	
Populations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fracture patients</li> <li>- Osteoporosis patients</li> </ul>
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fracture prevention: diagnosis underlying osteoporosis, evaluation of fall risk, screening secondary causes of osteoporosis, medication-related advice or no-medication related advice</li> <li>- Use of "FRAX"</li> <li>- Fall risk and prevention</li> <li>- Vitamin D</li> <li>- Medication against osteoporosis</li> </ul>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fracture</li> <li>- Risk of falls</li> <li>- Adverse events</li> <li>- Quality of life</li> </ul>

Table 9

<b>ICSI 2013<sup>4</sup></b>	
Populations	- Adults at risk for osteoporosis or with suspected or confirmed osteoporosis
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Diagnosis/Risk Assessment/Evaluation/Screening</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Assessment for and discussion of risk factors for osteoporosis and low-impact fracture</li> <li>o Use of fracture risk assessment tool (FRAX® analysis)</li> <li>o Serial height measurements with a stadiometer</li> <li>o Assessment of posture for kyphosis</li> <li>o Lateral vertebral assessment with dual energy x-ray absorptiometry (DXA) or radiographs of the thoracic and lumbar spine as indicated</li> <li>o Measurement of bone mineral density (BMD) as indicated</li> <li>o Vertebral fracture assessment (VFA)</li> <li>o Laboratory evaluation of patients with osteoporosis to assess for secondary causes of osteoporosis</li> </ul> </li> <li>- <b>Prevention/Treatment</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Shared decision-making</li> <li>o Lifestyle counseling regarding measures to prevent fractures (exercise, smoking cessation, alcohol restriction, dietary counseling, weight, environmental modification to prevent falls, measures to reduce the impact of falls)</li> <li>o Vitamin D and calcium supplementation</li> <li>o Pharmacologic agents: Gonadal hormones, Bisphosphonates, Selective estrogen receptor modulator (SERM), Calcitonin, Parathyroid hormone 1-34, Denosumab</li> <li>o Follow-up BMD testing (with DXA)</li> </ul> </li> </ul>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fracture risk (absolute risk, relative risk, and incidence)</li> <li>- Predictive value of bone mineral density measurements</li> <li>- Bone density, bone loss, bone health, and fracture risk</li> <li>- Adverse effects</li> </ul>

Table 10

<b>USPSTF supplementation 2013<sup>5</sup></b>	
Populations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Noninstitutionalized or community-dwelling asymptomatic adults without a history of fractures.</li> <li>- This recommendation does not apply to the treatment of persons with osteoporosis or vitamin D deficiency.</li> </ul>
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vitamin D supplementation with or without calcium</li> <li>- The USPSTF did not consider questions relating to adequate daily intake of calcium and vitamin D, nor did it examine the effect of calcium supplementation alone.</li> </ul>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bone health outcomes</li> <li>- adverse effects</li> <li>- no other health outcomes were evaluated</li> </ul>

Table 11

<b>NICE 2013<sup>25</sup></b>	
Populations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- All people aged 65 or older are covered by all guideline recommendations. This is because people aged 65 and older have the highest risk of falling.</li> <li>- People aged 50 to 64 who are admitted to hospital and are judged by a clinician to be at higher risk of falling because of an underlying condition are also covered by the guideline recommendations about assessing and preventing falls in older people during a hospital stay.</li> </ul>

Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>- exercise, including balance training</li> <li>- multifactorial interventions – packages of care, for example, exercise, education and home modifications</li> <li>- vision assessment and correction of impaired vision</li> <li>- home hazard assessment and modification</li> <li>- patient and staff education</li> <li>- medication review</li> <li>- hip protectors</li> <li>- rehabilitation strategies.</li> </ul>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rate of falls (and proportion of people who fall)</li> <li>- Impact of falls and complications as a consequence of falls</li> <li>- Mortality</li> <li>- Patient satisfaction and experience of falls prevention, interventions and strategies</li> <li>- Quality of life (for example, fear, confidence and functioning)</li> <li>- Activities of daily living</li> <li>- Adherence to falls prevention strategies (by patients, healthcare professionals and other staff)</li> <li>- Resource use and cost (for example, length of stay)</li> </ul>

Table 12

USTPF screening 2014 <sup>6</sup>	
Populations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- communitydwelling, nonpregnant adults aged 18 years or older who are seen in primary care settings and are not known to have signs or symptoms of vitamin D deficiency or conditions for which vitamin D treatment is recommended.</li> </ul>
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> <li>- screening for and treatment of vitamin D deficiency, including the benefits and harms of screening and early treatment.</li> </ul>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- benefits and harms</li> </ul>

Table 13

### 3.1.4 Groupe de développement – groupe cible

Une description du groupe d'élaboration et du groupe cible des guides de pratique est donnée dans le rapport détaillé.

### 3.1.5 Score Agree II

Des informations au sujet du score Agree II sont données dans le chapitre 'Méthodologie'.

Le tableau ci-dessous résume les items du score dans le domaine 'Rigour of development' pour chaque recommandation, ainsi que le 'Domain score' pour chaque recommandation.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
CBO 2011 <sup>2</sup>	3	3	7	3	7	7	4	7	41	69%
ICSI 2013 <sup>4</sup>	3	1	5	2	7	7	4	7	36	57%
USPSTF Screening 2014 <sup>6</sup>	6	7	7	1	7	7	5	1	41	69%
USPSTF supplementation 2013 <sup>5</sup>	6	7	7	1	7	5	5	1	39	65%
NICE 2013 <sup>25</sup>	6	7	6	5	5	7	5	1	42	71%

Table 14 Score of the section "Rigour of development" of the Agree score as assessed by the literature group

### 3.1.6 Méthode de transcription des recommandations et notes.

Les recommandations formelles sont mentionnées en caractères gras. Les informations complémentaires provenant des textes ou tableaux sont en italique, pour montrer clairement la différence. Ces textes libres ne peuvent en aucun cas être considérés comme des recommandations. En effet, on ne retrouve ni 'Grade de recommandations' ni 'Niveau de preuves' pour ces informations complémentaires.

Les GPC ont inclus diverses populations, soit des sujets en bonne santé sans aucun facteur de risque jusqu'à des patients avec une ostéoporose avérée, en passant par des patients avec un risque de carence en vitamine D ou d'ostéoporose. Un aperçu de ces populations est donné dans le chapitre 'Informations générales au sujet des GPC'. Ces différences au point de vue population sont importantes lors de l'interprétation des GPC. Ensuite, nous distinguons les besoins quotidiens en vitamine D et en calcium ainsi que la dose de supplémentation en vitamine D.

Le groupe de recherche dans la littérature tente de formuler une conclusion synthétique pour chaque sujet, mais les différences précitées entre les GPC nuisent à leur comparaison. Dès lors, certains détails pertinents peuvent être perdus dans cette synthèse. Le groupe de recherche dans la littérature conseille donc de consulter le texte complet dans le rapport en anglais pour une interprétation exacte.

## 3.2 Résumé des guides de pratique

### 3.2.1 Screening, mesures, suivi

#### 3.2.1.1 CBO 2011<sup>2</sup>

**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)<sup>2</sup>**

**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.<sup>2</sup>**

#### 3.2.1.2 ICSI 2013<sup>4</sup>

**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.<sup>4</sup>**

#### 3.2.1.3 USPSTF Screening 2014<sup>6</sup>

**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. (I statement)<sup>6</sup>**



### 3.2.1.4 Synthèse

Les GPC 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<sup>2</sup>, ICSI 2013<sup>4</sup>)

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<sup>6</sup>)

## 3.2.2 Définition de la carence en vitamine D, des valeurs seuils et des valeurs cibles en vitamine D

### 3.2.2.1 Synthèse

Aucune recommandation n'est formulée pour les valeurs seuils et les valeurs cibles de la vitamine D.

Dans le texte, les GPC mentionnent comme taux optimaux de vitamine D :

- Chez l'adulte : au moins 30 nmoles/l (12 ng/ml) (HGR NL 2012)<sup>1</sup>
- Chez la femme de plus de 50 ans et chez l'homme de plus de 70 ans : au moins 50 nmoles/l (20 ng/ml) (HGR NL 2012)<sup>1</sup>
- L'ICSI manie des valeurs cibles plus élevées : 30 ng/ml (ICSI 2013)<sup>4</sup>

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<sup>6</sup>, IOM 2011<sup>7</sup>)

## 3.2.3 Vitamine D/calcium et ostéoporose/fractures

Le tableau synoptique donne un aperçu des besoins quotidiens en calcium et en vitamine D, ainsi que de la dose de supplémentation recommandée par groupe de population. Nous donnons d'abord un aperçu des recommandations formelles des GPC.

### 3.2.3.1 CBO 2011<sup>2</sup>

#### 3.2.3.1.1 Le calcium

**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)<sup>2</sup>**

**Il est souhaitable que des patients atteints d'ostéoporose prennent un supplément de 500 à 1000 mg de calcium par jour si les apports alimentaires de calcium sont inférieurs à 1000-1200 mg par jour. La dose de supplémentation de 1000 mg est surtout valable lorsque le patient ne consomme aucun produit laitier.<sup>2</sup>**

#### 3.2.3.1.2 La vitamine D

**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)<sup>2</sup>**

**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)<sup>2</sup>**

Il est souhaitable que des résidents de maisons de repos et de soins prennent un supplément de 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.<sup>2</sup>

### 3.2.3.2 ICSI 2013<sup>4</sup>

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)<sup>4</sup>

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)<sup>4</sup>

*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.<sup>4</sup>*

### 3.2.3.3 USPSTF supplementation 2013<sup>5</sup> en screening 2014<sup>6</sup>

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)<sup>5</sup>

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)<sup>5</sup>

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)<sup>5</sup>

### 3.2.3.4 Synthèse

#### 3.2.3.4.1 Calcium

Concernant l'apport journalier recommandé en calcium

<u>Population</u>	<u>Apport journalier recommandé selon la plupart des GPC</u>	<u>Alternative</u>
≤ 50 ans	1000 mg	
♂ 50 à 70 ans	1000 mg	1200 mg en cas de risque de perte osseuse (ICSI)
♀ > 50 ans, ♂ > 70 ans	1200 mg	

Table 15

Le rôle d'un régime équilibré, comportant des produits laitiers, en vue d'atteindre cet apport journalier est mentionné par les GPC. (ICSI 2013<sup>4</sup>, CBO 2011<sup>2</sup>).

### Concernant la prévention primaire de fractures

On retrouve deux approches dans les GPC .

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)<sup>4</sup>

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 > 1000 mg de calcium. Pour ce groupe, la supplémentation de ≤ 1000 mg de calcium n'est pas recommandée. (USPSTF supplementation 2013)<sup>5</sup>

### Concernant des patients atteints d'ostéoporose

Un supplément de calcium de 500 à 1000 mg par jour est conseillé si les apports alimentaires de calcium sont inférieurs à 1000 - 1200 mg par jour. (CBO 2011<sup>2</sup>, ICSI 2013<sup>4</sup>). En cas de traitement anti-ostéoporotique, un apport suffisant de calcium est nécessaire (CBO 2011<sup>2</sup>).

#### 3.2.3.4.2 La vitamine D

##### Concernant l'apport quotidien recommandé de vitamine D (en UI)

(total, par l'exposition au soleil, l'alimentation et les suppléments éventuels)

<u>Population</u>	<u>Apport quotidien recommandé de vitamine D (différent d'un GPC à l'autre) (en UI)</u>
≤ 50 ans	400 UI (HGR NL 2012 <sup>1</sup> ), 600 UI (IOM 2011 <sup>3</sup> , ICSI 2013 <sup>4</sup> , USPSTF supplementation 2013 <sup>5</sup> ), 800 UI (ICSI 2013 <sup>4</sup> en cas de risque de perte osseuse)
50-70 ans	400 UI (HGR NL 2012 <sup>1</sup> ), 600 UI (IOM 2011 <sup>3</sup> , ICSI 2013 <sup>4</sup> , USPSTF supplementation 2013 <sup>5</sup> ), 800 à 1000 UI (ICSI 2013 <sup>4</sup> en cas de risque de perte osseuse)
>70 j	800 UI (IOM 2011 <sup>3</sup> , HGR NL 2012 <sup>1</sup> , ICSI 2013 <sup>4</sup> , USPSTF supplementation 2013 <sup>5</sup> ) 800 à 1000 UI (ICSI 2013 <sup>4</sup> en cas de risque de perte osseuse)

Table 16

Si cette quantité recommandée n'est pas atteinte par l'exposition au soleil ou par l'alimentation, les directives ne sont pas toujours claires 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 ci-dessous.

Population	HGR NL 2012 <sup>1</sup> , CBO 2011 <sup>2</sup>	USPSTF supplementation 2013 <sup>5</sup>
♀ < 50 ans, pré-ménopausée ♂ < 70 ans	400 UI en cas d'exposition solaire minimale	Preuves insuffisantes
♀ 50-70 ans post-ménopausée Non institutionnalisée	400 UI	Preuves insuffisantes si > 400 UI ≤ 400 UI n'est pas recommandé
> 70 ans, non institutionnalisée	800 UI	Preuves insuffisantes si > 400 UI ≤ 400 UI n'est pas recommandé
Institutionnalisée	800 UI	Population non incluse
Patients atteints d'ostéoporose	800 UI	Population non incluse

Table 17

### 3.2.4 Prévention des chutes chez la personne âgée

#### 3.2.4.1 CBO 2011<sup>2</sup>

Des suppléments de vitamine D à haute dose (700 à 1000 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) <sup>2</sup>

Ce groupe de travail 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). Ce groupe de travail 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. <sup>2</sup>

#### 3.2.4.2 ICSI 2013<sup>4</sup>

*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.*<sup>4</sup>

#### 3.2.4.3 USPSTF Supplementation 2013<sup>5</sup>

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. <sup>5</sup>

#### 3.2.4.4 NICE 2013<sup>25</sup>

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)<sup>25</sup>

#### **3.2.4.5 Synthèse**

Les opinions des GPC 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<sup>25</sup>, ICSI 2013<sup>4</sup>)

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<sup>2</sup>, USPSTF supplementation 2013<sup>5</sup>)

### **3.2.5 Sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium**

#### **3.2.5.1 Synthèse**

Les GPC 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<sup>13</sup>, qui suggère une association entre les suppléments de calcium et le risque cardiaque. Ils mentionnent toutefois que ce lien demeure incertain.

### **3.2.6 Suivi de la vitamine D et du calcium par le pharmacien**

*Aucune information à ce sujet n'a été retrouvée dans les directives sélectionnées.*

## 4 Conclusions des tableaux de preuves

### 4.1 Calcium et vitamin DD en prévention des fractures

#### 4.1.1 Calcium versus placebo ou versus absence de traitement

Les preuves apportées dans ce chapitre concernant l'ensemble des fractures proviennent de la méta-analyse de Tang et coll., 2007<sup>10</sup>. Les preuves concernant les fractures de hanche proviennent de la méta-analyse de Bischoff-Ferrari et coll., 2007<sup>26</sup>. Cette dernière méta-analyse reprend des preuves issues d'études de cohorte comme issues de RCTs mais nous n'avons pris en compte que les preuves issues de RCTs. Aucune analyse en sous-groupes prévention primaire ou secondaire n'était disponible.

Une recherche complémentaire de nouvelles études publiées après la date de recherche dans les méta-analyses sélectionnées a été effectuée. Une étude supplémentaire a été trouvée (Radford, 2014)<sup>27</sup>. Cette publication concerne le suivi d'une RCT mentionnée dans la méta-analyse de Bischoff-Ferrari<sup>26</sup> (Reid, 2006)<sup>28</sup>.

Note : les résultats mentionnés en italique dans les tables ci-dessous proviennent d'études complémentaires non reprises dans les méta-analyses.

<b>Calcium versus Placebo</b>			
Bibliography: meta-analysis TANG 2007 <sup>10</sup> , BISCHOFF-FERRARI 2006 <sup>26</sup> , Radford 2014 <sup>27</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Fractures, all</b> <i>Mixed primary and secondary prevention</i> (From Tang et al + Radford 2014)	6517 + 1408 (9+1)	RR=0.90 (0.80 – 1.00) NS  <i>(RR = 0.86 (0.68 – 1.10)) NS</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>  Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1, diverse patient population Imprecision: OK
<b>Fractures, non-vertebral</b> <i>Mixed primary and secondary prevention</i> (From Bischoff-Ferrari 2007)	6740 (7)	RR = 0.92 (0.81 – 1.05) <i>NS</i>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b>  Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1, diverse patient population Imprecision: OK
<b>Fractures, hip</b> <i>Mixed primary and secondary prevention</i> (From Bischoff-Ferrari et al 2007 + Radford 2014)	6504 + 1408 (5 + 1)	RR= 1.64 (1.02-2.64) <i>NS</i>  <i>(RR = 1.09 (0.64 – 1.84)) NS</i>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b>  Study quality: OK Consistency: -1, Reid 2006's RR and CI are substantially higher Directness: -1, diverse patient population Imprecision: OK

Dans la méta-analyse de Tang et coll.<sup>10</sup>, des suppléments calciques ont été comparés à un placebo ou à une absence de traitement, en évaluant la prévention des fractures ou de la perte de DMO. Les critères d'inclusion et d'exclusion des populations de patients sont variables selon les études. Une large majorité de patients est de sexe féminin et l'observance est problématique. Certaines petites études sont de qualité inférieure. Leurs conclusions sont cependant concordantes avec celles d'autres études plus larges.

Un traitement uniquement par calcium, versus placebo ou absence de traitement ne réduit pas significativement le risque de fractures.

Grade: MODERATE quality of evidence

La méta-analyse de Bischoff-Ferrari et coll.<sup>26</sup> évalue l'efficacité de suppléments calciques seuls sur la prévention des fractures de hanche versus placebo. Les résultats montrent une absence d'effet pour les fractures non vertébrales mais une augmentation du risque de fracture de hanche. Il y a moins d'études incluses que dans la méta-analyse de Tang et coll.<sup>10</sup>, mais elles sont en général plus larges, plus récentes et de plus longue durée.

Un traitement par calcium seul, versus placebo ou versus absence de traitement ne réduit pas significativement le risque de fractures non vertébrales.

Grade: MODERATE quality of evidence

Un traitement par calcium seul, versus placebo, n'augmente pas significativement le risque de fracture de hanche.

Grade: LOW quality of evidence

#### 4.1.2 Vitamine D versus placebo ou absence de traitement

Les tableaux de preuve (evidence tables) pour ce chapitre proviennent d'une méta-analyse d'un groupe Cochrane (Avenell, 2014)<sup>9</sup> 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.

Nous présentons 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>Vitamin D versus placebo</b>			
Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 <sup>9</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Fractures, hip</b> <i>Mixed primary and secondary prevention</i>	27,693 (15 studies)	RR= 1.12 [0.98 – 1.29] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in study population characteristics and different interventions. Only one point removed because sensitivity analyses by the Cochrane group removing some of the bigger vitamin D2 trials did not impact results Imprecision: OK
<b>Fractures, hip</b> <i>secondary prevention</i>	2820 (3 studies)	RR= 1.08 [0.72 - 1.62 ] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in study populations and interventions. Imprecision: OK
<b>Fractures, all</b> <i>Mixed primary and secondary prevention</i>	28,271 (15 studies)	RR = 1.03 [0.96 – 1.11] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in study population characteristics and different interventions. Only one point removed because sensitivity analyses by the Cochrane group removing some of the bigger vitamin D2 interventions did not impact results. Imprecision: OK
<b>Fractures, all</b> <i>Secondary prevention</i>	2820 (3 studies)	RR = 1.01 [0.84 – 1.21] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in study populations and interventions. Imprecision: OK



La méta-analyse Cochrane d'Avenell et coll. 2014<sup>9</sup> inclut de nombreuses études comparant différentes formes de vitamine D versus placebo : de la vitamine D<sub>3</sub> mais aussi de la vitamine D<sub>2</sub> 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

### 4.1.3 Vitamine D versus calcium

Nous présentons dans ce chapitre les résultats d'interventions avec de la vitamine D<sub>3</sub> seule versus calcium, ainsi que des analyses en sous-groupes pour la prévention primaire et/ou secondaire. Même si les résultats ne sont pas significatifs pour le sous-groupe, nous avons estimé que ceux-ci pouvaient influencer les recommandations.

Les données sont extraites de la méta-analyse Cochrane d'Avenell et coll. 2014<sup>9</sup>. Une recherche complémentaire de nouvelles RCTs publiées après la date de recherche dans la méta-analyse a été effectuée. Elle n'a pas identifié d'étude supplémentaire.

<b>Vitamin D versus calcium</b>			
Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 <sup>9</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Fractures, hip secondary prevention</b>	2718 (2 studies)	RR = 0.90 [ 0.61 – 1.32] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: NA, Avenell 2004 is a study embedded within RECORD 2005 and number of patients from Avenell (130) much lower than number from RECORD (over 5000 patients) Directness: OK Imprecision: OK
<b>Fractures, non-vertebral mixed primary and secondary prevention</b>	3021 (4 studies)	RR = 1.10 [ 0.91 – 1.33] NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 Imprecision: OK
<b>Fractures, non-vertebral secondary prevention</b>	2718 (2 studies)	RR = 1.09 [ 0.90 – 1.32] NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK
<b>Vertebral fractures</b>	2976 (3 studies)	RR = 2.21 [ 1.08 – 4.53] NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: OK Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: -1 (sparse data, low number of events)
<b>Vertebral fractures, Secondary prevention</b>	2718 (2 studies)	RR = 1.30 [ 0.29 – 5.80] NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1

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

#### 4.1.4 Vitamine D plus calcium versus placebo ou absence de traitement

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

Nous présentons aussi certaines analyses de sous-groupes même si les résultats ne sont pas toujours significatifs, parce que nous pensons que ceci peut influencer les recommandations. C'est le cas pour les analyses des sous-groupes des patients institutionnalisés ou vivant dans la communauté, 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.<sup>9</sup>. 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. Nous avons cependant trouvé le protocole d'une nouvelle étude, en cours, dont les résultats ont attendu (Lopez-Torres et coll. 2011<sup>29</sup>).

<b>Vitamin D plus calcium versus placebo</b>			
Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 <sup>9</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Fractures, hip mixed primary and secondary prevention</b>	49,853 ( 9 )	RR = 0.84 (0.74 – 0.96) SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -2, differences in populations, interventions, plus large number of patients from WHI trial, with 50% under hormone replacement therapy and 20% under alendronate (excluded from other studies) Imprecision: OK
<b>Fractures, hip secondary prevention</b>	6134 ( 4 )	RR= 1.02 (0.71 – 1.47) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in populations and interventions Imprecision: OK
<b>Fractures, hip institutionalized</b>	3835 ( 2 )	RR = 0.75 (0.62 – 0.92) SS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1, unclear risks of bias, regrouping of study arms Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Fractures, hip Community-dwelling</b>	46,400 ( 7 )	RR = 0.91 (0.77 – 1.09) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -2, differences in populations, interventions, plus large number of patients from WHI trial, with 50% under hormone replacement therapy Imprecision: OK
<b>Non-vertebral fractures mixed primary and secondary prevention</b>	10,380 ( 8 )	RR = 0.86 (0.78 – 0.96) SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1, 3/8 unblinded, risk of bias unclear Consistency: OK Directness: -1 for differences in populations and interventions Imprecision: OK

<b>Non-vertebral fractures, secondary prevention</b>	2820 ( 3 )	RR = 0.93 (0.77 – 1.13) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in populations and interventions Imprecision: OK
<b>Vertebral fractures mixed primary and secondary prevention</b>	42,185 ( 4 )	RR = 0.89 (0.74 – 1.09) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -2, differences in populations, interventions, plus large number of patients from WHI trial, with 50% under hormone replacement therapy Imprecision: OK
<b>Vertebral fractures, Secondary prevention</b>	2708 ( 2 )	RR = 0.34 (0.04 – 3.20) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: NA, Avenell 2004 is a trial embedded within RECORD 2005 Directness: OK Imprecision: -1, large CI
<b>Fractures, all mixed primary and secondary prevention</b>	49,976 ( 10 )	RR = 0.95 (0.90 – 0.99) SS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -2, differences in populations, interventions, plus large number of patients from WHI trial, with 50% under hormone replacement therapy Imprecision: OK
<b>Fractures, all secondary prevention</b>	6134 ( 4 )	RR = 0.93 (0.79 – 1.10) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in populations and interventions Imprecision: OK
<b>Fractures, all institutionalised</b>	3853 ( 2 )	RR = 0.85 (0.74 – 0.98) SS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1, unclear risks of bias, regrouping of study arms Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
<b>Fractures, all community-dwelling</b>	46,123 ( 8 )	RR = 0.96 (0.91 – 1.01) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -2, differences populations, interventions, plus large number of patients from WHI trial, with 50% under hormone replacement therapy Imprecision: OK

La méta-analyse Cochrane d'Avenell et coll. 2014<sup>9</sup> 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).

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 vivant dans la communauté.

Grade: LOW quality of evidence

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

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 vertébrale chez des patients avec 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 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 vivant dans la communauté.

Grade: LOW quality of evidence

#### 4.1.5 Vitamine D plus calcium versus calcium

Nous présentons dans ce chapitre les résultats des interventions associant vitamine D<sub>3</sub> et calcium versus calcium seul.

Nous présentons également les analyses de certains sous-groupes même si les résultats ne sont pas significatifs pour les sous-groupes parce que nous estimons que ceci peut influencer les recommandations. Les données sont extraites de la méta-analyse Cochrane d'Avenell et coll.<sup>9</sup>

Une recherche complémentaire de nouvelles études publiées après la date de recherche dans la méta-analyse précitée a été effectuée. Aucune étude nouvelle n'a été trouvée.

<b>Vitamin D plus calcium versus calcium</b>			
Bibliography: meta-analysis AVENELL 2014 <sup>9</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Fractures, hip</b> <i>mixed primary and secondary prevention</i>	7411 ( 7 )	RR = 0.84 (0.63 – 1.13) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for diversity of populations and interventions Imprecision: OK
<b>Fractures, hip</b> <i>secondary prevention</i>	2681 ( 2 )	RR = 0.96 (0.65 – 1.41) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: OK
<b>Non-vertebral fractures</b> <i>mixed primary and secondary prevention</i>	3336 ( 6 )	RR = 0.96 (0.79 – 1.16) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1, for diversity of populations and interventions Imprecision: OK
<b>Non-vertebral fractures</b> <i>secondary prevention</i>	2681 ( 2 )	RR = 1.00 (0.82 – 1.22) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
<b>Vertebral fractures</b> <i>Secondary prevention only</i>	2681 ( 2 )	RR = 0.14 (0.01 – 2.77) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: -1, large CI
<b>Fractures, all</b> <i>mixed primary and secondary prevention</i>	8812 ( 11 )	RR = 0.87 (0.74 – 1.02) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for diverse population and interventions Imprecision: OK
<b>Fractures, all</b> <i>secondary prevention</i>	2681 ( 2 )	RR = 0.98 (0.80 – 1.20) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: OK Consistency: OK Directness: -1 for differences in populations and interventions Imprecision: OK

La méta-analyse Cochrane d'Avenell et coll. 2014<sup>9</sup> 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



## 4.2 Calcium et vitamine D en prévention des chutes

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)<sup>11</sup> concerne la prévention des chutes chez des personnes vivant au domicile tandis que la synthèse de Cameron et coll. (2012)<sup>12</sup> 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.

### 4.2.1 Vitamine D<sub>3</sub> versus placebo

#### 4.2.1.1 Vitamine D versus placebo chez des patients au domicile

La synthèse Cochrane de Gillespie et coll (2012)<sup>11</sup> ne mentionne aucune étude comparant la vitamine D<sub>3</sub> (cholécalférol) à dose habituelle et un placebo chez des patients vivant dans la communauté.

Un certain nombre d'études avec différents schémas posologiques sont reprises dans la section 4.2.4.

Par souci d'exhaustivité, le groupe de recherche a comparé les études reprises dans une autre méta-analyse (Murad 2011<sup>30</sup>) mais n'a trouvé qu'une seule autre publication par Graafmans et coll. 1996<sup>31</sup>. 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.

#### 4.2.1.2 Vitamine D versus placebo chez des patients institutionnalisés

Cameron et coll. (2012)<sup>12</sup> 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)<sup>32</sup> a inclus 48 patients (en majorité des femmes), une autre incluant 3717 patients (Law et coll. 2006)<sup>33</sup>. 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)<sup>33</sup> trouve un risque relatif de fréquence de chute proche de 1 et que dans l'étude de Broe et coll. (2007)<sup>32</sup> il y a une grande dispersion des résultats. Les résultats de ces deux études sont sommés avec les autres résultats dans la section 4.2.5.

### 4.2.2 Vitamine D<sub>3</sub> plus Calcium versus placebo

Les données sont extraites des synthèses Cochrane de Gillespie et coll. (2012)<sup>11</sup> et Cameron et coll. (2012)<sup>12</sup>. 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 et coll. 2011<sup>29</sup>)

#### 4.2.2.1 Vitamine D<sub>3</sub> plus calcium versus placebo chez des patients au domicile

<b>Vitamin D<sub>3</sub> and Ca versus placebo</b>			
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 <sup>11</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Rate of falling</b>	6586 (3)  Follow-up of 2 to 3 years	RR = <b>0.96 (0.89-1.04)</b> NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW EVIDENCE</b> Two of three studies R, one DB and C, one open design: +3 Randomization unclear in two of three studies: -1 Consistency: all studies gave the same outcomes: no change in rating Directness: doses of VitD <sub>3</sub> comparable, dose of Ca different: -1 Imprecision: no change in rating
<b>Number of fallers</b>	6586 (3)  Follow-up of 2 to 3 years	RR = <b>0.98 (0.92-1.03)</b> NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW EVIDENCE</b> Two of three studies R, one DB and C, one open design: +3 Randomization unclear in two of three studies: -1 Consistency: all studies gave the same outcomes: no change in rating Directness: doses of VitD <sub>3</sub> comparable, dose of Ca different: -1 Imprecision: no change in rating

Table 18

La méta-analyse Cochrane de Gillespie publiée en 2012<sup>11</sup> 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 status 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

#### 4.2.2.2 Vitamine D<sub>3</sub> plus calcium versus placebo chez des patients institutionnalisés

<b>Vitamin D3 and Ca versus placebo</b>			
Bibliography: meta-analysis CAMERON et al. 2012 <sup>12</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Rate of falling</b>	No studies		
<b>Number of fallers</b>	583 (1) Follow-up of 2 years	RR = 1.03 (0.90-1.18) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW EVIDENCE</b> RCT: + 4 Allocation concealment and randomization unclear: -1 Consistency: NA, only one study: -1 Directness: not applicable Imprecision: no change in rating

Table 19

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

## 4.2.3 Vitamine D<sub>3</sub> plus Calcium versus Calcium

### 4.2.3.1 Vitamine D<sub>3</sub> plus calcium versus calcium chez des patients au domicile

Vitamin D3 and Ca versus calcium			
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 <sup>11</sup>			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of falling	137 (1) Follow-up 1 year	RR = 0.54 (0.30-0.98) <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW EVIDENCE</b> Two RCT's: +4 Randomization unclear in one of two studies: -1 Consistency: outcomes are converging, although combination of two studies is necessary for number of fallers: no change in rating Directness: treatment regimen comparable: no change in rating Imprecision: relatively low number of patients: -1
Number of fallers	379 (2) Follow-up 1 year to 20 months	RR = <b>0.70 (0.53-0.92)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW EVIDENCE</b> Two RCT's: +4 Randomization unclear in one of two studies: -1 Consistency: outcomes are converging, although combination of two studies is necessary for number of fallers: no change in rating Directness: treatment regimen comparable: no change in rating Imprecision: relatively low number of patients: -1

Table 20

## Conclusion

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 vivant dans la communauté.

Grade : LOW level of evidence

Un traitement associant vitamine D et calcium versus calcium seul diminue significativement le nombre de chuteurs chez des sujets vivant dans la communauté.

Grade : LOW level of evidence.

#### 4.2.3.2 Vitamine D<sub>3</sub> plus calcium versus calcium chez des patients institutionnalisés

<b>Vitamin D3 and Ca versus calcium</b>			
Bibliography: meta-analysis CAMERON et al. 2012 <sup>12</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Rate of falling</b>	n = 747 (2)  Follow-up 12 weeks to 2 years	RR = <b>0.71 (0.56-0.90)</b> <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW EVIDENCE</b> Two RCT's: +4 Randomization not always clear: -1 Consistency: cholecalciferol and ergocalciferol studies combined; different results with regard of the rate of falls, by combining results if two studies positive outcome in favour of the combination VitD3 + Ca: -1 Directness: treatment regimen comparable: no change in rating Imprecision: no change in the rating
<b>Number of fallers</b>	n = 747 (2)  Follow-up 12 weeks to 2 years	RR = <b>0.85 (0.69-1.05)</b> <b>NS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW EVIDENCE</b> Two RCT's: +4 Randomization not always clear: -1 Consistency: cholecalciferol and ergocalciferol studies combined; different results with regard of the rate of falls, by combining results if two studies positive outcome in favour of the combination VitD3 + Ca: -1 Directness: treatment regimen comparable: no change in rating Imprecision: no change in the rating

Table 21

La méta-analyse Cochrane de Cameron publiée en 2012<sup>12</sup> 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 réduit 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

#### 4.2.4 Différents schémas posologiques de vitamine D

Dans la méta-analyse Cochrane de Gillespie et coll. (2012)<sup>11</sup>, plusieurs études comparent différents schémas posologiques de vitamine D. Une étude évalue la différence entre deux dosages (Bischoff et coll 2010)<sup>34</sup>, 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<sup>35</sup> et Sanders 2010<sup>36</sup>), une autre une administration tous les 4 mois (Trivedi 2003<sup>37</sup>).

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.

##### 4.2.4.1 Schémas posologiques non habituels de vitamine D<sub>3</sub> chez des sujets vivant dans la communauté

###### 4.2.4.1.1 Dose de vitamine D<sub>3</sub> inhabituelle versus placebo chez des patients au domicile

<b>Vitamin D3 versus Placebo in non-habitual dosing schedule</b>			
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 <sup>11</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Rate of falling</b>	2501 (2) 6 months to 5 years follow-up	RR = <b>1.14 (1.03-1.27)</b> <b>Statistically significant</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> All studies are RCT: +4 No concern about study quality: no change in rating The results of both studies differ. The largest study prevails in the outcome: -1 Directness: all studies used high intermittent doses of VitD3: no change in rating Imprecision: no change in rating
<b>Number of fallers</b>	4416 (3) 6 months to 5 years follow-up	RR = <b>1.08 (0.93-1.26)</b> NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> All studies are RCT: +4 No concern about study quality: no change in rating The results of both studies differ. The largest study prevails in the outcome: -1 Directness: all studies used high intermittent doses of VitD3: no change in rating Imprecision: no change in rating

Table 22

La méta-analyse Cochrane de Gillespie publiée en 2012<sup>11</sup> 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 vivant dans la communauté.

Grade : MODERATE quality of evidence

Versus placebo, la vitamine D administrée suivant un schéma d'une dose d'au moins 100.000 UI tous les 4 mois ne diminue pas significativement le nombre de chuteurs dans une population vivant dans la communauté.

Grade : MODERATE quality of evidence

4.2.4.1.2 Comparaison de différentes doses de vitamine D ajoutées à une supplémentation calcique chez des patients vivant dans la communauté

<b>Different vitamin D doses (2000 IU vs 800 IU)</b>			
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 <sup>11</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Rate of falling</b>	n = 173 (1)  Follow-up of 12 months	RR = not given  Reduction of rate of falling :28%; (95% CI, -4% to 68%) <b>NS</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW EVIDENCE</b> Only one RCT: +4 Quality: no change in rating Consistency: only one study: -1 Directness: only one study with different dose regimens: -1 Imprecision: relatively low number of patients: -1
<b>Number of fallers</b>	n = 173 (1)  Follow-up of 12 months	RR = not given	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW EVIDENCE</b> Only one RCT: +4 Quality: no change in rating Consistency: only one study: -1 Directness: only one study with different dose regimens: -1 Imprecision: relatively low number of patients: -1

Table 23

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 2000 UI de vitamine D3 versus une dose de 800 UI ne réduit pas significativement le risque de chute.

GRADE : VERY LOW level of evidence



#### ***4.2.4.2 Schémas posologiques inhabituels de vitamine D chez des patients institutionnalisés***

La méta-analyse de Cameron<sup>12</sup> ne mentionne aucun résultat concernant cette intervention spécifique dans cette population précise. Notre recherche n'a pas trouvé d'autre étude.

## 4.2.5 Vitamine D et calcium versus placebo, calcium ou autres traitements

### 4.2.5.1 Vitamine D et calcium versus placebo, calcium or autre traitement chez des patients vivant dans la communauté

Voici les résultats sommés de toutes les études précédemment mentionnées et qui concernent les patients vivant dans la communauté. Les données sont extraites des forest-plots figurant dans la méta-analyse Cochrane de Gillespie et coll. (2012)<sup>11</sup>

<b>Vitamin D and Ca versus placebo, calcium or other treatments</b>			
Bibliography: meta-analysis GILLESPIE et al. 2012 <sup>11</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Rate of falling</b>	N = 9324 (7)  Follow-up of 6 months to 5 years	RR = 1.00 (0.90-1.11)  <b>NS</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW EVIDENCE</b> Not all trials were randomized, controlled and double blind: +3 Quality: no change in rating Consistency: only one study lead to positive results, all other studies were consistent: no change in rating Directness: important differences in intervention: cole- and ergocalciferol, different doses, different therapeutic regimens and one study using injections: -1 Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1
<b>Number of fallers</b>	n = 26747 (13)  Follow-up of 6 months to 5 years	RR = 0.96 (0.89-1.03)  <b>NS</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW EVIDENCE</b> Not all trials were randomized, controlled and double blind: +3 Quality: no change in rating Consistency: only one study lead to positive results, all other studies were consistent: no change in rating Directness: important differences in intervention: different doses, different therapeutic regimens and one study using injections: -1 Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1

Table 24

#### 4.2.5.2 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)<sup>12</sup> 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 <sup>12</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Rate of falling</b>	n = 4603 (5)  12 weeks to 2 years or until discharge from hospital	RR = 0.63 (0.46-0.86)  <b>SS</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW EVIDENCE</b> All trials were randomized, controlled and double blind: +4 Quality: no change in rating Consistency: only one study lead to negative results; all other studies gave a positive outcome in the intervention group; although pooling of the vitamin D2 with a positive outcome led to negative results: -1 Directness: important differences in intervention: cole- and ergocalciferol, different doses, different therapeutic regimens and one study using a multivitamin complex: -1 Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1
<b>Number of fallers</b>	N = 5186 (6)  12 weeks to 2 years or until discharge from hospital	RR = 0.99 (0.90-1.08)  <b>NS</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW EVIDENCE</b> All trials were randomized, controlled and double blind: +4 Quality: no change in rating Consistency: no positive outcomes in the intervention group: no change in rating Directness: important differences in intervention: cole- and ergocalciferol, different doses, different therapeutic regimens and one study using a multivitamin complex: -1 Imprecision: important differences in the number of patients between the studies: -1

Table 25

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 dans la communauté.  
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 dans la communauté.  
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

#### **4.2.6 Eléments apportés par d'autres méta-analyses renseignées par le comité de lecture**

##### **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<sup>38</sup> 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 et al. 2015)<sup>38</sup>. 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.

##### **Différences dans les méta-analyses**

Les deux synthèses de la Cochrane 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 vivant dans la communauté, 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 et al. 2011)<sup>30</sup>. 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 et al. 2009<sup>39</sup>), 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 (Institute of Medicine 2011)<sup>7</sup>.

Bolland et coll. (2014)<sup>40</sup> 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.<sup>40</sup>

- 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 consistant. 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 (voir Arden et coll. (2006)<sup>41</sup>)

Bolland et coll. (2014<sup>40</sup>) 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.

### 4.3 Calcium et risque cardiovasculaire

Notre 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.

Nous avons pris deux méta-analyses comme documents sources. Une première de Bolland et coll. (2010)<sup>13</sup> 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. (2014)<sup>14</sup> qui concluait qu'il n'y avait pas de risque cardiovasculaire accru.

L'article de Bolland et coll.<sup>13</sup> 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<sup>42</sup>.

Les critiques principales sur l'article de Bolland et coll.<sup>13</sup> sont les suivantes :

Critique	Réponse du groupe d'auteurs
Les événements cardiovasculaires n'étaient pas un paramètres 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 de MI mais pas pour les autres marqueurs.
L'augmentation du risque d'IM n'est pas accompagné 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'autre 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 1800 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.

Table 26

Une remarque importante à faire est que l'article par Lewis et coll. (2014)<sup>14</sup> 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. (2014)<sup>14</sup> considère aussi d'autres marqueurs que celui de Bolland et coll. (2010)<sup>13</sup>.

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 <sup>13</sup> and Lewis 2014 <sup>14</sup>			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Myocardial infarction (Bolland)</b>	10,210 (6)	RR = 1.27 (1.01-1.59)  <b>SS</b>	⊕⊕⊖⊖LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -1, mixed interventions (with vit D or not), one study 50% on HRT (Lappe 2007), one study men only (Reid 2008) Directness: OK Imprecision: OK
<b>Myocardial infarction (Lewis)</b>	51,111 (7)	RR = 1.08 (0.93 – 1.25)  <b>NS</b>	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -2, Jackson 2006 (WHI) accounts for a large number of patients (36,282), with around 50% on HRT or bisphosphonates. Is also a comparison of Ca+vit D vs other treatment and thus eclipses Ca vs placebo comparison due to its size Directness: OK Imprecision: OK
<b>Stroke (Bolland)</b>	10,584 (7)	RR = 1.12 (0.97 – 1.30)  <b>NS</b>	⊕⊕⊖⊖LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -1, mixed interventions (with vit D or not), one study 50% on HRT (Lappe 2007), one study all patients on alendronate (Bonnick 2007) Directness: OK Imprecision: OK
<b>MI, stroke or sudden death (Bolland)</b>	10,345 (7)	RR = 1.12 (0.97 – 1.30)  <b>NS</b>	⊕⊕⊖⊖LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -1, mixed interventions (with vit D or not), one study 50% on HRT (Lappe 2007), one study men only (Reid 2008) Directness: OK Imprecision: OK



<b>All cause mortality / deaths</b> <b>(Bolland)</b>	10,210 (6)	RR = 1.07 (0.95 – 1.19)  <b>NS</b>	⊕⊕⊕⊕LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -1, mixed interventions (with vit D or not), one study 50% on HRT (Lappe 2007), one study men only (Reid 2008) Directness: OK Imprecision: OK
<b>All-cause mortality / deaths</b> <b>(Lewis)</b>	62,383 (17)	RR = 0.96 (0.91 – 1.02)  <b>NS</b>	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -2, Jackson 2006 (WHI) accounts for a large number of patients (36,282), with around 50% on HRT or bisphosphonates. Is also a comparison of Ca+vit D vs other treatment and thus eclipses Ca vs placebo comparison due to its size Directness: OK Imprecision: OK
<b>CHD</b> <b>(Lewis)</b>	48,460 (5)	RR = 1.02 (0.96 – 1.09)  <b>NS</b>	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1, post-hoc analysis Consistency: -2, Jackson 2006 (WHI) accounts for a large number of patients (36,282), with around 50% on HRT or bisphosphonates. Is also a comparison of Ca+vit D vs other treatment and thus eclipses Ca vs placebo comparison due to its size Directness: OK Imprecision: OK

Table 66: résumé et conclusions pour la sécurité CV des suppléments calciques

Nous avons 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 MA comprennent des études qui incluent des patients sous traitement hormonal de substitution. L'effet protectif cardiovasculaire de l'œstrogène est momentanément sous examen<sup>43, 44</sup>. La présence de patients sous HRS est certainement important pour la MA de Lewis et coll.<sup>14</sup> 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 l'évidence présentée pour les intervention de calcium et vitamine D. Cependant certaines des études employées par Bolland et coll.<sup>13</sup> sont hautement similaires en termes d'âge, de genre et de caractéristiques de la population. Le groupe de littérature pense qu'un réanalyse sans les études divergentes (avec des patients sous HRS, patients uniquement masculins) pourrait apporter des informations supplémentaires sur une population bien précise.

Aussi, il est dommage qu'il n'y ai pas d'analyse chez Lewis et coll.<sup>14</sup> 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 clair si le traitement avec du 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 traitement avec du 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.

Quality of evidence: *LOW*

Le traitement avec du 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'infarctus du myocarde, d'AVC ou décès soudain.

Quality of evidence: *LOW*

Le traitement avec du 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 décès.

Quality of evidence: *VERY LOW to LOW*

Le traitement avec du 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*

## 5 Annexe: stratégie de recherche

### Recherche dans le Cochrane library

Vitamin D, calcium

### Recherche dans Pubmed

```
(((((vitamin D[MeSH Terms] OR cholecalciferol[Title/Abstract] OR "vit D"[Title/Abstract] OR "vit D3"[Title/Abstract] OR "vitamin D"[Title/Abstract] OR "vitamin D3"[Title/Abstract] OR cholecalciferol [Title/Abstract]) AND ("Osteoporosis"[Mesh] OR "Fractures, Bone"[Mesh] OR osteoporo*[Title/Abstract] OR bone*[Title/Abstract] OR skelet*[Title/Abstract] OR osteopath*[Title/Abstract] OR osteomalac*[Title/Abstract] OR fracture*[Title/Abstract]) AND ("2012/10/01"[Date - Publication] : "2014/11/30"[Date - Publication])) OR ((vitamin D[MeSH Terms] OR cholecalciferol[Title/Abstract] OR "vit D"[Title/Abstract] OR "vit D3"[Title/Abstract] OR "vitamin D"[Title/Abstract] OR "vitamin D3"[Title/Abstract] OR colecalciferol[Title/Abstract]) AND ("Accidental Falls"[Mesh] OR falls[Title/Abstract] OR "fall risk"[Title/Abstract] OR fall[Title/Abstract] OR falling[Title/Abstract] OR fallen*[Title/Abstract] OR slip*[Title/Abstract]) AND ("aged, 80 and over"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms] OR old[Title/Abstract] OR older*[Title/Abstract] OR senior*[Title/Abstract] OR elder* OR geriatric*[Title/Abstract]) AND ("2012/02/01"[Date - Publication] : "2014/11/30"[Date - Publication])) OR ((vitamin D[MeSH Terms] OR cholecalciferol[Title/Abstract] OR "vit D"[Title/Abstract] OR "vit D3" [Title/Abstract] OR "vitamin D"[Title/Abstract] OR "vitamin D3"[Title/Abstract] OR colecalciferol[Title/Abstract]) AND ("Mortality"[Mesh] OR mortality[Title/Abstract] OR "fatal outcome"[Title/Abstract] OR death [Title/Abstract] OR survival[Title/Abstract]) AND ("2012/01/01"[Date - Publication] : "2014/11/30"[Date - Publication])) OR ((calcium[MeSH Terms] OR calcium compounds[MeSH Terms] OR (calcium*[Title/Abstract] NOT (calcium channel[Title/Abstract] OR calcium antagonists [Title/Abstract]))) AND ("Osteoporosis"[Mesh] OR "Fractures, Bone"[Mesh] OR osteoporo*[Title/Abstract] OR bone*[Title/Abstract] OR skelet*[Title/Abstract] OR osteopath*[Title/Abstract] OR osteomalac*[Title/Abstract] OR fracture* [Title/Abstract]) AND ("2006/12/01" [Date - Publication] : "2014/11/30"[Date - Publication])) OR ((calcium[MeSH Terms] OR calcium compounds [MeSH Terms] OR (calcium*[Title/Abstract] NOT (calcium channel[Title/Abstract] OR calcium antagonists [Title/Abstract]))) AND (cardiovascular [tiab] OR MI [tiab] OR myocardial infarct* [tiab] OR stroke [tiab] OR sudden death [tiab] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "Stroke"[Mesh] OR "Death, Sudden"[Mesh] OR "Mortality" [Mesh] OR mortality[Title/Abstract] OR "fatal outcome"[Title/Abstract] OR death[Title/Abstract] OR survival [Title/Abstract]) AND ("2013/04/24"[Date - Publication] : "2014/11/30"[Date - Publication]))) AND (randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial OR placebo[tiab] OR systematic[sb] OR medline[TIAB])) NOT ((animals [MeSH Terms] NOT human[MeSH Terms]) OR pregnant woman[MeSH Terms] OR "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh])) NOT ("Tooth Calcification"[Mesh] OR "Tooth Components"[Mesh] OR "Tooth"[Mesh] OR Tooth [Title] OR "Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Renal Dialysis"[Mesh])
```

## 6 References

1. Health Council of the Netherlands. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. 2012.
2. CBO. Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie. derde herziening. 2011.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011.
8. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Cmaj* 2010;182:E839-42, Dec 14. DOI: 10.1503/cmaj.090449.
9. 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.
10. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66, Aug 25. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61342-7.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2004;328:1490, Jun 19. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
16. GRADE working group. Available from: [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org).
17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2008;336:924-6, Apr 26. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
18. Belgisch Centrum voor Farmaceutische 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>.
19. Baeyens H DP. Vitamine D-substitutie bij ouderen in woon- en zorgcentra : mission impossible of haalbare uitdaging ? . *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2011;67:1-7.

20. Committee for Medicinal Products for Human use (CPMP). 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\\_2007](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003405_2007). 2007.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. National Institute For Health and Care Excellence. Assessment and prevention of falls in older people. Clinical guidance CG 161. 2013.
26. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1780-90, Dec.
27. Radford LT, Bolland MJ, Mason B, et al. The Auckland calcium study: 5-year post-trial follow-up. *Osteoporos Int* 2014;25:297-304, Jan. DOI: 10.1007/s00198-013-2526-z.
28. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-85, Sep. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.038.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.







Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,  
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI